

Parciální resekce ledviny – aktuální přehled indikací, rizik a novinky v operačním přístupu

A. Vilaseca^{1,2}, D. P. Nguyen^{1,3}, A. Ganau Ituren⁴,
H. Pérez-Seoane Ballester⁵, R. B. Corradi¹, K. A. Touijer^{1,6}

¹ Urology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

² Urology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Spain

³ Urology Department, University of Bern, Switzerland

⁴ Urology Department, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, Spain

⁵ Urology Department, Hospital Universitario de Vinalopó, Elche, Spain

⁶ Department of Urology, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA

KLÍČOVÁ SLOVA

parciální resekce ledviny
renální karcinom
nephron šetřící operace

KEY WORDS

partial nephrectomy
renal cell carcinoma
nephron-sparing surgery

Karim A. Touijer, MD

Urology Service
Department of Surgery
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center
1275 York Avenue
New York, NY 10065
USA
touijera@mskcc.org

SOUHRN

Detekce karcinomu ledviny v nižším stadiu (tzv. downstaging) a větší zkušenosti s technikou nefron šetřící operace přispěly k širšímu využití tohoto výkonu a rozšíření jeho indikace pro léčbu větších tumorů kůry ledvinné a anatomicky obtížně dosažitelných tumorů. Dlouhodobé údaje prokazují, že parciální resekce ledviny dosahuje srovnatelných onkologických výsledků jako radikální nefrektomie. Parciální resekce ledviny však umožňuje lépe zachovat funkci ledviny a je spojena s menším rizikem chronického poškození ledvin. V uplynulých letech jsme zaznamenali vzestup minimálně invazivních operačních technik, jako jsou laparoskopická a roboticky asistovaná operace. Podle nashromážděných údajů dosahují tyto techniky spolehlivých onkologických a funkčních výsledků i výsledků v doméně morbidit.

SUMMARY

PARTIAL NEPHRECTOMY – REVIEW UPDATE OF INDICATIONS, RISKS AND SURGICAL APPROACH ADVANCES
The downstage migration of kidney cancer and the gained expertise in surgical technique have contributed to a wider utilization of nephron sparing surgery and an expansion of its indications to include renal cortical tumors of larger size and in difficult anatomical locations. Long-term data have shown that partial nephrectomy provide comparable oncological outcomes as radical nephrectomy. Partial nephrectomy however, is associated with better renal function preservation and lower risk of chronic kidney disease. In recent years the application of minimally invasive surgical techniques such as laparoscopy and robotic assistance is on the rise. The accumulated data shows sound oncological, functional and morbidity outcomes with these new technologies.

ÚVOD

Renální karcinom (renal cell carcinoma – RCC) tvoří přibližně 2–3 % všech maligních onemocnění u dospělé populace. Ve více než polovině případů je onemocnění diagnostikováno v lokalizovaném stadiu (T1–2 N0 M0). Po mnoho let byla za standardní modalitu pro léčbu těchto lokalizovaných ledvinných nádorů považována radikální nefrektomie (RN) [1]. Parciální resekce ledviny (partial nephrectomy – PN) byla vyhrazena pro pacienty se solitární ledvinou, bilaterálními tumory nebo narušenou funkcí ledviny. S postu-

pem času však parciální resekce získala na významu a stala se volitelnou a později standardní modalitou operační léčby malých tumorů ledviny.

Rozšířené užívání moderních zobrazovacích metod vedlo ke zvýšení incidence karcinomu ledviny a rovněž ke snížení stadia onemocnění v době jeho detekce, kdy jsou detekovány menší tumory v časnějším stadiu a potenciálně i nižšího grade. Indikace RN u pacientů s tumory v nízkém stadiu může být nadbytečná (tzv. overtreatment) s vyšším rizikem převyšujícím benefit.

RCC není izolovaným onemocněním, je tvořen spíše nádorovou skupinou útvarů různé histologické a genetické povahy, které jsou spojeny s rozdílnými onkologickými výsledky [2]. Ve skutečnosti bude u 20–30 % pacientů přítomen benigní nebo indolentní tumor, jako např. onkocytom nebo papilární karcinom. Automatickou indikaci RN u všech tumorů ledviny lze tedy považovat za nepřiměřený postup, který bude u značného procenta pacientů nadbytečný.

Indikaci parciální resekce navíc podporuje skutečnost, že oproti RN umožňuje tato technika lépe zachovat funkci ledviny a je spojena s menším rizikem chronického postižení ledviny [3,4].

VYUŽITÍ PARCIÁLNÍ RESEKCE LEDVINY

Ve třech starších studiích, které vycházejí z údajů národních databází USA (Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER) nebo Nationwide Inpatient Sample) za období 1988–2002, byla zaznamenána zvyšující se tendence indikace PN, přesto však PN představovala pouze 10 % všech provedených operací ledviny. Nezávislé prediktory indikace PN zahrnovaly nižší věk pacienta, mužskou populaci, menší velikost tumoru a diagnostikování onemocnění v nedávné době [5–7]. Novější studie prokazují nárůst v indikaci PN v centrech terciární péče v Evropě i USA. V multicentrické studii zahrnující šest evropských zdravotnických zařízení tvořil podíl PN 50 % všech operací ledvin v této indikaci provedených v letech 2004–2007. Při stratifikaci dat podle velikosti tumoru byla PN indikována v 86 % případů tumorů < 2 cm, 69 % tumorů o velikosti 2–4 cm a 35 % tumorů o velikosti 4–7 cm [8]. Analýza využití PN na základě velikosti nádoru provedená v Memorial Sloan Kettering Cancer Center prokázala zvýšení míry indikace PN ze 69 % v roce 2000 na 89 % v roce 2007 při léčbě tumorů < 4 cm a zvýšení ze 20 na 60 % při léčbě tumorů o velikosti 4–7 cm ve stejném časovém období. Nezávislé prediktory pro PN opět zahrnovaly nižší věk, mužskou populaci, menší velikost tumoru a diagnostikování onemocnění v nedávné době [9].

VÝSLEDKY PARCIÁLNÍ RESEKCE LEDVINY

U dobře vybrané populace pacientů s malými tumory ledvinné kůry dosahuje PN srovnatelných výsledků jako RN. Patard et al neprokázali při analýze dat ze sedmi evropských center mezi PN a RN žádné rozdíly v míře lokální a distální recidivy při léčbě tumorů T1a (0,8 a 2,4 % vs. 0,6 a 4,6 %; $p = 0,6$) i T1b (3,6 a 7,1 % vs. 2,3 a 15,6 %; $p = 0,5$) [10]. Jiní autoři uvádí po sledování v intervalu 21–106 měsíců míru přežití specifickou pro karcinom v rozmezí 81–100 % [11].

Podle studie EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) fáze III je parciální resekce při léčbě tumorů < 5 cm spojena s vyšším rizikem peroperačního krvácení (3,1 vs. 1,2 %), potřebou reoperace (4,4 vs. 2,4 %) a abnormálním pooperačním výsledkem CT (5,8 vs. 2,4 %) [12]. Při srovnávání míry výskytu komplikací na základě velikosti tumoru Patard et al zjistili, že pacientům s tumory o velikosti > 4 cm hrozilo vyšší riziko krevní ztráty ($510,5 \pm 502,7$ vs. $386,0 \pm 369,0$; $p = 0,01$), krevní transfuze (14,8 vs. 6,3 %; $p = 0,001$) a vzniku močové píštěle (5,4 vs. 1,7 %; $p = 0,01$) [13].

RENÁLNÍ ISCHEMIE A FUNKCE LEDVINY PO PARCIÁLNÍ RESEKCI

Přerušeni krevního zásobení ledviny zasvorkováním renální arterie při PN usnadní resekci tumoru a suturu defektu parenchymu. Přechodné přerušeni přítoku renální arteriální krve je předmětem diskuze. Ačkoli přerušeni přívodu krve může vyvolat ischemické poškození zdravého parenchymu ledviny, rozsah vlivu délky trvání ischemie na dlouhodobé funkční výsledky nebyl jednoznačně prokázán. Délka trvání ischemie 20–25 min byla na základě dostupných důkazů zvolena jako nejpřesnější hranice pro rozlišení pacientů, u kterých dojde bezprostředně po PN k poškození funkce ledviny a u kterých nikoli (úroveň důkazu 3–4) [14].

Některé výsledky nasvědčují tomu, že předoperační funkce ledviny a rozsah zachované zdravé tkáně mohou představovat významnější prediktory obnovy funkce ledviny než délka trvání ischemie.

Autoři retrospektivního přehledu, který zahrnoval 1 169 případů otevřené a laparoskopické PN, prokázali následující incidence terminálního stadia selhání ledviny: 0,1 % u pacientů s normální předoperační funkcí ledviny, 3,7 % u pacientů s chronickým onemocněním ledviny ve 3. stadiu a 36 % u pacientů s chronickým onemocněním ledviny ve 4. stadiu. V těchto skupinách byla zaznamenána podobná míra incidence akutního selhání ledviny po operaci (0,8, 6,2 a 34 % ve stejném pořadí). Ve světle těchto výsledků lze učinit závěr, že předoperační funkce ledviny má zásadní význam pro predikci případného poškození ledviny po výkonu [15].

Rovněž ve studiích zabývajících se úbytkem parenchymu ledviny byl prokázán význam zachování zdravé tkáně. Mir et al ve studii s využitím CT skenu prokázali, že procentuální podíl zachované tkáně parenchymu představoval nezávislý prediktor rychlosti pooperační glomerulární filtrace. Délka trvání ischemie však v této studii nepředstavovala nezávislý prediktor [16].

POZITIVNÍ CHIRURGICKÉ OKRAJE

Ačkoli dříve byla parciální resekce vyhrazena pro léčbu malých, exofytických tumorů, indikace se rozšířila o větší tumory a technicky hůře dosažitelné centrálně lokalizované tumory. U těchto tumorů může být obtížné dodržet dříve doporučený 1cm okraj [17], zejména u hlouběji lokalizovaných tumorů. Někteří autoři doporučují jako možnou alternativu pouhou enukleaci tumoru [18,19].

Incidence pozitivních chirurgických okrajů činí 0–7 % v případě otevřené operace, 1–4 % v případě laparoskopické operace a 4–6 % v případě robotické operace. Pozitivní chirurgické okraje se s větší pravděpodobností vyskytují u velkých, špatně diferencovaných a centrálně lokalizovaných tumorů. Ačkoli je přítomnost pozitivních chirurgických okrajů spojena s malým rizikem lokální recidivy (zejména v případě renálních světlobuněčných karcinomů vysokého grade), jejich vliv na dobu přežití specifickou pro karcinom nebyl prokázán. Kompletní resekce tumoru s negativními chirurgickými okraji

však představuje základní pravidlo onkologické chirurgie, které je nutné respektovat za všech okolností. V případě, že je detekován pozitivní chirurgický okraj nebo je provedena neúplná resekce, je nutné ji opakovat, abychom zajistili kompletní odstranění tumoru. Pakliže i po kompletní resekci prokáže patologické vyšetření přítomnost pozitivních chirurgických okrajů, nemusí být nezbytně nutné provedení RN. Až u 60–100 % pacientů může patologické vyšetření po sekundární RN (indikované z důvodu výskytu pozitivních chirurgických okrajů po parciální resekci) prokázat negativní výsledek s absencí reziduálního karcinomu. Z tohoto důvodu se namísto bezprostřední indikace sekundární RN doporučuje pozorné sledování [20].

PARCIÁLNÍ RESEKCE LEDVINY ZA POUŽITÍ LAPAROENDOSKOPICKÉ TECHNIKY JEDNÍM PORTEM A TRANSLUMINÁLNÍ ENDOSKOPICKÉ TECHNIKY PŘIROZENÝM ÚSTÍM

Laparoskopická PN (s robotickou asistencí i bez ní) se v současné době považuje za schůdnou alternativu otevřené operaci. Bazzi et al v nerandomizovaném, prospektivním srovnání laparoskopické techniky jedním portem (Laparoendoscopic Single-site Surgery – LESS) s konvenční laparoskopickou technikou neprokázali mezi oběma skupinami žádné rozdíly s ohledem na délku trvání ischemie ($28,6 \pm 7,8$ min vs. $27,5 \pm 6,4$ min; $p = 0,70$), odhadovanou krevní ztrátu ($170,6 \pm 189,4$ ml vs. $125,3 \pm 164,1$ ml; $p = 0,49$) ani délku hospitalizace ($3,4 \pm 1,3$ dne vs. $3,5 \pm 1,5$ dne; $p = 0,77$). Operace za použití LESS však byla spojena s menšími požadavky na aplikaci analgetik na bázi morfinu ($5,4 \pm 4,7$ mg vs. $9,4 \pm 3,7$ mg; $p = 0,02$) [21].

První zprávu o využití roboticky asistované techniky LESS při PN publikovali v roce 2009 Kaouk et al [22], k dispozici je i několik dalších publikací. Springer et al popisují srovnatelnou míru výskytu komplikací a srovnatelné krátkodobé onkologické i funkční výsledky u skupiny 190 pacientů léčených pomocí LESS PN

(s robotickou asistencí nebo bez ní) jako u pacientů podstupujících konvenční laparoskopickou PN. Tato metoda je však technicky náročná. Za zmínku stojí, že v 62 % případů bylo nezbytné zavedení dalších trokarů, v 6 % případů byla nezbytná konverze na běžnou laparoskopickou operaci a ve 2 % případů na otevřenou operaci [23]. Komparativní studie srovnávající LESS s konvenční laparoskopickou PN prokázala signifikantní rozdíl v délce trvání teplé ischemie a procentuální změně eGFR ve prospěch klasické laparoskopické PN ($26,5 \pm 10,5$ min vs. $20,2 \pm 12,8$ min; $p = 0,001$ a $-21 \pm 17,2$ % vs. $-14,7 \pm 19$ %; $p = 0,03$), bez rozdílu v míře výskytu komplikací, délce hospitalizace a konverze na RN [24]. Stejná skupina autorů uvádí v druhé publikaci zahrnující stejnou skupinu pacientů rozdíl ve výsledku hodnocení bolestivosti pomocí vizuální analogové škály ve prospěch techniky LESS ($2,1 \pm 1,3$ vs. $1,7 \pm 1,0$; $p = 0,048$) [25].

Skupina korejských autorů prokázala u velké skupiny pacientů z jediného centra proveditelnost LESS PN a srovnatelné onkologické i funkční výsledky a menší pooperační bolestivost než při laparoskopické parciální resekci. Pro stanovení skutečné role techniky LESS v rámci PN bude nezbytné provedení dalších studií s delším intervalem sledování a s užitím validovaných instrumentů pro hodnocení bolestivosti, kosmetického výsledku a kvality života pacienta.

Některé skupiny autorů testovaly využití transluminální endoskopické techniky přirozeným ústím (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery – NOTES) při RN, obvykle hybridním způsobem. V rámci provedení PN u člověka však nebyla technika NOTES dosud testována. Existuje pouze několik preklinických studií na prasečím modelu, v žádné z publikací se však nejednalo o výhradní NOTES [26].

ZÁVĚR

V posledních 10 letech jsme zaznamenali mírný nárůst ve využití PN. Tato modalita bývá častěji indikována u mladších pacientů mužského pohlaví, u pacientů s menšími tumory a v centrech terciární péče. PN může zlepšit obnovu funkce led-

viny po operaci, což úzce souvisí s objemem zachované zdravé vaskularizované tkáně parenchymu. Pro zlepšení funkčních výsledků se doporučuje nepřesáhnout délku trvání teplé ischemie 25 min. V případě kompletní resekce tumoru zajišťuje PN onkologicky bezpečný výsledek. Pacienti s pozitivními chirurgickými okraji by měli být pečlivě monitorováni, není nezbytná okamžitá indikace reoperace.

U vybraných pacientů s tumory ve stadiu T1b je parciální resekce schůdnou alternativou, která je spojena pouze s mírně vyšší mírou výskytu komplikací.

V současné době se pozornost zaměřuje na poslední novinky v oblasti technik LESS a NOTES. Technika LESS je spojena s menší bolestivostí a menšími požadavky na analgezií.

Literatura

1. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101(3): 297–301.
2. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183(2): 131–133.
3. Huang WC, Elkin EB, Levey AS et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009; 181(1): 55–61. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.017.
4. Zini L, Perrotte P, Capitanio U et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009; 115(7): 1465–1471. doi: 10.1002/cncr.24035.
5. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC et al. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology* 2006; 67(2): 254–259.
6. Miller DC, Hollingsworth JM, Hafez KS et al. Partial nephrectomy for small renal masses: an emerging quality of care concern? *J Urol* 2006; 175 (3 Pt 1): 853–857.
7. Porter MP, Lin DW. Trends in renal cancer surgery and patient provider characteristics associated with partial nephrectomy in the United States. *Urol Oncol* 2007; 25(4): 298–302.
8. Zini L, Patard JJ, Capitanio U et al. The use of partial nephrectomy in European tertiary care centers. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(6): 636–642. doi: 10.1016/j.ejso.2008.07.008.
9. Thompson RH, Kaag M, Vickers A et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol* 2009; 181(3): 993–997. doi: 10.1016/j.juro.2008.11.017.
10. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004; 171 (6 Pt 1): 2181–2185.
11. Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR et al. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *Eur Urol* 2010; 57(2): 214–222. doi: 10.1016/j.eururo.2009.10.019.
12. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W et al. A prospective randomized EORTC intergroup

phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51(6): 1606–1615.

13. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007; 52(1): 148–154.

14. Volpe A, Blute ML, Ficarra V et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol* 2015; 68(1): 61–74.

15. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 180(6): 2363–2368. doi: 10.1016/j.juro.2008.08.036.

16. Mir MC, Campbell RA, Sharma N et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology* 2013; 82(2): 263–268. doi: 10.1016/j.urology.2013.03.068.

17. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. *J Urol* 1950; 64(2): 200–208.

18. Piper NY, Bishoff JT, Magee C et al. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology* 2001; 58(6): 849–852.

19. Timsit MO, Bazin JP, Thiounn N et al. Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis. *Urology* 2006; 67(5): 923–926.

20. Steinestel J, Steffens S, Steinestel K et al. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World J Surg Oncol* 2014; 12(1): 252. doi: 10.1186/1477-7819-12-252.

21. Bazzi WM, Stroup SP, Kopp RP et al. Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. *Urology* 2012; 80(5): 1039–1045. doi: 10.1016/j.urology.2012.07.018.

22. Kaouk JH, Goel RK. Single-port laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009; 55(5): 1163–1169. doi: 10.1016/j.eururo.2008.12.029.

23. Springer C, Greco F, Autorino R et al. Analysis of oncological outcomes and renal function after laparoendoscopic single-site (LESS) partial nephrectomy: a multi-institutional outcome analysis. *BJU Int* 2013; 113(2): 266–274. doi: 10.1111/bju.12376.

24. Komninos C, Shin TY, Tuliao P et al. R-LESS partial nephrectomy trifecta outcome is inferior to multiport robotic partial nephrectomy: comparative analysis. *Eur Urol* 2014; 66(3): 512–517. doi: 10.1016/j.eururo.2013.

25. Shin TY, Lim SK, Komninos C et al. Laparoendoscopic single-site (LESS) robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) reduces postoperative wound pain without a rise in complication rates. *BJU Int* 2014; 114(4): 555–561. doi: 10.1111/bju.12783.

26. Tyson MD, Humphreys MR. Urological applications of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Nat Rev Urol* 2014; 11(6): 324–332. doi: 10.1038/nrurol.2014.96.