



Novinky v léčbě a diagnostice
karcinomu ledviny a močového
měchýře, 17.9.2020, Brno

Novinky v diagnostice a léčbě karcinomu ledviny z pohledu urologa

MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU
Urologická klinika FN Brno a LF MU Brno

RCC a rok 2020 – aktuální pohled urologa

- Zobrazovací metody v diagnostice RCC
- Biopsie renálního tumoru
- **Parciální nefrektomie (resekce ledviny)**
- **Radikální nefrektomie**
- **Konzervativní léčba / sledování**
- Termální ablační techniky
- Cytoreduktivní nefrektomie

Zobrazovací vyšetření v diagnostice RCC

- **CT nebo MR s kontrastní látkou**
 - Neodliší spolehlivě onkocytom a fat-free AML
- CEUS pro další charakteristiku nádoru
 - Nejasné nálezy, zejména u malých nádorů
- Pro léze Bosniak IIF-III vhodnější MR
 - Update Bosniakovy klasifikace (2019) s inkorporovanou MR, zatím nevalidovaný
 - Silverman et al., Radiology 2019; 292: 475-488

Léčba cystických lézí BIII-IV

- Zůstává: cysty Bosniak IV léčit stejně jako RCC
- **Nově:** cysty Bosniak III léčit stejně jako RCC **nebo velmi pečlivě sledovat**
 - Nejčastěji léze s nízkým maligním potenciálem (ccRCC s pseudocystickými změnami a LMP, multilokulární cystická léze s LMP, pRCC I, benigní cysta, REST)
 - Overtreatment u 49%

Biopsie z renálního tumoru

▪ NE

- U pacientů se sytícím se tumorem, u kterého je v plánu operační léčba
- U cystických nádorů
- Pacienti k WW bez ohledu na výsledek biopsie

▪ ANO

- Pacienti k AS malých renálních tumorů
- Před termální ablační léčbou
- Histologická verifikace před cílenou léčbou metastatického RCC
- Podezření na metastázu v ledvině u jiné malignity (lymfom)

Parciální nefrektomie

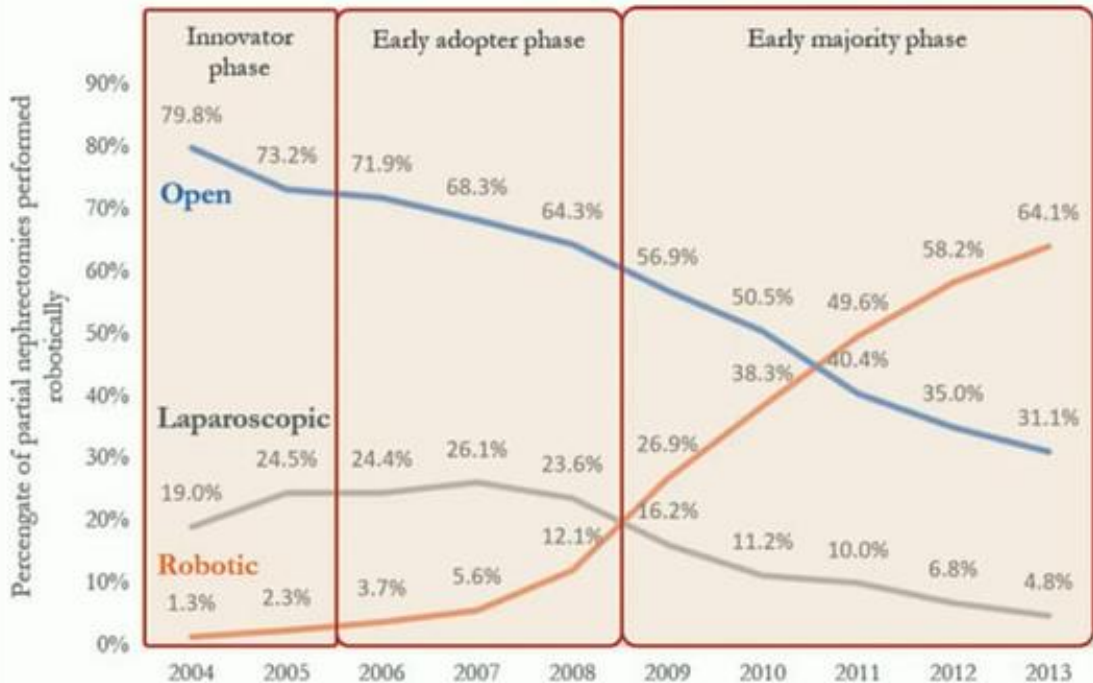
- **Léčba volby pro pacienty s tumory kategorie T1**
- Otevřená, laparoskopická nebo roboticky asistovaná podle zručnosti a zkušenosti operátora
 - Bez rozdílu v lokální recidivě, vzdálených mts a úmrtí na nádor (Chang et al., BJU Int 2018; 122: 618)
 - Minimálně invazivní přístup (LPN, RAPN) s menší morbiditou, menší mírou komplikací, menší krevní ztrátou a kratší hospitalizací (Peyronnet et al., Ann Surg Oncol 2016; 23: 4277)

Otevřená vs. minimálně invazivní PN



- Maresma, EAU virtual 2020

ADOPTION OF ROBOT-ASSISTED PARTIAL NEPHRECTOMIES



Novinky v léčbě a diagnostice karcinomu ledviny a močového měchýře, 17.9.2020, Brno

EAU20 AMSTERDAM
20-24 March 2020

Surgical Factors Impact on RPN

	Open PN	Robotic PN
Op Time (min)	✓	✗
Blood Loss	✗	✓
Ischemia Time	✓	✗
Conversion to RN	=	
Complications • Intraoperative • Postoperative	✗	✓
LOS (Days)	✗	✓
Positive Surgical Margin	=	
CSM	=	

“Robotic PN provides mostly superior, but at a minimum equivalent, outcomes to Open PN surgery” (J. Urol 2018, 200: 258)

Impact of Surgical Factors on Robotic Partial Nephrectomy Outcomes: Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis

Giovanni E. Cacciamani
Walter Artibani
From the USC Institute of Southern California IGEC

Impact of Host Factors on Robotic Partial Nephrectomy Outcomes: Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis

Giovanni E. Cacciamani, Tania Gill, Luis Medina, Akbar Ashrafi, Matthew Winter, Renè Sotelo, Walter Artibani and Inderbir S. Gill*

From USC Institute of Urology & Catherine and J. University of Southern California, Los Angeles, CA; University of Verona, Verona, Italy IGEC, WA

Impact of Renal Hilar Control on Outcomes of Robotic Partial Nephrectomy: Systematic Review and Cumulative Meta-analysis

Giovanni E. Cacciamani^{a,b,c}, Luis G. Medina^{d,e}, Tania S. Gill^a, Alec Mendelsohn^a, Fatima Husain^a, Lokesh Bhardwaj^a, Walter Artibani^b, Renè Sotelo^a, Inderbir S. Gill^{a,*}

* USC Institute of Urology to the Catherine and Joseph Area, CA, USA; ^a Department of Urology, University of Verona,

Impact of Implementation of Standardized Criteria in the Assessment of Complication Reporting After Robotic Partial Nephrectomy: A Systematic Review

Giovanni E. Cacciamani^{a,b,c}, Luis G. Medina^a, Alessandro Tafuri^{a,b}, Tania Gill^a, Willy Baccaglioni^{b,c}, Vanessa Blasic^{b,c}, Felipe P.A. Glina^{a,d}, Andre L. De Castro Abreu^a, Renè Sotelo^a, Inderbir S. Gill^a, Walter Artibani^b

^a Urology Institute University of Southern California (USC), Los Angeles, CA, United States; ^b Department of Urology, University of Verona, Verona, Italy; ^c ABC Medical School, Santo André, SP, Brazil; ^d Uaiolada University Center, School of Medical Sciences of Santos, Santos, SP, Brazil



www.eau20.org

Cacciamani, G et al JUrol 2018

Maresma, EAU virtual 2020

Parciální nefrektomie – kdy **ne**

- Předpokládaný čas ischemie > 45 min
- Méně než 20% zbylé renální tkáně
 - **Hyperfiltrační poškození** (krevní průtok do menšího počtu nefronů se ↑ GFR v nefronu → FSGS)
- Komplexní tumor (intimní vztah k renálnímu pediklu, centrální tumor s invazí DS)
- Nádorový trombus
- Regionální lymfadenopatie, invaze okolních orgánů

Renální funkce: NSS vs. RN

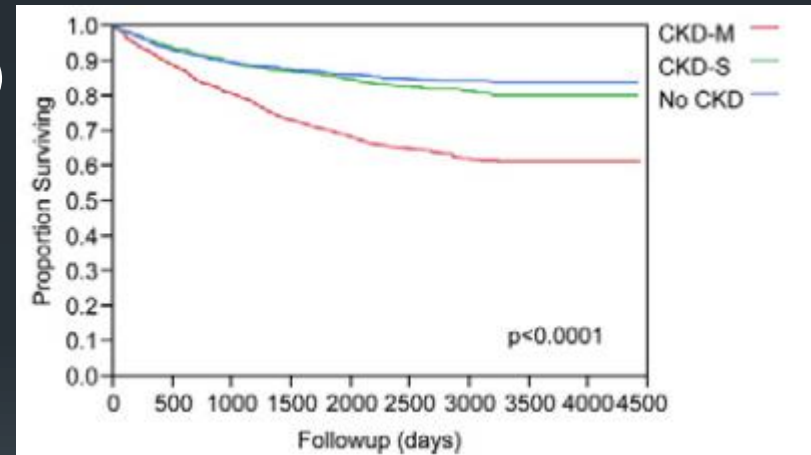
- U pacientů s normální předoperační renální funkcí a poklesem GFR po výkonu (PN nebo RN) je dlouhodobě renální funkce stabilní
 - Benefit NSS na eGFR se nepřenáší do výhody v přežití

Renal Function After Nephron-sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy: Results from EORTC Randomized Trial 30904

Emil Scosyrev^a, Edward M. Messing^{a,}, Richard Sylvester^b, Steven Campbell^c,
Hendrik Van Poppel^d*

Renální funkce NSS vs. RN

- Významným prediktorem mortality je **předoperační CKD** (CKD-M) na podkladě komorbidit
- Význam pooperační CKD (CKD-S) na celkové přežití je menší než se původně předpokládalo
- U CKD-M je metodou volby PN



Surgically Induced Chronic Kidney Disease May be Associated with a Lower Risk of Progression and Mortality than Medical Chronic Kidney Disease

Brian R. Lane,* Steven C. Campbell,† Sevag Demirjian* and Amr F. Fergany*,‡

Renální funkce po PN – 3Q

- **Q**uality (renální funkce před operací)
- **Q**uantity (množství zachovaného renálního parenchymu)
- **Q**uickness (čas teplé ischemie)

Teplá ischemie (WIT) - princip

- Naložení cévní svorky na renální pedikl
 - En bloc
 - Pouze na renální artérii (retrográdní perfuze renální žílou s částečnou oxygenací renálního parenchymu)
 - Klinický benefit sporný

Ideální čas teplé ischemie?

- 30 minut (Porpiglia et al., Eur Urol 2007)
- 20 minut (Becker et al., Eur Urol 2009)
- 25 minut (Thompson et al., Eur Urol 2010)
- Na každé minutě záleží (Patel et al., Urol Oncol 2011)

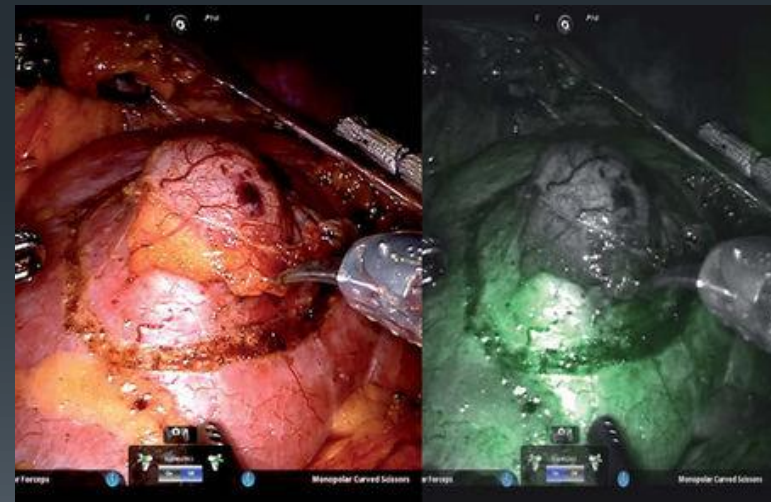
- Dlouhodobý efekt na výskyt CKD je nejasný
 - I přes pokles eGFR časně pooperačně je eGFR po dvou letech stabilní (J Endourol 2015; 29(9): 1083)

Jak minimalizovat efekt ischemie?

- Off-clamp
 - Manuální komprese parenchymu
 - Komprese parenchymu svorkou (Kaufmann, Satinsky)
 - Čistá off-clamp resekce / **anatomická PN**
- Časný declamping (před kompletní suturou resekční plochy)
- Selektivní ischemie
 - Jedna nebo více větví renální artérie k tumoru
- NIRF (near-infrared fluorescence imaging) k potvrzení ischemie požadované části parenchymu
 - i.v. podání indocyaninové zeleně k identifikaci cév a perfuze tkáně (NIRF filtr - světlo 806 nm)

NIRF

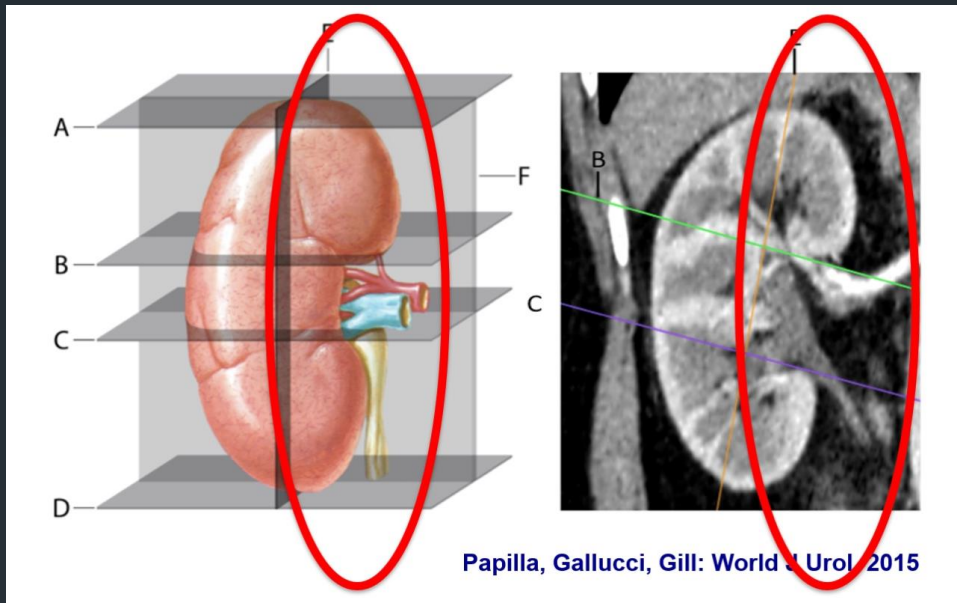
- Renální parenchym fluoreskuje
 - Obsahuje bilitranslokázu (na rozdíl od tumorů)
- RCC nefluoreskuje
 - Identifikace resekcčního okraje
 - Resekce malých nádorů bez ischemie
 - Selektivní clamping s devaskularizací okolní renální tkáně
- Firefly (+ da Vinci)
 - FDA schválení 2011



Angell J, Abaza R. Urol List 2014; 12(1): 37-38

Anatomická RAPN

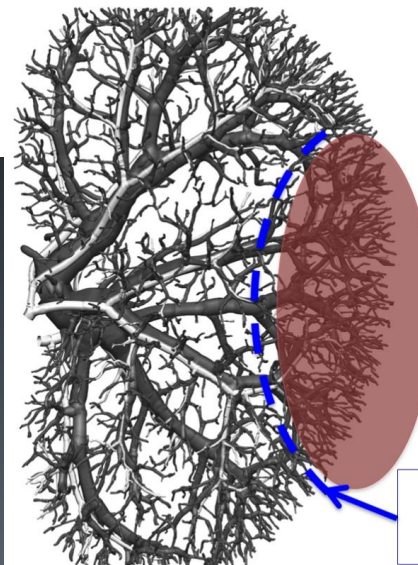
Novinky v léčbě a diagnostice karcinomu ledviny a močového měchýře, 17.9.2020, Brno



When NOT...?

Exclusion Criteria:

- Large, laterally-based
- Large contact surface area (CSA)



Gill, EAU virtual 2020

Ideální technika teplé ischemie?

- Krevní ztráta, celkové komplikace, pozitivní okraj, lokální rekurence, renální funkce (156 studií)
- Efekt ischemie nejasný, žádnou z technik (hypotermie, teplá ischemie, zero ischemie) nelze doporučit na úkor jiné

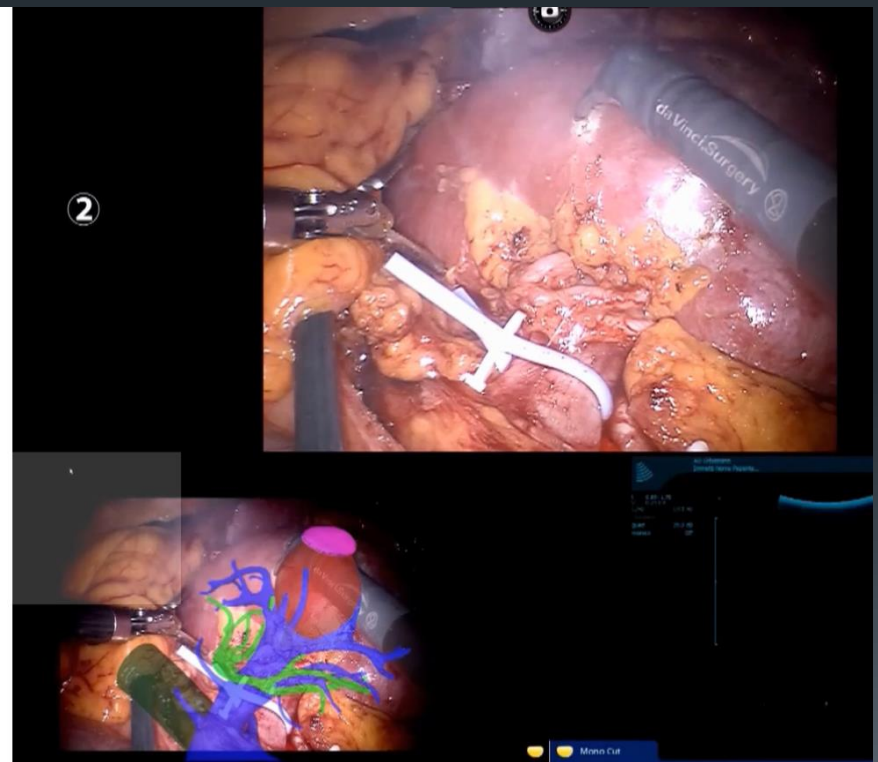
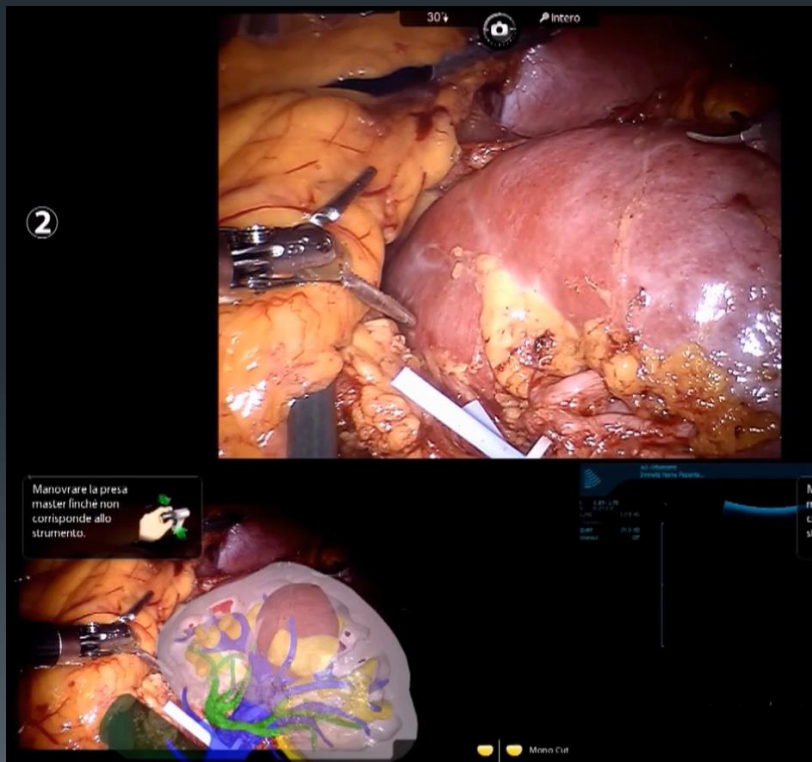
Greco et al., Eur Urol 2019

Review – Kidney Cancer

Ischemia Techniques in Nephron-sparing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes

Francesco Greco^{a,}, Riccardo Autorino^b, Vincenzo Altieri^a, Steven Campbell^c, Vincenzo Ficarra^d, Inderbir Gill^e, Alexander Kutikov^f, Alex Mottrie^g, Vincenzo Mirone^h, Hendrik van Poppelⁱ*

3D AR (augmented reality) RAPN



Parciální nefrektomie – prediktory úspěchu

- Selekcce pacientů
 - Věk, komorbidity, PS, nefrometrické skóre (R.E.N.A.L, PADUA)
- Operační technika
- Limitace času teplé ischémie
- Trénink / počet výkonů

TRIFECTA

- Negativní chirurgický okraj, WIT \leq 25 minut, bez komplikací

Radikální nefrektomie

- **Vyhrazená pro nádory, které nejsou vhodné k parciální nefrektomii**
- Neprovádět RN u T1 tumorů, u kterých je indikovaná PN

Indikace

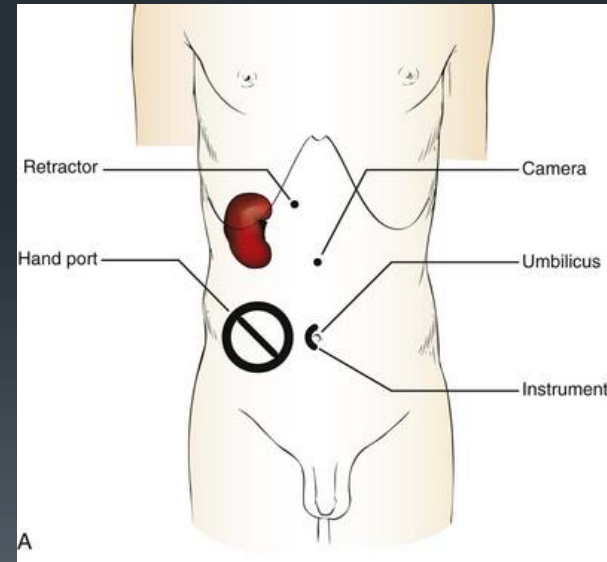
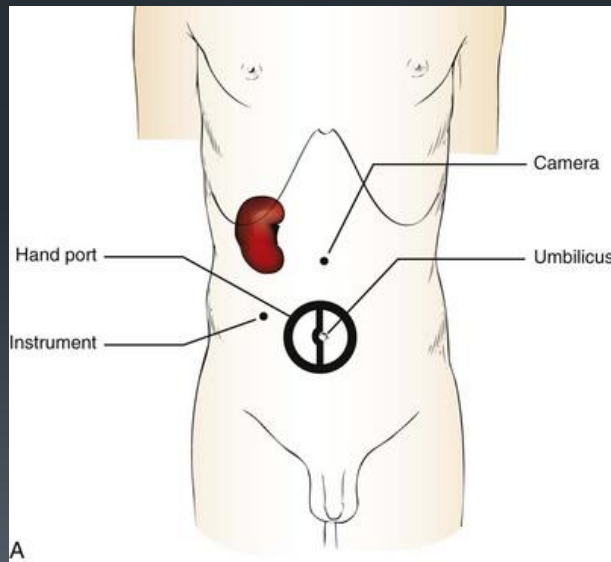
- Nepříznivá lokalizace nádoru
- Rozsáhlý tumor s malým zbytkem normálního parenchymu
- Tumor v nefunkční ledvině
- Regionální lymfadenopatie
- Nádorový trombus

Laparoskopická RN

- Laparoskopická RN s menší morbiditou než otevřená
- Ekvivalentní onkologické výsledky
- Laparoskopická RN u pacientů s tumory kategorie T2 nebo jinými lokalizovanými nádory, které nelze řešit PN
- Modifikace:
 - Hand-assisted
 - LESS (laparo-endoscopic single-site surgery)
 - NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery)

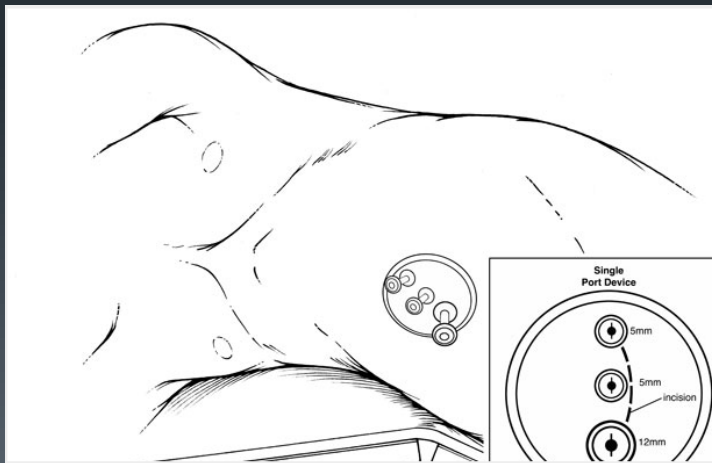
Hand-assisted LRN

- 5 leté CSS, OS a PFS srovnatelné se standardní LRN



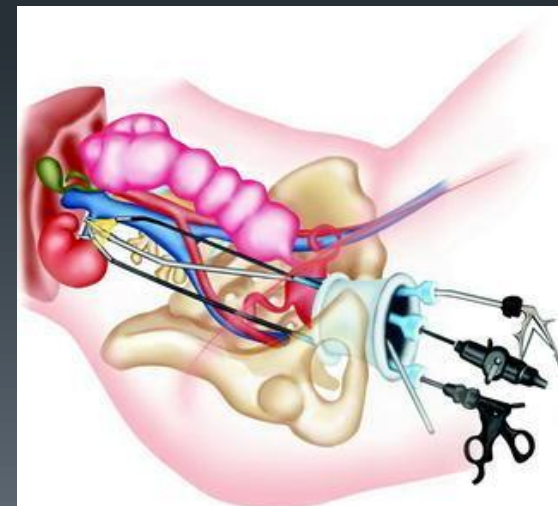
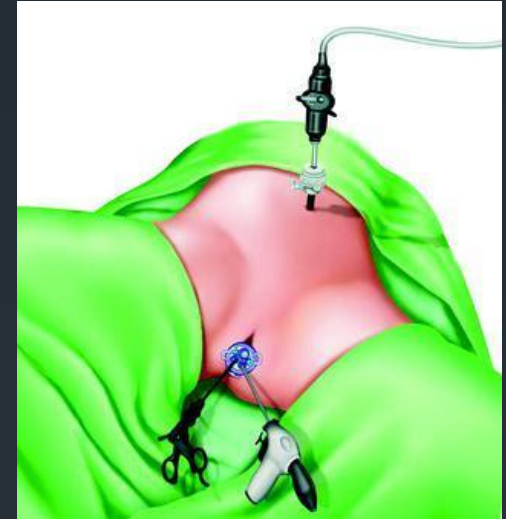
LESS nefrektomie

- Všechny porty v rámci jediné kožní incize (nejčastěji umbilicus)
- Technicky náročnější (omezená triangulace)
- MILESS (+ mini laparoskopické 3mm porty)



NOTES nefrektomie

- Hybridní (+ laparoskopický port/-y)
 - Branco, 2008
- Čistá transvaginální
 - Kaouk, 2010
- U tumorů ledvin obvykle u malých nádorů
 - Kim, 2016



Radikální nefrektomie +

- **Adrenalektomie** pouze v případě podezření na infiltraci nadledviny při zobrazovacím vyšetření nebo peroperačně (setřelá vrstva mezi ledvinou a nadledvinou)
 - Incidence ipsilaterální mts < 5 %
 - Lokalizace tumoru v horním pólu není prediktorem postižení nadledviny, velikost ano
- **Regionální lymfadenektomie** kontroverzní
 - Postižení LU ve 4%
 - Méně než 20% cN+ je pN+
 - V případě pN+ může mít rozšířená LND benefit v CSS

Radikální nefrektomie +

- **Embolizace** tumoru před operací bez prokazatelného operačního benefitu
- pouze u inoperabilních nádorů nebo pacientů neschopných podstoupit operaci jako paliace symptomů (zejména hematurie a bolesti v boku)

Sledování

- 20% malých renálních tumorů je benigních
 - Velikost je prediktorem histologie
- Rostou pomalu
 - Median 0,12 – 0,34 cm/rok
- Malé renální tumory (< 4cm) mají nízkou nádorově-specifickou mortalitu
- Nízký metastatický potenciál (1,2 – 2% během 2- 4 let)
- Aktivní léčba malých nádorů u pacientů > 75 let bez benefitu v přežívání ve srovnání s konzervativním postupem

Sledování

CAVE!

- V každé studii subpopulace rychle rostoucích agresivních nádorů (20-25%)
- Selekční bias
 - Většinou malé, ohraničené, homogenní tumory
 - Chybějící biopsie
- Vyhledávací bias
 - Např. zpětné měření u dříve nezachycených nádorů

Sledování

- **Active surveillance:** iniciální sledování velikosti nádoru s intervencí při progresi
 - Vybraná skupina pacientů s pokročilým věkem a/nebo komorbiditami
 - Biopsie doporučena
 - Pravidelné zobrazovací vyšetření (CT/MRI) v 6-12 měsíčních intervalech
- **Watchful waiting:** u pacientů s komorbiditami, které kontraindikují jakoukoliv aktivní léčbu či dokonce kontrolní zobrazovací vyšetření (pokud není klinická indikace)

Sledování - NE

- Větší, špatně ohraničené, nehomogenní tumory
- Biopsie s průkazem agresivního RCC
- Mladší, jinak zdraví pacienti s malým solidním nádorem charakteru RCC
 - Ani u nádorů menších než 3cm

Termální ablační léčba

▪ **Kryoablace**

- Destrukce renálního parenchymu při $-19,4\text{ °C}$
- Cílová teplota -40 °C s bezpečnostním okrajem 5-10mm
- 2 cykly mražení + tání

▪ **Radiofrekvenční ablace**

- Minimální teplota pro destrukci renálních buněk 70 °C
- Cílová teplota 105 °C
- Monitorace teploty nebo impedance
- Bezpečnostní okraj 5mm

Ablační léčba - výsledky

- Kryoablace (perkutánní nebo laparoskopická)
 - Žádná studie neprokázala lepší onkologické výsledky než PN
- Radiofrekvenční ablace (perkutánní nebo laparoskopická)
 - Vyšší riziko lokální recidivy než u PN
- Starší pacienti s komorbiditami a malými renálními tumory
- Opakovaná ablace možná
- Salvage operační léčba vzhledem k fibróze obtížná

Jiné metody ablační léčby (zatím experimentální)

- Stereotactic ablative body radiation (SABR)
 - RCC není radiorezistentní (Funayama et al., 2019)
 - CyberKnife
 - Přesné zacílení radiačních paprsků, korekce podle dechových pohybů v reálném čase
- Mikrovlnná ablace (MWA)
- Laser interstitial thermal therapy (LITT)
 - Nd:YAG nebo diodovým laserem
- Irreversible electroporation (IRE)
 - Netermální metoda
 - Elektrické pole vytváří póry v buněčných membránách → buněčná smrt
 - Nanoknife

Cytoreduktivní nefrektomie

- Kurativní efekt má pouze odstranění veškeré nádorové tkáně
 - Primární tumor
 - Solitární metastáza nebo oligometastické postižení
- Téměř všichni pacienti s metastatickým RCC po cytoreduktivní nefrektomii dostanou systémovou léčbu

- Proč se tedy bavíme o CN?

Cytoreduktivní nefrektomie

■ Tradiční pohled – ANO

- Ojedinelá regrese metastáz (Middleton, J Urol 1967)
- Kombinace CN + INF α > INF α (Flanigan, NEJM 2001, Mickish, Lancet 2001)

■ Aktuální pohled – kontroverzní

■ CARMENA

- OS u sunitinibu (18.4 m) je non-inferiorní k CN + sunitinibu (13.9 m; Mejean, NEJM 2018)

■ SURTIME

- Sunitinib + odložená CN nezhoršuje PFS vs. časná CN + sunitinib
- Tendence k lepšímu OS u upfront sunitinibu (Bex, JAMA Oncol 2018)

Cytoreduktivní nefrektomie

- **Klíčem je výběr optimálního kandidáta pro CN**
 - Provádění neselektivní CN není vhodné
 - Výjimkou je imperativní nefrektomie z paliativních důvodů
- Zhodnocení stavu pacienta, laboratorních parametrů, objemu metastáz
- Predikce přežití (rizikové skupiny)
- Odpověď na cílenou léčbu se jeví jako další důležité kritérium
 - Larcher et al., Eur Urol Oncol 2019; 2: 365-378

IMDC risk model

<1 year from time of diagnosis to systemic therapy	No 0	Yes +1
<u>Karnofsky Performance Status</u> <80%	No 0	Yes +1
Hemoglobin < lower limit of normal Usually ~120 g/L or 12 g/dL	No 0	Yes +1
<u>Corrected calcium</u> > upper limit of normal Usually ~8.5-10.2 mg/dL	No 0	Yes +1
Neutrophils > upper limit of normal Usually ~2.0-7.0×10 ⁹ /L	No 0	Yes +1
Platelets > upper limit of normal Usually ~150,000-400,000 cells/μL	No 0	Yes +1

Cytoreduktivní nefrektomie

- **NE**
- Skupina pacientů s vysokým rizikem dle IMDC
- Pacienti se středním rizikem s asymptomatickým synchronním primárním tumorem, u kterých bude podávána léčba VEGFR-TKI
 - Začít systémovou léčbu VEGFR-TKI (přednost před CN)
- **ZVÁŽIT**
- U pacientů se středním rizikem léčených VEGFR-TKI s dlouhodobým efektem a/nebo minimální, reziduálním metastatickým postižením

Cytoreduktivní nefrektomie

- **ANO**
- Ihned u pacientů v dobrém celkovém stavu, u kterých není v plánu systémová léčba
 - Kandidáti surveillance před případnou systémovou léčbou
- Oligometastatičtí pacienti, u kterých lze dosáhnout kompletní lokální léčbu metastáz
 - Kandidáti metastasektomie
- *Pozn. bude potřeba redefinovat skupinu s nízkým rizikem*
 - *Aktuálně jsou všichni kandidáti CN střední nebo vysoké riziko*

CN + TKI jako "dobrá volba"

- S novou post-hoc analýzou studie CARMENA v roce 2019 a při delší době sledování je situace ještě více komplikovaná
 - **U středního rizika s jedním rizikovým faktorem** OS při CN + sunitinib 31,4 měsíce vs. 25,2 měsíce při léčbě samotným sunitinibem ($p = 0.232$)