

冷冻消融联合索拉菲尼治疗转移性肾癌的初步临床研究

张立进¹ 张士伟¹ 郭宏骞¹

【摘要】 目的:初步研究冷冻消融(氩氦刀)联合口服索拉菲尼治疗转移性肾癌的临床效果。**方法:**回顾性分析我院 2010 年 10 月~2012 年 3 月收治的 9 例肾癌伴远处转移患者的临床资料:男 7 例,女 2 例,年龄 43~71 岁,平均 58 岁。9 例肾癌伴肺部转移患者中,双侧多发肺转移伴右侧肱骨转移 1 例,左侧肺转移 5 例,右肺转移 3 例。所有患者均先行根治性肾切除术,2 周后再于局部麻醉下行转移灶冷冻治疗,然后口服索拉菲尼进行治疗。**结果:**9 例患者手术均获得成功。肺部转移病灶完全损毁 7 例,术后 4 例出现少量咳血,对症处理后缓解;1 例术后 1 周出现大量胸腔积液,予以放置闭氏引流后积液消失,右肱骨转移灶冷冻术后患肢未见明显异常,2 周后恢复正常功能。患者术后口服索拉菲尼,药物耐受性及肿瘤控制均取得较满意效果。9 例患者随访 6~21 个月,平均 15 个月。1 例肾癌伴下腔静脉癌栓,左肺转移患者术后 13 个月死于肿瘤转移,2 例肺部多发转移患者分别于术后 12、16 个月死于肿瘤进展,其余患者均存活。**结论:**转移性肾癌愈后差,冷冻治疗转移灶后联合索拉菲尼进行治疗可提高患者的生存时间。但由于病例数较少,仍需积累更多相关例数,进一步随诊观察。

【关键词】 转移性肾癌;冷冻消融;索拉菲尼

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2015.05.010

【中图分类号】 R737.11 **【文献标识码】** A

Initial clinical study of cryoablation combined with sorafenib in the treatment for metastatic renal cell carcinoma

ZHANG Lijin ZHANG Shiwei GUO Hongqian

(Department of Urology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: GUO Hongqian, E-mail: dr.guohongqian@gmail.com

Abstract Objective: To preliminarily observe the clinical effect of cryosurgery (argon-helium knife) combined with sorafenib on the patients with metastatic renal cell carcinoma. **Method:** From October 2010 to March 2012, nine patients including seven males and two females were treated for renal cell carcinoma. The average patients' age was 58 (range, 43-71) years old. Of them, one case was found bilateral multiple pulmonary metastasis combined with right side of humerus metastasis, five cases were diagnosed as left lung cancer metastasized from renal cell carcinoma, and right lung cancer metastasized from renal cell carcinoma was found in other three cases. All patients were treated with sorafenib after radical nephrectomy combined with cryoablation for bone and lung metastases under the local anesthesia. **Result:** Cryoablation was technically successful in all nine patients. The metastatic lesions of pulmonary in seven cases was completely damaged. Four patients had postoperative symptoms of hemoptysis, and the symptoms disappeared after the symptomatic treatment. One case experienced massive pleural effusion at the first week after cryosurgery, and the symptom vanished after the closed chest drainage. The patient with bone metastases returned to normal function after cryoablation in the right humerus for two weeks. All patients were sensitive to sorafenib and showed good clinical effects. All patients were followed up for 6-21 (mean, 15) months. One case of renal cancer accompanied by inferior vena cava tumor thrombus migrating to the left lung and two patients with lung multiple tumor metastasis died 13, 12 and 16 months postoperatively respectively. The rest patients still survived. **Conclusion:** The prognosis of metastatic renal cell carcinoma is poor. Cryotherapy combined with the treatment of sorafenib for metastatic renal cell carcinoma can increase the survival of patients with advanced cancer. However, more relevant cases are needed to have a further observation.

Key words metastatic renal cell carcinoma; cryoablation; sorafenib

肾细胞癌是一种来源于肾脏的肾小管或集合管上皮细胞,每年有将近 27 万的新发肾癌病例,男

女发病率约为 1.6 : 1。在世界范围内,肾癌已累计造成超过 11 万人死亡^[1]。早期肾癌首表现为局部病变,但绝大多数最终进展为转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, MRCC)。转移

¹ 南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科(南京,210008)
通信作者:郭宏骞,E-mail:dr.guohongqian@gmail.com

性肾细胞癌预后较差,中位生存期只有6~12个月,5年生存率低于10%^[2]。而起源于上世纪90年代的氩氦刀冷冻消融治疗术已在肝癌、肺癌、肾癌等诸多肿瘤治疗领域取得满意的治疗效果,但综合目前的临床资料分析,其仍需与其它治疗方法结合才能取得较好的远期疗效^[3]。自2010年10月~2012年3月,我们采用冷冻消融的方法治疗肺部及骨的肾癌转移灶,然后口服索拉菲尼抗肿瘤治疗,取得了比较理想的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组转移性肾癌患者9例,男7例,女2例,年龄43~71岁,平均58岁。右侧肾癌4例,1例伴下腔静脉癌栓,左侧肾癌5例。肾肿瘤最小直径3.3 cm×5.6 cm×6.1 cm,最大直径6.2 cm×8.4 cm×10.1 cm。术后病理检查均为肾透明细胞癌,Furhman分级3/4~4/4级。肾癌伴孤立肺转移灶4例,肺部多发转移灶5例,其中1例肺部多发转移灶伴右侧肱骨转移。肺部转移灶大小1.8~3.7 cm,平均2.5 cm。肺部及肱骨转移灶均为病理检查证实为肾细胞癌来源。

1.2 治疗方法

9例肾癌患者均先行根治性肾癌切除术,1例右肾癌伴腔静脉癌栓同时行癌栓取出术。患者术后2周后于CT引导下选择周边无重要血管、直径>1.5 cm的较大转移灶行局麻下冷冻消融治疗,1例右侧肱骨转移灶于臂丛麻醉下行冷冻治疗后予以患肢石膏固定,观察有无局部炎症反应及患肢功能恢复情况。转移灶的局部冷冻治疗后2周开始口服索拉菲尼400 mg,每天2次。术后定期复查CT,通过对比术前、术后CT扫描图像中肿瘤所在区域的密度变化来判断治疗效果,一般认为冷冻前后同一部位冷冻值下降30 HU以上,即可认为瘤细胞已灭活^[4]。

所有患者术前均常规行CT扫描以确定肿瘤的具体位置和大小,并制定相应的治疗计划。根据CT检查结果选取不同型号的氩氦刀(以色列Cryo-HITTM低温冷冻手术系统),制定穿刺定位所需的角度、深度等参数。对于肺部多发转移病灶,我们选择相对较大转移灶行冷冻治疗,冷冻范围至少达肿瘤边缘1 cm左右。

根据肿瘤的具体位置,患者采取平卧位或者俯卧位。常规消毒铺巾后,用利多卡因于肺部穿刺定位点行局部麻醉,右侧肱骨转移灶行患肢臂丛麻醉。将所取型号的氩氦刀穿刺针依照术前CT所定穿刺参数,刺入肿瘤位点,穿刺过程中应注意避开肿瘤周围大血管、神经等重要器官。术中重复CT扫描,以确认穿刺针达消融靶点部位。将氩氦刀沿穿刺针插入肿瘤体内并固定。开启氩氦刀冷

冻消融系统,根据肿瘤治疗靶点大小及具体位置,冷冻持续时间10~15 min,氦气复温5 min。重复冷冻2~3个循环。术毕再次行CT扫描,进一步了解冷冻效果,冰球覆盖肿瘤超过80%则认为手术成功。术后第一天密切监测患者生命体征,给予患者常规消炎、止血等治疗,观察有无发热、咯血、胸痛等并发症。

2 结果

9例患者行根治性肾癌切除手术顺利,术后恢复良好。肺部转移灶的冷冻治疗过程中,4例患者出现咳血症状,但对症处理后症状消失,1例患者术后2周出现患侧大量胸腔积液,予以胸腔闭式引流后好转。右肱骨转移灶冷冻治疗后予以石膏固定,术后患者患肢未感明显疼痛,术后1周内局部可见轻度炎症反应,1周后缓解。2周后去除患肢石膏后,患肢活动尚可,无明显功能活动受限。

患者术后平均随访15(6~21)个月,术后第1、3和6个月复查CT,转移灶冷冻区域呈坏死、低信号、逐渐消散等演变过程。9例患者随访过程中,1例左肺转移合并下腔静脉癌栓的肾癌患者术后13个月死于晚期肿瘤转移,2例肺部多发转移患者分别于术后12、16个月死于肿瘤进展,其余患者均存活(表1)。

3 讨论

肾癌的转移部位以肺部、四肢管状骨为常见^[5],以往对转移灶的治疗多以手术切除为主,但肺部手术创伤较大且并发症较多,对于肺部转移灶手术切除后的远期治疗效果也并不十分理想。相比而言,氩氦刀可以在B超或CT引导,对于3~10 cm的实体肿瘤行根治性靶向消融,并且具有创伤小、恢复快的治疗特点^[6]。本组9例患者行冷冻治疗后,除一例并发大量胸腔积液,症状较重外,余8例患者中只有4例术后出现少量咯血症状,余均无明显特殊不适。氩氦刀治疗的显著特点是在冷冻过程中对癌组织细胞摧毁的彻底性^[4],但在实际临床治疗过程中,由于术者操作手法及经验差异等方面的原因,氩氦刀对于冷冻靶区周边正常组织的损伤也成为了不可避免的问题。且氩氦刀作为一种局部创伤性治疗方式,其术后局部及全身并发症:如咯血、发热、胸痛、呼吸困难等症状仍然对患者的治疗及远期生活质量产生影响^[7]。

索拉菲尼作为一种口服的多靶点抗癌药物,自问世以来已在多个肿瘤治疗领域取得显著疗效。在一项大规模Ⅲ期临床试验研究中发现,索拉菲尼可明显延长经系统抗癌治疗失败的晚期肾癌患者无进展生存期,且明显改善病人的生活质量^[8]。尽管如此,索拉菲尼在治疗肿瘤过程中仍然会带来相关的不良反应,尤其以全身反应如手足综合征、疲乏、疼痛、胃肠道反应及皮肤毒性反应的发生率最

表 1 9 例患者治疗结果

病例	性别	年龄 /岁	原发肾癌部位 及大小/cm	肺部及其他 部位转移	转移灶 大小/cm	术后 并发症	术后 CT 复查肿瘤大小/cm			随访时间 及结果
							1 个月	3 个月	6 个月	
1	男	52	右肾 4.6×5.4×8.3	双肺多发/ 右侧肋骨 转移	1.0~3.1	右侧 胸腔积液	0.9~1.7	0.7~1.3	0.6~1.0	18 月,存活
2	女	43	左肾 4.4×5.1×7.6	左肺单发 /—	2.4	咯血	1.6	1.2	0.9	21 月,存活
3	男	48	左肾 4.0×5.7×7.5	右肺单发 /—	3.2	无明显不适	1.9	1.3	1.0	16 月,存活
4	男	63	右肾 6.2×8.4×10.1	左肺多发/ 下腔静脉 癌栓	1.4~2.9	咯血	1.2~2.5	1.0~1.8	0.6~1.4	13 月,死亡
5	男	59	左肾 5.4×7.2×8.7	左肺多发 /—	1.7~3.3	咯血	1.5~3.0	1.3~2.3	1.1~1.8	17 月,存活
6	女	55	左肾 5.7×7.4×9.8	左肺多发 /—	1.6~3.1	无明显不适	1.5~2.6	1.2~1.8	1.0~1.5	16 月,死亡
7	男	71	右肾 3.8×5.9×7.0	右肺单发 /—	2.7	无明显不适	1.6	1.1	0.9	14 月,存活
8	男	64	左肾 3.3×5.6×6.1	左肺单发 /—	2.2	咯血	1.4	1.1	0.7	6 月,存活
9	男	68	右肾 5.8×7.3×9.3	右肺多发 /—	1.7~3.5	无明显不适	1.4~2.4	1.3~1.7	1.1~1.5	12 月,死亡

高^[9]。因此,大量患者在服用药物过程中由于药物不良反应过重而需要减药或者停药,从而降低患者的依从性,影响治疗的连续性。

基于目前的临床研究证据表明,虽然索拉菲尼治疗治疗晚期肾癌有效,但单药口服治疗的疗效仍然有限,且服药时间越长,药物的耐药性及副作用越明显^[10]。要提高晚期肾癌患者的远期生存率,联合其他综合治疗方式成为必然。同其他局部物理治疗所面临的问题一样,氩氦刀局部冷冻治疗后对残余病灶及全身其他部位潜在癌细胞的治疗必须配合相应的全身治疗方法^[11]。而针对氩氦刀联合索拉菲尼或其他靶向治疗药物治疗晚期转移性肾癌的研究,目前国际及国内依旧很少。霓虹等^[12]报道的索拉菲尼联合冷冻在晚期肝癌患者的治疗结果显示,患者在治疗过程中可呈现出较好的治疗效果及药物耐受性,且可明显延长晚期肝癌患者的生存时间,其中位生存时间可达 11.3 个月。Gu 等^[13]在冷冻联合吉非替尼治疗治疗晚期非小细胞肺癌的研究中发现,相比单纯服用吉非替尼治疗而言,冷冻联合药物治疗更能显著延长患者的无进展生存期及 1 年期生存率。虽然此项研究中相关病例数较少,只有 36 例,但初步研究结果提示这种联合治疗模式值得我们进一步深入研究。

我们首次报道了氩氦刀治疗晚期肾癌肺部及骨转移灶,后联合索拉菲尼治疗的病例。虽然病例数只有 9 例,但截至 2013 年 9 月,除 3 例肺部多发转移患者死于肿瘤晚期进展外,其余患者均存活。

其平均生存时间可达 15 个月,较晚期肾癌中位生存期明显延长,且明显优于文献报道的单独服药或者冷冻治疗效果^[2,6]。在对 9 例患者的术后随访过程中,我们发现氩氦刀联合索拉菲尼治疗孤立转移灶可明显提高肿瘤的坏死范围,其治疗效果可等同于肿瘤切除术。Mala 等^[14]研究发现,冷冻可使靶区癌组织细胞通透性增加,残余的肿瘤细胞对化疗敏感性增高,且化疗时,肿瘤局部高浓度的化疗药物更易进入肿瘤细胞内。而对于多发转移灶,虽然冷冻治疗仅有减瘤效果,但对较大转移灶行冷冻治疗后,由于机体肿瘤负荷减小,余较小转移灶在术后服药过程中可呈现出较好的肿瘤生长控制,明显延长患者生存期。但由于氩氦刀治疗的局部副作用,我们不提倡盲目扩大冷冻治疗范围。从术后随访结果来看,多发转移灶同时行多靶点冷冻治疗对患者肺脏损伤过大,我们建议在患者身体状况允许的情况下,对多发转移灶点行分次冷冻治疗。但相比以往传统观念而言,肺部多发转移灶时已失去手术治疗的可行性,氩氦刀局部冷冻消融仍不失为一种优势性选择。

目前转移性肾癌的研究已取得了很大进展,尤其在分子靶向药物出现后,更为我们的治疗提供了一个新的治疗视点。然而转移性肾癌的发病机制复杂,索拉菲尼单靶点阻断癌细胞生长的信号,往往并不能取得十分满意的治疗效果。而对于无法接受手术切除的晚期肾癌,冷冻消融联合分子靶向治疗成为一种新的治疗选择。但此种联合治疗模

式的远期治疗效果,仍需要大量及深入的临床试验加以研究。

[参考文献]

- 1 Ferlay J, Shin H R, Bray F, et al. Estimates of world-wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893—2917.
- 2 Motzer R J, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2013, 14(6): 552—562.
- 3 张积仁, 胡逸民主编. 中国肿瘤靶向治疗技术进展[M]. 香港: Pioneer Bioscience Publishing Co, 2003: 56.
- 4 王洪武. CT引导下经皮穿刺氩氦刀靶向治疗肺癌[J]. *中国肿瘤*, 2002, 11: 462—464.
- 5 Kim D Y, Karam J A, Wood C G. Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy[J]. *World J Urol*, 2014, 32(3): 631—42.
- 6 Baust J G, Gage A A, Clarke D, et al. Cryosurgery—a putative approach to molecular-based optimization[J]. *Cryobiology*, 2004, 48(2): 190—204.
- 7 Maiwand O, Glynn-Jones R, Chambers J, et al. Direct cryosurgery for inoperable metastatic disease of the lung[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(2): 718—721.
- 8 Eisen T, Bukowski R M, Staehler M, et al. Randomized phase III trial of Sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival[J]. *Proc ASCO*, 2006, 43: Abstr 4524.
- 9 Brose M S, Frenette C T, Keefe S M, et al. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(Suppl 2): S1—S16.
- 10 Di Fiore F, Rigal O, Ménager C, et al. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(12): 1811—1813.
- 11 聂舟山, 冯华松, 张新红. 氩氦刀联合靶向药物治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. *中国肿瘤*, 2011, 20: 68—70.
- 12 Ni H, Yang M, Guo Z, et al. Sorafenib combined with cryoablation to treat unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(3): 188—193.
- 13 Gu X Y, Jiang Z, Fang W. Cryoablation combined with molecular target therapy improves the curative effect in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(5): 1736—1743.
- 14 Mala T, Filch L, Aurdal L, et al. Hepatic vascular inflow occlusion enhances tissue destruction during cryoablation of porcine liver[J]. *J Surg Res*, 2003, 115(2): 265—271.

(收稿日期:2014-11-14)