

# NOVOSTI IN IZZIVI V KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU RAKA LEDVIC

Boris Sedmak

Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana

## Povzetek

Rak ledvic je razmeroma pogosta bolezen. Delež raka ledvic je med 2 in 3 % med vsemi raki pri starejši populaciji. 30–40 % bolnikov, ki so zboleli za rakom ledvic, umre. Moški zbolijo pogosteje kot ženske v razmerju 3:2. Rak ledvic je bolezen starejših ljudi, saj je najpogostejši v šesti in sedmi dekadi življenja. Incidenca raka ledvic narašča. Leta 1989 je bila 129 bolnikov/100.000 prebivalcev, leta 2009 se je povečala na 327 bolnikov/100.000 prebivalcev. Klasični trias simptomov in znakov pri raku ledvic: bolečina, tipljiv tumor in hematurija, je danes redek. Danes se rak ledvic najpogosteje odkrije slučajno pri ultrazvočni preiskavi trebuha zaradi različnih vzrokov. Paraneoplastični sindrom odkrijemo v 20 %. Kirurško zdravljenje raka ledvic je še vedno prva izbira zdravljenja, saj je rak ledvic slabo občutljiv na radio- in kemoterapijo. Kirurški pristop je lahko klasičen, laparoskopski ali robotsko asistirani. Razvoj novih bioloških zdravil je omogočil zdravljenje metastatske bolezni. Pri metastatski bolezni je zdravljenje timsko, potrebno je dobro sodelovanje urologov in onkologov.

## Kirurško zdravljenje raka ledvic

Poznavanje regionalne anatomije je izredno pomembno za varno in učinkovito kirurgijo ledvic. Ledvico lahko razdelimo na štiri segmente: zgornji, sprednji, zadnji in spodnji segment, ki so prekravljeni z eno ali več segmentnimi arterijami, ki so končne. Podveza ali zapora segmentne arterije povzroči lokalno odmrtje dela ledvičnega tkiva, ki ga ta arterija oskrbuje. Kljub različnim potekom segmentnih arterij je anatomski vzorec ledvičnih segmentov vedno enak. Značilna je prva delitev ledvične arterije na sprednji in zadnji segment. Zadnji segment arterije oskrbuje zadnji segment ledvice, sprednji segment pa se razdeli na štiri veje. Za razliko od arterijske oskrbe je venska drenaža bogata z anastomozami, tako da lahko prekinemo segmentno veno, ne da bi prizadeli venski odtok. Anatomska odstopanja ledvičnega ožilja v populaciji ljudi so prisotne pri 25–30 %. Ker je ugotovitev poteka ledvičnih žil tako pomembna za pravilno načrtovanje operacije, so izredno pomembne natančne slikovne preiskave, predvsem CT-angiografija, pred predvideno operacijo.

## Zdravljenje raka ledvic stadija T1a in T1b

Pri raku ledvic stadija T1a in T1b je indicirana delna odstranitev ledvice (nefrektomija). Delna nefrektomija ima podobne rezultate kot radikalno kirurško zdravljenje. Pri delni nefrektomiji zadostuje kirurški rob  $\geq 1$  mm. Pri nekaterih bolnikih delna nefrektomija ni izvedljiva zaradi lokalno napredovale bolezni ali zaradi neugodnega položaja tumorja v ledvici. V teh primerih je zlati standard ozdravitvenega zdravljenja radikalna nefrektomija.

Indikacija za delno odstranitev ledvic je:

- absolutna – anatomsko ali funkcionalno ena delujoča ledvica,
- relativna – če je funkcija druge ledvice prizadeta in če se lahko še poslabša,
- izbirna – lokaliziran tumor ob zdravi drugi ledvici.

Delna nefrektomija je bila nekoč omejena na tumorje, velike do 4 cm v premeru, z napredovanjem tehnike pa se je indikacija razširila na tumorje kliničnega stadija T1b. Delno nefrektomijo lahko naredimo klasično, laparoskopsko ali robotsko asistirano. Laparoskopski dostop je lahko transabdominalen ali retroperitonealen. Transabdominalni pristop je nekoliko lažji, ker je operativno polje večje.

Dolgoročni rezultati klasične, laparoskopske ali robotsko asistirane delne nefrektomije so primerljivi. Primarni cilj laparoskopske in klasične delne nefrektomije je popolna odstranitev tumorja z negativnimi kirurškimi robovi, minimalna topla ishemija ledvice in dobra hemostaza. Pri delni odstranitvi ledvice moramo skrbeti za čim večjo ohranitev ledvične funkcije. Tik pred zaporo žilja damo infuzijo manitola. Pri klasični odprti metodi ledvico ohladimo s pomočjo ledenega sreža. Z natančno preparacijo segmentnih arterij lahko prekinemo prekrvavitev samo v prizadetem delu ledvice ali pa odstranimo prizadeti del ledvice, ne da bi začasno prekinili krvni obtok. Če pri delni nefrektomiji odpremo votli sistem ledvice, ga moramo zašiti.

Bolnike, ki imajo pridružene bolezni in pri katerih je operativni poseg tvegan, lahko zdravimo z minimalno invazivnimi metodami.

Skozi kožo (perkutano) lahko tumor zdravimo z radiofrekventnoablacijo (RFA) ali krioablacijo, druge metode so še v fazi razvoja, kot so ultrazvok velike intenzitete (HIFU), ablacija tumorja s pomočjo mikrovalov in laserska ablacija.

Pred perkutanimi metodami je potrebna perkutana biopsija tumorja in patohistološka analiza tkiva.

Indikacije za minimalno invazivne posege so:

- majhni, slučajno odkriti tumorji ledvic pri starejših bolnikih,
- pri bolnikih, ki imajo dedno bolezen, pri kateri se razvijejo multipli tumorji,
- pri bolnikih z obojestranskimi ledvičnimi tumorji,
- pri bolnikih z eno ledvico, pri katerih je nevarnost, da bi z operativnim posegom popolnoma zgubili preostalo ledvično funkcijo.

Kontraindikacije za minimalno invazivne posege

- pričakovana življenjska doba manjša od 1 leta,
- multiple metastaze,
- majhna možnost uspeha zdravljenja (tumor, večji kot 3 cm v premeru, neugoden položaj tumorja, bližina proksimalnega dela sečevoda)

Absolutne kontraindikacije so:

- nepovratne motnje strjevanja krvi,
- sepsa.

## Zdravljenje raka ledvic stadija T2

Pri tumorjih T2 je indicirana radikalna klasična, laparoskopska ali robotsko asistirana nefrektomija. Laparoskopska ali robotsko asistirana nefrektomija nudi vrsto prednosti za bolnika. Omogoča krajšo hospitalizacijo in okrevanje, manj pooperativnih bolečin in boljši kozmetični rezultat. Laparoskopsko ali robotsko asistirano operacijo (radikalno ali delno nefrektomijo zaradi tumorja ledvic) je možno narediti klasično z več vstopnimi mesti ali pa skozi eno vstopno mesto (LESS – Laparoendoscopic single-site surgery). Ta metoda naj bi še dodatno skrajšala čas hospitalizacije, zmanjšala pooperativne bolečine in imela boljše kozmetične rezultate. Odstranitev nadledvične žleze ni indicirana, če je žleza na MR- ali CT-preiskavah videti normalna, če je intraoperativni izvid normalen (ni videti ali tipati sprememb v žlezi) ali če ni očitnega vraščanja tumorja v žlezo.

Ni dokazano, da razširjena ali radikalna odstranitev bezgavk podaljša preživetje po tumorski nefrektomiji. Če so bezgavke na otip ali pri CT-preiskavi povečane, je limfadenektomija indicirana zaradi pravilne ugotovitve razširjenosti bolezni.

## Zdravljenje raka ledvic stadija T3 in T4

Pri večjih tumorjih stadija T3 in T4 je indicirana odprta klasična metoda. Pristop je lahko tudi laparoskopski ali robotsko asistirani.

Pri tumorskem strdku v renalni veni ali spodnji veni kavi je potrebna odstranitev strdka, kar je lahko zelo zahteven poseg, še posebej, če sega strdek visoko, lahko vse do desnega atrija.

Vloga odstranitve bezgavk, ki so zelo povečane, še ni povsem pojasnjena. Nekatere raziskave kažejo, da je razširjena limfadenektomija indicirana, če je izvedljiva.

Če tumor vrašča v bližnje organe, je potrebna odstranitev v bloku.

Embolizacija tumorjev ledvic je indicirana pri bolnikih, ki niso sposobni za radikalno kirurško zdravljenje, ob bolečini zaradi vraščanja tumorja ali zaradi

hematurije. Pri velikih, dobro prekrvavljenih tumorjih lahko z embolizacijo pred operacijo zmanjšamo možnost večje krvavitve in lahko podvežemo veno pred arterijo, kar lahko olajša poseg.

## **Zdravljenje lokalne ponovitve po radikalni ali delni nefrektomiji**

Lokalna ponovitev, ki vključuje ponovitev bolezni v ledvični kotanji, nadledvični žlezi ali v retroperitonealnih bezgavkah na strani, kjer je bila ledvica odstranjena, je razmeroma redka (2–4 %). Dejavniki so lokalno napredovala bolezen, zajete bezgavke ali neugodni histološki izvid ledvičnega raka. 60 % bolnikov z lokalno ponovitvijo ima metastatsko bolezen. Odstranitev izoliranega tumorja pri lokalni ponovitvi je indicirana.

## **Kirurško zdravljenje metastatske bolezni**

Nefrektomija pri metastatski bolezni je paliativno zdravljenje. Indicirana je pri bolnikih v dobrem splošnem stanju in pri bolnikih, pri katerih je načrtovano sistemsko zdravljenje. Pri bolezni, kjer je masa tumorja zunaj ledvice obsežna, nefrektomija ni indicirana. Tumorska nefrektomija je indicirana pri metastatski bolezni, kjer je načrtovano zdravljenje z interferonom. Trenutno še ni raziskave, ki bi nedvoumno potrdila vrednost citoreduktivne nefrektomije in zdravljenja s tarčnimi zdravili.

Odstranitev metastaz prispeva k boljši prognozi.

## **Aktivno opazovanje**

Bolnike lahko aktivno opazujemo, če je bil majhen tumor slučajno odkrit in pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi, pri katerih je operativni poseg tvegan ali če bolnik ne želi operacije. Večina majhnih tumorjev raste počasi, mediana hitrost rasti tumorja je 0,28 cm do 0,36 cm/leto.

Aktivno opazovanje ni primerno pri mlajših bolnikih v dobri kondiciji.

## **Sledenje bolnikov po zdravljenju zaradi raka ledvic**

Sledenje bolnikov po zdravljenju zaradi raka ledvic je pomembno zaradi ugotavljanja:

- pooperativnih zapletov,
- lokalnih ponovitve bolezni,
- delovanja ledvic,
- pojava metastaz,
- ponovitve bolezni v drugi ledvici.

Način in časovno sosledje preiskav po zdravljenju raka ledvic še ni natančno ugotovljeno.

Ponovitev bolezni v ledvični loži je redka. Ugotovimo jo pri 2,9 % bolnikov. Zgodnja ugotovitev lokalne ponovitve bolezni je pomembna, ker je najučinkovitejša metoda zdravljenja kirurška odstranitev ponovljene bolezni. Prav tako je redka ponovitev bolezni v drugi ledvici (1,2 %).

Posebej je pomembno sledenje bolnikov po kriokirurgiji in radiofrekvenčni ablaciji.

Izdelanih je več nomogramov, ki so lahko koristni pri načrtovanju sledenja po zdravljenju. Upoštevajo TNM-klasifikacijo, splošno stanje bolnika, gradus tumorja, prisotnost nekroze v tumorju, velikost tumorja, vaskularno invazijo. Pri nizko rizičnih bolnikih zadostuje sledenje s pomočjo UZ-preiskave trebuha in RTG prsnega koša šest mesecev po posegu in nato enkrat letno. Pri visoko rizičnih je priporočljivo sledenje s pomočjo CT-preiskave trebuha in prsnega koša.

## Zaključek

Zdravljenje omejenega raka ledvic bolezni je predvsem kirurško. Pri tem je pomembna dobra slikovna diagnostika, še posebej pri načrtovani delni nefrektomiji. Potreben je natančen prikaz ledvičnih arterij za varno izvedbo operacije.

Zdravljenje bolnikov s pomočjo laparoskopsko ali robotsko asistiranje delne nefrektomije in pri velikih tumorjih, ki vraščajo v veno kavo, naj poteka v večjih ustanovah z ustreznimi izkušnjami.

Zdravljenje metastatske bolezni je timsko. Izrednega pomena za pravilno načrtovanje in izvedbo zdravljenja je dobro sodelovanje med kirurgi in onkologi.

## Viri in literatura

1. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R et al. Robotic Versus Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Systematic review and Meta-Analysis. *EurUrol* 2012 ; 62: 1023-33
2. Becker F, Ross FC, Janssen M et al. Short Term Functional and Oncologic Outcomes of Nephron-Sparing Surgery for Renal Tumours  $\geq 7$  cm *EurUrol* 2011;59: 931-7.
3. Beisland C, Hjelle KM, Reisaeter LAR, Bostad L. Observation Should be Considered as Alternative in Management of Renal Masses in Older and Comorbid Patients. *EurUrol* 2009;55:1419-29
4. Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In: Campbell-Walsh Urology 10th ed. Vol 2. Philadelphia: Saunders, 2012:1413-91.
5. Choi JD, Park JW, Lee SY et al. Does Prolonged Warm Ischemia After Partial Nephrectomy Under Pneumoperitoneum Cause Irreversible Damage to the Affected Kidney. *J Urol* 2012;187: 801-6.
6. Crispin LP, Breau RH, Allmer C, et al. Lymphnode Dissection at the time of Radical Nephrectomy for High-Risk Clear Cell Carcinoma: Indications and Recommendations for Surgical Templates. *EurUrol* 2011; 59: 18-23
7. Gill IS, Patil MB, Abreu AL, et al. Zeroischemia Anatomical Partial Nephrectomy A Novel Approach. *J Urol* 2012; 187: 807-15

8. Klatte T, Grubmuller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M. Laparoscopic Cryoablation Versus partial Nephrectomy for the Treatment of Small Renal Masses: Systematic Review and Cumulative Analysis of Observational Studies, *EurUrol* 2011; 60: 435-41.
9. Ljunberg B, Cowan N, Handbury DC et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. In: *European Association of Urology Guidelines* 2012. 2012:5-44.
10. Olweny EO, Park SK, Tan YK, et al. Radio frequency ablation Versus Partial Nephrectomy in Patients with Solitary Clinical T1a Renal cel Carcinoma: Comparable Oncologic Outcomes at a Minimum of 5 Years of Follow-Up. *EurUrol* 2012; 61: 1156-61.
11. Shao P, Tang L, Li P et al. Precize Renal Artery Clamping Under the Gudance of Dual-source Computed Tomography Angiography During Laparoscopic Partial Nephrectomy. *EurUrol* 2012; 62: 1001-8
12. Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, et al. The Expanding Role of Partial Nephrectomy: Acritical Analysis of Indications, Results and Complications. *EurUrol* 2010; 57: 214-31.