

Miniinvazivní léčba a aktivní sledování renálního karcinomu

Marie Pechová¹, Vladimír Šámal^{1,2}, Vít Paldus¹, Igor Richter³, Miroslav Šercl⁴

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Urologická klinika, LF a FN Hradec Králové

³Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

⁴Radiologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Malé renální karcinomy (Small Renal Mass – SRM) jsou definovány jako incidentálně diagnostikované, ohraničené solidní nebo cystické tumory ledviny velikosti do 4 cm se známkami syčení na kontrastním CT vyšetření, odpovídající stadiu cT1aN0M0. Až u 60 % pacientů je nádor ledviny detekován incidentálně. Stoupá také zachyt SRM u starších a polymorbidních pacientů. Standardem léčby pro lokalizovaný nádor ledviny je chirurgická léčba.

U starších pacientů nebo při závažných komorbiditách je možné SRM pouze aktivně sledovat (Active Surveillance – AS). Je známo, že chirurgická léčba u populace nad 75 let nevede k prodloužení doby celkového přežití. Metodu aktivního sledování lze nabídnout informovaným pacientům nad 75 let věku. AS nabízí možnost minimálně iniciačního monitoringu SRM, v případě progresu velikosti nádoru je možný přechod na aktivní léčbu. Riziko progresu SRM do metastatického onemocnění v kohortách pacientů nad 75 let věku je malé (1–2 %).

Miniinvazivní metody termální ablace (TA) nádorů nabízí možnost řešení SRM s minimalizací rizika komplikací chirurgického výkonu a pouze minimálním zhoršení renálních funkcí. Metoda radiofrekvenční ablace (RFA) je efektivní pro řešení SRM do 3 cm velikosti. Výsledky dlouhodobého sledování po RFA udávají pětileté celkové přežití 73–79 %. Kryoablace je efektivní k ošetření SRM. Úspěšnost metod TA klesá s velikostí nádoru. Pro metody TA chybí dlouhodobé výsledky, není tak možné učinit závěry ohledně klinické účinnosti TA ve srovnání s radikální nefrektomií, případně resekci ledviny. Vzhledem k těmto nejistotám lze metody TA doporučit pouze fragilním a/nebo komorbidním pacientům s malými nádory ledvin.

Klíčová slova: karcinom ledviny, aktivní sledování, miniinvazivní léčba, radiofrekvenční ablace, mikrovlnná ablace, kryoablace.

Minimal invasive treatment and active surveillance of renal cell carcinoma

Small Renal Masses (SRM) are defined as incidentally diagnosed, circumscribed solid or cystic tumors of the kidney < 4 cm with signs of saturation on a contrast-enhanced CT scan, corresponding to stage cT1aN0M0. In up to 60% of patients, the kidney tumor is detected incidentally. The incidence of SRM in elderly and polymorbid patients is also increasing. The standard of care for a localized kidney tumor is surgical treatment. In elderly patients or patients with serious comorbidities, SRM can only be actively monitored (Active Surveillance – AS). It is known that surgical treatment in the population over 75 years of age does not lead to a prolongation of overall survival. The AS method can be offered to informed patients over 75 years of age. AS offers the possibility of at least initial monitoring of SRM, in the case of tumor size progression it is possible to switch to active treatment. The risk of progression of SRM to metastatic disease in cohorts of patients over 75 years of age is small (1–2%).

Minimally invasive methods of thermal ablation (TA) of tumors offer the possibility of solving SRM with minimization of the risk of surgical complications and only minimal deterioration of renal functions. The radiofrequency ablation (RFA) method is effective for treating SRMs up to 3 cm in size. Long-term follow-up results after RFA indicate a 5-year overall survival (OS) of 73–79%. Cryoablation is effective for treating SRM up to 4 cm in size. The success of TA methods decreases with tumor size.

Long-term results are lacking for TA methods, so it is not possible to draw conclusions regarding the clinical effectiveness of TA



MUDr. Marie Pechová
Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.
marie.pechova@nemlib.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):197-200

Článek přijat redakcí: 22. 12. 2022

Článek přijat k publikaci: 21. 3. 2023

compared to radical nephrectomy or kidney resection. Due to these uncertainties, TA methods can only be recommended for frail and/or comorbid patients with small kidney tumors.

Key word: renal cell carcinoma, active surveillance, minimal invasive therapy, radiofrequency ablation, microwave ablation, cryoablation.

Úvod

Renální karcinom (Renal Cell Carcinoma – RCC) tvoří přibližně 3 % všech nádorových onemocnění. ČR má dlouhodobě nejvyšší incidenci na světě. U 60 % pacientů se jedná o incidentální nález, u pacientů s RCC stadia cT1a je to až 87 % (1).

Malé renální karcinomy (Small Renal Mass – SRM) jsou definovány jako incidentálně diagnostikované, ohraničené solidní nebo cystické tumory ledviny velikosti do 4 cm se známkami syčení na kontrastním CT vyšetření, odpovídající stadiu cT1aN0M0 (2).

Základem léčby lokalizovaného RCC je chirurgická léčba. Po dlouhá léta byla standardním výkonem radikální nefrektomie (RN) s odstraněním ledviny a tukového pouzdra. V poslední dekádě se významně rozrostl počet resekčních výkonů (parciální nefrektomie – PN). I přes nespornou nižší invazivitu laparoskopických nebo roboticky asistovaných výkonů mají ale stále chirurgické přístupy nezanedbatelné komplikace.

V současné době narůstá počet starších nemocných s četnými komorbiditami, kratší předpokládanou délkou života, nemocných s chronickou renální insuficiencí, s anatomicky nebo funkčně solitární ledvinou. U všech těchto pacientů může být miniinvasivní přístup v řešení nádoru velkým přínosem.

U starších pacientů nebo při závažných komorbiditách je možné SRM pouze aktivně sledovat (Active Surveillance – AS) nebo využít možnosti miniinvasivní terapie metodami termální ablace (TA).

Mezi nejčastěji používané metody TA patří radiofrekvenční ablace (RFA) a kryoablace (KA). Miniinvasivní léčba přináší pacientovi oproti klasické chirurgické léčbě řadu výhod, např. relativně menší výskyt komplikací, zanedbatelné zhoršení renálních funkcí, kratší dobu hospitalizace, menší morbiditu a rychlejší pooperační rekonvalescenci.

Cílem práce je podat přehled o možnostech aktivního sledování a miniinvasivní léčby SRM.

Aktivní sledování

Populační studie porovnávaly onkologické výsledky chirurgického výkonu (RN nebo PN) a nechirurgického řešení u nádorů ≤ 4 cm. Analýzy prokázaly signifikantně nižší mortalitu specifickou pro RCC u pacientů léčených chirurgicky (3, 4). Pacienti zařazení do kontrolního ramene však byli starší, s vyšším počtem komorbidit a méně vhodní pro operaci. Úmrtnost z jiných příčin ve skupině bez chirurgického výkonu významně převyšovala úmrtnost ve skupině léčené chirurgicky. Analýzy skupiny starších pacientů (> 75 let) neprokázaly stejný benefit chirurgické léčby v úmrtnosti specifické pro RCC (4, 5).

Pacienti starší, se závažnými komorbiditami, s incidentálně diagnostikovanými RCC mají nízkou specifickou mortalitu na RCC a signifikantně vyšší mortalitu z jiných příčin (6). Aktivní sledování je u SRM definováno jako sledování velikosti nádoru sériovým zobrazením břicha (ultrazvukem, CT nebo magnetickou rezonancí) s opožděnou intervencí vyhrazenou pro nádory vykazující klinickou progresi během sledování (7).

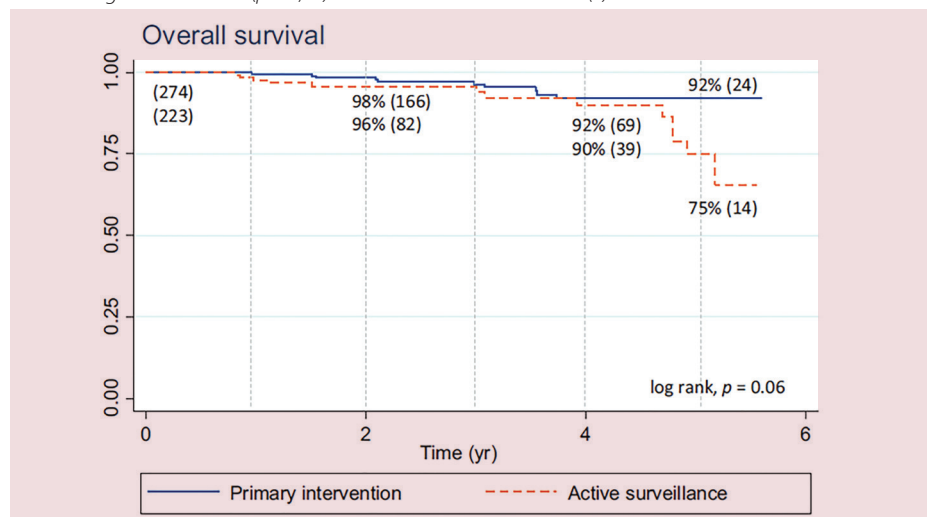
Nerandomizovaná studie Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses porovnávala AS s primární intervencí. Ze 497 zařazených pacientů si 274 (55 %)

zvolilo primární intervenci a 223 (45 %) AS, z nichž 21 (9 %) přešlo na odloženou intervenci. Pacienti s AS byli starší, měli horší ECOG, celkové komorbidity a kardiovaskulární komorbidity, měli menší nádory a častěji měli mnohočetné a bilaterální léze. Celkové přežití (OS) po primární intervenci a AS bylo 98 % a 96 % po 2 letech a 92 % a 75 % po 5 letech (log rank, $p = 0,06$) (Obr. 1). Po pětiletém sledování bylo přežití specifické pro karcinom (Cancer Specific Survival – CSS) 99 % pro primární intervenci, resp. 100 % pro AS ($p = 0,3$). V regresní analýze nebylo AS prediktorem délky OS nebo CSS (8).

Komparativní studie, která hodnotila soubor pacientů ve věku > 75 let, prokázala snížení OS u skupiny léčené AS a RN ve srovnání s PN pro cT1 RCC. Při multivariátní analýze ale nebyla délka OS spojena s věkem a komorbiditami. Chirurgická léčba u populace nad 75 let nevedla k prodloužení OS (9).

Patel et al. v retrospektivní analýze porovnávali RN vs. PN vs. AS pro nádory cT1a u souboru 202 pacientů při sledování 34 měsíců nepozorovali žádné statisticky významné rozdíly v OS a CSS (10). Během AS byla průměrná míra růstu tumoru 0,21 cm/rok. Nulový růst vykazovalo 53 % SRM řešených AS. Rozdíl v OS a CSS pro AS, RN a PN nebyl statisticky

Obr. 1. Kaplan-Meier křivka celkového přežití u pacientů se SMR. V OS nebyl po dvou, čtyřech ani pěti letech sledování signifikantní rozdíl ($p = 0,06$). Převzato z Pierorazio PM et al. (8)



signifikantní (AS–CSS 98,6 %, AS–OS 83 %; RN–CSS 92,6 %, RN–OS 80,4 % PN–CSS 96,6 %, PN–OS 90,0 %).

Histologická verifikace SRM je vodítkem k identifikaci tumorů s nižším rizikem progresu na základě histotypu a gradingu, které lze sledovat. Znalost histologie může také pomoci přizpůsobit časový harmonogram sledování. V největší kohortě biopsií SRM, řešených pomocí AS, byl pozorován významný rozdíl v růstu tumoru mezi různými histologickými subtypy RCC. Nádory z jasných buněk rostly rychleji než renální papilární karcinom typu 1 (v průměru 0,25 a 0,02 cm/rok) (11).

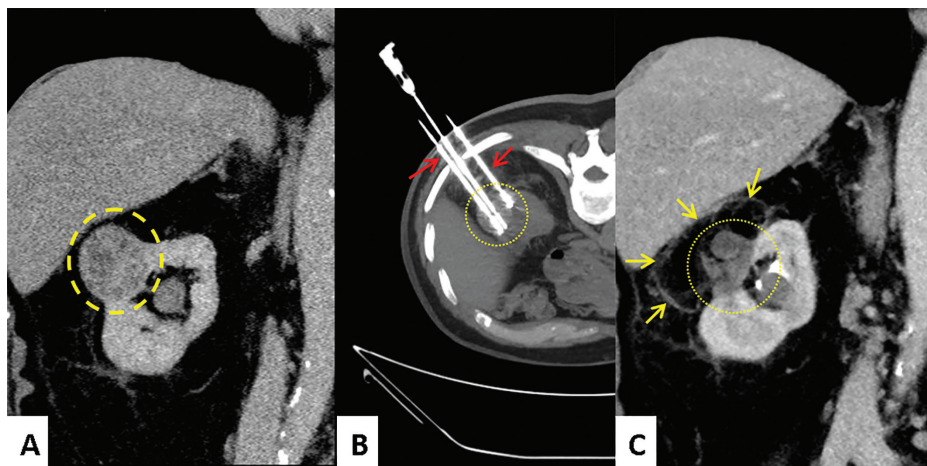
Obecně jsou krátkodobé i střednědobé onkologické výsledky u pacientů vyššího věku s komorbiditami dobré. AS nabízí možnost minimálně iniciálního monitoringu SRM, v případě progresu velikosti nádoru je možný přechod na aktivní léčbu.

Koncept AS se liší od konceptu pozorného vyčkávání (Watchful Waiting – WW), který je vyhrazen pro pacienty, jejichž komorbidity kontraindikují jakoukoli následnou aktivní léčbu a nevyžadují následné použití zobrazovacích metod, pokud to není klinicky indikováno.

Radiofrekvenční ablace

K vyvolání termického efektu na tkáň se používá radiofrekvenční elektroda zavedená pod obrazovou kontrolou do centra SRM. Při průchodu vysokofrekvenčního střídavého elektrického proudu (400–460 kHz) tkání vzniká vlivem indukované oscilace iontů v okolí elektrody teplota 60–90 °C, výsledkem je ireverzibilní denaturace bílkovin. Termický efekt je závislý na maximální dosažené teplotě a délce ablace, vede také k obliteraci cév v nádoru a jeho okolí. Pro zajištění dostatečného efektu je nutné provést ablací celého nádoru s 5–6 mm bezpečnostním okrajem. Většina přístrojů používá k ověření úspěšnosti ablace měření impedance cílové tkáně (impedance je ekvivalent elektrické rezistence tkáně pro střídavý proud, její vzestup během ablace je známkou dehydratace cílové tkáně). Pooperační CT provedené tři měsíce po výkonu s průkazem ztráty sycení nádoru po podání kontrastní látky a průkazem jizvy v okolní tkáni hodnotíme jako známku úspěšnosti RFA (Obr. 2). Pokud je po první léčbě RFA prokázané reziduum SRM, lze výkon s odstupem opakovat.

Obr. 2. Radiofrekvenční ablace: **2A** – tumor středního segmentu pravé ledviny velikosti 35 mm (koronární rovina). **2B** – periprocedurální skeny (transverzální rovina), zavedené 3 bipolární RFA jehly do tkáně tumoru (červené šipky), výkon proveden v celkové anestezii v poloze na břiše, aplikovaná energie 75 kJ. **2C** – kontrolní vyšetření za 9 měsíců po RFA, patrná ztráta sycení je známkou nepřítomnosti viabilní nádorové tkáně, přítomný „halo sign“ – vazivový prstenec (žluté šipky) na okraji ablačního pole v tukovém pouzdru ledviny. Obrazová dokumentace z archivu autorského kolektivu



Počáteční úspěšnost na časném (tj. jeden měsíc) zobrazení po jednom sezení RFA je 94 % u nádorů cT1a a 81 % u nádorů cT1b (12). To je obecně řešeno opakováním RFA, přibližující se k celkové úspěšnosti > 95 % s jedním nebo více sezeními (13).

Výsledky dlouhodobého sledování po RFA udávají pětileté OS 73–79 % (12, 13). Onkologické výsledky u nádorů cT1a byly příznivé. V nedávné studii byla míra deseti-letého přežití bez onemocnění (Disease Free Survival – DFS) 82 %, ale u nádorů > 3 cm došlo k významnému poklesu na 68 % (13). Také v souborech pacientů s tumory T1b (4,1–7,0 cm) byla pětiletá míra přežití (DFS) 74,5 % až 81 % (12, 14).

Obecně se většina recidiv onemocnění vyskytuje lokálně a recidivy po pěti letech jsou vzácné (14). Komplikace se po RFA vyskytují až u 29 % pacientů, nejčastěji jde o hematurii, postablační syndrom (myalgie, horečka, nauzea), perirenální hematom nebo poranění interkostálního nervově cévního svazku. Metoda RFA je výhodná z důvodu maximální ochrany okolního parenchymu, kdy šetří ledvinu a tím nezhoršuje její funkci. Současná doporučení Evropské urologické asociace (EAU) doporučují k ošetření metodou RFA nádory do velikosti 3 cm.

Mikrovlnná ablace

Největší klinické zkušenosti jsou s mikrovlnnou ablací (MWA), která v porovnání

s RFA dosáhne vyšších teplot v kratším čase, dochází u ní také k nižšímu perivaskulárnímu pohlcování tepelné energie. Mikrovlnná ablace tak nabízí možnost ablace nádorů větší velikosti při kratším trvání výkonu. Ve studii s mediánem sledování 40 měsíců byla pětiletá míra lokální progresu onemocnění po mikrovlnné termoterapii 3,2 %, vzdálené metastázy se vyvinuly u 4,3 % pacientů (15). Guo et al. u souboru 109 pacientů se SRM stadia cT1a dosáhli technického úspěchu u 100 % nádorů. Kompletní remise dosáhli u 101 (95,3 %) pacientů. Přežití bez lokální progresu bylo 100,0 %, 92,8 % a 90,6 % po 1, 2 a 3 letech. Celkové přežití bylo 99,0 %, 97,7 % a 94,6 % po 1, 2 a 3 letech (16). Aarts et al. v souboru 100 pacientů ošetřili MWA 109 nádorů ledvin, 85 stadia cT1a a 23 ve stadiu cT1b. Medián velikosti tumoru byl 3,2 cm. Primární efektivita hodnocená jako ztráta sycení nádoru při kontrolním kontrastním CT za 4 týdny po výkonu byla 89 % pro cT1a nádory a 52 % pro pT1b nádory. Po ošetření druhou aplikací MWA byla efektivita 99 % pro cT1a a 95 % pro pT1b nádory. Komplikace výkonu 3–5 stupně Clavien-Dindo klasifikace se vyskytly u 4 % pacientů (17). Výsledky dlouhodobého sledování nejsou zatím dostupné.

Kryoablace

Kryoablace (KA) využívá k destrukci SRM nejčastěji sondu s tekutým dusíkem. Teplota

v centru tumoru -40 až -60 °C vyvolává hypotermickou nekrózu, která je způsobena destrukcí buněčných organel a buněčné stěny krystaly ledu (Obr. 3). Kryoablace vykazuje menší stupeň poškození urotelu, je proto vhodná k ošetření SRM lokalizovaných v blízkosti kalichopánvičkového systému. V porovnání s RFA je výkon také méně bolestivý a výsledný efekt lze lépe hodnotit na zobrazovacích metodách. Pětileté OS u nádoru cT1a přesahuje 90 %. Nejčastější komplikací je krvácení nebo hematurie. Incidence komplikací roste úměrně s velikostí nádoru (18).

Onkologické výsledky po KA byly u nádorů cT1a obecně příznivé. V nedávno publikované sérii 308 pacientů s nádory cT1a a cT1b podstupujících KA byla lokální recidiva pozorována u 7,7 % nádorů cT1a vs. 34,5 % nádorů cT1b (19). V souboru 134 pacientů s cT1 RCC (střední velikost tumoru 2,8 cm) po perkutánní kryoablaci bylo desetileté DFS 94 % (20). V další velké sérii 220 pacientů s nádory cT1 ošetřenými KA bylo pětileté přežití bez lokální recidivy 93,9 %, zatímco přežití bez metastáz se blížilo 94,4 % (21). Lokální kontrola onemocnění po třech letech se udává pouze u 60,3 % (22), míra PFS po dvanácti měsících 66,7 % (23). Recentní studie udávají po KA pětiletou nádorově specifickou úmrtnost (CSM – Cancer Specific Mortality) 7,6–9 % (24, 25).

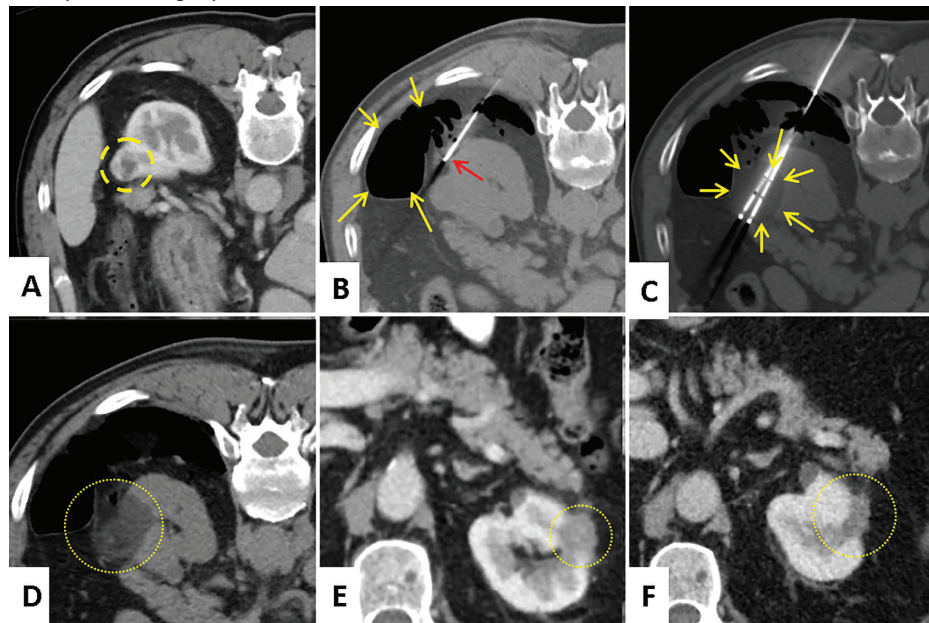
Úspěšnost KA je také závislá na velikosti nádoru, při multivariátní regresi se riziko progresse onemocnění zvýšilo o 32 % s každým zvýšením velikosti nádoru o 1 cm (HR: 1,32, $p < 0,001$). U nádorů cT1b významně klesá míra lokální kontroly nádoru (19). Výsledky multivariátní analýzy prokázaly, že kryoablace nádorů cT1b je spojena s 2,5 násobným zvýšením rizika úmrtí na RCC ve srovnání s PN (24).

Porovnání metod termální ablace s parciální resekcí ledviny

Pro jasné porovnání metod termální ablace a PN chybí dostatek kvalitních dat z randomizovaných studií s dostatečně dlouhou dobou sledování. V několika jednoramenných nekomparativních studiích bylo prokázáno, že metody TA jsou spojeny s dobrým dlouhodobým přežitím (26, 27). Není tak zcela jasné, zda je tento přínos způsoben příznivým přirozeným vývojem takových

Obr. 3. Kryoablace: **3A** – tumor středního segmentu levé ledviny (transverzální řezy, vlastní výkon se provádí v poloze na břiše). **3B** – periprocedurální sken, zavedení Chiba jehly do perirenálního prostoru a vytvoření vzduchové disekce (žluté šipky) před vlastní kryoablací jako ochrana tračníku a kaudy pankreatu před poškozením. **3C** – zavedené dvě kryoablační jehly do tumoru, patrný rozsah zmražené tkáně, tzv. „ice ball“. **3D** – kontrolní skeny na konci výkonu, viditelný rozsah ablace, tzv. „kryo ghost lesion“. **3E** – kontrolní vyšetření po roce. Ztráta sytění léze je známkou nepřítomnosti viabilní nádorové tkáně. **3F** – kontrolní vyšetření za čtyři roky pro provedené KA. Retrakce fibrózní jizvy po tumoru bez známek rezidua či recidivy nádoru.

Obrazová dokumentace zapůjčena se souhlasem prim. MUDr. Jana Křístka, Ph. D., Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno



nádorů nebo terapeutickou účinností TA ve srovnání s PN. Data z několika srovnávacích studií naznačují, že TA může být spojena s horšími onkologickými výsledky (OS, CSS, DFS), pokud jde o lokální recidivu a metastatickou progresi a mortalitu specifickou pro karcinom (24, 25, 28). Panel expertů EAU pro Doporučení pro léčbu renálního karcinomu provedl systematickou analýzu srovnávacích studií zahrnujících více než 50 pacientů TA s PN pro renální nádory T1N0M0. Do analýzy bylo zahrnuto 26 nerandomizovaných srovnávacích studií publikovaných v letech 2000 až 2019 s celkovým počtem 16 780 pacientů (29). Panel dospěl k závěru, že současné údaje jsou nedostatečné k tomu, aby bylo možné učinit závěry ohledně klinické účinnosti TA ve srovnání s PN. Vzhledem k těmto nejistotám za přítomnosti pouze nekvalitních důkazů lze metody TA doporučit pouze fragilním a/nebo komorbidním pacientům s malými nádory ledvin.

Mezi metody zatím spíše experimentální patří také ultrazvuk o vysoké intenzitě (HIFU – High Intensity Focused Ultrasound), ale zkušenosti s touto metodou jsou velice limitované. Také v ČR jsou metody TA běžně

dostupné, dominantně používanou metodou je MWA. V roce 2021 bylo provedeno 69 výkonů MWA a 43 výkonů metodou RFA. Kryoablace je dostupná zatím pouze na jednom pracovišti.

Závěr

Většina populačních studií prokazuje významně nižší úmrtnost na SRM u pacientů léčených chirurgicky ve srovnání s nechirurgickou léčbou. V kohortách s použitím metody AS je růst malých renálních tumorů ve většině případů nízký a progresse do metastatického onemocnění je vzácná (1–2 %). Metodu AS lze nabídnout informovaným pacientům nad 75 let věku.

Studie s nižší mírou evidence naznačují vysokou míru recidivy onemocnění po RFA nádorů > 3 cm a po kryoablaci nádorů > 4 cm. Také naznačují vyšší míru lokální recidivy u terapií TA ve srovnání s parciální nefrektomií. Před aplikací metody TA je doporučeno provést biopsii tumoru. Není doporučeno provádět RFA u nádorů > 3 cm a KA u nádorů > 4 cm. V ČR je na řadě pracovišť běžně dostupná metoda radiofrekvenční ablace a také MWA.

Literatura u autorky
a na www.onkologiecs.cz