

of G protein-coupled receptor-30, a G protein-coupled membrane estrogen receptor, in oxytocin neurons of the rat paraventricular and supraoptic nuclei[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(12):5842-5850.

[25] Matsuda K, Sakamoto H, Mori H, et al. Expression and intracellular distribution of the G protein-coupled receptor 30 in rat hippocampal formation[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441(1):94-99.

[26] 李凡, 黄颖, 童卫东, 等. 雌激素诱导小鼠肠道 Cajal 间质细胞内 ERK 快速活化的研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(11):1354-1355.

[27] Prossnitz ER, Barton M. Signaling, physiological functions and clinical relevance of the G protein-coupled estrogen receptor GPER[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, 89(3-4):89-97.

[28] Albanito L, Madeo A, Lappano R, et al. G protein-coupled receptor 30 (GPR30) mediates gene expression changes and growth response to 17beta-estradiol and selective GPR30 ligand G-1 in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4):1859-1866.

(收稿日期:2011-01-09 修回日期:2011-03-22)

· 综 述 ·

双侧肾癌的诊治进展

邓国贤 综述, 胡自力 审校

(重庆医科大学附属第二医院泌尿外科 400010)

关键词: 肾肿瘤; 肾移植; VHL 综合征; 透明细胞癌; 物理消融

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)23-2387-03

双侧肾癌临床较少见, 发病率约占同时散发肾癌的 2%~4%, 但在一些家族遗传病中发病率却高达 83%, 常见的家族遗传病包括: 遗传性乳头状肾癌、林道(Von Hippel-Lindau, VHL)病、家族性透明细胞癌和家族性肾腺瘤伴发 Birt-Hogg-Dub 综合征^[1]。双侧肾癌主要分同时性双侧肾癌和异时性双侧肾癌。

1 双侧肾癌的诊断

1.1 双侧肾癌与普通肾癌的临床症状及诊断检查并无差异 主要临床表现为血尿、疼痛、包块, 也可有发热、肝功异常、血沉加快等, 影像学检查能进一步提高检出率。

影像学检查是肾癌诊断的主要方式。(1)超声: 是简单无创的影像学方法, 能检查出直径 1 cm 以上的肿瘤;(2)静脉尿路造影(intravenous urogram, IVU)可见肾盂肾盏因肿瘤挤压或侵犯, 出现不规则变形、狭窄、拉长、移位或充盈破损;(3)CT 是最重要的一种检查方法, 在了解双侧肾癌的诊断、分期、病灶的大小比 B 超和 IVU 更敏感; CT 还能评价肿瘤钙化、坏死以及浸润邻近器官的情况, 了解区域淋巴结是否肿大等。

1.2 遗传性双侧肾癌与非遗传性双侧肾癌跟普通肾癌相比具有显著特点 VHL 综合征是一组家族性、多发性、多器官受累的不良恶性肿瘤症候群, 是一种常染色体显性遗传病, 常见的多发肿瘤包括视网膜血管网织细胞瘤、中枢神经系统血管网织细胞瘤、肾细胞癌或囊肿、嗜铬细胞瘤、附睾囊肿等。发生肾癌的平均年龄为 37 岁(16~67 岁), 75% 病灶为双侧性、多灶性^[2]。遗传性双侧肾癌有家族集聚现象, 发病年龄较早, 集中于 30~50 岁之间; 遗传性乳头状肾癌常常表现为双侧或者多灶肿瘤, 为常染色体显性遗传病, 发病年龄常常在 30~50 岁之间。

2 双侧肾癌的病理特点

双侧肾癌两侧病灶的病理类型可以相同, 也可以不同, 透明细胞癌是双侧肾癌的主要病理类型, 其次是乳头状癌, 它在双侧肾癌中的发生率也相当高^[3], 宫大鑫等^[4]报道了 22 例双侧肾癌中有 4 例患者的双侧病灶病理类型不相同, 其中 2 例为一侧透明细胞癌, 另一侧为嫌色细胞癌; 2 例为一侧透明细胞癌, 另一侧为乳头状癌。异时性双侧肾癌是先有一侧肾脏发

病, 经过一段时间后另一侧肾脏再发生病变; 有人认为是先前的转移性病灶, 但相关研究表明异时性双侧肾癌的两侧病理类型也可以完全不相同, 因此后发病侧肾癌也可是后发病变。

3 双侧肾癌的治疗

3.1 手术治疗 手术治疗是目前肾癌治疗最有效的方法, 双侧肾癌由于其疾病的特殊性应首选保留肾单位的手术, Becker 等^[5]对 3 097 例因双侧肾癌行肾单位保留手术的患者进行跟踪报道, 其中手术后 5 年以上生存率达到 56.7%。研究表明, 保留肾单位手术治疗可以很好地提高双侧肾癌患者的存活率及生存质量。保留肾单位手术在治疗与控制肾癌的效果上与根治性肾切除术无明显差异性^[6]。

保留肾单位手术方式主要包括: 肿瘤剜除术、肾部分切除术等。一般通过肿瘤的位置、大小、数目以及与肾脏收集系统的关系来确定手术的具体方式^[7], 因此术前的影像学检查对手术的方式、可行性等可作出合理的评价, 其中首选 CT 影像学检查, 能够很好地了解肿瘤与肾脏的解剖学关系, 明确手术的难易程度及术后并发症的发生几率。

3.1.1 肿瘤剜除术 肾肿瘤剜除术主要适用于肿瘤在生长过程中, 其周围形成一个由正常肾组织包围的假包膜, 手术时可以利用肿瘤与包膜之间的间隙来剜除肿瘤, 这样可以更好地保留正常肾单位, 患者的肾功能得以最大地保留。Leibolich 等^[8]研究表明, 处在 T1a 期的肾细胞癌行剜除术, 其 5 年生存率与肾部分切除术无明显差异。

3.1.2 肾部分切除术 肾部分切除手术切除范围应超过肿瘤边缘 1~1.5 cm, 以保证切缘无肿瘤组织残留。相对于肾癌根治术, 肾部分切除术能更多地保留正常肾单位, 肾脏功能能够更好地保留。

3.1.3 保留肾单位手术指征 不是所有的双侧肾癌都能行保留肾单位手术治疗, 以下情况下适合行保留肾单位手术: (1) 双侧肿瘤直径小于 4 cm, 限于肾的一极或表面; (2) 一侧肿瘤直径大于 4 cm 或者多发, 另一侧肿瘤直径小于 4 cm。当双侧肿瘤大于 4 cm 时, 没有保留肾单位手术的指征。近年来也有学者认为 7 cm 是能否选择保留肾单位手术的分界^[9]。

对于异时性双侧肾癌,往往是一侧肾脏已经行根治性肾癌手术治疗,再次手术时难度就会增大。对于复发的双侧肾癌可继续行手术治疗^[10]。

3.1.4 自体肾移植 随着科技发展及手段的提高,肾移植变得越来越成熟,自体肾移植成为治疗双侧肾癌的重要方法之一^[11],对于较大的肿块、病变呈多发性、病灶被肾实质包埋较深且靠近中央时,自体肾移植比保留肾单位手术更有优势,肾移植可以使肾脏缺血-再灌注损伤、肿瘤转移得以减轻,可在低温灌注下从容切除肿瘤,能更好地明确手术切缘有无癌细胞残留^[12]。在低分级、低分期肾肿瘤的治疗中,自体肾移植术 5 年生存率 T1 期达 73%~100%,T2 期达 91%,T3 期达 54%~69%,T4 期达 22%,与肾根治性切除术效果基本一致,5 年生存率为 55%,局部复发率小于 19%。与保留肾单位手术相比,其复发性虽然偏高,但差异无统计学意义^[13]。

3.1.5 介入栓塞治疗 介入栓塞治疗是指在局麻下对股动脉进行穿刺,将导管插至肿瘤的血供动脉,再利用栓塞物,如无水乙醇碘油混合物、明胶海绵等,从毛细血管水平开始逐级栓塞肿瘤血供动脉以达到治疗目的。肾动脉的超选择性栓塞适用于双侧肾癌、孤立肾癌,能尽可能地保护肾功能^[14]。

3.2 非手术治疗

3.2.1 双侧肾癌治疗以手术治疗为主,但当肿瘤体积较大、分期较晚、已发生远处转移,或因其他疾患,无法耐受手术治疗时,可行非手术处理,也可经非手术治疗待肿瘤降级降期后再行保留肾单位手术。对于一些特定的家族遗传病合并的肾癌(如 VHL 病)可以选用生物靶向治疗。

3.2.2 物理消融治疗 肿瘤体积大小与病灶的部位决定着射频消融或冷冻治疗的成功率。射频消融是通过针样电极将高频电流释放于周围组织,引起离子震荡,导致分子摩擦产生热能。温度升高,组织干燥脱水,细胞蛋白质变性,脂肪溶解,细胞膜破坏,引起细胞死亡,达到灭活肿瘤组织目的。由于组织干燥脱水、焦化,引起阻抗增加,电流传导减慢直至停止,从而产生小毁损区域。组织消融体积大小取决于电极针的类型或形状、消融的持续时间、电极针的表面积、射频电流以及组织的热学特性^[15-16],射频消融可用于不愿意手术,或者双侧肾癌、VHL 等患者^[17]。

3.2.3 索拉菲尼、舒尼替尼对双侧肾癌合并 VHL 病的治疗

VHL 病是一种常染色体显性遗传的涉及多个系统的肿瘤综合征。VHL 病肾癌属于遗传性肾癌,其发病率约占全部肾癌的 1.6%^[18],VHL 病肾癌患者年龄较小可发生同时双侧肾癌或异时双侧肾癌^[19]。由于 VHL 病合并肾癌时常常为双侧肾癌,病理类型也常常为低分化的透明细胞癌,因此保留肾单位手术对 VHL 病肾癌治疗甚为重要。国外相关报道,总结 65 例 VHL 病手术治疗,其中 75%为保留肾单位手术,5 年和 10 年生存率分别为 100%和 81%^[20-21]。VHL 病与 VHL 基因有着重要的关系,在 VHL 病中,透明细胞癌的形成可由肾囊性病突变而来,而囊性病变的 VHL 基因常发生突变,提示 VHL 基因的突变是 VHL 病的早期事件^[22]。VHL 基因定位于染色体 3p25-2,该基因在 1993 年被首次克隆,为抑癌基因,该基因的失活会导致正常的 VHL 蛋白合成障碍,这与肾透明细胞癌的发生、发展有着密切的关系^[23]。pVHL(VHL 蛋白)是参与降解缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的 α 亚单位,VHL 基因突变后的肾小管上皮细胞缺乏有功能的 pVHL,导致 HIF 的积蓄并活化^[24-25],在这种情况下导致了其下游产物血小板衍生生长因子- β (platelet-derived growth fac-

tor- β , PDGF- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)等的过度表达^[26],这些细胞因子都能强有力地促进肾细胞分裂增殖,通过其相关的表皮生长因子受体刺激 Ras-Raf-MAP 激酶信号链,促进细胞持续增殖并最终恶性转化。张尧等^[27]应用免疫组化 SP 法检测 78 例肾癌中的 VEGF,VEGF 在浸润进展期肾癌组的阳性表达率为 80%,明显高于早期肾癌组的 45.8%($P < 0.05$)。VEGF 的阳性表达亦主要位于肿瘤区和肿瘤周边区,研究表明 VEGF 可能参与了肾细胞癌的侵袭和转移。同时,VEGF 阳性表达越强的肾细胞癌,其组织学分级就越高,经 Spearman 分析示二者呈显著正相关($P < 0.0001$)。索拉菲尼(sorafenib)是一个多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)2/3 和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)- β 、Raf 激酶的活性,阻断相关的分子转导通路,从而抑制肿瘤细胞增殖和血管形成^[28]。舒尼替尼(商品名为索坦)同样是一个多靶点酪氨酸激酶抑制剂,对 VEGFR、PDGFR、干细胞受体因子、I 型集落刺激因子受体等有强大抑制作用,进而抑制肿瘤细胞的增殖和肿瘤细胞的形成^[29-30]。相关学者完成的一项关于舒尼替尼的研究^[31],106 例 II 期临床试验报道肿瘤缓解率为 39%,中位无病进展期为 8.3 个月。因此认为索拉菲尼、舒尼替尼在 VHL 病引起的双侧肾癌的治疗中有重要的作用,对于一些没有保留肾单位手术指征或者难以耐受手术的患者,为了最大限度地保留肾单位,保存肾功能,延缓双侧肾癌的进展,可以使用生物靶向治疗药物。

4 双侧肾癌的预后

双侧肾癌的预后一般较差,Hintzy 等^[32]研究表明,手术治疗能有效地降低患者病死率,复发后再次手术或者单侧已行根治性手术的异时性肾癌生存率都能大幅上升,1 年特定存活率为 96%,5 年存活率为 74%。年龄、性别、病理类型和异时或同时模式并没有引起任何生存的显著差异。相关的研究表明,肿瘤的大小、肿瘤的分期对患者的预后有影响。肿瘤直径较小、分期较低的患者预后较好,直径大、分期较高的肿瘤预后差。总之,双侧肾癌的预后都较差,患者手术以后需要长时间的随访,以防止手术后再次复发可能。

5 结论与展望

双侧肾癌是肾癌的一种少见类型,其病情重,预后差。诊断与普通肾癌并没有特殊性,病理类型也常常以透明细胞癌为主,但一旦发现病灶应尽可能行手术治疗。手术方式应首选保留肾单位手术。VHL 病、肾癌家族史、年龄等都为双侧肾癌的独立风险因素。双侧肾癌与 VHL 等遗传性疾病有重大的关联。在治疗上不管是转移性病灶还是原发病灶都应遵循尽可能行肾单位保留手术的外科治疗。随着科学的发展和肾癌靶向性治疗的进步,双侧肾癌的治疗有望获得更好疗效。

参考文献:

- [1] Steubach F, Novick AC, Zincke H, et al. Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study[J]. J Urol, 1995, 153(6): 1812-1816.
- [2] 姜元军, 宫大鑫, 孙志熙, 等. Von Hippel-Lindau 综合征三例诊治体会[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(17): 1542-1543.
- [3] Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, et al. Novel mutations

- of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas [J]. *Oncogene*, 1999, 18(14): 2343-2350
- [4] 宫大鑫, 李泽良, 王侠, 等. 双侧肾癌诊断和治疗策略[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28(9): 585-587.
- [5] Becker F, Siemer S, Tzavaras A, et al. Long-term survival in bilateral renal cell carcinoma: a retrospective single-institutional analysis of 101 patients after surgical treatment [J]. *Urology*, 2008, 72(2): 349-353.
- [6] Leibolich BC, Blute ML, Chevillie JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy [J]. *J Urol*, 2004, 171(3): 1066-1071.
- [7] Licht MR, Novick AC, Goormastic M, et al. Nephron sparing Surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 1994, 152(1): 39-42.
- [8] Lapini A, Semi S, Minervini A, et al. Progression and long-term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients [J]. *J Urol*, 2005, 174(1): 57-60
- [9] 叶元平, 梁朝霞, 张贤生, 等. 保留肾单位手术治疗肾癌: 附 46 例报告 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2007, 22(8): 572-574.
- [10] Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, et al. Parenchymal sparing surgery in patient with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience [J]. *J Urol*, 2001, 165(3): 777-781.
- [11] Mitsuhata N, Ito S, Watanabe Y. Renal transplantation surgery is closely linked with treatment for bilateral synchronous renal cell carcinomas or renal tumors in solitary kidney [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004, 31(5): 735-738.
- [12] Sokolof MH, Chien GW, Thistlewaite JR, et al. Ex vivo partial nephrectomy and autotransplantation for renal cell cancer after laparoscopic renal harvest [J]. *Urology*, 2004, 63(6): 1182-1183.
- [13] 田俊强, 王志平. 自体肾移植的研究进展 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2006, 26(4): 449-452.
- [14] 李金贵, 胡自力. 肾动脉介入栓塞在肾癌治疗中的应用 [J]. *重庆医学*, 2007, 36(11): 1100-1103.
- [15] Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174(2): 323-331.
- [16] Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principle and techniques [J]. *Eur J Ultrasound*, 2001, 13(2): 129-147.
- [17] 陈卫, 倪才方. 射频消融治疗肾癌现状 [J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17(6): 447-450.
- [18] Neumann HP, Bender BU, Berger DP, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in VHL disease compared to sporadic renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 1998, 160(4): 1248-1254.
- [19] Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. VHL disease: genetic, clinical, and imaging features [J]. *Radiology*, 1995, 194(3): 629-642.
- [20] Ploussard G, Droupy S, Ferlicot S, et al. Local recurrence after nephron-sparing surgery in von Hippel-Lindau disease [J]. *Urology*, 2007, 70(3): 435-439.
- [21] Goldfarb DA. Nephron-sparing surgery and renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease [J]. *J Intern Med*, 1998, 243(6): 563-567.
- [22] 袁翔, 胡宝成. Von Hippel-Lindau 的分子机制研究 [J]. *生物技术通讯*, 2005, 16(2): 194-196.
- [23] Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 63-71.
- [24] Martin KA, Blenis J. Coordinate regulation of translation by the PI3-kinase and mTOR pathways [J]. *Adv Cancer Res*, 2002, 86: 1-39.
- [25] Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(9): 673-682.
- [26] Gunaratnam L, Morley M, Franovic A, et al. Hypoxia inducible factor activates the transforming growth factor- α /epidermal growth factor receptor growth stimulatory pathway in VHL(-/-) renal cell carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(45): 4966-4974.
- [27] 张尧, 吴小候, 孙先禹, 等. 肾细胞癌 MMP-9、VEGF 的表达及其临床意义 [J]. *重庆医学*, 2007, 36(13): 1298-1300
- [28] Ahmad T, Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(18 Pt 2): 6388S-6392S.
- [29] Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and drug administration drug approval summary: sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma [J]. *Oncologist*, 2007, 12(1): 107-113.
- [30] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 16-24.
- [31] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2516-2524.
- [32] Hintzy MC, Hupertan V, Larousserie F, et al. Sporadic bilateral kidney tumour: practical approach and place of conservative surgery [J]. *Prog Urol*, 2006, 16(2): 134-138.