

Peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií: studie proveditelnosti

Peroperative histology during robotic-assisted radical prostatectomy with lymphadenectomy: a feasibility study

Vladimír Študent ml.¹, Daniela Kurfürstová², Daniela Skanderová², Zuzana Seifriedová¹, Ondřej Česák¹, Hana Študentová³, Dana Purová¹, Vladimír Študent¹

¹Urologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

²Ústav klinické a molekulární patologie FN Olomouc a LF UP Olomouc

³Onkologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

Došlo: 22. 6. 2021

Přijato: 2. 8. 2021

Kontaktní adresa:

MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

e-mail: vladimir.student2@fnol.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

SOUHRN

Študent V ml., Kurfürstová D, Skanderová D, Seifriedová Z, Česák O, Študentová H, Purová D, Študent V. Peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií: studie proveditelnosti.

Úvod: Peroperační histologie (Intraoperative Frozen Section, IFS) během roboticky asistované radikální prostatektomie (RARP) je metoda používaná k zajištění lepších onkologických výsledků operace a díky možnosti bezpečně provést

nervy-šetřící operaci (NS) je to zároveň i metoda, která by mohla zlepšit také funkční výsledky, jako je kontinence a erekce.

Cíl: Cílem této práce je připravit vlastní techniku IFS, ověřit její proveditelnost a popsat její peroperační výsledky u pacientů indikovaných k RARP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (ePLND).

Materiál a metody: Od září 2020 do května 2021 bylo provedeno 21 RARP s ePLND, u kterých byla provedena IFS (intervenční skupina). Kontrolní skupina (n = 42) byla vybrána z databáze pacientů s provedenou RARP s ePLND bez IFS v období prosinec 2019 až květen 2021. Kontrolní skupina byla přiřazena v poměru 2:1 na základě věku, body mass indexu (BMI) a zařazení do rizikových skupin pro biochemickou rekurenci (tzv. EAU risk groups). Byla vypracována IFS technika a ověřena její spolehlivost a efekt na délku provádění operace a počet pozitivních chirurgických okrajů (PSM) a tzv. extended PSM (ePSM) definovaných jako PSM ve více lokalizacích nebo PSM v jedné lokalizaci s délkou větší než 3 mm. V případě positivity nálezů na IFS bylo provedeno doresekování periprostatických tkání. U obou skupin byly hodnoceny vstupní a peroperační výsledky.

Výsledky: Obě skupiny se nelišily v předoperačních a patologických charakteristikách. Délka operace byla delší v intervenční skupině (medián 176 minut, mezikvartilové rozpětí – IQR 151–183 vs. 145 minut, IQR 133–164, $p = 0,0003$). Čas od odnesení preparátu po nahlášení výsledku IFS byl 55 minut (medián), IQR 52–64 minut. Počet pacientů s pozitivním okrajem (PSM) byl v intervenční skupině 6 (28,6%), přičemž jen u 3 pacientů (14,3%) byl nález ePSM. V kontrolní skupině bylo popsáno 18 pacientů s PSM (42,9%), kdy u 3 (7,1%) byl nález ePSM. Skupiny se v celkovém počtu PSM nelišily ($p = 0,593$), v kontrolní skupině byl menší počet pacientů s ePSM ($p = 0,031$). Míra shody IFS s definitivním histopatologickým nálezem byla 90,5%. Procento úspěšně doresekaných vzorků bylo 28,6%.

Závěry: Prokázali jsme proveditelnost IFS u RARP s ePLND v systému českého zdravotnictví. IFS prokázala dobrou shodu s definitivním histopatologickým hodnocením. Je spojena s prodloužením doby operace. IFS nepřinesla v tomto souboru zlepšení v celkové míře PSM, ale přispěla k doresekování tumoru u třetiny pacientů s PSM. Tato studie proveditelnosti pomohla získat zkušenosti s IFS a vedla k zahájení další studie s účastí více pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty, roboticky asistovaná radikální prostatektomie, nervy-šetřící, neurosafe, peroperační histologie, pozitivní chirurgické okraje.

SUMMARY

Študent V ml., Kurfürstová D, Skanderová D, Seifriedová Z, Česák O, Študentová H, Purová D, Študent V. Perioperative histology during robotic-assisted radical prostatectomy with lymphadenectomy: a feasibility study.

Introduction: Perioperative histology (IFS) during robot-assisted radical prostatectomy (RARP) is used to ensure better oncological outcomes of surgery and, thanks to the possibility of safer nerve-sparing surgery (NS), which could improve functional outcomes such as continence and erection.

Aim: This work aims to develop our own IFS technique, verify its feasibility and describe its per-

operative results in patients indicated for RARP with extended pelvic lymphadenectomy (ePLND).

Materials and methods: From September 2020 to May 2021, 21 RARPs with ePLNDs were performed with IFS (intervention group). The control group ($n = 42$) was selected from a database of patients with RARP with ePLND without IFS operated on between December 2019 and May 2021. The control group was assigned in a 2:1 ratio based on age, body mass index (BMI), and risk classification groups for biochemical recurrence (EAU risk groups). The IFS technique was developed, its reliability and effect on the length of the operation, the number of positive surgical margins (PSM), and the extended PSM (ePSM, defined as PSM in multiple locations or PSM one location with a length greater than 3 mm) were verified. In the case of a positive finding on IFS, periprostatic tissue resection was performed. Baseline and perioperative results were evaluated in both groups.

Results: The two groups did not differ in preoperative and pathological characteristics. The duration of surgery was longer in the intervention group (median 176 minutes, interquartile range – IQR 151–183 vs. 145 minutes, IQR 133–164, $p = 0.0003$). The time from specimen removal to reporting the IFS result was 55 minutes (median), IQR 52–64 minutes. The number of patients with a positive margin (PSM) was in the intervention group 6 (28,6%), while only three patients (14,3%) had an ePSM finding. In the control group, 18 patients with PSM were described (42%), while in 3 (7,1%), ePSM was found. Although the groups did not differ in the total number of PSM ($p = 0.593$), in the control group, there was a smaller number of patients with ePSM ($p = 0.031$). The degree of agreement of IFS with the definitive histopathological finding was 90,5%. The percentage of complete removal of the tumor by secondary resection was 28,6%.

Conclusion: We have demonstrated the feasibility of IFS in RARP with ePLND in the Czech healthcare system. IFS showed good agreement with the definitive histopathological evaluation. It is associated with longer operation time. IFS did not improve overall PSM in this cohort but contributed to complete tumor resection in one-third of PSM

patients. This feasibility study helped to gain experience with IFS and led to the launch of another study with more patients.

KEY WORDS

Prostate cancer, robot-assisted radical prostatectomy, nerve-sparing, neurosafe, peroperative histology, positive surgical margins.

.....

ÚVOD

Roboticky asistovaná radikální prostatektomie (RARP) je dnes celosvětově standardní metodou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty (KP) (1). Tato operace s sebou nese dvě zásadní komplikace snižující kvalitu života – močovou inkontinenci a erektilní dysfunkci. Jedna z metod, která prokazatelně zkracuje dobu do úplné kontinence, je tzv. nervy-šetřící operace (NS), která v meta-analýze 27 studií a 13 749 pacientů prokázala lepší míru kontinence šest měsíců od operace v porovnání s technikou bez NS (2). Pokud je provedena tzv. sekundární resekce nervově-cévního svazku při primárně zvolené NS technice (v důsledku pozitivní peroperační histologie), tak je kontinence za 12 měsíců od operace také lepší ve srovnání s technikou bez NS (odds ratio 0,42, interval spolehlivosti 0,23–0,75, $p = 0,005$) (3). NS operace je také tradičně spojena s menší mírou erektilní dysfunkce, kdy ponechání většího množství periprostatické tkáně vede k lepším výsledkům (4). NS metoda je však spojena s rizikem pozitivních chirurgických okrajů (Positive Surgical Margins – PSM). Operátér tak musí operaci a míru NS dobře plánovat. PSM představují významné onkologické riziko, kdy např. PSM > 3 mm nebo multifokální PSM jsou spojeny s významným rizikem (HR = 2,9) biochemické recurence (Biochemical Recurrence – BCR) (5). Větší riziko nálezu PSM je při extrakapsulárním šíření KP (Extracapsular Extension – EPE). EPE je relativní kontraindikací k NS (6). Odhadnout EPE nemusí být jednoduché pomocí vyšetření per rectum (Digital Rectal Examination – DRE), nomogramů (7), nebo i multiparametrické magnetické rezonance (mpMRI),

kteřá má senzitivitu kolem 57% (8). Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section Examination (NeuroSAFE) je metoda intraoperativní histologie (Intraoperative Frozen Section – IFS), při které jsou hodnoceny posterolaterální plochy prostaty v místě, kde se provádí NS technika (9). V případě, že je patologem nalezen PSM, může operátor příslušný úsek doresekovat. NeuroSAFE v průměru sníží míru PSM o 6,5–14% (10, 11). Touto technikou je tak možné zajistit bezpečné provedení NS techniky s potenciálně lepšími funkčními výsledky, a přitom neohrozit onkologické výsledky RARP. Hlavní nevýhodou IFS je její časová a přístrojová náročnost, nehledě na vytížení odborného personálu (9). Cílem této práce je a) definovat vlastní techniku IFS, b) ověřit její proveditelnost a c) popsat její peroperační výsledky u pacientů indikovaných k RARP.

MATERIÁL A METODY

Studijní populace

Do této prospektivní studie bylo zařazeno 21 pacientů s lokalizovaným KP (cT1-2N0M0) indikovaných k RARP, u kterých byla také indikovaná rozšířená pánevní lymfadenektomie (ePLND). Pacienti byli operováni v období září 2020 až květen 2021. Do studie nebyli zařazeni pacienti s předchozí systémovou nebo radiační léčbou. Operační technika, příprava tkáňových bloků a jejich hodnocení bylo připraveno tak, aby bylo u všech pacientů stejné.

Do kontrolní skupiny byli vybráni pacienti z prospektivně vedené databáze. Od prosince 2019 do května 2021 jsme provedli 196 RARP s ePLND. Z tohoto souboru bylo možné přiřadit 42 pacientů v poměru 2:1 jako kontroly dle věku, body mass indexu (BMI) a zařazení do rizikových skupin (low, intermediate a high risk dle EAU risk groups for biochemical recurrence (12)).

Operační technika

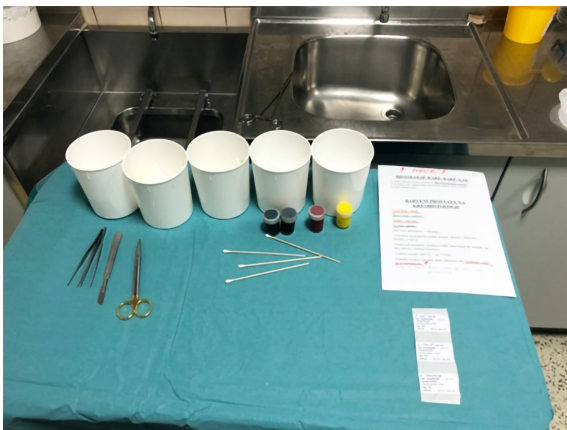
Operační technikou byla u obou skupin standardní transperitoneální RARP provedená operačním systémem DaVinci® Xi™ u pacienta v Trendelenburgově poloze. Vstup pro kamerový port je vy-preparován otevřenou technikou pod umbilikem

a uzavřen pomocí Hassonova trokaru. Použity byly další tři robotické trokary v linii kolmé na střední čáru. Pro asistenta byly použity 12mm a 5mm porty. Abláční fáze byla provedena již popsanou technikou (13), NS byla provedena pomocí Hem-o-lok® klipů antegrádní technikou (14). Dorzální venózní svazek (Dorsal Venous Complex – DVC) byl ostře přerušen při navýšení tlaku kapnooperitonea na úroveň 20 mmHg. Uretra byla přerušena v maximální možné délce u apexu prostaty. DVC byl ošetřen ligaturou V-Loc™ 3/0. Prostata byla poté vložena do igelitového sáčku. V kontrolní skupině bylo pokračováno ePLND a rekonstrukční fází. V intervenční skupině následovalo odpojení robotického systému, vyjmutí prostaty rozšířením laparotomie pod umbilikem a odnesení preparátu

k přípravě na IFS. Operatér na připraveném stolku po zvážení preparátu provedl krájení a barvení preparátu (Obr. 1 a 2).

Technika zpracování a vyšetření preparátu

Spolu s patologií jsme vypracovali modifikovanou techniku inspirovanou technikou NeuroSAFE (9). Byly připraveny 5 mm silné preparáty zahrnující pravý a levý laterální okraj prostaty a 5 mm silný apex (Obr. 3 a 4). Vnější plocha prostaty, stejně jako pravá, levá a vnitřní plocha apexu byly označeny různými barvami, distální část okrajových preparátů a pravá část apexu byly označeny červenou barvou ke správné orientaci při histologickém popisu. Vzorky byly poté odneseny na patologii. Zde byly preparáty změřeny,



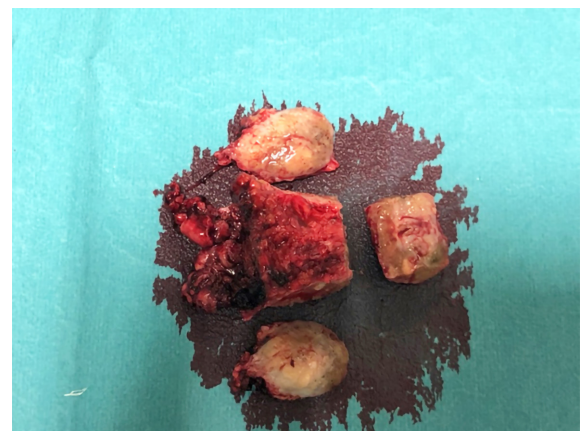
Obr. 1. Příprava na krájení a barvení preparátu
Fig. 1. Preparation for slicing and staining the prostate



Obr. 2. Sada barev k značení preparátu
Fig. 2. Set of colours for marking the tissue



Obr. 3. Příprava preparátu na IFS, krájení laterálního okraje
Fig. 3. Preparation of the prostate for IFS, slicing of the lateral edge



Obr. 4. Příprava preparátu na IFS, pravý a levý laterální okraj a apex před barvením
Fig. 4. Preparation of the prostate for IFS, right and left lateral margins and apex before staining

popsány a nakrájeny na řezy o tloušťce 3–4 mm, kolmo k resekcčnímu okraji prostaty. Tímto jsme získali 10–25 bloků tkáně z každé odeslané části prostaty, které byly za pomoci kryostatu zmrazeny na -20°C (Obr. 5), následně nakrájeny pomocí mikrotomu na 6 μm silné řezy zkušenou laborantkou a obarveny hematoxylinem a eosinem (H&E). Sklíčka byla poté zhodnocena patologem se specializací na urogenitální tumory. Po rozmrazení byly všechny vzorky fixovány ve formalínu po dobu 24 hod. Po zpracování vzorků v tkáňovém procesoru a jejich zalití do parafinových bloků byly zhotoveny definitivní preparáty, taktéž barvené H&E.

Dokončení operace

Asistent na operačním sále během přípravy na odeslání preparátu na patologii uzavřel laparotomii pokračujícím stehem Safil 2/0, znovu připojil trokary a robotický systém tak, aby bylo možné v operaci pokračovat. Operatér poté provedl ePLND v rozsahu obturatorní a zevní a vnitřní ilické uzliny po křížení s močovodem bilaterálně. Pokud patolog nahlásil nález pozitivního okraje z bloků odeslaných k IFS, bylo provedeno doresekování příslušných periprostatických tkání (kompletní nervově-cévní svazky vlevo nebo vpravo a/nebo periuretrální tkáně v místě, kde přiléhal apex prostaty). Dále byla provedena rekonstrukční fáze metodou ARVUS (13) a veziko-uretrální anastomóza pokračujícím monokrylovým stehem dle Van Velthovena (15), technika rekonstrukce byla u obou skupin (intervenční i kontrolní) stejná.



Obr. 5. Připravené vzorky v kryostatu před krájením
Fig. 5. Prepared samples in cryostat before slicing

Statistika

V obou skupinách byly hodnoceny předoperační charakteristiky pacientů, operační časy, perioperační komplikace a patologické výsledky. V intervenční skupině navíc čas nutný ke zpracování preparátu na IFS, počet pozitivních vzorků, počet doresekování periprostatických tkání při nálezů pozitivního okraje na IFS a korelace IFS s definitivní histopatologií. Byly také definovány tzv. extended PSM (ePSM) jako multifokální PSM nebo jedno ložisko větší než 3 mm (16). Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí Statistica v13 (Tibco Software Inc, USA). Byly použity metody standardní popisné statistiky. Výsledky byly vyjádřeny pomocí mediánu a kvartilů ve formě mezi-kvartilového rozpětí (interquartile range, IQR), tj. 1. kvartil – 3. kvartil. Použity byly neparametrické testy, jelikož se nejedná o data s normální distribucí. Spojité hodnoty jako věk, BMI a PSA byly hodnoceny pomocí Mann-Whitney U testu. Kategoriální hodnoty byly hodnoceny pomocí Fisher Exact testu. Vztah mezi spojitými veličinami byl vizualizován bodovým grafem a míra korelace mezi veličinami byla vypočítána pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

VÝSLEDKY

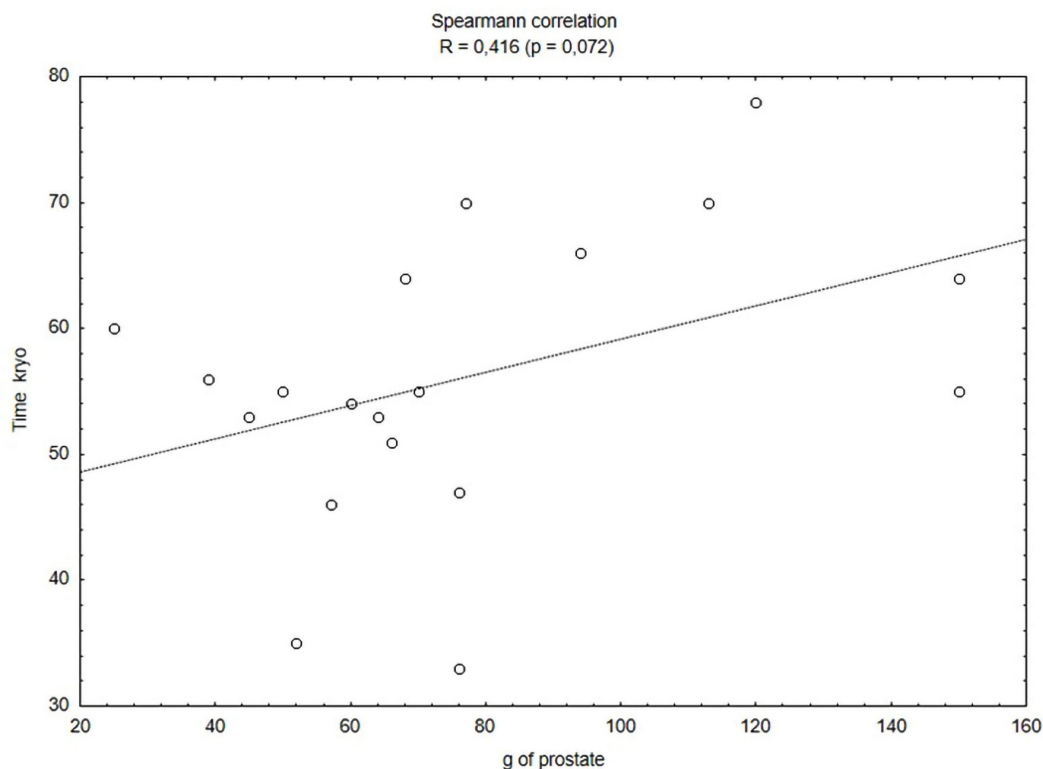
Základní charakteristiky souboru popisuje tabulka 1. Obě skupiny se nelišily v základních vstupních parametrech jako věk ($p = 0,610$), Body Mass Index (BMI, $p = 0,670$), Charlson Comorbidity Index (CCI, $p = 0,649$), PSA ($p = 0,948$), International Society of Urological Pathology (ISUP) grade z biopsie ($p = 0,326$), EAU risk group ($p = 0,532$) a klinické T stadium ($p = 0,703$).

V intervenční skupině byl medián krevních ztrát 200ml (IQR 200–400ml), v kontrolní skupině byl medián také 200ml (IQR 150–350ml) ($p = 0,520$). Jediná peroperační komplikace se vyskytla v intervenční skupině. Jednalo se o poranění rekta, které bylo ošetřeno peroperačně suturou ve dvou vrstvách. Délka operace byla delší v intervenční skupině (medián 176 minut, IQR 151–183 vs. 145 minut, IQR 133–164, $p = 0,0003$). Podobně konzolový čas byl delší v intervenční skupině (medián 137 minut, IQR 127–152 minut vs.

Tab. 1. Základní charakteristiky souborů**Tab. 1.** Basic characteristics of the cohorts

Parametr	Intervenční skupina n = 21	Kontrolní skupina n = 42	Hodnota p
Věk (roky, medián, IQR)	67 (63–70)	67 (62–70)	0,610
BMI (medián, IQR)	29 (26,8–32,0)	29 (26,3–31,1)	0,670
CCI (medián, IQR)	2 (2–3)	2 (2–3)	0,649
PSA (ng/ml, medián, IQR)	6,6 (5,2–11,2)	7,03 (4,7–9,8)	0,948
Kategorie PSA (n, %)			
< 4	3 (14,3 %)	7 (16,7 %)	
4–10	12 (57,1 %)	25 (59,5 %)	
10–20	6 (28,6 %)	6 (14,3 %)	
> 20	0 (0,0 %)	4 (9,5 %)	
ISUP grade z biopsie (n, %)			0,326
1	4 (19,0 %)	4 (9,5 %)	
2	5 (23,8 %)	14 (33,3 %)	
3	6 (28,6 %)	13 (31,0 %)	
4	1 (4,8 %)	7 (16,7 %)	
5	5 (23,8 %)	4 (9,5 %)	
EAU risk group (n, %)			0,532
1	4 (19,0 %)	4 (9,5 %)	
2	9 (42,9 %)	22 (52,4 %)	
3	8 (38,1 %)	16 (38,1 %)	
Klinické T stadium			0,703
T1c	11 (52,4 %)	25 (59,5 %)	
T2a/b	6 (28,6 %)	12 (28,6 %)	
T2c	4 (19,0 %)	5 (11,9 %)	
T3	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

IQR – mezikvartilové rozpětí, CCI – Charlson Comorbidity Index, PSA – prostatický specifický antigen, ISUP – International Society of Urological Pathology, EAU – European Association of Urology

**Graf 1.** Míra korelace velikosti prostaty (g) a délky histopatologického hodnocení (IFS) v minutách**Graf 1.** The degree of correlation between prostate size (g) and length of histopathological evaluation (IFS) in minutes

Tab. 2. Operační časy a peroperační data
Tab. 2. Operating times and peroperative data

Parametr	Intervenční skupina n = 21	Kontrolní skupina n = 42	Hodnota p
Krevní ztráta (ml, IQR)	200 (200–400)	200 (150–350)	0,520
Komplikace Clavien ≥ 3	1	0	-
Čas operace (min, medián, IQR)	176 (151–183)	145 (133–164)	0,0003
„Konzolový“ čas (min, medián, IQR)	137 (127–152)	111 (101–128)	0,0001
Čas nutný od odnesení preparátu po nahlášení výsledků (min, medián, IQR)	55 (52–64)	-	-
Příprava preparátu před odnesením (min, medián, IQR)	8 (7–9)	-	-
Doba nutná k vyjmutí preparátu a znovu připojení operačního systému (min, medián, IQR)	10 (8,5–12,5)	-	-

IQR – mezikvartilové rozpětí

111 minut, IQR 101–128 minut, p = 0,0001). Čas od odnesení preparátu po nahlášení výsledku IFS byl 55 minut (medián), IQR 52–64 minut. Byl pozorován trend v závislosti velikosti prostaty a doby nutné pro nahlášení výsledků IFS (graf 1), míra korelace R = 0,416 ovšem nebyla statisticky významná (p = 0,072). Příprava preparátu před odesláním na patologii trvala 8 minut (medián, IQR 7–9), přerušení výkonu kvůli vyjmutí preparátu a znovu připojení ramen operačního systému tak, aby bylo možné pokračovat v robotické operaci, trvalo 10 minut (medián, IQR 8,5–12,54). Operační časy a perioperační data shrnuje tabulka 2.

Obě skupiny se významně nelišily ve velikosti prostaty (p = 0,092), patologickém T stadiu (p = 0,582) a patologickém ISUP grade (p = 0,656). Počet odebraných uzlin se také významně nelišil, medián v intervenční skupině byl 17 (IQR 15–20) a 17 (IQR 12–22) v kontrolní skupině (p = 0,492). V kontrolní skupině bylo více pN1 nálezů (16,7% vs. 9,5% v intervenční), rozdíl však nebyl statisticky významný (p = 0,705). Počet pacientů s pozitivním okrajem (PSM) byl v intervenční skupině 6 (28,6%), přičemž jen u 3 pacientů (14,3%) byl nález ePSM. V kontrolní skupině bylo popsáno 18 pacientů s PSM (42%), kdy u 3 (7,14%) byl nález ePSM. Skupiny se v celkovém počtu PSM nelišily (p = 0,593), v kontrolní skupině byl menší počet pacientů s ePSM (p = 0,031). Patologické výsledky shrnuje tabulka 3.

V intervenční skupině byl medián počtu patologem připravených bloků k IFS 19 (IQR 19–22,5). Karcinom prostaty byl nalezen v IFS u 20 (95,2%)

pacientů, přičemž pozitivní okraj byl popsán v 10 (47,6%) případech. V 5 případech byl pozitivní pouze apex, ve 4 apex a obvod a v jednom případě pouze obvod. Doresekování bylo provedeno u 9 (42,9%) pacientů, kdy u 2 pacientů byl nalezen tumor v doresekové tkáni (22,2%), u ostatních nálezů nedošlo ke změně v definitivním hodnocení preparátu. Ve finální histologii bylo zjištěno, že 2 (9,5%) vzorky IFS byly vyhodnoceny jako falešně pozitivní. V definitivním hodnocení byl počet PSM v intervenční skupině po odečtení 2 falešně pozitivních a 2 případů úspěšně doresekovaných pouze 6 (28,6%). Míra shody IFS s definitivním histopatologickým nálezem tak byla v 90,5% případů. Procento úspěšně doresekovaných vzorků bylo 28,6%. Jednalo se o doresekování fokálně pozitivních nálezů v apexu a dodatečná excize byla provedena z oblasti kolem uretry. Data z této analýzy shrnuje tabulka 4.

DISKUZE

Do roku 2019 nebyla publikována žádná prospektivní studie hodnotící IFS u RARP (10). Dinneen et al. publikovali první randomizovanou studii, ve které prokázali proveditelnost, bezpečnost a dobrou shodu mezi IFS a definitivním histopatologickým hodnocení (6). V naší studii proveditelnosti jsme zjistili podobné výsledky, kdy IFS se v 90,5% shodovala s definitivním histopatologickým nálezem. Nebyl zjištěn žádný falešně negativní případ. Podobné výsledky publikovali

Tab. 3. Patologické výsledky**Tab. 3.** Pathologic results

Parametr	Intervenční skupina n = 21	Kontrolní skupina n = 42	Hodnota p
Velikost prostaty (g, IQR)	66 (54–77)	55 (50–70)	0,092
Velikost prostaty (n, %)			
< 50	3 (14,3 %)	9 (21,4 %)	
50–69	9 (42,9 %)	21 (50,0 %)	
70–99	5 (23,8 %)	11 (26,2 %)	
> 100	4 (19,0 %)	1 (2,4 %)	
Patologické stadium			0,582
pT0	1 (4,8 %)	0 (0,0 %)	
pT2a/b	1 (4,8 %)	1 (2,4 %)	
pT2c	9 (42,9 %)	21 (50,0 %)	
pT3a	8 (38,0 %)	10 (23,8 %)	
pT3b	2 (9,5 %)	9 (21,4 %)	
pT4	0 (0,0 %)	1 (2,38 %)	
Patologický ISUP			0,656
1	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
2	7 (35,0 %)	15 (35,7 %)	
3	4 (20,0 %)	14 (33,3 %)	
4	3 (15,0 %)	3 (7,1 %)	
5	6 (30,0 %)	9 (21,4 %)	
Medián počtu odebraných uzlin (IQR)	17 (15–20)	17 (12–22)	0,492
pN0 (n, %)	19 (90,5 %)	35 (83,3 %)	0,705
pN1 (n, %)	2 (9,5 %)	7 (16,7 %)	
PSM	6 (28,0 %)	18 (42,0 %)	0,593
pT3 (počet PSM/celkový pT3, %)	5/10 (50,0 %)	10/19 (53,0 %)	
ePSM	3 (14,3 %)	3 (7,1 %)	0,031

ISUP – International Society of Urological Pathology, PSM – pozitivní chirurgický okraj, IQR – mezikvartilové rozpětí, ePSM – extended PSM (více ložisek PSM, nebo jedno větší než 3 mm)

Dinneen et al. (6). Samotný způsob přípravy preparátu urologem na operačním sále nebyl technicky ani časově příliš náročný (medián 8 minut). Doba nutná k vyšetření preparátu a oznámení výsledku IFS patologem byla 55 minut (medián). Provedení IFS vyžadovalo u RARP s ePLND navíc 30 minut (medián) ve srovnání s kontrolní skupinou. Tato hodnota je poloviční ve srovnání s prací Dinneen et al. (6), ale byla srovnatelná se zkušenostmi největšího centra provádějícího standardně IFS – Martini klinik v Hamburku, kde jejich metoda vyžaduje navíc 35 minut (+ 4 minuty v případě doresekování) (17). Nutno dodat, že vyšetřovány byly v obou pracích jen obvodové okraje prostaty bez apexu. V našem souboru jsme u všech pacientů vyšetřovali i apex, ve kterém jsme našli pozitivní okraj u 9 z 10 případů PSM. Byl pozorován jasný trend ve vztahu času nutném k vyšetření IFS a velikosti prostaty, statistická významnost (v našem souboru $p = 0,072$) by patrně byla prokázána při větším počtu pacientů. Naše pracoviště také nemá možnost vyšetřit preparát přímo na operačním sále a je

nutné jej dopravit zhruba 500 metrů do jiné budovy. Čas nutný k vyšetření by tak mohl být i nižší. Doba čekání na výsledek jsme v našem souboru využili k provedení ePLND, čímž jsme docílili minimalizace doby nečinnosti operačního týmu. Při provedení operace bez ePLND by musel tým 55 minut čekat. Jiný přístup byl zvolen v práci turecké skupiny (tzv. Istanbul preserve), kteří na patologii provedli nakrájení a vyhodnocení kompletního povrchu prostaty, což dle autorů trvalo 57 ± 12 minut (18). Někteří autoři provádějí histologické vyšetření suspektních okrajů při RARP nesystematicky jen u vybraných pacientů a z části povrchu prostaty, kdy na základě předoperačních nebo peroperačních pochybností provedou vyšetření určitého suspektního okraje (10). V České republice byly také publikovány výsledky této metody odběru části dorzolaterálního okraje prostaty. Ve 14,7 % případů byla tato histologie pozitivní a vedla k doresekování příslušného nervově-cévního svazku (Neuro-Vascular Bundle, NVB). Pooperačně mělo 90,0 % pacientů pooperačně neměřitelné PSA (19).

Tab. 4. Výsledky IFS

Tab. 4. Results of IFS

Parametr	Intervenční skupina n = 21
Medián počtu připravených bloků k IFS (n, IQR)	19 (19–22)
Přítomnost karcinomu v blocích IFS (n, %)	20 (95,2%)
Pozitivní okraj v IFS (n, %)	10 (47,6%)
Apex (n)	5
Apex + obvodové okraje (n)	4
Obvodové okraje (n)	1
Doresekování (n, %)	9 (42,9%)
Nález tumoru v doresekované tkáni (n, %)	2 z 9 (22,2%)
Úspěšné doresekování z celkového počtu PSM u IFS (n, %)	2 z 8 (25,0%)
Míra shody IFS a definitivní histopatologie	19 (90,5%)
Falešně pozitivní nález z IFS (n, %)	2 (9,5%)
Falešně negativní nález z IFS (n, %)	0 (0,0%)

IFS – intraoperativní histologie, IQR – mezikvartilové rozpětí, PSM – pozitivní chirurgický okraj

Při porovnání metody intervenční skupiny s kontrolou bez IFS nebyl zjištěn rozdíl v předoperačních i peroperačních výsledcích (kromě času operace). Míra PSM byla relativně vysoká v obou skupinách, což lze přisuzovat poměru pacientů s pT3 nálezem (téměř 50%) a nálezem pN1 (9,5 a 16,7%). Data z velkého německého souboru 11 069 pacientů ukazují míru PSM u pT3 kolem 50% (9). Při analýze míry PSM jsme zjistili, že jen u 14,3% pacientů v intervenční a 7,14% v kontrolní skupině byly zjištěny ePSM. Tyto jsou přitom jednoznačným nepříznivým parametrem ve vztahu k BCR. Ve studii Koskas et al. byli sledováni pacienti s ePSM a tzv. focal PSM (fPSM, definováno jako jedno ložisko s ≤ 3 mm pozitivním okrajem) po dobu osmi let. V multivariátní analýze byly ePSM spojeny s vyšším rizikem BCR v porovnání s fPSM (HR 6,11, 95% interval spolehlivosti 3,25–11,49, $p < 0,001$). Doba do BCR byla také delší (57,2 vs. 89,2 měsíců, $p < 0,001$) (16). Jedná se tak pravděpodobně o dvě různé situace, kdy můžeme fPSM chápat jako malé riziko budoucí recidivy. Často se totiž může jednat o „falešné“ PSM způsobené manipulací s prostatou během RARP, kdy je natržena kapsula nebo periprostatické tkáně, aniž by byly tyto ponechány v lůžku. PSM nalezené v jednom místě s velikostí ≤ 3 mm mají podobnou míru BCR jako pacienti bez PSM (20, 21).

Dlouhodobé onkologické výsledky IFS jsme během krátké doby sledování nehodnotili. IFS ale pomohla odstranit ponechaný nádor u 25% pacientů,

což je srovnatelné s publikovanými pracemi, kde míra detekce nádoru v doresekované tkáni byla 0–42,4% (10). Přežití bez BCR pacientů primárně bez PSM a pacientů bez PSM po doresekování na základě positivity okraje na IFS je stejné. Hatzichristodoulou publikoval pětileté přežití bez BCR pacientů primárně bez PSM a sekundárně bez PSM u pT2 (96,9% vs. 100%, $p = 0,146$) a u pT3 tumorů (91,2% vs. 92,1%, $p = 0,811$) (22).

Vlastní technika doresekování není jednoznačně stanovena. Obecně je doporučeno v případě positivity obvodů v místě NVB tyto kompletně odstranit (9). V našem souboru jsme volili kompletní resekci NVB, v případě positivity kolem apexu jsme odstranili periuretrální tkáň vlevo nebo vpravo.

Limitací této pilotní práce je kromě malého souboru pacientů, absence dlouhodobých onkologických výsledků i absence vyhodnocení přínosu IFS k lepším funkčním výsledkům RARP.

Na základě zkušeností získaných s prováděním IFS provádíme tuto systematickou metodu rutinně u vybraných pacientů a zároveň prospektivně sledujeme její dopad na výsledky RARP s ePLND.

ZÁVĚRY

Standardní vyšetření IFS u každého operovaného pacienta a doresekování tkání v případě jejich positivity je způsob, kterým lze dosáhnout lepších

onkologických i funkčních výsledků RARP. Jejich implementace není snadná pro svou časovou, lidskou i přístrojovou náročnost a vyžaduje zejména velkou spolupráci patologie. Některé otázky (např. zda IFS provádět rutinně u každého pacienta, nebo jen u rizikových, jak připravit preparát k IFS a zejména jakým způsobem provést doresekování) nejsou zcela jasné

zodpovězeny. V naší studii jsme prokázali proveditelnost systematického IFS u RARP s ePLND v systému českého zdravotnictví. Tato práce zároveň slouží k získání zkušeností s touto metodou a umožňuje nám prospektivně pokračovat v praktické aplikaci IFS i zkoumání jejího dlouhodobého dopadu na pacienty, kteří podstoupí RARP s ePLND.

LITERATURA

- 1. Costello AJ.** Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol* 2020; 17(3): 177–188. doi:10.1038/s41585-020-0287-y.
- 2. Reeves F, Preece P, Kapoor J, et al.** Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: Results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68(4): 692–704. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.020.
- 3. Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, et al.** Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016; 69(4): 584–589. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.037.
- 4. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, et al.** Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int* 2011; 108(6b): 984–992. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10565.x
- 5. Rajan P, Hagman A, Sooriakumaran P, et al.** Oncologic Outcomes After Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Large European Single-centre Cohort with Median 10-Year Follow-up. *Eur Urol Focus* 2018; 4(3): 351–359. doi: 10.1016/j.euf.2016.10.007.
- 6. Dinneen E, Haider A, Grierson J, et al.** NeuroSAFE frozen section during robot-assisted radical prostatectomy: peri-operative and histopathological outcomes from the NeuroSAFE PROOF feasibility randomized controlled trial. *BJU Int* 2021; bju.15256. doi: 10.1111/bju.15256.
- 7. Rocco B, Sighinolfi MC, Sandri M, et al.** Is Extraprostatic Extension of Cancer Predictable? A Review of Predictive Tools and an External Validation Based on a Large and a Single Center Cohort of Prostate Cancer Patients. *Urology* 2019; 129: 8–20. doi: 10.1016/j.urology.2019.03.019.
- 8. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, et al.** Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(2): 233–245. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.029.
- 9. Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, et al.** Neurovascular Structure-adjacent Frozen-section Examination (NeuroSAFE) Increases Nerve-sparing Frequency and Reduces Positive Surgical Margins in Open and Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy : Experience After 11 069 Con 2012; 62: 333–340. doi: 2012.04.057.
- 10. Dinneen EP, Van Der Slot M, Adasonla K, et al.** Intraoperative Frozen Section for Margin Evaluation During Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2020; 6(4): 664–673. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.009.
- 11. Preisser F, Theissen L, Wild P, et al.** Implementation of Intraoperative Frozen Section During Radical Prostatectomy: Short-term Results from a German Tertiary-care Center. *Eur Urol Focus* 2021; 7(1): 95–101. doi: 10.1016/j.euf.2019.03.007.
- 12. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al.** EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Accessed March 13, 2021.
- 13. Student V, Vidlar A, Grepl M, et al.** Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robot-assisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial. *Eur Urol* 2017; 71(5): 822–830. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.032.

14. **Kumar A, Patel VR, Panaiyadiyan S, et al.** Nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy: Current perspectives. *Asian J Urol* 2021; 8(1): 2–13. doi: 10.1016/j.ajur.2020.05.012.
15. **Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, et al.** Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: The single knot method. *Urology* 2003; 61(4): 699–702. doi: 10.1016/S0090-4295(02)02543-8.
16. **Koskas Y, Lannes F, Branger N, et al.** Extent of positive surgical margins following radical prostatectomy: impact on biochemical recurrence with long-term follow-up. *BMC Urol* 2019; 19(1): 37. doi: 10.1186/s12894-019-0470-8.
17. **Beyer B, Schlomm T, Tennstedt P, et al.** A Feasible and Time-efficient Adaptation of NeuroSAFE for da Vinci Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2014; 66(1): 138–144. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.014.
18. **Öbek C, Saglican Y, Ince U, et al.** Intra-surgical total and re-constructible pathological prostate examination for safer margins and nerve preservation (Istanbul preserve). *Ann Diagn Pathol* 2018; 33: 35–39. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.11.010.
19. **Babjuk M, Přiman O, Žemličková B, Veselý Š, Grega M.** Role perioperační biopsie u robotické radikální prostatektomie pro karcinom prostaty. Studie proveditelnosti a krátkodobé výsledky. *Ces Urol* 2020; 24(Suppl. A): page 29.
20. **Preisser F, Coxilha G, Heinze A, et al.** Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate* 2019; 79(16): 1832–1836. doi: 10.1002/pros.23908.
21. **Sooriakumaran P, Ploumidis A, Nyberg T, et al.** The impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up of 5 years. *BJU Int* 2015; 115(1): 106–113. doi: 10.1111/bju.12483.
22. **Hatzichristodoulou G, Wagenpfeil S, Weirich G, et al.** Intraoperative frozen section monitoring during nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of partial secondary resection of neurovascular bundles and its effect on oncologic and functional outcome. *World J Urol* 2016; 34(2): 229–236. doi: 10.1007/s00345-015-1623-3.