

双侧肾母细胞瘤的诊治进展

易 斌 综述 王 果 审校

双侧肾母细胞瘤有同时发生和异时发生两种表现形式,同时性双侧肾母细胞瘤的发生率明显高于异时性。本文主要介绍同时性双侧肾母细胞瘤。根据多个文献报道,在肾母细胞瘤中,同时性双侧肾母细胞瘤发生率约为 3.6%~8%^[1-5]。其中 Hamilton 等在 3 335 例肾母细胞瘤中检出 188 例双侧肾母细胞瘤,后者发病率占全部肾母细胞瘤的 5.6%^[5]。双侧肾母细胞瘤起病较早,发病年龄中位数为 2.3 岁,明显低于单侧肾母细胞瘤 3.9 岁的中位数年龄^[6-7]。双侧肾母细胞瘤组织学预后不良型较单侧多见,约为 10%。双侧肾母细胞瘤合并畸形的发生率较高,常见的有睾丸下降不全、尿道下裂和输尿管重复畸形等^[8]。因此,双侧肾母细胞瘤的治疗具有较高的挑战性。其理想的治疗结果是,既保证较高的治愈率,又维持正常的肾功能,防止发生终末期肾功能衰竭。现就其诊治进展综述如下。

一、诊断和术前化疗

早期只有依靠手术中探查对侧肾脏来发现双侧肾母细胞瘤,这种方式已被现代影像学检查取代,如 CT 和 MRI。双侧肾母细胞瘤的早期治疗也不尽如人意,只能进行肾切除和肾移植。1957 年, Rickham 首先报道 1 例双侧肾母细胞瘤一侧肾切除,另一侧成功进行部分肾切除^[9]。随着影像学检查精度的不断提高,越来越小的肿瘤可以被捕捉到。但在一侧肾母细胞瘤手术时,是否探查对侧肾脏的问题上尚存争议。Davidoff 等认为,如果术前 CT 和 MRI 检查未显示对侧肾脏和肝脏肿瘤,术中无须进行对侧肾脏及肝脏的探查^[10]。Ritchey 等对 122 例双侧同时性肾母细胞瘤回顾性研究中发现,9 例(7%) 在术前影像学检查中漏诊,其中直径 1 cm 以下的病变 50% 发生漏诊^[11]。Paya 等治疗的 7 例患者中有 3 例发生漏诊。因此,建议单侧肾母细胞瘤手术要常规探查对侧肾脏^[12]。

发现双侧肾脏肿瘤后,是否需要活检明确诊断,

或选择怎么样的活检方法更合适,是大家一直探讨的问题。Hamilton 等回顾性研究的 188 例双侧肾母细胞瘤中,123 例 195 个肾脏做了开放性活检,31 例 44 个肾脏做了穿刺活检。比较两者的诊断准确率,开放性活检显著优于穿刺活检,特别是未分化肿瘤的病理诊断更是如此^[5]。Davidoff 等则指出,儿童双侧肾母细胞瘤的误诊率十分低下。穿刺活检诊断准确率不高,且穿刺性检查还导致了肿瘤分期提高,增加了患者化疗和放疗的风险,因此认为没有必要进行术前穿刺活检^[10]。目前,美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)给出的双侧肾母细胞瘤治疗指导方案是,先采用新辅助化疗方案化疗 6 周,再根据影像学检查,决定是否进行肾部分切除术。对肿瘤明显缩小,显示能够切除者立即手术。对化疗没有反应或反应轻微的患者,实施开放活检,明确诊断并确定肿瘤组织学类型后,再调整化疗,但不论肿瘤对再次化疗反应如何,都须在 12 周内完成手术^[13]。经验显示,肿瘤对化疗反应不敏感,体积变化较小者,多数是预后不良型肾母细胞瘤,即组织学类型为间变性肿瘤,Shamberger 等提出这类肿瘤活检确诊后,应立即行肾切除术^[14]。尽管在单侧肾母细胞瘤治疗方案上,是否进行术前化疗,欧洲国际儿科肿瘤学会(the International Society for Pediatric Oncology, SIOP)与 COG 有分歧,但两者在双侧肾母细胞瘤治疗方案上基本一致,都认为有效的术前化疗可以极大地提升手术成功率。SIOP 的方案是新辅助化疗放线菌素 D 和长春新碱化疗 4 周。通过超声波评估治疗反应,如果肿瘤体积缩小 50% 以上,延续同样的化疗方案。如果肿瘤大小不变或继续发展,在相同方案基础上加用阿霉素。再观察,如果肿瘤体积变小,继续下一个疗程的化疗。当影像学检查显示可以施行部分肾切除时,患者即接受保留肾单位手术。如果肿瘤大小没有进一步变化,检查显示不可以施行保留肾单位手术,则组织专家组讨论会诊,进行强化化疗。再通过 CT 或 MRI 来评估肿瘤是否可切除^[15]。

二、手术原则和时机的选择

所谓保留肾单位手术就是采取肾部分切除或楔

形切除等方式,切除肿瘤,保留一部分肾实质,以维持正常的肾脏功能。两侧肾母细胞瘤手术可同时或分次进行,这要视患者的手术耐受情况而定。两次手术的间隔时间以 1 个月为宜^[10];也有报道 2~3 个月的^[16]。术前应仔细阅读 CT 和 MRI,特别是中央型双侧肾母细胞瘤,这对制定手术方案非常重要。影像学检查除了可以评估肿瘤和器官之间的空间关系,还可以准确判断中央血管供应走向。此外,也可对受累的集合和排泄系统进行彻底评估。有些病例还可以采取虚拟成像方法帮助术前判断^[15]。当然,术前影像学资料显示的状况有时可能与术中实际观察到的情况不尽相同。Davidoff 等指出,不能完全依据影像学显示的肿瘤大小来判断是否可以保留肾单位手术,因为肿瘤常常在正常肾脏组织表面呈扩张样生长,由于肿瘤组织的挤压,在影像上容易产生错觉,就是残存的正常肾实质已经非常少。实际上,绝大部分病例可以同时进行两侧保留肾单位手术,即使有些术前影像显示不可能完成的也不例外^[10]。

中央型双侧肾母细胞瘤,特别是肿瘤体积较大或侵犯肾门者,由于处于特殊的解剖部位,手术难度更大,具有更高的挑战性。中央型肿瘤通常采用剝除术,但当肿瘤侵犯到肾门时,一般都被建议行肾切除术。Fuchs 等将纵向切开肾脏切除肿瘤术式(longitudinal partial nephrectomy, LPN)用于肿瘤侵犯肾门病例,获得良好效果。他们治疗 5 例中央型双侧肾母细胞瘤侵犯肾门患儿,10 个肾脏进行了手术,7 个肾施行了 LPN。3 个肾脏的肾盂、肾盏和肾盂肾盏交界处受到肿瘤侵犯。1 例肺转移患者因肺内多处复发死亡,其他 4 例平均随访 45 个月,没有异常情况^[15]。

双侧肾母细胞瘤手术时先选择哪一边进行较为合理?术前阅读影像学图片,手术开始时探查和判断肿瘤侵犯两侧肾脏的实际状况。初始手术对象应该是肿瘤侵犯较少的一侧肾脏,一旦容易处理的一侧成功完成保留肾单位手术,困难的一侧可以采取更积极的方式,包括肾切除术。也可以采取分次手术,一侧成功完成肾单位保留手术,对侧进行肾肿瘤活检,肿瘤边缘钛夹标记,然后根据肿瘤分期和病理类型,强化化疗和(或)放疗。1 个月后,再剖腹探查,进行部分肾切除术或肾切除术^[16]。由于已经完成术前强化化疗,Fuchs 等处理中央型肾母细胞瘤侵犯肾门患者时,采取先探查解剖肿瘤侵犯程度更重一侧的方式,如果 LPN 或肿瘤剝除术都行不通,

再处理容易的一侧,此侧成功完成保留肾单位手术后,对侧可采取更积极的手术方式,如肾切除术^[15]。显而易见,双侧肾母细胞瘤最理想的手术方式是同时完成两侧保留肾单位手术,这样既能避免再次手术,又能最大限度地缩短化疗中断时间^[10]。总而言之,无论采取哪种手术方式,最终目的都应该竭力防止发生双侧肾切除,还有肾实质切除过多导致的远期肾功能衰竭。手术中保留多少肾实质为宜,有文献报道,当切除范围超过总的肾实质 50% 时,发生远期肾功能衰竭的危险性显著增加^[17],因此,如果可能,一侧肾至少要保留 2/3 的肾实质,或双侧肾各保留不少于 1/2 的肾实质^[17-18]。

三、保证手术成功的两个重要因素—术中冰冻切片和预防出血

毫无疑问,术中冰冻切片是保证保留肾单位手术成功的一个不可或缺的重要环节。切除一侧边缘术中多点冰冻切片证实没有癌细胞,达到 R0 切除(切缘镜下无癌细胞,完整切除)十分必要。因为 R1 切除(切缘肉眼无癌细胞,但镜下有癌细胞)将使局部分级增高,达到局部Ⅲ期,那么根据 SIOP 的 2001 年肾母细胞瘤治疗方案要接受局部放疗,放疗对保留的肾实质将造成一定的损害,对患者保留的肾功能势必造成不良影响^[15]。

另外,要顺利完成保留肾单位手术,术中采取安全有效的防止出血措施很重要,因为术中出血过多,手术视野必定受到影响,这将极大地干扰外科医师准确操作。局部用特制的冷冰水进行低温处理,或先用冰泥覆盖肾脏 5~8 min,可以明显减少出血。遇到肾中央血管和肿瘤关系不清时,可夹闭肾蒂后再仔细解剖,肾蒂夹闭时间不应超过 25 min^[15]。超声刀等工具的应用也能达到无出血手术效果。值得注意的是,选择适当的手术入路也很重要,在距离病变周围约 0.5~1.0 min 的正常肾脏组织处进入,在正常肾脏组织和肿瘤之间进行分离切除比较妥当^[19]。肿瘤切除后,保留肾实质表面止血要严密彻底。根据切除表面局部血管分布,分别使用不同的止血方法。较大血管、肾盏周围血管和位于中央区域血管应用可吸收线缝合结扎,因为这些部位的血管常会发生回缩和复杂的出血状况。周边区域出血则用双极电凝或氩气刀止血即可^[15,19]。

如术中肾集合系统被打开,都要用可吸收线缝合修补,并根据集合系统损伤程度和其修复的状况,决定是否放置双 J 输尿管支架。肾集合系统被侵犯或打开的病例,常规放置经皮肾周引流管。最后,可

在肾脏切口表面折叠覆盖层止血纱布,其作用除了可以止血,还能保持肾脏外形轮廓。淋巴结清扫在术中任何时候都可以进行。经皮肾周引流管术后 14 d 拔除,双 J 输尿管支架手术后 4~6 个月经膀胱拔除^[19]。

四、术后化疗原则和预后

双侧肾母细胞瘤两侧分期常常不一致,多数表现为Ⅱ期或Ⅲ期^[5],两侧的病理类型有时也不相同,Hamilton 等研究的 24 个病例中,有 20 例双侧肾母细胞瘤的病理类型不一致。术后化疗应根据两侧肿瘤中最高分期和病理类型来执行^[20]。

双侧肾母细胞瘤术后常见的近期并发症有出血、尿漏、肾盂肾炎和局部复发等。远期并发症主要是终末期肾功能衰竭。无合并畸形的单侧肾母细胞瘤,术后只有 0.6% 的病例发生肾功能衰竭,双侧肾母细胞瘤的比例为 11.5%,而合并有 Denys-Drash 综合征或 WAGR 综合征的双侧肾母细胞瘤 50% 以上会发生肾功能衰竭^[21]。多数文献报道组织学类型为间变型的双侧肾母细胞瘤预后较差,有肾外转移者也预后不良^[14,16]。Millar 等报道 19 例双侧肾母细胞瘤中,8 例进行了一侧或双侧的保留肾单位手术。历经 22 年随访,2 例局部复发,2 例远处复发,5 例死亡。死亡原因一部分是因为远处转移,另一部分则与肾母细胞瘤无关^[16]。Hamilton 等报道的 188 例患者中,134 侧肾脏进行了肾部分切除术,118 例(88%)肿瘤完全切除,8.2% (16 例)局部出现复发。Davidoff 等治疗 12 例患者,10 例预后良好型均同时成功地进行了双侧保留肾单位手术,2 例预后不良型患者死亡^[19]。Paya 等诊治 7 例患者,随访 66 个月(平均 50~81 个月),5 例无复发,1 例进行了肾移植,2 例死亡^[12]。Sulkowski 等回顾性研究了自 2003 年以来收治的 12 例双侧肾母细胞瘤患者,9 例为同时性肿瘤,3 例为异时性。9 例同时性双侧肾母细胞瘤中,8 例为女童,1 例为男童。应用标准的保留肾单位手术治疗 12 例患者,仅 2 例因肿瘤侵犯肾中央血管,进行了单侧肾切除。局限于肾上极的肿瘤较位于肾下极的肿瘤更容易切除。没有发生尿漏等并发症,住院天数中位数为 7 d。两例患儿失去随访,其余 10 例随访中位数为 36 个月(平均 3~79 个月),没有复发或因意外事件住院者,长期随访肾功能均良好。Sulkowski 等认为完整切除肿瘤、避免肿瘤溢出和保留足够的正常肾实质边缘很重要。

WT1 基因突变者肿瘤术后复发和患双侧肾母

细胞瘤的风险增加^[23,24]。Denys-Drash 综合征和 WAGR 综合征患儿容易发生异时性双侧肾母细胞瘤,且术后终末期肾功能衰竭的发生率较高^[25]。

综合几家医疗机构诊治双侧肾母细胞瘤的经验,归纳为:术前进行个体化新辅助化疗,有利于保留更多的肾实质维护正常肾功能,能显著提高患者的生存率;对初始化疗反应良好者预后较好;对化疗产生耐受的局限性肿瘤可以考虑短程放疗;患儿的预后与其年龄、性别和肿瘤分期没有显著差异;组织学分类良好者预后较好,间变是导致预后不良最重要的因素;弥散性间变型肾母细胞瘤禁忌采取保留肾单位手术^[26-28]。

最近,几家治疗中心对双侧肾母细胞瘤术后复发再手术病例进行了回顾性研究。2001 年以来,36 例预后良好型双侧肾母细胞瘤患儿接受了保留肾单位手术,其中有 8 例复发,进行了再次保留肾单位手术,占 22%;2 例术后再次复发进行了第 3 次保留肾单位手术。6 例无事件生存良好。平均随访 4.5 年。2 例死亡病例再手术后病理显示有间变改变。存活患者中,除 2 例有高血压外,其他病人肾功能正常,无事件生存良好。可见预后良好型双侧肾母细胞瘤保留肾单位术后,如局部复发,可以再次进行保留肾单位手术,且大多能维持正常肾功能^[29]。

综上所述,在多学科综合治疗的前提下,保留肾单位手术是治疗双侧肾母细胞瘤的一种安全有效的方法。

参考文献

- 1 Kubiak R, Gundeti M, Duffy PG, et al. Renal function and outcome following salvage surgery for bilateral Wilms' tumor [J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(11): 1667-1672.
- 2 Coppes MJ, de Kraker J, Van Dijken PJ, et al. Bilateral Wilms' tumor: Long term survival and some epidemiological features [J]. J Clin Oncol, 1989, 7(3): 310-315.
- 3 Shamberger RC, Haase GM, Argani P, et al. Bilateral Wilms' tumors with progressive or nonresponsive disease [J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(4): 652-657.
- 4 Kumar R, Fitzgerald R, Breatnach F. Conservative surgical management of bilateral Wilms' tumor: Results of the United Kingdom Children's cancer Study Group [J]. J Urol, 1998, 160(4): 1450-1453.
- 5 Hamilton TE, Ritchey ML, Haase GM, et al. The management of synchronous bilateral wilms tumor: A report of the National Wilms Tumor Study Group [J]. Ann Surg, 2011, 253(5): 1004-1010.

- 6 Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilms' tumor [J]. *Med Ped Oncol*, 1993, 21 (3): 172-181.
- 7 Sudour H, Audry G, Schleimacher G, et al. Bilateral Wilms Tumors (WT) Treated With the SIOP 93 Protocol in France: Epidemiological Survey and Patient Outcome [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 15; 59 (1): 57-61.
- 8 Blute ML, Kelalis PP, Oford KP, et al. Bilateral Wilms tumor [J]. *J Urol*, 1987, 138 (4 pt 2): 968-973.
- 9 Rickham PP. Bilateral Wilms' tumor [J]. *Br J Surg*, 1957, 44 (187): 492-495.
- 10 Davidoff AM. Wilms' tumor [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2009, 21 (3): 357-364.
- 11 Ritchey ML, Green DM, Breslow NB, et al. Accuracy of current imaging modalities in the diagnosis of synchronous bilateral Wilms' tumor [J]. *Cancer*, 1995, 75 (2): 600-604.
- 12 Paya K, Horcher E, Lawrenz K, et al. Bilateral Wilms' tumor-surgical aspects [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2001, 11 (2): 99-104.
- 13 Hamilton TE, Ritchey ML, Argani P, et al. Synchronous bilateral Wilms' tumor with complete radiographic response managed without surgical resection: a report from the National Wilms' Tumor Study 4 [J]. *J pediatr Surg*, 2008, 43 (11): 1982-1984.
- 14 Shamberger RC, Haase GM, Argani P, et al. Bilateral Wilms' tumors with progressive or nonresponsive disease [J]. *J Pediatr Surg*, 2006, 41 (4): 652-657.
- 15 Fuchs J, Szavay P, Seitz G et al. Nephron sparing surgery for synchronous bilateral nephroblastoma involving the renal hilus [J]. *J Urol*, 2011, 186 (4): 1430-1436.
- 16 Milliar AJ, Davidson A, Rode H, et al. Bilateral Wilms' tumors: a single-center experience with 19 cases [J]. *J Pediatr Surg*, 2005, 40 (8): 1289-1294.
- 17 Tomlinson GS, Cole CH, Smith NM. Bilateral Wilms' tumor: A clinicopathological review [J]. *Pathology*, 1999, 31 (1): 12-16.
- 18 Asch JM, Siegel S, White L, et al. Prognostic factors and outcome in bilateral Wilms' tumor [J]. *Cancer*, 1985, 56 (10): 2524-2529.
- 19 Davidoff AM, Giel DW, Jones DP, et al. The feasibility and outcome of nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. The St Jude Children's Research Hospital experience: 1999-2006 [J]. *Cancer*, 2008, 112 (9): 2060-2070.
- 20 Hamilton TE, Green DM, Perlman EJ et al. Bilateral Wilms' tumor with anaplasia: lessons from the National Wilms' Tumor Study [J]. *J Pediatr Surg*, 2006, 41 (10): 1641.
- 21 Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System [J]. *J Urol*, 2005, 174 (5): 1972-1975.
- 22 Sulkowski J, Kolon T, Mattei P. Nephron-sparing partial nephrectomy for bilateral Wilms' tumor [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47 (6): 1234-1238.
- 23 Buckley KS. Pediatric genitourinary tumors. *Curr Opin Oncol* [J]. 2012, 24 (3): 291-296.
- 24 Hu M, Fletcher J, McCahan E, et al. Bilateral Wilms tumor and early presentation in pediatric patients is associated with the truncation of the Wilms tumor 1 protein [J]. *J Pediatr*, 2013, 163 (1): 224-229.
- 25 Rom? o RL, Pippi Salle JL, Shuman C, et al. Nephron sparing surgery for unilateral Wilms tumor in children with predisposing syndromes: single center experience over 10 years [J]. *J Urol*, 2012, 188: 1493-1498.
- 26 Cooper CS, Jaffe WI, Huff DS, et al. The role of renal salvage procedures for bilateral Wilms tumor: a 15-year review [J]. *J Urol*, 2000, 163 (1): 265-268.
- 27 Sudour H1, Audry G, Schleimacher G, et al. Bilateral Wilms tumors (WT) treated with the SIOP 93 protocol in France: epidemiological survey and patient outcome [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 15; 59 (1): 57-61.
- 28 Halim A1, Elashry R, Soliman O. Bilateral Wilms' tumor: Mansoura multi-centers 15 years experience [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18 (1): 115-121.
- 29 Kieran K, Williams MA, McGregor LM, et al. Repeat nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor [J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49 (1): 149-153.

(上接第 451 页)

- Our experience [J]. *Cir Pediatr*, 2010, 23: 88-91.
- 5 Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R, et al. OK-432 (picibanil) therapy for lymphangiomas in children [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2002, 259: 274-278.
- 6 A rat YO, Mawad ME, Boniuk M. Orbital venous malformations: current multidisciplinary treatment approach [J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122: 1151-1158.
- 7 Schwarcz RM, Ben Simon GJ, Cook T, et al. Sclerosing therapy as first line treatment for low flow vascular lesions of the orbit [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 141: 333-339.