

肿瘤剜除术在肾脏小肿块治疗中的临床应用

周丁亚 程红辉 邢诚诚 郑一春

浙江大学医学院附属第四医院 浙江义乌 322000

【摘要】肾脏小肿块 (SRM) 检出率的逐年增加推动了保留肾单位手术 (NSS) 的临床应用。NSS 旨在最大程度保留健康的肾组织, 同时达到与根治性肾切除术 (RN) 相似的肿瘤学效果。目前 NSS 的主要手术方法是传统的肾部分切除术 (PN)。与 RN 相比, PN 术后具有更低的慢性肾脏疾病、心血管疾病发病率和死亡率。NSS 的另一个手术方法是肿瘤剜除术 (TE), 旨在通过利用 SRM 的假包膜和肾组织之间形成的自然平面, 将肿瘤与肾组织钝性分离并保留最大体积的肾实质。因此 TE 特别适用于术前肾功能不全、孤立肾和遗传性肾癌综合征等需要尽量保留肾功能的患者。一些研究表明, 与 PN 相比, TE 手术切缘阳性率较高, 但两者在术后 5 年及 10 年生存率无明显差异。为此我们进行文献综述, 论证 TE 能否作为治疗 SRM 的常规选择。

【关键词】肾脏小肿块, 剜除术, 保留肾单位手术, 肾部分切除术

Clinical application of tumor enucleation in the treatment of small renal masses

Zhou Dingya, Cheng Honghui, Xing Chengcheng, Zheng Yichun

The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Yiwu, Zhejiang, 322000

Abstract: The increasing detection rate of small renal masses (SRM) has driven the clinical application of nephron sparing surgery (NSS). NSS aims to maximize the preservation of healthy kidney tissue while achieving oncological effects similar to radical nephrectomy (RN). At present, the main surgical method for NSS is traditional partial nephrectomy (PN). Compared with RN, PN has lower incidence rate and mortality of chronic kidney disease, cardiovascular disease. Another surgical method for NSS is tumor enucleation (TE), which aims to passively separate the tumor from the renal tissue and preserve the maximum volume of renal parenchyma by utilizing the natural plane formed between the pseudocapsule of SRM and the renal tissue. Therefore, TE is particularly suitable for patients with preoperative renal insufficiency, isolated kidneys, and hereditary renal cell carcinoma syndrome who need to preserve renal function as much as possible. Some studies have shown that the positive rate of TE surgical margin is higher compared to PN, but there is no significant difference in survival rates between the two at 5 and 10 years after surgery. We conducted a literature review to demonstrate whether TE can be a routine choice for the treatment of SRM.

Keywords: small renal mass, enucleation, nephron sparing surgery, partial nephrectomy

1. 手术切缘

1.1 手术切缘距离

由于 NSS 在临床上的广泛运用, 1cm 的手术切缘受到了越来越多的挑战, 目前追求完整切除肿瘤的同时最大限度地保留肾脏组织。近期研究表明, SRM 的手术切缘距离、状态与复发之间并没有明确的联系。2001 年, Piper 等人报道了 67 例恶性 SRM 的 NSS 病例资料, 肿瘤平均直径 3 cm, 平均随访时间为 60 个月, 其中 11 例患者的切缘厚度 < 1 mm, 9 例没有进展, 2 例发生了进展, 1 例在术后 5 个月发生了肺转移, 该病例未见局部复发便发生远处肺转移, 因此推测该转移与切缘距离无关, 极有可能在手术前已有较小的病灶未被发现。于是学者推断, 预防肿瘤复发的切缘距离并不需要 1cm, 或许 1mm 就足够满足要求。有趣的是, 该研究中存在 7 例患者手术切缘为阳性, 这些患者中有 5 人未死亡, 平均随访时间 29 个月, 没有发现局部复发, 2 例死亡病例中 1 例术后 5 个月发现同侧肾上腺复发, 另 1 例术后 9 个月死于转移性疾病, 这似乎再次表明, 两位患者在切除时都已经存在了不能检测到的微小病灶, 切缘状态可能不会直接影响患者的预后。Castilla 等人还报道了 69 例恶性 SRM 的 NSS 病例资料, 平均切缘距离 3.5mm, 平均随访 8.5 年后复查显示: 术后肿瘤复发进展与肿瘤的 TNM 分期、Furman 分级呈现密切相关性, 而与手术切

缘距离无相关性。Berdjis 等人报道了 121 例恶性 SRM 的 NSS 病例资料, 平均肿瘤直径 5.1cm, 平均切缘距离为 0.56 (0.1-2.3) cm, 其中 6 例患者发生了进展, 根据其分析, 肿瘤的体积是预测肿瘤进展的较强因子, 切缘距离与肿瘤的术后进展并不相关。根据目前的研究数据表明, 对于假包膜完整的恶性 SRM, 尤其是 T1a 期肾癌, 其预后与切缘距离无关, 而与 TNM 分期及 Furhamn 分级密切相关。因此几乎是零切缘的 TE 在临床上治疗 SRM 是可行的。

1.2 手术切缘状态

根据研究报道, 在高恶性潜能的 SRM 患者中, 手术切缘阳性 (Positive Surgery Margin, PSM) 与肿瘤复发密切相关, 但并没有增加肿瘤的转移风险。在处理手术标本时, 可能存在误差, 例如标本处理过程中无意切开假包膜污染切缘造成的切缘假阳性, 以及采样误差造成的假阴性。此外, 原发肿瘤不完全切除所引起的局部肿瘤复发很难与隐匿性多灶性肿瘤、新发肿瘤区分, 干扰术后结局判断。因此, 手术切缘状态并不是评估肿瘤学结果的终点。

恶性 SRM 术后 PSM 并不常见, 发生率大约为 0-7%。有研究表明, TE 的 PSM 率明显低于 PN。近期 Demirel 等人^[21]报道了 125 例恶性 SRM 的病例资料, 平均肿瘤直径 3.31cm, PSM 率为 6.3%, 平均随访 4 个月后,

复发率为 2.47%，手术切缘阳性与肿瘤大小未观察到统计学上的显著差异。因此得出结论，TE 对于 SRM 是安全可行的。

2. 假包膜

SRM 的假包膜 (Pseudo capsule, PS) 是肿瘤生长过程中挤压周边肾组织形成的纤维结缔组织屏障，它可以阻止肿瘤的浸润，TE 的可行性及肿瘤学安全性很大程度上取决于 PS 的存在。PS 穿透的风险与肿瘤的大小和分级有关。目前的数据表明，只要 SRM 术前影像具有清晰的假包膜，术中肿瘤完整，TE 仍然是安全的手术选择。据报道，肾周脂肪组织侧 PS 侵犯是预测 SRM 患者肿瘤复发风险的独立因子，而肾实质侧的包膜穿透并不能预测复发的风险，而且肾实质侧 PS 的肿瘤性浸润并不会增加局部或全身复发的风险。Minervini 等人前瞻性地分析了 90 例 T1 期肾癌患者的 TE 病例资料，在术后对肿瘤假包膜进行了病理分析，研究显示假包膜出现率为 100%，假包膜平均厚度为 0.39 (0.048-0.798) mm。此外，他们还发现即使术中未切除肿瘤周边的正常肾实质，光镜下仍可以发现假包膜外存在一薄层肾组织，该薄层中充满了淋巴浆细胞慢性炎症细胞，平均厚度约为 1.05 (0.38-1.60) mm。病理结果发现肾组织侧 PS 浸润者为 24 例，其中 13 例浸润超过肾实质侧 PS，其分析即使肿瘤侵犯超过了 PS，一层淋巴浆细胞慢性炎症反应为特征的正常肾组织仍然会分隔切缘与正常肾组织，保证了 TE 的预后。这 24 例病例的手术切缘均为阴性，无进展生存率和肿瘤特异性生存率分别为 74 个月及 88 个月。Ficarra 等人推测肿瘤周围薄层组织中的慢性炎症反应增加了该层组织黏附力，使其在剔除过程中与假包膜紧紧粘合而更容易被分离切除。然而，并非所有的恶性 SRM 均具有完整的假包膜。肾癌假包膜周围炎症反应层的出现，可能是由于早期肾癌呈膨胀性生长且生长速度缓慢，肿瘤长期压迫周围的肾实质所致。而当肿瘤生长后期，由于肿瘤的生长速度超过了假包膜的形成，并且炎症反应作用时间相对缩短，肿瘤就会突破假包膜及这层炎性肾组织层，导致肿瘤向肾实质侧浸润。因此术前影像学评估的假包膜完整性很大程度上决定了恶性 SRM 手术方式。而在恶性 SRM 各种术前影像学检查中，MRI 的 T2 加权是评估肿瘤假包膜完整性较好的影像学方法。Van 等人分析了 7 例肾癌的假包膜 MRI 表现，90% 病例的 PS 在 T2 加权表现为肾肿瘤周边的低信号带。Lal 等人研究结果显示 MRI 的 T2 加权判断肾癌 PS 的敏感度为 67.9%，特异度为 90.9%，准确度为 74.4%。因此，如果 MRI 的 T2 加权显示肿瘤具有完整的 PS，则提示肿瘤分化较好，可以考虑行 TE。然而目前关于肾癌 PS 的病理学研究比较少。基于现阶段的病理研究显示，大多数恶性 SRM 具有完整的假包膜，且 PS 外尚粘附一薄层炎性反应为特征的正常肾组织，在 TE 过程中，该薄层炎性肾组织尚与正常肾组织之间存在一个容易分离的平面，术者可以沿该平面对肿瘤进行钝性切除。PS 的存在为 TE 提供了保障及实施基础，而肿瘤假包膜外薄层炎性层保障了 TE 的预后。

虽然假包膜浸润现象使得 TE 这一术式存在争议，但诸多研究数据表明，TE 仍具有良好的肿瘤学效应。

3. 肿瘤剔除术的预后

一项已发表的多中心研究报道，5 年无进展生存率在 PN 组为 93.9%，TE 组为 94.3%，10 年无进展生存率在 PN 组为 88.9%，TE 组为 90.8%^[30]。PN 与 TE 相比，10 年随访的癌症特异性生存率相似，但仍需要更高水平

的证据来进一步证实这些结果。

TE 的手术效果和并发症发生率与 PN 相当。目前的证据表明，TE 的并发症很少，主要的并发症是尿瘘和术后出血，报告的病例比例分别为 0.5% 和 2%，而 PN 组报告的尿瘘和严重出血分别为 4.4% 和 3.1%，肿瘤的大小、肾内生长分级以及与集合系统的关系增加了并发症的风险。TE 患者手术效果好且并发症发生率低的可能原因是，不切除肿瘤周围的健康实质可降低术后出血的风险，减少集合系统的损伤。在一项将 Padua 评分与手术并发症相关联的研究中证实了这种相关性，Padua 评分每增加一分，手术并发症风险和 Claven-Dindo 并发症分级就越高^[32]

4. 总结

TE 在理论上最大程度地保留了肾实质，适用于 T1a 期肾癌或术前影像学评估具有完整清晰 PS 的患者，可以保证较好的肿瘤学效果及预后。病理显示，剔除的 SRM 标本的假包膜外具有薄层的正常肾组织，与假包膜存在很强的粘附作用，可能在一定程度上阻止肿瘤的浸润。由于切缘大小的要求，标准肾部分切除术在一些高度复杂性 SRM (肿瘤靠近肾门血管、靠近集合系统、肿瘤体积过大) 中往往效果欠佳，且术后并发症率较高。因此当这种复杂性肿瘤发生在孤立肾、术前肾功能不全、对侧肾脏损伤的病例时，TE 为医生们提供了一个较为合适的替代方案。目前对于 SRM 的假包膜病理学特征仍需进一步研究。现阶段 TE 的应用研究主要集中于 T1a 期肾癌，T1b 期局限性肾癌的应用效果尚不明确，就目前的研究数据来看，其预后尚较乐观。但考虑到肿瘤的局部复发和转移与肿瘤直径密切相关，对于 T1b 期肿瘤，目前多数学者的观点是推荐 PN 或 RN，仅在需要尽可能保留肾实质或在 RENAL 评分较低的病例中考虑应用这项技术。

参考文献:

- [1] Welch H G, Skinner J S, Schroeck F R, et al. Regional Variations of Computed Tomographic Imaging in the United States and the Risk of Nephrectomy[J]. JAMA internal medicine, 2018, 178 (2): 221-227.
- [2] Frank I, Blute M L, Chevillat J C, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size[J]. The Journal of Urology, 2003, 170 (6 Pt 1): 2217-2220.
- [3] Thompson R H, Hill J R, Babayev Y, et al. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size[J]. The Journal of Urology, 2009, 182 (1): 41-45.
- [4] Mir M C, Capitanio U, Bertolo R, et al. Role of Active Surveillance for Localized Small Renal Masses[J]. European Urology Oncology, 2018, 1 (3): 177-187.
- [5] Campbell S C, Clark P E, Chang S S, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-Up: AUA Guideline: Part I[J]. The Journal of Urology, 2021, 206 (2): 199-208.
- [6] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update[J]. European Urology, 2022, 82 (4): 399-410.

基金来源：浙江省医药科技卫生厅项目 (2020375998)