

· 老年人前列腺疾病专栏 ·

氩氦刀低温冷冻治疗前列腺癌：26例报告

李 珲*, 胡文勇, 毕泗成, 孙晓俊, 靖万林, 张 讯, 崔 亮, 李景敏

(北京大学民航临床医学院 民航总医院泌尿外科, 北京 100123)

【摘要】目的 评价氩氦刀低温冷冻治疗前列腺癌的临床效果。**方法** 采用美国ENDOCARE公司制造的CRYDCARE低温手术系统进行手术。26例前列腺癌患者在腰麻或硬膜外麻醉下, 经直肠超声或腹部超声术中定位监测, 实施前列腺超低温治疗。分别于冷冻治疗后1个月和3个月时, 在直肠超声引导下行前列腺穿刺活检并进行病理检查。**结果** 术后穿刺病理结果显示, 肿瘤阴性19例, 阳性7例。治疗后排尿梗阻症状均有好转, 血尿减轻或消失。26例随访3~24个月, 血清前列腺特异性抗原(PSA)明显降低, 骨转移灶部分消失或缩小, 骨痛缓解。其中20例恢复自行排尿。术后3~24个月患者PSA均<4ng/ml。**结论** 氩氦刀低温冷冻术后配合使用雄激素阻断药物, 治疗前列腺癌效果良好, 具有住院时间短、不失血、创伤小、恢复快的特点。

【关键词】 前列腺肿瘤; 冷冻外科手术

【中图分类号】 R737.25

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00126

Argon-helium cryoablation for prostate cancer: report of 26 cases

LI Hui*, HU Wen-Yong, BI Si-Cheng, SUN Xiao-Jun, JING Wan-Lin, ZHANG Xun, CUI Liang, LI Jing-Min

(Department of Urology, Civil Aviation General Hospital, Civil Aviation Clinical College, Peking University, Beijing 100123, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficiency of argon-helium cryoablation for prostate cancer. **Methods** The ENDOCARE cryosurgical system with 2mm Cryoprobes was used to treat the prostate cancer guided by transrectal ultrasound or abdomen ultrasound in 26 patients with a mean age of 73.2 (ranging from 65 to 89) years in our department from 1990 to 2012. Biopsy of the prostate was carried out under the guide of ultrasound at 1 and 3 months after cryotherapy for pathological observation. **Results** The patients were all followed up for 3 to 24 months. The biopsy results showed that 19 cases were pathologically negative and 7 cases were positive. The obstructions of bladder outlet were all relieved, and hematuria was attenuated or disappeared. Serum prostatic specific antigen (PSA) level was decreased obviously. Bone metastases partially disappeared or shrunk. Bone pain was relieved to some extent. Twenty of them were able to urinate. All patients had their serum levels of PSA lower than 4ng/ml at 3 to 24 months after cryoablation. **Conclusion** Cryoablation combined with anti-androgen drug has better clinical outcome in the treatment of prostate cancer, with advantages of short hospitalization period, no blood loss, little injury and rapid recovery.

【Key words】 prostatic neoplasm; cryosurgery

Corresponding author: LI Hui, E-mail: li_huisd@163.com

前列腺癌是老年男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤。前列腺癌在西方发达国家发病率较高, 在我国发病率较低。但近几年我国前列腺癌的发病率也有明显上升, 多数患者初诊时已为晚期, 失去了手术根治的机会。我院自1990至2012年采用经会阴冷冻、冷冻后口服氟他胺(Flutamide)和皮下注射诺雷德治疗晚期前列腺癌26例, 效果满意, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 临床资料

本组26例前列腺癌患者, 平均年龄73.2(65~89)岁。患者均经直肠指诊、前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)、穿刺活检确诊。其中腺癌23例、鳞癌2例、低分化癌1例。病理分期(Jewett分期法): B1期5例, B2期16例, C1期3例,

C2期1例, D2期1例。术前患者PSA均 $>4\text{ng/ml}$, 有21例 $>10\text{ng/ml}$, 同位素骨扫描(emission computed tomography, ECT)检查, 18例提示有骨转移, 6例有明显骨痛或局部疼痛。本组患者均有排尿困难、尿频、夜尿增多、排尿延迟、尿潴留等症状。10例曾发生急性尿潴留, 7例曾有肉眼血尿, 3例有尿失禁。术前均进行尿细菌培养和药物敏感试验。最大尿流率(maximum flow rate, MFR)平均为 $10\sim 20\text{ml/s}$ 。

1.2 仪器与设备

采用美国ENDOCARE公司(Cryocare Surgical System CS全能型)冷冻手术系统(简称氩氦刀), 高压冷媒氩气压力为 6000PSI , 高压热媒氦气压力为 2500PSI , 穿刺针为18GPTC针, 扩张管/鞘为COCO公司8F、11F产品, 超声仪器型号: 丹麦医学公司B&K Medical 2102 hawk彩色多谱勒成像仪, 双平面直肠超声探头频率为 $5\sim 10\text{MHz}$ 。

1.3 治疗方法

采用腰麻或连续硬膜外麻醉, 患者取截石位, 消毒后插入三腔气囊导尿管, 经直肠超声双平面探头扫描显示前列腺、膀胱三角区、精囊腺及尿道, 根据前列腺大小及肿瘤分布情况设计、选择前列腺穿刺靶点及会阴皮肤穿刺点并标记。通常选择 2mm 冷刀 $3\sim 4$ 把, 尿道两侧左右叶合理排列。遵循原则: 冷刀距前列腺边缘的距离 $<1\text{cm}$ 、任何部位的冷刀距尿道 $>0.8\text{cm}$ 、冷刀间距 $<1.8\text{cm}$ ^[1], 同时经肛门直肠置入F14两腔导尿管和直径 1cm 肛管。冷冻开始后, 用 $40^{\circ}\text{C}\sim 42^{\circ}\text{C}$ 生理盐水持续灌注, 以避免低温冷冻时对尿道、直肠及膀胱颈部黏膜及肌层的损伤。根据前列腺大小以及肿瘤分部选择 2 或 3mm 冷冻刀 $2\sim 4$ 支, 在超声引导下, 将冷冻刀(针)逐渐推进至拟冷冻的前列腺癌中心位置, 部分病例在冷冻时前列腺周围约 1cm 处放置 $2\sim 4$ 支温差电偶, 以观察冷冻时温差变化。冷冻开始时, 冷媒(氩气)通过空心低温刀(针)输入。随着温度的下降, 刀头会形成一个冰球, 通过超声仪屏幕观察冰球大小形状。直径 3mm 刀头可在 3min 内达 -175°C , 2mm 刀头可达 -145°C 。温度越低, 冰球越大, 当冰球达到前列腺被膜或超过前列腺被膜时, 停止冷媒输送, 冷冻时间在 $15\sim 20\text{min}$ 。用热媒(氦气)复温。冷冻复温两次, 平均手术时间 $80\sim 120\text{min}$ 。为防止尿道狭窄, 患者术后均留置导尿管 $2\sim 3$ 周。

2 结 果

患者分别于术后1个月和3个月在直肠超声引导

下, 行前列腺穿刺活检及PSA检查, 19例病理检查结果为阴性(B期16例、C期3例), 7例病理检查结果为阳性。治疗后排尿梗阻症状均有好转, 血尿减轻或消失。26例随访 $3\sim 24$ 个月, 20例恢复自行排尿, 血清PSA明显降低, 骨转移灶部分消失或缩小, 骨痛缓解。术后 $3\sim 24$ 个月患者PSA均 $<4\text{ng/ml}$ 。

3 讨 论

目前, 前列腺根治性切除术仍是治疗前列腺癌的金标准, 但前列腺癌患者年龄分布偏大, 合并症多, 难以承受较大的手术创伤和出血等。前列腺癌治疗方案的选择可根据患者的一般状况、年龄、预期生存时间、肿瘤分期及Gleason评分等决定。目前, 临床治疗常用的方法有开放性或腹腔镜前列腺癌根治术、雄激素阻断治疗、放疗放射粒子置入治疗及冷冻治疗等。

20世纪60年代末, 超低温首次用于前列腺癌的治疗, 达到了摧毁癌细胞组织的目的。20世纪70年代开始, Bonney等^[2]报告了使用超低温治疗前列腺癌的经验, 并指出在癌症的每一阶段, 经超低温治疗的患者长期存活率与接受手术切除的患者相同。由于前列腺癌的解剖及毗邻关系复杂, 国内进行冷冻治疗的较少。李景敏等^[3]在超声引导下经皮将直径 3mm 液氮冷冻针插入前列腺内对中晚期前列腺癌进行冷冻治疗取得了较好疗效。但由于液氮机对冷冻范围的可控性差、并发症多等原因而难以普遍开展。超低温冷冻术的并发症主要有尿道直肠瘘、尿道坏死、膀胱颈挛缩、尿失禁、排尿无力等。

20世纪90年代末, 美国ENDOCARE公司研制了新一代的以氩气制冷、氦气制热的外科冷冻手术系统, 并成功应用于前列腺癌的冷冻手术^[4,5]。普林斯顿医院Onik等^[6]认为, 对前列腺PSA检测值高、Gleason评分高、肿瘤较大或前列腺两侧均有肿瘤的病例, 超低温冷冻术较开放手术更加合理, 对放疗治疗失败的患者, 超低温冷冻治疗后效果亦较好。David等^[5]报道93例前列腺癌患者, 其中18例为放疗失败的挽救治疗, 75例首选靶向冷冻治疗中肿瘤分期T1aT2a 59例、T2bT2T3 16例, ECT显示无骨转移, 冷冻结果显示: 84%的患者PSA $<0.4\mu\text{g/L}$, 无手术死亡病例, 无尿瘘、肠瘘, 尿失禁发生率 5.4% , 严重尿失禁仅1例, 尿潴留发生率为 6.7% , 尿道冻伤发生率为 6.7% 。Ghafar等^[4]报道38例放疗失败后经皮氩氦靶向冷冻治疗前列腺癌, 结果相似。

近年来, 冷冻治疗技术日趋成熟, 适应证亦不断拓宽, 大多数学者认同的适应证有^[7]: (1) 因高龄

合并心脑血管疾病等不适合或拒绝外科手术的早期前列腺癌(A、B期);(2)根治性外科手术、经尿道前列腺电切术(transurethral resection of the prostate, TURP)治疗后肿瘤残留或复发,内分泌治疗失败者;(3)肿瘤发生转移或有尿路梗阻者。冷冻不仅能直接摧毁肿瘤组织,还能通过免疫方式对未遭受冷冻损伤的前列腺癌细胞和远处转移灶发挥作用。细胞经冷冻破裂,复温时使细胞的组成蛋白释放入血,成为自身抗原,诱发抗体产生,这种抗体不仅对释放的蛋白起作用,也对未遭受冷冻损伤的前列腺癌细胞和远处转移灶起作用,能够使远处的转移灶缩小^[7,8]。因此,经尿道冷冻治疗晚期前列腺癌明显优于TURP和经尿道前列腺电汽化切除术(transurethral electrovaporization of prostate, TUVF)。

结合本组病例分析显示:应用氩氦冷冻手术系统经皮完全性冷冻前列腺组织理论上、技术上是可行的。其技术关键为良好的直肠超声设备和定位引导技术、术中对冷冻范围的精确控制和监测。为防止尿道可能冻伤后狭窄所致排尿困难,本组患者术后以导尿管作为支撑管至少留置2~3周,术后均无排尿困难和尿潴留发生。但留置尿管时间过长患者不愿接受,且易感染,可否缩短留置时间有待进一步研究。治疗晚期前列腺癌除解除尿路梗阻、提高生活质量外,还应控制肿瘤生长,防止肿瘤复发,阻断雄激素是控制肿瘤生长、防止肿瘤复发的最有效手段^[9,10]。前列腺为雄激素依赖性器官^[7],前列腺组织中的双氢睾酮有60%来自于睾丸,40%来自于肾上腺。睾丸切除后前列腺中的双氢睾酮降低75%,其余25%足以刺激肿瘤生长^[11,12]。Flutamide是一种单纯抗雄激素的非类固醇化合物,对前列腺组织靶细胞膜上的雄激素受体有特异性阻断作用,可以阻断肾上腺雄激素的作用。术后加用Flutamide以及皮下注射诺雷得可以有效地撤除雄激素,使前列腺癌细胞凋亡。本组26例随访3~24个月,均未发现复发,且PSA均<4ng/ml。

经尿道冷冻是治疗晚期前列腺癌所致尿路梗阻的有效方法,皮下注射诺雷得加用Flutamide综合治疗

可获得满意疗效。氩氦刀低温冷冻治疗前列腺癌,具有微创、无出血、手术时间短、术后恢复快、疗效确切、患者痛苦少等特点,因而易被广泛接受^[11,13]。

【参考文献】

- [1] Donnelly BJ, Saliken JC. Salvage cryosurgery: how I do it[J]. Rev Urol, 2002, 4(Suppl 2): 24-29.
- [2] Bonney WW, Fallon B, Gerber WL, et al. Cryosurgery in prostatic cancer survival[J]. Urology, 1982, 19(1): 37-42.
- [3] 李景敏, 郭武, 宋依群, 等. B超引导液氮冷冻治疗中晚期前列腺癌[J]. 中华泌尿外科杂志, 2001, 22(1): 46-48.
- [4] Ghafar MA, Johnson CW, De La Taille A, et al. Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience[J]. J Urol, 2001, 166(4): 1333-1338.
- [5] Ellis DS. Cryosurgery as primary treatment for localized prostate cancer: a community hospital experience[J]. Urology, 2002, 60(2Suppl 1): 34-39.
- [6] Onik G, Cobb C, Cohen J, et al. US characteristics of frozen prostate[J]. Radiology, 1998, 168(3): 629-631.
- [7] 邢文阁, 郭志, 王海涛, 等. 42例直肠超声引导经皮氩氦冷冻治疗中晚期前列腺癌[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2008, 42(8): 807-811.
- [8] 梅骅. 泌尿外科手术学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2000: 835-836.
- [9] 吴阶平. 泌尿外科[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2000: 1528-1535.
- [10] 侯建国, 钱松溪, 刘庆华, 等. 全雄激素阻断治疗晚期前列腺癌[J]. 中华泌尿外科杂志, 1997, 18(7): 414-416.
- [11] Lian H, Guo H, Gan W, et al. Cryosurgery as primary treatment for localized prostate cancer[J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(4): 1089-1094.
- [12] Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how[J]. Eur Radiol, 2010, 20(5): 1254-1266.
- [13] Spiess PE, Katz AE, Chin JL, et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer[J]. BJU Int, 2010, 106(2): 194-198.

(编辑: 张青山)