

Malé nádory ledvin: současné trendy přístupu k onemocnění

MUDr. Lukáš Gaduš^{1,2}, MUDr. Darina Pacigová¹, MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA^{1,3}

¹Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

²1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Urologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Malé nádory ledvin, které jsou definovány jako nádory ledvin menší než 4 cm, představují podskupinu nádorů s nízkým maligním a metastatickým potenciálem. Jsou často diagnostikovány v asymptomatickém stadiu jako náhodný nález, zjištěný při ultrazvukovém vyšetření břicha, při počítačové tomografii (CT) s kontrastní látkou nebo při magnetické rezonanci (MR), které jsou provedeny z jiné indikace. Strategie přístupu k malým nádorům ledviny a jejich léčba je individuální. Základem léčby je chirurgická resekce nádoru, alternativou je fokální ablace. U vybrané skupiny pacientů je možné zvolit aktivní sledování. Provedení perkutánní biopsie nádoru je doporučeno před fokální ablací nádoru, mělo by být zváženo také před zařazením pacientů do programu aktivního sledování.

Klíčová slova: malé nádory ledvin, ablační techniky, nefrektomie, resekce ledviny, aktivní sledování.

Small renal masses: contemporary trends in management approach

Small renal masses which are defined as tumours smaller than 4 cm represent a subset of renal tumours with low malignant and metastatic potential. They are commonly diagnosed incidentally in an asymptomatic stage on abdominal ultrasound, CT or MRI examination which are performed for another indication. The management of small renal mass is individual. The main treatment is surgical resection of renal mass, the alternative is focal ablation of the tumour. Active surveillance remains for a highly selected group of patients. Percutaneous renal mass biopsy is recommended prior to tumour focal ablation and should be considered in patients undergoing active surveillance.

Key words: small renal mass, focal ablation, nephrectomy, partial nephrectomy, active surveillance.

Úvod

Malé nádory ledvin jsou definovány jako nádory menší než 4 cm v průměru, v TNM klasifikačním systému označovány jako T1a (1). Na rozdíl od novotvarů ledvin větších než 4 cm, u kterých je standardní léčbou chirurgický výkon (radikální nefrektomie nebo resekční výkon s šetřením ledvinného parenchymu), je strategie přístupu k malým nádorům ledviny individuální (2). Možnost individuality v přístupu je dána vyšší pravděpodobností přítomnosti benigní histologie těchto nádorů, dále nízkým metastatickým potenciálem

v případech malignity a také účinností a bezpečností ablačních technik a aktivního sledování u vhodně vybraných pacientů (3). Se zvětšujícím se objemem nádoru stoupá i pravděpodobnost maligního nálezu při histologickém vyšetření (4). Historicky byla základem léčby malých nádorů ledvin radikální nefrektomie, kterou postupně vzhledem k nižší mortalitě pacientů do 10 let od operace nahradila snaha o provádění výkonů šetřících ledvinu. S rozvojem minimálně invazivní operativy otevřenou resekci nádoru ledviny doplnila laparoskopická a roboticky asistovaná varian-

ta. Po první fokální ablací nádoru v roce 1997 se vyvíjí také ablační techniky řešení nádorů ledvin, u vybraných pacientů se uplatňuje také aktivní sledování (5, 6). Při výběru adekvátního přístupu k této skupině nádorů je potřebné zvážit kromě biologických vlastností nádoru i věk a celkový zdravotní stav pacientů. Cílem je snížení morbiditativy plynoucí z míry invazivity léčebných metod.

Diagnostika

Malé nádory ledvin jsou často diagnostikovány v asymptomatickém stadiu jako

náhodný nález, zjištěný při ultrazukovém vyšetření břicha, při počítačové tomografii (CT) s kontrastní látkou nebo při magnetické rezonanci (MR), které jsou provedeny z jiné indikace. Nejčastěji jde o pacienty s nespecifickými obtížemi nebo o nemocné, kteří podstupují pravidelné screeningové vyšetření pro jinou malignitu (7). Jen u malé části nemocných s nádorem ledviny, nezasahujícím do kalichopánvičkového systému, je při laboratorním vyšetření přítomna hematurie (8). CT břicha s nitrožilním podáním kontrastní látky a vyhodnocením denzity nádorových struktur (vyjádřeno v Hounsfieldových jednotkách) před a 80–120 sekund po podání kontrastní látky je standardní vyšetřovací metodou při určení vlastností malých nádorů ledvin – velikosti, lokalizace, anatomických vztahů s ledvinovým hilem a okolními strukturami a při hodnocení kontralaterální ledviny (9). CT vyšetření hrudníku vzhledem k nízké pravděpodobnosti přítomnosti plicních metastáz nemusí být u asymptomatických pacientů s malým nádorem ledvin provedeno (10). Zobrazení pomocí magnetické rezonance se využívá v případech, kdy je CT vyšetření s kontrastní látkou kontraindikované (alergie na jodové kontrastní látky, pokročilá chronická ledvinová nedostatečnost) a v případech, kdy má nádor komplexní cystický charakter nebo při nejasných či hraničních nálezech (Bosniak IIF a III) (3). V uvedených případech je v diagnostice možné využít také ultrazukové vyšetření s kontrastní látkou („contrast-enhanced ultrasonography“, CEUS), které s vysokou senzitivitou a specificitou umožňuje odlišit světlobuněčný karcinom od ložiska benigní povahy (11). V současné době je stále studovanou metodou využití multiparametrické MR s cílem určení pravděpodobnosti, se kterou malé nádory ledvin mají či nemají charakter světlobuněčného karcinomu, a to pomocí tzv. „clear cell likelihood score“ (12).

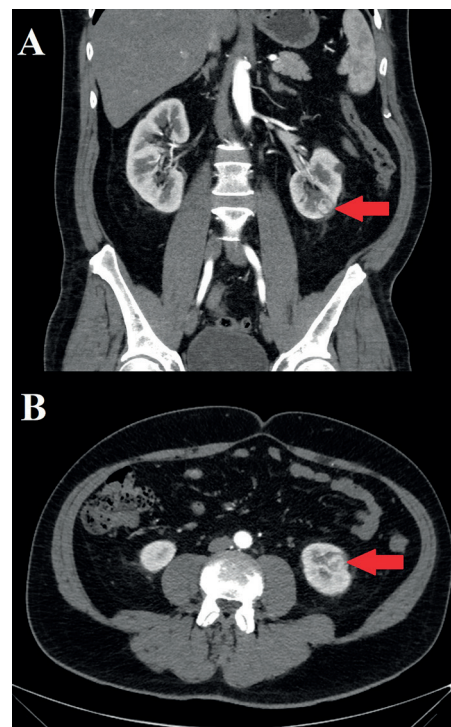
Strategie přístupu k onemocnění

Perkutánní biopsie

Perkutánní biopsie nádoru ledviny je invazivní diagnostickou metodou, uplatnitelnou v procesu výběru pacientů pro aktivní sledování, při rozhodování o použití ablačních tech-

nik u starších polymorbidních nemocných nebo vzácně před rozhodnutím o chirurgickém řešení nádoru ledviny, zejména při nejasných nálezech na radiologických zobrazovacích metodách. Na rozdíl od samotného CT/MR vyšetření přináší perkutánní biopsie nádoru ledviny informaci o histologickém typu nádoru s vysokou senzitivitou (99,1 %) i specificitou (99,7 %) (13). U starších polymorbidních pacientů může být výsledek biopsie spolu se zhodnocením celkového stavu pacienta a předpokládané délky života rozhodujícím faktorem při rozhodování o zařazení pacienta do aktivního sledování nebo o provedení ablace nádoru. U mladších zdravých pacientů má perkutánní biopsie nádoru roli v diagnostice netypických nálezu na CT/MR vyšetření s cílem identifikovat a odlišit benigní nádory, dále nerenální primární malignity, lymfomy nebo ložiska zánětlivého původu, pro které nemusí být chirurgická léčba optimálním řešením. Biopsie nádoru ledviny se provádí v lokální anestezii pod CT nebo ultrazukovou kontrolou jako jehlová biopsie koaxiální technikou a/nebo jako tzv. aspirační biopsie tenkou jehlou („fine needle aspiration“, FNA). Základní biopsie je preferovaná při charakterizaci solidních nádorů ledvin, zatímco kombinace s FNA může zlepšit diagnostickou přesnost u komplexních cystických nádorů (5). Perkutánní biopsii provází nízké riziko vzniku závažných komplikací; vznik subkapsulárních/perirenálních hematomů se v literatuře uvádí v 3,9 % případů, rozvoj hematurie se popisuje v 1,9 % případů. Klinicky významné krvácení je neobvyklé – nutnost podání krevní transfuze se uvádí v 0,9 % případů (14). Tradičně obávanou komplikací je možnost vzniku implantačních metastáz v průběhu punkčního kanálu. Možné nádorové implantaci zabráňuje použití koaxiální techniky, která umožní odběr biotického materiálu bez kontaktu s okolní tkání a také prostřednictvím koaxiální kanyly umožňuje odběr vícečetné biopsie (15). Výsledky biopsie mohou být i diagnosticky nevýtežné, zejména při nádoru menším než 2 cm nebo pokud se jedná o cystický nádor. V případě cystického nádoru diagnostickou výtežnost zvyšuje právě využití „fine needle aspiration“ biopsie. Podle doporučených postupů Evropské urologické společnosti (EAU) je perkutánní biopsie nádoru ledviny

Obr. 1. Náhodný nález nádoru levé ledviny (označen šipkou) při CT vyšetření břicha a pánve s kontrastní látkou v koronární (A) a axiální (B) projekci



indikována před fokální ablací nádoru a měla by být zvažována před zařazením pacientů do aktivního sledování. Pro maximalizaci diagnostické výtežnosti biopsie se doporučuje odebrat alespoň dva vzorky z nádoru s cílem vyhnout se nekrotickým oblastem (16).

Aktivní sledování

Aktivní sledování malých nádorů ledvin je založeno na pravidelném monitorování velikosti a dalších charakteristik nádorů pomocí zobrazovacích metod (sonografie, CT, MR) s cílem odložení intervenčního řešení, a to zejména u starších, polymorbidních pacientů, kteří nejsou optimálními kandidáty chirurgické léčby. Údaje dostupné v literatuře ukazují pomalou průměrnou rychlost růstu nádoru (0,1–0,3 cm za rok), přičemž nejpomalejší růst byl zaznamenán u nejmenších novotvarů (17). Riziko vzniku metastáz exponenciálně stoupá s velikostí nádoru nad 4 cm nebo při rychlosti růstu nádoru o 0,5 a více cm za rok (18). Do programu aktivního sledování by měli být zařazeni preferenčně starší pacienti s předpokládanou délkou života méně než pět let, pacienti s významnými komorbiditami, pacienti s vysokým rizikem perioperačních komplikací a pacienti s pokročilou renální insuficiencí. Kromě základní charakteristiky pacienta je nutné při zařazení

do programu aktivního sledování vztít do úvahy i vlastnosti nádorů – aktivně sledovat je možné nádory s velikostí do 3 cm a růstovou progresí menší než 0,5 cm za rok, dále nádory s příznivým histologickým profilem v případě, že byla provedena biopsie nádoru, a cysty kategorie Bosniak III a IV, zejména pokud jsou menší než 2 cm. Po stanovení diagnózy je aktivní sledování založené na provedení kontrolního CT/MR vyšetření do šesti měsíců. Slouží ke stanovení rychlosti růstové progresse nádoru, při příznivých hodnotách se doporučuje provedení kontrolního CT/MR vyšetření minimálně jednou ročně. Pacienti, u kterých byla potvrzena maligní povaha nádoru pomocí biopsie, by měli minimálně jednou ročně absolvovat i rentgenový snímek hrudníku k vyloučení vziku plicních metastáz (5). Aktivní sledování u mladých, zdravých pacientů je vyhrazeno pro případy, kdy byla potvrzena benigní povaha ložiska histologickým vyšetřením ze vzorku z biopsie nádoru. Aktivní sledování není vhodné u nedostatečně spolupracujících pacientů, kteří nejsou schopni dodržovat termíny pravidelných kontrol, a u pacientů, u kterých by další progresse onemocnění znamenala posun k lokálně neléčitelnému stadiu onemocnění (3). Rizikem plynoucím z aktivního sledování je kromě možné nezaznamenané rychlé progresse onemocnění také vystavení větší expozici ionizujícího záření s rizikem vzniku sekundární malignity. Toto riziko je možné snížit použitím MR, eventuálně využitím ultrasonografie v případech, kdy nebyla v kontrolních CT/MR vyšetřeních prokázána žádná změna velikosti a dalších charakteristik ložiska (5).

Ablační techniky

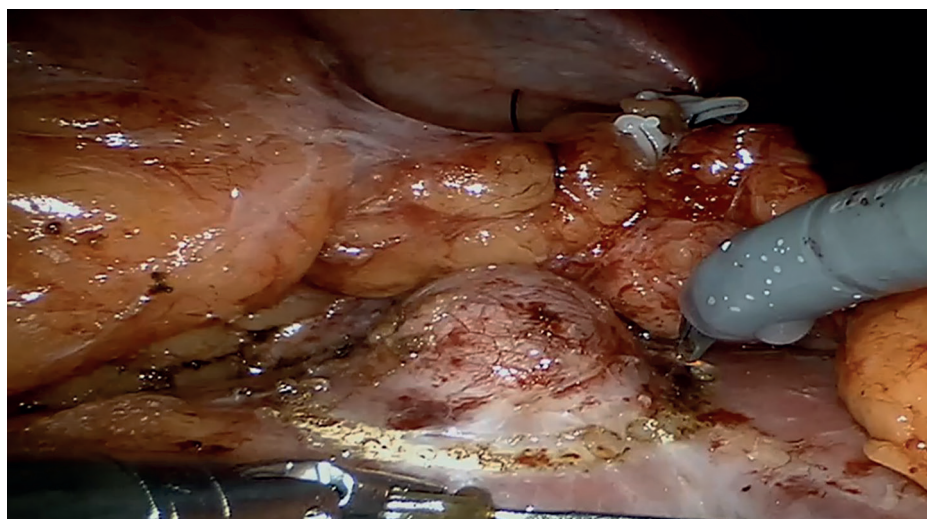
Fokální ablace je alternativou chirurgické léčby periferně umístěných nádorů ledvin s velikostí menší než 3 cm, uplatnitelnou u starších pacientů nebo u pacientů s významnými komorbiditami, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby a nesplňují podmínky zařazení do aktivního sledování. Ablace nádoru se obvykle provádí pomocí CT/ultrazvukové navigace, možné přístupy k provedení jsou perkutánní nebo laparoskopickou cestou (s využitím ultrazvukové navigace). Perkutánní přístup je preferován pro svou nejmenší invazivitu, provádí se pouze v analgosedaci. K perkutánní ablacii jsou přístupné nádory ledvin, umístěné posterolaterálně. K ablacii anteromediálně lokalizovaných nádorů je využíván laparoskopický přístup (2). Ze známých ablačních technik popsanych v literatuře je v praxi k léčbě nádorů ledvin doporučeno použití kryoterapie nebo radiofrekvenční ablace. Mezi další experimentální ablační techniky patří mikrovlnná ablace, ablace fokusovaným ultrazvukem, stereotaktická ablační radiotherapie a ireverzibilní elektroporace (16, 19). Mechanismus kryoablace je založen na působení nízké teploty na tkáň. Při teplotách menších než -70°C dochází ke zvýšení osmolarity v extracelulárním prostoru, která vede k přesunu tekutiny z buněk do tohoto prostoru a způsobí poškození buňky. Dále dochází k ischemickému poškození tkáně v časovém rozmezí hodin až dnů pod obrazem koagulační nekrózy. Princip radiofrekvenční ablace spočívá v přeměně elektrického napětí o vysoké frekvenci na tepelnou energii prostřed-

nictvím pohybu iontů ve tkáních. Působení vysoké teploty způsobuje denaturaci proteinů, narušení buněčné membrány a v konečné fázi koagulační nekrózu. Úspěšnost radiofrekvenční ablace a kryoablace závisí na velikosti a lokalizaci nádoru. Velikost je významným prediktorem úspěchu. U nádorů menších než 3 cm lze téměř ve všech případech dosáhnout kompletní ablace během jediného cyklu (7). Provedení kontrolního CT/MR vyšetření po fokální ablacii je doporučeno po třech až šesti měsících. Při příznivém nálezu se v rámci dispenzarizace provádí CT/MR/ultrasonografické vyšetření jednou ročně po dobu dalších pěti let (5). Onkologické výsledky fokálních ablačních metod a chirurgické resekce malých nádorů ledvin jsou srovnatelné. V roce 2019 publikovali Andrews a kol. porovnatelné hodnoty pětiletého přežití bez průkazu nemoci u pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci (97,4 %), radiofrekvenční ablacii (94,5 %) nebo kryoablacii (93,4 %) (20).

Chirurgická léčba

Chirurgické odstranění nádoru je standardní metodou léčby malých nádorů ledvin, zejména u mladších zdravých pacientů s nízkým rizikem rozvoje perioperačních a pooperačních komplikací. Historicky byla standardem v léčbě nádorů ledvin otevřená radikální nefrektomie, průnikem miniinvasivních metod do operativy byla následně doplněna o laparoskopickou nefrektomii. Laparoskopická nefrektomie má ve srovnání s otevřenou nefrektomií nižší krevní ztráty, kratší dobu hospitalizace a rychlejší pooperační zotavení (21). Celkové přežití a doba přežití bez průkazu nemoci je u obou metod porovnatelná (22). V současnosti je Americkou i Evropskou urologickou společností doporučeno v léčbě malých nádorů ledvin provedení resekce nádoru ledvin se zachováním zdravého parenchymu ledviny, kdykoliv je to technicky možné. Resekce nádoru má ve srovnání s radikální nefrektomií porovnatelné onkologické výsledky, ale přináší nižší pooperační pokles ledvinových funkcí, který vede ke snížení celkové morbidity nemocných a zlepšení celkového přežití (5). Resekci nádoru ledvin je možné provést otevřeně, laparoskopicky nebo roboticky asistovanou operací. Laparoskopická resek-

Obr. 2. Exofyticky rostoucí nádor ledviny před roboticky asistovanou resekci



ce nádoru ve srovnání s otevřenou operací přináší nižší krevní ztráty, kratší dobu teplé ischemie, porovnatelnou četnost komplikací a srovnatelné onkologické výsledky (16). Roboticky asistovaná resekce má v porovnání s otevřenou operací kromě výhod uvedených při laparoskopii i nižší četnost komplikací a kratší dobu hospitalizace (23). Při porovnání perioperačních výsledků laparoskopické a roboticky asistované resekce nádoru ledviny přináší roboticky asistovaná operace výrazně nižší četnost konverzí, kratší dobu teplé ischemie, kratší dobu hospitalizace a menší pooperační pokles glomerulární filtrace (24). Resekce nádoru ledviny může být díky počítačovým a digitálním technologiím doplněna o metody peroperačního zobrazení s cílem dosažení lepších funkčních výsledků. Standardně používanou metodou zobrazení je peroperační využití ultrazvukového zobrazení nádoru ledviny k určení hranice nádoru a zdravého ledvinového parenchymu s cílem kompletní resekce nádoru bez přítomnosti tzv. pozitivního chirurgického okraje. Další metodou peroperačního zobrazení, využívá-

nou při roboticky asistované resekci nádoru ledviny, je fluorescenční zobrazení pomocí fluorescenčního barviva indocyaninové zeleně (indocyanine green, ICG). Metoda je založena na zobrazení cévního zásobení ledviny nebo nádoru ledviny po intravenózním podání látky. Indocyaninová zeleň se po aplikaci rychle naváže na plazmatické proteiny a umožní tím provedení okamžité fluorescenční angiografie v reálném čase. Po identifikaci hlavní renální tepny a jejího větvení lze provést cílené uzavření přítoku krve pro příslušný ledvinový segment, tzv. selektivní clamping, nebo provést cílené uzavření arterie vyživující nádor, tzv. superselektivní clamping (25).

Závěr

Malé nádory ledvin představují heterogenní skupinu novotvarů, z nichž většina je diagnostikována v asymptomatickém stadiu jako náhodný nález a pouze menšina vykazuje agresivní biologické chování. V přístupu k těmto nádorům je tedy možné volit méně invazivní léčebné metody. Perkutánní biopsie

nádoru patří mezi významné diagnostické metody před fokální ablací nádoru a při rozhodování o zařazení pacientů do programu aktivního sledování s výběrem vhodného schématu sledování dle histologického typu a biologických vlastností nádoru. Aktivní sledování je uplatnitelné u starších pacientů s významnými komorbiditami, kdy riziko intervence převyšuje riziko progresu nádorového onemocnění. Ablací metody terapie malých nádorů ledvin představují alternativu chirurgického odstranění nádoru menšího než 3 cm u pacientů se závažnými komorbiditami, kteří mají vysoké riziko rozvoje perioperačních nebo pooperačních komplikací. U mladších pacientů bez významných komorbidit zůstává metodou volby chirurgické řešení. Resekce malých nádorů ledvin, přístupných k chirurgickému řešení, je preferovanou léčebnou metodou před radikální nefrektomií, kdy resekční techniky poskytují příznivější funkční a srovnatelné onkologické výsledky v porovnání s nefrektomií.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Gill IS, Aron M, Gervais DA, et al. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med*. 2010;362(7):624-634.
- Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182(4):1271-1279.
- Almassi N, Gill BC, Rini B, et al. Management of the small renal mass. *Transl Androl Urol*. 2017;6(5):923-930.
- Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*. 2003;170(6):2217-2220.
- Wilcox Vanden Berg RN, Basourakos SP, LaRussa S, et al. Management of the small renal mass: a 2020 Update. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(7):69.
- Khiatani V, Dixon RG. Renal ablation update. *Semin Interv Radiol*. 2014;31(2):157-166.
- Čermák A, Pacík D, Vít V. Současný pohled na léčbu malých nádorů ledvin. *Urol List*. 2012;10(3):6-15.
- Sugimura K, Ikemoto SI, Kawashima H, et al. Microscopic hematuria as a screening marker for urinary tract malignancies. *Int J Urol*. 2001;8(1):1-5.
- Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. 2008;28(5):1325-1338.
- Voss J, Drake T, Matthews H, et al. Chest computed tomogra-

phy for staging renal tumours: validation and simplification of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. *BJU Int*. 2020;125(4):561-567.

- Fan L, Lianfang D, Jinfang X, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*. 2008;27(6):875-885.
- Johnson BA, Kim S, Steinberg RL, et al. Diagnostic performance of prospectively assigned clear cell Likelihood scores (ccLS) in small renal masses at multiparametric magnetic resonance imaging. *Urol Oncol*. 2019;37(12):941-946.
- Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol*. 2016;69(4):660-673.
- Tøndel C, Vikse BE, Bostad L et al. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988–2010. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1591–1597.
- Chang DTS, Sur H, Lozinskiy M, et al. Needle tract seeding following percutaneous biopsy of renal cell carcinoma. *Korean J Urol*. 2015;56(9):666-669.
- Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *EAU Guidelines* 2021. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
- Mason RJ, Abdolell M, Trotter G, et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol*. 2011;59(5):863-867.
- Thompson RH, Hill J, Babayev Y, et al. Risk of metastatic renal cell carcinoma according to tumor size. *J Urol*. 2009;182(1):41-45.
- Krabbe LM, Bagrodia A, Margulis V, et al. Surgical management of renal cell carcinoma. *Semin Interv Radiol*. 2014;31(1): 27-32.
- Portis AJ, Yan Y, Jaime L, et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*. 2002;167(3):1257-1262.
- Peyronnet B, Seisen T, Oger E, et al. Comparison of 1800 robotic and open partial nephrectomies for renal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4277-4283.
- Choi JE, You JH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67(5):891-901.
- Gaduš L, Heráček J, Pacigová D, et al. Indocyaninová zeleň v urologické praxi: doporučení a využití při resekci ledviny. *Urol. praxi*. 2021;22(1):9-12.