

肾透明细胞癌根治术后胰腺等多处器官转移 1 例

王彦文¹ 宋光桦¹ 李志鹏¹ 叶春伟¹ 和术臣¹ 李卓衡¹

[关键词] 肾透明细胞癌;胰腺转移;晚期肾癌治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.09.021

[中图分类号] R737.11 [文献标识码] D

患者,男,53岁,2016年6月7日因“腹痛伴纳差、乏力2个月,发现头顶部无痛性包块2周”入院。查体:双侧巩膜及皮肤黄染明显,头顶部可见一范围约5 cm×4 cm×3 cm大小肿块,质地稍硬,无触压痛,活动度欠佳,界限不清,表面尚光滑。既往史:2009年7月因“右肾癌”行开放“右肾癌根治性切除术”,术前各项检查未见转移,术后病检示“肾透明细胞癌,输尿管断端阴性”。2014年11月4日因“反复头痛14天”入院,头颅MRI平扫+增强:左侧小脑半球皮层下占位,转移瘤可能。胸部CT平扫:右肺上叶尖端见分叶型结节影,原发性肺癌可能,双肺多发散在类圆形结节灶稍高密度灶,考虑转移灶。2014年11月14日全麻行“左侧小脑占位病变、枕部皮下包块切除术”,术中见病变位于小脑半球外侧,呈灰黄色,病变边界清楚,血供丰富,质韧,内有陈旧性血液流出,全部切除病变,枕部皮下包块,见包块呈灰黄色,边界基本清楚,质韧,血供一般,行剥离后全部切除病变,术后病检:透明细胞癌,考虑肾透明细胞癌转移。术后口服索拉非尼持续14个月。2015年2月17日胸腹CT平扫+增强:①双肺多发结节(较2014年11月4日CT)有所减少;②纵隔淋巴结肿大。2016年2月2日胸腹CT平扫+增强:①双肺多发结节(较前有所进展),转移灶可能;②胰腺头部占位,考虑索拉非尼耐药,后改为阿昔替尼口服治疗。2016年5月12日胸腹CT平扫:①双肺多发结节;②左肾低密度灶,考虑囊肿,左肾稍高密度结节;③胰腺头部占位病变。ALT 170 U/L,AST 103 U/L,ALP 694 U/L,GGT 168 U/L,TBIL 63.9 μmol/L,DBIL 53.5 μmol/L;CA19-9 70.85 KU/L,Ferritin 426.42 ng/ml,CA125 47.87 KU/L,CA15-3 51.03 KU/L。头颅平扫+体层成像:顶骨不规则骨质破坏,见软组织肿块影,考虑转移灶;头颅MR平扫+增强:右侧顶部近中线颅骨板障处病变,考虑转移。胸腹CT平扫+增强:①双肺多发结节,纵隔淋巴结增大,考虑转移;②胰腺头部占位病变(图1);③左肾低密度灶,考虑囊肿,左肾稍高密度

结节,转移灶可能(图2);④骨盆多发骨盆破坏,考虑转移灶(图3)。入院后仅予对症治疗,2个月后死亡。



图1 胰腺 CT 平扫+增强:胰头转移灶

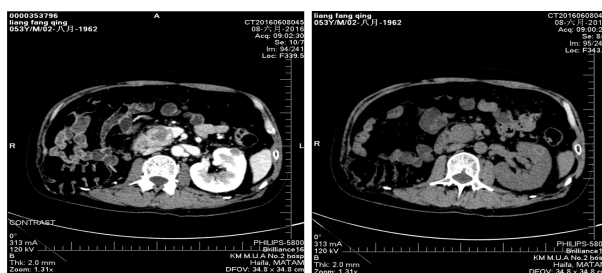


图2 肾脏 CT 平扫+增强:左肾转移灶

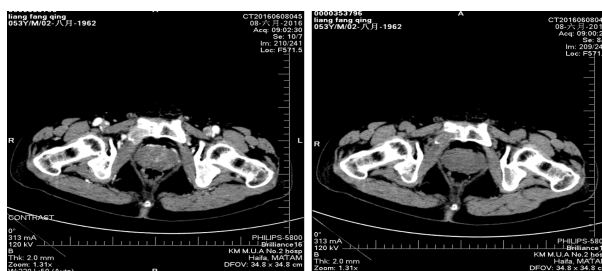


图3 骨盆 CT 平扫+增强:骨盆转移灶

讨论 肾透明细胞癌(renal clear cell carcinoma, RCCC)是肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)中最常见的病理类型且最容易发生转移。有报道认为25%~30%的患者在初诊为RCC时已有转移,其中95%为多处转移^[1,2],局灶性RCC根治性切除术后20%~30%出现复发或转移^[3],转移性肾细胞癌(mRCC)的5年生存率多低于10%^[4]。据文献报道,RCCC几乎可以转移到全身

¹昆明医科大学第二附属医院泌尿二病区(昆明,650101)
通信作者:李志鹏,Email:lp661021@163.com

所有器官,最早、最常见转移部位为肺,其次为肝脏、骨、胰腺等。胰腺转移癌仅占胰腺恶性肿瘤的2%~5%^[5],其中RCCC胰腺转移比较罕见,仅占转移癌的1.3%^[6]。目前RCCC转移至胰腺具体转移途径不明确,大多认为以血行或淋巴转移为主,直接侵犯转移少见^[7]。本例患者胰腺周围组织未见肿瘤浸润征象,不考虑直接浸润转移胰腺。胰腺转移癌愈后不佳。

胰腺转移癌临床表现不典型,早期不易察觉,胰腺癌早期诊断较困难^[8]。故超声内镜穿刺活检为RCCC胰腺转移癌诊断的金标准,但胰腺位置较深,此为有创操作,胰腺较脆、血管丰富,易引起出血和胰漏,且需结合患者身体耐受等因素,目前临床少用。结合本病例,患者已发生全身器官多处转移,一般情况差,未行胰腺病灶活检。因此,肾癌胰腺转移目前主要通过CT、血管造影等影像学手段明确诊断。RCCC胰腺转移癌CT平扫大多呈低密度病灶,与周围界限清晰,病灶位于胰头时可引起胰管、胆管轻度扩张,胆红素、肝脏转氨酶升高,但无胰腺体尾部萎缩,CT增强可见病灶均匀强化或边缘强化,后逐渐消退,呈速升速降型^[9]等特点。本例胰腺病灶位于胰头,最长径约为4 cm,CT平扫呈低密度,肿瘤较大,因中心液化坏死,CT增强以环状强化为主,与上述CT表现相符。

早期局限性肾癌、局部进展性肾癌的主要治疗手段为手术切除,是唯一可能治愈肾癌的方法,术后5年生存率可达80%以上^[10],较少发生远处器官转移;但也有报道认为有20%~30%患者术后出现复发或转移^[3]。对于转移性肾癌,目前普遍认为,手术切除原发病灶及转移灶虽不能根治,但可减少肿瘤负荷,减弱肿瘤对机体产生的免疫抑制作用,抗肿瘤能力增强,甚至有切除原发肿瘤后转移灶消失的报道^[11],同时可以提高术后药物疗效。在2014版NCCN指南中,减瘤手术后联合细胞因子或分子靶向治疗对身体状况良好的转移性肾癌(mRCC)患者得到推荐。然而,也有人认为,减瘤手术可加速肿瘤进展,且手术并发症和死亡率较高,需谨慎选择。综合相关文献及2014版CUA指南^[12],我们认为对mRCC患者是否行减瘤手术,不可一概而论,需根据患者临床表现程度、体能状态、肿瘤病理分型、转移部位及负荷、危险因素评分、药物治疗反应、患者一般情况、预期寿命等综合评估。本例患者出现左侧小脑、枕部皮下转移及双肺多发转移,左侧小脑及枕部皮下转移灶局限,患者一般情况可,行手术完整切除左侧小脑及枕部皮下病灶,可起到减瘤及控制症状目的。因双肺转移灶多发且散在,病灶均较小,未行手术切除,后期全身多器官、多处转移,转移病灶分散,肿瘤负荷大,

患者临床表现重,体能状态及一般情况差,且对索拉菲尼产生耐药等因素,遂未行减瘤手术,而是改用二线分子靶向药物序贯治疗。

肾癌细胞有多重耐药基因,可表达多种耐药蛋白,故肾癌对放化疗效果较差,治疗有效率<20%^[13]。肾癌为免疫源性肿瘤,最初出现的以IFN- α 、IL-2为代表的细胞因子治疗可增强机体免疫力,且费用较低,在靶向药物面世之前,是晚期肾癌主要的辅助治疗手段。然而,细胞因子对于转移性肾癌的总疗效有限,不良反应明显^[14],临床应用受到限制。随着分子机制研究进展,针对血管内皮生长因子受体(VEGFR)为主要靶点的多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和直接与VEGF结合阻断与VEGFR结合的贝伐单抗,通过抑制血管、淋巴管生长产生抑制肿瘤生长作用,且分子靶向药物特异性强,不良反应小,极大地提高了mRCC的治疗效果,对于晚期转移性肾癌患者,分子靶向治疗是目前主要治疗措施^[15]。然而,分子靶向治疗患者获益个体差异较大,虽然有研究发现可以通过检测CRP、IL-6、pAkt等^[16]或不同的肾癌预后模型来预测治疗效果和判断预后,但通常大多数的晚期肾细胞癌患者在治疗5~10个月之间开始出现耐药^[17]。本例在服用索拉菲尼15个月后开始出现耐药,同时分子靶向药物的不良反应发生率较高,如何处理、控制靶向药物的严重不良反应,延长药物使用时间让患者治疗获益非常重要。在晚期肾癌患者中,分子靶向药物治疗效果明显,近年来不断有将分子靶向治疗药物应用于新辅助治疗的报道^[18],且具有较好的效果,但目前关于肾癌新辅助治疗研究尚少,需更多大规模、高质量的研究来确定其地位。近年来出现的细胞免疫治疗及免疫检查点抑制剂治疗已成为目前肿瘤治疗的焦点,然而其临床疗效及安全性有待临床不断观察及验证。

晚期肾癌胰腺转移少见,转移时间通常较长,且预后差,早期明确诊断困难,结合患者病史,CT平扫+增强等仍是目前诊断肾癌胰腺转移主要手段,必要时行超声内镜穿刺活检。对于全身多发转移或不能耐受手术的mRCC患者,选择合适的患者行减瘤手术,并联合分子靶向药物等治疗可以延长患者生存期、改善生活质量。对于由于药物治疗无反应、产生耐药、有严重不良反应等原因无法继续治疗的患者,怎样合理序贯或联合治疗将成为下一步研究重点。目前,免疫疫苗制剂疗法、细胞毒性的血管阻断剂(VDAs)、抗体药螯合(ADCs)、组蛋白去乙酰酶抑制剂(HDAC)等新药在不断研究当中,随着分子机制、免疫机制的研究深入,相信不久的将来,一种更有效、患者耐受更好、价格更便宜的药物将造福于晚期肾癌患者。

[参考文献]

- 1 Motzer R J, Agarwal N, Beard C, et al. Kidney cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(4): 502—535.
- 2 Flanigan R C, Yonover P M. The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma[J]. Semin Urol Oncol, 2001, 19(2): 98—102.
- 3 Lee-Ying R, Lester R, Heng D. Current management and future perspectives of metastatic renal cell carcinoma[J]. Int J Urol, 2014, 21(9): 847—855.
- 4 赵菊平, 何竑超, 王浩飞, 等. 舒尼替尼治疗转移性肾癌的预后因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(1): 7—11.
- 5 Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(4): 1161—1168.
- 6 Sellner F, Tykalsky N, DE Santis M, et al. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery [J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(1): 75—85.
- 7 Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: The state of the art[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(43): 4747—4756.
- 8 Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2011, 378(9791): 607—620.
- 9 Palmowski M, Hacke N, Satzl S, et al. Metastasis to the pancreas: characterization by morphology and contrast enhancement features on CT and MRI[J]. Pancreatology, 2008, 8(2): 199—203.
- 10 Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2014, 25 Suppl 3: iii49—56.
- 11 Campbell S C, Flanigan R C, Clark J I. Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma[J]. Curr Treat Option Oncol, 2003, 4(5): 363—372.
- 12 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1—19.
- 13 Demirovi A, Cesarec S, Spaji B, et al. Can renal oncocytoma be distinguished from chromophobe renal cell carcinoma by the presence of fibrous capsule[J]. Virchows Arch, 2010, 456(1): 85—89.
- 14 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册(2014 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 16.
- 15 Reeves D J, Liu C Y. Treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(1): 11—25.
- 16 孙伟, 杨斌, 郑军华. 肾细胞癌靶向治疗预后相关因素研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2013, 28(10): 793—797.
- 17 Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 115—124.
- 18 Borregales L D, Adibi M, Thomas A Z, et al. The role of neoadjuvant therapy in the management of locally advanced renal cell carcinoma[J]. Ther Adv Urol, 2016, 8(2): 130—141.

(收稿日期: 2016-11-30)