

· 前列腺癌诊断与治疗 ·

影像联合穿刺病理指导下靶向冷冻消融治疗
局限性前列腺癌的临床应用

董柏君 王艳青 谢少伟 潘家骅 朱寅杰 薛蔚

【摘要】 目的 探讨影像联合前列腺穿刺活检病理指导下靶向冷冻消融治疗局限性前列腺癌的临床价值。**方法** 回顾性分析 2014 年 6 月至 2017 年 2 月 64 例行靶向冷冻消融治疗的局限性前列腺癌患者的临床资料。年龄 45 ~ 87 岁, 平均 77.8 岁。术前 PSA 5.1 ~ 19.8 ng/ml, 平均 15.3 ng/ml。临床分期: cT_{1c} 期 6 例, cT_{2a} 期 35 例, cT_{2b} 期 23 例。活检 Gleason 评分: 6 分 35 例, 3 + 4 分 8 例, 4 + 3 分 21 例。所有患者术前均无淋巴结或远处转移, 控尿均满意, 11 例有勃起功能。所有患者穿刺前均接受 MRI 或超声造影检查, 根据 MRI 或超声造影检查与穿刺病理结果决定冷冻消融的部位和范围。**结果** 64 例手术均顺利完成。住院时间 1 ~ 3 d, 平均 1.6 d, 其中 22 例住院 1 d。手术时间 85 ~ 152 min, 平均 99.6 min。冷冻侧别左侧 38 例, 右侧 26 例。冷冻针数 3 针 28 例, 2 针 23 例, 1 针 13 例。术后第 1、7 天的患者满意度均为 100% (64/64)。12 例 (18.8%) 出院时拔除导尿管, 50 例 (78.1%) 术后 7 d 拔除, 2 例 (3.1%) 因尿潴留保留至 2 周, 导尿管拔除后均控尿满意。术前有勃起功能的 11 例患者术后 1 个月勃起功能均恢复。术后 7 例 (10.9%) 出现并发症, 其中尿路感染 (Clavien II 级) 2 例, 尿潴留 (Clavien I 级) 2 例, 会阴水肿 (Clavien I 级) 3 例, 予对症处理后好转。术后第 1 天 5 例 (7.8%) 出现会阴部轻微疼痛, 口服止痛药物后好转。术后随访时间 0.5 ~ 32.2 个月, 中位时间 11.8 个月, 64 例患者均存活, 无局部进展或转移。8 例出现生化复发, 其中 5 例予间歇性内分泌治疗, PSA 未进展。**结论** 影像联合穿刺病理指导下靶向冷冻消融是治疗局限性前列腺癌的一项安全有效的手术方法, 并发症发生率低, 患者满意度高, 恢复快。

【关键词】 前列腺肿瘤; 冷冻消融; 靶向; 影像

基金项目: 国家自然科学基金 (81572536, 81672850)

The clinical application of imaging-pathology fusion guided targeted cryoablation for localized prostate cancer Dong Baijun*, Wang Yanqing, Xie Shaowei, Pan Jiahua, Zhu Yinjie, Xue Wei.
* Department of Urology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Xue Wei, Email: xuewei@renji.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of imaging-pathology fusion guided targeted cryoablation for localized prostate cancer. **Methods** Between June 2014 and February 2017, 64 patients undergoing targeted cryoablation for localized prostate cancer were retrospectively collected and analyzed. The average age was 77.8 years old, ranging 45 - 87 years old. The preoperative value of PSA ranged from 5.1 to 19.8 ng/ml, with mean of 15.3 ng/ml, including 6 case of cT_{1c}, 35 cases of cT_{2a}, and 23 cases of cT_{2b}, and 35 cases of Gleason score 6, 8 cases of 3 + 4 and 21 cases of 4 + 3. All patients had good continence and 11 cases had good erectile function before operation. All the patients received MRI or contrast-enhanced ultrasonography examinations before biopsies, and the sites and range of cryoablation were determined by MRI or contrast-enhanced ultrasonography and biopsy pathological results. **Results** All the patients underwent the surgery successfully. The average postoperative hospital stay was 1.6 days, ranging 1 to 3 days, including 22 cases discharged within 24 h after surgery. The operative duration ranged from 85 to 152 min, with mean of 99.6 min. The satisfaction rate of the patients was 100%. Seven patients had Clavien I or II postoperative complications, and recovered after symptomatic treatment. The follow-up

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.06.014

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科 (董柏君、王艳青、潘家骅、朱寅杰、薛蔚), 超声科 (谢少伟)

通信作者: 薛蔚, Email: xuewei@renji.com

duration ranged from 0.5 to 32.2 months, with median of 11.8 months. All patients were alive without new metastasis. Eight patients developed biochemical recurrence, 5 of those underwent intermittent endocrine therapy, resulting in stable PSA levels. **Conclusion** Imaging-pathology fusion guided targeted cryoablation was safe and effective for localized prostate cancer with the advantages of few complications, high satisfaction rate and quick recovery.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Cryoablation; Targeted; Imaging

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81572536, 81672850)

随着技术设备的改进和患者对生活质量要求的提高,前列腺癌局部治疗的应用越来越广泛。研究结果显示靶向冷冻消融治疗局限性前列腺癌安全性好,恢复快,短期疗效良好^[1-2]。但是,目前国内尚无大样本研究探讨靶向冷冻消融治疗局限性前列腺癌的临床价值。本文回顾性分析 2014 年 6 月至 2017 年 2 月我院收治的 64 例行靶向冷冻消融术的局限性前列腺癌患者的临床资料,以探讨影像联合穿刺病理指导下靶向冷冻消融治疗局限性前列腺癌的临床价值。

对象与方法

一、一般资料

本组 64 例。年龄 45 ~ 87 岁,平均 77.8 岁。术前 PSA 5.1 ~ 19.8 ng/ml,平均 15.3 ng/ml。临床分期:cT_{1c} 期 6 例、cT_{2a} 期 35 例、cT_{2b} 期 23 例。活检 Gleason 评分:6 分 35 例,3 + 4 分 8 例,4 + 3 分 21 例。8 例为单发的前列腺前角肿瘤。所有患者术前均行盆腔 CT 或 MRI 和骨扫描检查,均未发现淋巴结、骨或其他器官转移。前列腺癌诊断时的穿刺针数为 12 针,阳性率为 8.3% ~ 47.3%,平均 25.4%。所有患者控尿均满意,11 例有勃起功能。

所有患者完善术前相关检查,排除手术禁忌证,麻醉门诊评估全身麻醉风险。

二、手术方法

无 MRI 检查禁忌证者于前列腺穿刺活检前行 MRI 检查,有 MRI 检查禁忌证者行超声造影检查,然后在 MRI 或超声造影指导下行经直肠超声引导的经会阴 12 针系统穿刺活检联合可疑区的前列腺穿刺活检术。根据 MRI 或超声造影结果联合穿刺病理结果决定冷冻消融的部位和范围,当 MRI 或超声造影结果与穿刺病理结果不一致时,穿刺病理结果指导冷冻消融的部位和范围。

本组 64 例中,59 例行 MRI 检查,5 例行超声造影检查。23 例 MRI 检查结果与穿刺病理结果不一致,2 例超声造影检查结果与穿刺病理结果不一致。

全麻。贴膜固定阴囊和阴茎,暴露会阴部。置

入 F18 双腔导尿管。采用美国 Endocare 公司 Cryocare 氩氦刀系统。在经直肠探头引导下,在肿瘤附近经会阴置入 1 ~ 3 根冷冻针。然后放置 4 根测温针,1 根位于尿道旁,1 根位于直肠前或 Denonvillier 筋膜,1 根位于同侧前列腺顶部,1 根位于同侧神经血管束。拔除导尿管,在导丝引导下插入尿道保护器(42℃,恒温)。接通高压氩气,最低温度维持在 -135℃ ~ -145℃,采用经直肠超声实时监控冷冻针形成冰球范围,当冰球核心作用范围覆盖靶病灶 5 ~ 10 min 后终止冷冻。接通高压氦气,当冷冻针升温至 15℃ ~ 20℃ 后终止升温。当冰球融化后重复以上冷冻—复温 1 个循环。关闭氩氦气,拔除冷冻针、测温针和尿道保护器,插入 F22 三腔导尿管,敷料压迫会阴区。

三、随访

术后 1 ~ 3d 出院。术后第 1、7 天电话随访患者满意度、并发症发生情况及慢性疼痛情况。慢性疼痛控制评分(visual analogue scale/score, VAS),范围为 0 ~ 10 分,0 分为无痛,10 分为剧痛。

术后 1、3 个月复查 PSA,之后每 3 个月复查 1 次 PSA,生化复发时行超声造影或 MRI 检查。生化复发的标准为术后 PSA 降至最低点后升高 2 ng/ml (Phoenix 标准^[3])。手术并发症分级采用 Clavien 分类。

结 果

64 例手术均顺利完成。住院时间 1 ~ 3 d,平均 1.6 d,其中 22 例住院 1 d。手术时间 85 ~ 152 min,平均 99.6 min。冷冻侧别:左侧 38 例,右侧 26 例。冷冻针数:3 针 28 例,2 针 23 例,1 针 13 例。术后第 1、7 天的患者满意度均为 100% (64/64)。12 例 (18.8%) 出院时拔除导尿管,50 例 (78.1%) 术后 7 d 拔除,2 例 (3.1%) 因尿潴留保留至 2 周,导尿管拔除后均控尿满意。术前有勃起功能的 11 例患者术后 1 个月勃起功能均恢复。术后 7 例 (10.9%) 出现并发症,其中尿路感染 (Clavien II 级) 2 例,尿潴留 (Clavien I 级) 2 例,会阴水肿 (Clavien I 级) 3 例,予

对症处理后好转。术后第 1 天 5 例(7.8%)出现会阴部轻微疼痛(VAS 评分 2 分),口服止痛药物后好转。8 例前列腺前角肿瘤患者均未出现并发症。

术后随访 0.5~32.2 个月,中位 11.8 个月。64 例患者均存活,无局部进展或转移。8 例(12.5%)出现生化复发,其中 3 例超声造影与 MRI-DWI 检查皆无异常表现,予以主动监测,2 例超声造影见前列腺内造影剂浓聚且 MRI-DWI 检查见前列腺冷冻区轻度强化弥散受限,3 例超声造影未见前列腺内造影剂浓聚,但 MRI-DWI 检查见前列腺冷冻区轻度强化弥散受限,此 5 例影像学检查异常者予间歇性内分泌治疗(戈舍瑞林 3.6 mg 每月 1 次。皮下注射联合比卡鲁胺 50 mg/d 口服),至末次随访 PSA 均未明显进展。8 例前列腺前角肿瘤患者均未出现生化复发。

讨 论

随着 PSA 对前列腺癌筛查的引入和广泛应用,初诊时低分期、低分级、小体积、低进展性前列腺癌的比例逐渐增加^[4],这些前列腺癌大多不会影响患者的总生存期,因此患者面临治疗选择的困境:根治性手术、放疗还是主动监测。根治性手术或放疗会产生许多并发症,如尿失禁、性功能障碍、放射性膀胱炎、放射性直肠炎等,而且有随机对照试验结果显示,根治性手术与主动监测对患者总生存和肿瘤特异性生存的影响差异极小甚至没有差异^[5]。然而,选择主动监测又要承担疾病进展、Gleason 评分升级的风险,还要承受焦虑、恐惧等心理创伤。局部治疗是一种较根治性手术或放疗更微创,同时又较主动监测更积极的治疗方法,在局限性前列腺癌的治疗中,可以最大程度地减少肿瘤进展或复发,又可避免过度治疗^[6-7]。前列腺癌散发、多灶的自然特性阻碍了局部治疗的开展与推广。然而,近几年,随着前列腺癌核心病灶学说的提出^[8-9],局部治疗得到迅速发展。最近,甚至有医师提出以前列腺部分切除术治疗前列腺前角肿瘤,并且能达到良好的排尿和肿瘤控制^[10-11]。靶向冷冻消融术为局部治疗的一种类型,通过局部物理损伤和免疫调控杀伤肿瘤细胞。靶向冷冻消融术在国外已得到广泛应用^[12-13],但在国内尚处于起步阶段,还需对该手术的流程、适应症及疗效进行多方位的探讨。本研究为国内首次大样本探讨靶向冷冻消融治疗局限性前列腺癌的临床价值,结果显示影像联合穿刺病理指导下靶向冷冻消融治疗局限性前列腺癌安全有效,并发症发生率低,

患者满意度高,恢复快。

靶向冷冻消融术的理论基础为前列腺癌具有核心病灶,治疗核心病灶即可有效控制肿瘤,使患者获得良好预后,因此定位核心病灶非常重要。多项研究已证实 MRI 和超声造影检查在前列腺癌及临床有意义前列腺癌的检出及局部治疗的引导中有非常重要的价值^[14-16]。同时,2015 年专家共识提出, MRI 引导下的前列腺靶向穿刺活检或经会阴的模板穿刺活检结果可以作为前列腺癌局部治疗定位的参考依据^[17]。然而,这两种穿刺活检方法对设备和操作医师的要求较高,而且对于初次穿刺活检的患者,此两种穿刺方式并不常用。此外,最近研究结果显示^[18],相比于 MRI 与经直肠超声影像认知融合引导的前列腺穿刺活检, MRI 与经直肠超声实时融合引导的靶向穿刺并没有显著提高前列腺癌和高分级前列腺癌的检出率,因此,本组所有患者接受的是 MRI 或超声造影与直肠超声影像认知融合引导下的经会阴系统联合可疑区前列腺穿刺活检,最后根据 MRI 或超声造影联合穿刺病理结果决定冷冻消融的部位和范围即冷冻针的数量和位置。穿刺病理是确定肿瘤及其部位、范围的金标准。因此,当 MRI 或超声造影结果与穿刺病理结果不一致时,穿刺病理结果指导冷冻消融的部位和范围。不同患者前列腺的体积不同,因此,需根据冷冻针所在位置前列腺的前后径大小调整冷冻针的有效作用长度。

为在准确杀伤肿瘤细胞的基础上减少术后并发症,术中冷冻范围的监控、直肠和尿道的保护非常重要。冷冻针的核心冷冻范围为其周围 0.5 cm 内的区域,因此冷冻针至尿道或直肠的距离需 >0.5 cm。对于尿道的保护,本组中所有患者在尿道内均留置了 42℃ 恒温的尿道保护套,在尿道旁均放置测温探针。在尿道保护套的保护和尿道旁温度的监控下,本组患者未出现尿道损伤。对于直肠的保护,本组所有患者均通过经直肠超声探头调长前列腺与直肠之间的距离,在直肠前均放置了测温探针,术中经直肠超声实时监控冰球至直肠的距离,当冰球到达前列腺直肠间隙后终止本循环冷冻。在测温探针和经直肠超声的实时监控下,本组患者未出现直肠损伤。

我们前期已报道^[2]高龄或身体情况不适合行根治性手术的单发性或局部低危前列腺癌患者是靶向冷冻消融术的最佳对象。但是,近几年随着前列腺癌筛查的广泛开展,年轻低危的前列腺癌患者越来越多^[4],这些患者对生活质量、性功能和尿控的要求更高,靶向冷冻消融术成为此类患者的一种合

适、理想的选择。本组 11 例患者年龄 < 65 岁且术前仍有勃起功能, 术后 1 个月勃起功能均恢复。此外, 与前列腺部分切除术的适应证类似^[10-11], 单发的前列腺前角肿瘤患者也是靶向冷冻消融术的最佳治疗对象之一。本组 8 例患者为前列腺前角肿瘤, 术后功能恢复和肿瘤控制均良好。

本研究在前期研究^[2]的基础上进一步扩大样本, 确认了靶向冷冻消融治疗局限性前列腺癌的安全性、有效性和可行性。本组患者术后并发症的发生率为 10.9%, 而且皆为 Clavien I ~ II 级, 低于我们前期研究^[2]的 16.7% 和 Durand 等^[19]报道的 19%。本组患者中位随访 11.8 个月, 生化复发率为 12.5%, 与 Durand 等^[19]的报道类似。在美国, 前列腺冷冻消融包括靶向冷冻消融已被列入日间手术目录^[20], 本研究患者平均住院时间 1.6d, 其中 22 例 24 h 内出院, 结果提示前列腺靶向冷冻消融创伤小, 恢复快, 可作为日间手术开展。

总之, 影像联合穿刺病理指导下靶向冷冻消融是治疗局限性前列腺癌的一种安全有效的手术方法, 并发症发生率低, 患者满意度高, 恢复快, 但需要严格筛选病例, 准确定位肿瘤的核心病灶, 术中要实时监控冷冻范围, 术后需严密随访。

参 考 文 献

[1] Barqawi AB, Stoimenova D, Krughoff K, et al. Targeted focal therapy for the management of organ confined prostate cancer[J]. J Urol, 2014, 192: 749-753. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.033.

[2] 董柏君, 王艳青, 谢少伟, 等. 靶向冷冻消融治疗局限性前列腺癌的临床研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37: 754-757. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2016.10.008.

[3] Williams SG, Duchesne GM, Cogna NK, et al. An international multicenter study evaluating the impact of an alternative biochemical failure definition on the judgment of prostate cancer risk[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65: 351-357. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.007.

[4] Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al. National prostate cancer register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer: national prostate cancer register of Sweden follow-up study[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102: 950-958. DOI: 10.1093/jnci/djq154.

[5] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 367: 203-213. DOI: 10.1056/NEJMoa1113162.

[6] Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized of localized prostate cancer [J]. Eur Urol, 2013, 63: 618-622. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.057.

[7] Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review[J]. Eur Urol, 2014, 66: 732-751. DOI: 10.

1016/j.eururo.2013.05.048.

[8] Lian H, Zhuang J, Yang R, et al. Focal cryoablation for unilateral low-intermediate-risk prostate cancer: 63-month mean follow-up results of 41 patients[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48: 85-90. DOI: 10.1007/s11255-015-1140-8.

[9] Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities[J]. J Urol, 2007, 178: 2260-2267. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.072.

[10] Villers A, Puech P, Flamand V, et al. Partial prostatectomy for anterior cancer: short-term oncologic and functional outcomes[J]. Eur Urol, 2016[2017-04-20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302-2838\(16\)30530-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302-2838(16)30530-9). [published online ahead of print September 6, 2016]. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.057.

[11] Villers A, Flamand V, Arquimedes RC, et al. Robot-assisted partial prostatectomy for anterior prostate cancer: a step-by-step guide[J]. BJU Int, 2017 [2017-04-20]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.13785/abstract>; jsessionid = 045FBC85E12450EFD8C8CECF8B85DF9D.f03t04. [published online ahead of print January 23, 2017]. DOI: 10.1111/bju.13785.

[12] Barqawi AB, Stoimenova D, Krughoff K, et al. Targeted focal therapy for the management of organ confined prostate cancer[J]. J Urol, 2014, 192: 749-753. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.033.

[13] Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national cryo on-Line database (COLD) registry[J]. BJU Int, 2012, 109: 1648-1654. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10578.x.

[14] Schotts IG, Roohol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Urol, 2015, 68: 438-450. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.037.

[15] Sommer G, Bouley D, Gill H, et al. Focal ablation of prostate cancer: four roles for magnetic resonance imaging guidance[J]. Can J Urol, 2013, 20: 6672-6681.

[16] 张帆, 汪维, 江士伟, 等. 经直肠超声造影辅助前列腺穿刺活检与前列腺系统穿刺活检的比较研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35: 514-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2014.07.012.

[17] Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes—a report from a consensus meeting[J]. Eur Urol, 2015, 67: 771-777. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.018.

[18] Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, et al. Comparative Effectiveness of targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging ultrasound fusion software and visual targeting: a prospective study [J]. J Urol, 2016, 196: 697-702. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.149.

[19] Durand M, Barret E, Galiano M, et al. Focal cryoablation: a treatment option for unilateral low-risk prostate cancer[J]. BJU Int, 2014, 113: 56-64. DOI: 10.1111/bju.12370.

[20] Marsden J, Lipp A, Kumar V. Day surgery: implications for general practice[J]. Br J Gen Pract, 2016, 66: 232-233. DOI: 10.3399/bjgp16X684877.

(收稿日期: 2017-04-20)

(本文编辑: 霍红梅)