

POATE FI CRIOABLAȚIA RETROPERITONEOSCOPICĂ NOUL STANDARD TERAPEUTIC “NEPHRON SPARING” PENTRU TUMORILE RENALE T1A?

VALERIAN CIPRIAN LUCAN

Institutul Clinic de Urologie și Transplant Renal, Cluj-Napoca

Rezumat

Scop. Tehnicile chirurgicale “nephron sparing” au devenit indicația de elecție pentru tumorile renale T1a. Scopul articolului este de a prezenta rezultatele pe termen mediu ale crioablației retroperitoneoscopice (CR), comparativ cu nefrectomia parțială retroperitoneoscopică (NPR).

Pacienți și metodă. În perioada ianuarie 2004 - iulie 2009 a fost realizat un studiu care a inclus 51 de pacienți cu tumori renale T1a, care au urmat fie CR (27 pacienți), fie NPR (24 pacienți). Pacienții au fost comparați din punct de vedere al rezultatelor operatorii și rezultatelor oncologice pe termen mediu.

Rezultate. Cele două loturi au fost similare din punctul de vedere al vârstei medii, al rinichiului afectat, al dimensiunii medii, tipului histologic și al localizării tumorii la nivelul rinichiului. Durata operației și sângerarea au fost mai scăzute în cazul CR: $139,81 \pm 5,52$ min versus $170,33 \pm 6,94$ min pentru NPR, respectiv $188,89 \pm 84,73$ mL versus $462,50 \pm 55,66$ mL pentru NPR. Necesarul de analgezie, durata spitalizării și reintegrarea socio-profesională au fost echivalente. Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă medie de $18,73 \pm 12,52$ luni (CR), respectiv $38,98 \pm 17,56$ luni (NPR). Criooleziunea inițială, cu volum mediu de $59,03 \pm 51,69$ mL, a scăzut la $42,93 \pm 40,99$ mL (72,73%) la 12 luni și $36,58 \pm 33,60$ mL (61,96%) la 24 luni.

Concluzii. CR este o tehnică chirurgicală cu rezultate comparabile cu NPR. Principalul avantaj este dat de riscul redus de complicații hemoragice. Obținerea de rezultate oncologice similare este condiționată de selectarea adecvată a pacienților pentru crioablație laparoscopică.

Cuvinte cheie: tumori renale, crioablația retroperitoneoscopică, nefrectomia parțială retroperitoneoscopică.

CAN BE THE RETROPERITONEOSCOPIC CRYOABLATION THE NEW “NEPHRON SPARING” THERAPEUTIC STANDARD FOR T1A RENAL TUMORS ?

Abstract

Aims. Nephron sparing surgical techniques have become the first choice indication for T1a renal tumors. The aim of the article is to assess the intermediate term results of the retroperitoneoscopic cryoablation (RC) when compared with retroperitoneoscopic partial nephrectomy (RPN).

Patients and methods. Between January 2004 and July 2009, a study was performed including 51 patients with T1a renal tumors, who underwent either RC (27 patients) or RPN (24 patients). The patients were compared in terms of surgical and intermediate term oncological results.

Results. The two groups were similar in terms of median age, side of the affected kidney, median tumor size, histological type, and renal tumor location. The surgical time and intraoperative bleeding were lower in the case of RC: $139,81 \pm 5,52$ min vs. $170,33 \pm 6,94$ min in the case of RPN, respectively $188,89 \pm 84,73$ mL vs. $462,50 \pm 55,66$ mL in the case of RPN. The analgesics requirement, hospital stay and socio-professional reintegration were equivalent. The patient's average follow-up was

18,73±12,52 months for RC, respectively 38,98±17,56 months for RPN. The initial cryolesion, with an average volume of 59,03±51,69 mL, has decreased to 42,93±40,99 mL (72,73%) at 12 months and 36,58±33,60 mL (61,96%) at 24 months.

Conclusions. RC is a surgical technique with similar results when compared with RPN. The main advantage of RC consists of the lower risk for hemorrhagic complications. Similar oncological outcome depends on adequate patients' selection for RC.

Keywords: renal tumors, retroperitoneoscopic cryoablation, retroperitoneoscopic partial nephrectomy.

Introducere

Accesibilitatea tehnicilor imagistice minim invazive a condus la creșterea incidenței tumorilor renale cu dimensiuni până în 4 cm. Adesea, diagnosticul este incidental [1]. Tratamentul optim al acestor tumori este subiect de discuție, deoarece aceste tumori au de regulă o agresivitate biologică redusă. Nefrectomia radicală apare ca un exces terapeutic, în timp ce tehnicile ablative "nephron sparing" sunt dificil de evaluat și comparat. Unii pacienți au vârsta înaintată și multiple comorbidități care cresc riscurile unei intervenții chirurgicale ample [2]. Nefrectomia parțială retroperitoneoscopică asigură controlul local al bolii și conferă supraviețuiri ale pacienților similare cu nefrectomia radicală [3]. Deși eficientă, tehnica este dificilă, asociind riscuri hemoragice și complicații urologice [4]. Distrugerea țesutului tumoral în locul excizării acestuia reduce complicațiile operatorii, aspecte importante mai ales la pacienții cu risc chirurgical crescut [5]. Crioablația folosind ace ultra-subțiri este una din metodele larg studiate în prezent, deși nu este utilizată de rutină în special datorită costurilor crescute, a absenței studiilor comparative, a rezultatelor pe termen lung, precum și datorită imposibilității dovedirii histologice a îndepărtării complete a țesutului tumoral.

Obiectiv

Analiza rezultatelor pe termen mediu ale crioablației retroperitoneoscopice (CR) comparativ cu nefrectomia parțială retroperitoneoscopică (NPR).

Pacienți și metodă

În perioada ianuarie 2004 - iulie 2009, 51 pacienți cu tumori renale T1aN0M0 au urmat CR sau NPR. CR a fost utilizată pentru tumorile de mici dimensiuni din ianuarie 2007, aspectele legate de această procedură au fost publicate anterior [6]. În perioada ianuarie 2004 - decembrie 2006, toți pacienții au urmat NPR, iar datele au fost colectate retrospectiv, în timp ce pentru perioada ianuarie 2007 - iulie 2009, datele au fost înregistrate prospectiv. Toți pacienții au fost evaluați clinic și și-au dat acordul informat privind tratamentul urmat.

Tehnica CR a fost prezentată în alt articol [6], iar tehnica NPR a urmat etapele standard ale procedurii și din aceste considerente tehnicile vor fi prezentate succint.

Tehnica chirurgicală a crioablației retroperitoneoscopice

Cu pacientul în poziție de lombotomie clasică, se realizează abordul retroperitoneal folosind trei trocare plasate: unul pe linia axilară medie la vârful coastei a XII-a, unul în unghiul costumuscular și unul pe linia axilară anterioară deasupra crestei iliace. Opțional se folosește un al patrulea trocar, în funcție de poziționarea tumorii la nivelul rinichiului. Crioablația a fost realizată folosind sistemul crioterapie Oncura 200 Golden SeedNet 2, care folosește argonul pentru criogenie și heliul pentru încălzire activă și care poate folosi simultan 24 ace de crioterapie și 5 senzori de temperatură. După mobilizarea rinichiului și evidențierea tumorii se realizează puncția biopsie cu scop diagnostic. Ulterior se realizează plasarea acelor sub control vizual și ecografic laparoscopic. Au fost folosite până la 6 ace de crioterapie în cadrul a două cicluri de înghețare, intercalate de un ciclu de încălzire activă. Plasarea acelor de crioterapie și formarea bolului de gheață sunt realizate sub control activ vizual retroperitoneoscopic și ecografic folosind transductorul ecografic laparoscopic.

Tehnica chirurgicală a nefrectomiei parțiale retroperitoneoscopice

Cu pacientul aflat în poziție de lombotomie, se realizează abordul retroperitoneoscopic folosind 4 trocare. După mobilizarea completă a rinichiului se realizează disecția elementelor vasculare din hilul renal, care să permită clamparea temporară a vaselor pentru controlul hemostazei. Folosind sonda de ecografie laparoscopică se marchează linia de incizie peritumorală, iar excizia a fost realizată folosind instrumente cu coagulare concomitentă: LigaSure, bisturiul laser. Sistemul colector și parenchimul renal sunt suturate intracorporeal, iar piesa operatorie se extrage în sac special.

Urmărirea pacienților

În cazul pacienților care au urmat crioablației retroperitoneoscopice, în intervalul de 48 de ore de la operație este realizată examinarea CT spiral cu substanță de contrast pentru a evalua dimensiunea crioaleziunii și captarea substanței de contrast la nivelul acesteia. Examinarea CT se repetă la 3, 6, 9, 12 luni, iar ulterior anual, urmărind reducerea dimensiunii crioaleziunii și absența captării

substanței de contrast. A fost monitorizată creatinina serică imediat postoperator și la 3 luni.

Pacienții care au urmat nefrectomie parțială au fost evaluați prin determinarea creatininei serice și ecografie la 1 lună de la operație. Pacienții au urmat CT spiral cu substanță de contrast și radiografie toracică, la 6 și 12 luni și anual ulterior.

Analiza statistică

Datele au fost prelucrate folosind SPSS versiunea 11.5. Grupurile au fost comparate folosind testul Mann-Witney. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Rezultate

Loturile au fost similare din punct de vedere al repartiției pe sexe, al vârstei medii și al unității renale afectate și al tipului histologic al tumorilor tratate (Tabel 1). Poziționarea cea mai frecventă a tumorilor tratate prin CR a fost cea medială, 12 (44,4%) cazuri, comparativ cu NPR unde cele mai frecvente tumori au fost cele de pol inferior, 9 (37,5%) cazuri. Localizarea laterală a tumorilor a fost întâlnită în mod similar la ambele modalități de tratament utilizate: 16 (59,3%) cazuri pentru CR și 16 (66,7%) pentru NPR. Pacienții cu rinichi unic au urmat mult mai frecvent CR, în 5 (18,5%) cazuri comparativ cu NPR în doar 1 (4,17%) caz. Durata operației a fost $139,81 \pm 5,52$ min în cazul CR și de $170,33 \pm 6,94$ min în cazul NPR. Sângerarea a fost $188,89 \pm 84,73$ mL în cazul CR și $462,50 \pm 55$ mL în cazul NPR. Necesarul de analgezie opioidă, durata spitalizării, reintegrarea socio-profesională au fost similare pentru cele două metode de tratament (Tabel 1). Principalele

complicații au fost cele hemoragice, mai puțin frecvente în cazul CR și de mai mică amploare, comparativ cu NPR. Nu au fost înregistrate fistule urinare. La începutul curbei de învățare, un pacient a prezentat fracturarea criozeziunii tumorale la finalul procedurii crioablativă, cu sângerare semnificativă care a necesitat nefrectomie radicală.

Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de $18,73 \pm 12,52$ luni în cazul CR și de $38,98 \pm 17,56$ luni în cazul NPR.

Funcția renală evaluată prin determinarea creatininei serice a fost similară preoperator la cele două loturi. Imediat postoperator și la 3 luni de la tratament, valoarea acestora a crescut de la $0,77 \pm 0,11$ mg/dL la $0,84 \pm 0,15$ mg/dL, respectiv $0,84 \pm 0,14$ mg/dL în cazul CR și de la $0,78 \pm 0,09$ mg/dL la $1,05 \pm 0,23$ mg/dL, respectiv $0,94 \pm 0,18$ mg/dL în cazul NPR. Creșterea a fost ceva mai mare în cazul NPR dar fără a avea semnificație statistică, fiind mai probabil datorată ischemiei intraoperatorii necesară controlării hemostazei.

Pe perioada de urmărire, criozeziunea cu volum mediu de $59,03 \pm 51,69$ mL, a scăzut la $51,03 \pm 44,66$ mL (86,44% din volumul inițial) la 3 luni, $46,66 \pm 40,58$ mL (79,04% din volumul inițial) la 6 luni, $44,55 \pm 41,48$ mL (75,47% din volumul inițial) la 9 luni, $42,93 \pm 40,99$ mL (72,73% din volumul inițial) la 12 luni și $36,58 \pm 33,60$ mL (61,96% din volumul inițial) la 24 luni.

Captarea substanței de contrast, de intensitate redusă, inomogenă, la examinarea CT, a fost prezentă post crioablație la 3 pacienți, menținându-se la 3 luni de la tratament. Un pacient a urmat urmărire activă cu puncție biopsie ecoghidată negativă, cu menținerea stabilă a captării

Tabel 1. Caracteristicile pacienților.

			Crioablație retroperitoneoscopică		Nefrectomie parțială retroperitoneoscopică	
1.	Nr. cazuri		27		24	
2.	Sex	Masculin	16	59,3%	12	50,0%
		Feminin	11	40,7%	12	50,0%
3.	Vârstă (ani)		47,59±7,91		50,79±8,71	
4.	Dimensiunea tumorii (cm)		2,58±0,91		2,56±0,90	
5.	Rinichi afectat	Stâng	8	29,6%	8	33,33%
		Drept	19	70,4%	16	66,7%
6.	Poziție	Pol superior	8	29,6%	8	33,3%
		Medial	12	44,4%	7	29,2%
		Pol inferior	7	25,9%	9	37,5%
7.	Localizare	Anterioară	6	22,2%	3	12,5%
		Lateral	16	59,3%	16	66,7%
		Posterioară	5	18,5%	5	20,8%
8.	Rinichi unic		5	18,5%	1	4,17%
9.	Durata operației (min.)		139,81±5,52		170,33±6,94	
10.	Sângerare (ml)		188,89±84,73		462,50±55,66	
11.	Analgezia opioidă (echivalent mg sulfat de morfină)		10,93±4,11		11,00±3,31	
12.	Durata spitalizării (zile)		5,59±2,28		4,92±2,24	
13.	Reintegrarea socio-profesională (zile)		14,37±4,17		14,63±4,33	
14.	Histologie	RCC clare	15	55,6%	16	66,7%
		RCC papilar	3	11,1%	3	12,5%
		Angiomiolipom	4	14,8%	3	12,5%
		Oncocitom	2	7,4%	2	8,3%
		Neconcludent	3	11,1%	-	-
15.	Complicații (hemoragice)		4	14,8%	7	29,2%
16.	Urmărire (luni)		18,73±12,52		38,98±17,56	
17.	Valoarea creatininei serice preoperator (mg/dL)		0,77±0,11		0,78±0,09	
18.	Valoarea cratininei serice postoperator (mg/dL)		0,84±0,15		1,05±0,23	
19.	Valoarea creatininei serice la 3 luni postoperator (mg/dL)		0,84±0,14		0,94±0,18	

Tabel 2. Analiza Mann Withney a principalilor factori analizați.

	Suma Crioablație	Sumă Nefrectomie parțială	U	Z	Z ajustat	2*1 valoare p
Vârsta	631,50	694,50	253,50	-1,33	-1,332	0,185022
Dimensiunea tumorală	715,50	610,50	310,50	0,25	0,255	0,800631
Durata operației	378,00	948,00	0,00	-6,11	-6,118	0,000000
Sângerare operatorie	395,00	931,00	17,00	-5,79	-5,843	0,000000
Analgezie opioidă	694,50	631,50	316,50	-0,14	-0,142	0,888441
Durata spitalizării	754,00	572,00	272,00	0,98	0,990	0,334118
Reintegrarea socio-profesională	688,00	638,00	310,00	-0,26	-0,265	0,800631

substanței de contrast și scăderea în timp a dimensiunilor criolectziunii. Un pacient a urmat nefrectomie parțială cu prezența fibrozei la examenul histopatologic. Un pacient a urmat nefrectomie radicală laparoscopică datorită persistenței substanței de contrast la examinarea CT, cu demonstrarea histopatologică a recidivei tumorale. Toți pacienții care au urmat nefrectomie parțială nu au prezentat semne de boală la finalul perioadei de urmărire. Analiza multivariată folosind testul Mann Withney a relevat că CR este mai eficientă din punct de vedere al duratei operației și a sângerării operatorii, comparativ cu NPR (Tabel 2).

Discuții

Diagnosticul tot mai frecvent al tumorilor renale de dimensiuni mici, adesea la pacienți cu insuficiență renală cronică de grade variabile a impus identificarea de noi modalități terapeutice care să permită conservarea a cât mai mult din funcția renală (tehnicile “nephron-sparing”) [2,7]. Tehnicile realizate la început deschis au fost urmate de realizarea prin abord laparoscopic, retroperitoneoscopic, “hand assisted” sau robotic.

Tehnicile ablativă, care distrug tumora fără a necesita excizia acestora au tentat dintotdeauna, datorită potențialului de a reduce complicațiile, în special cele hemoragice sau ischemice renale. Dintre acestea, crioterapia este, în prezent, cea mai studiată tehnică ablativă [8].

Congelarea țesuturilor determină moartea celulară prin mecanisme multiple: imediate și la distanță. Formarea cristalelor de gheață intracelulare produc distrucția mecanică a acestora, concomitent cu creșterea osmolarității intra și extracelulare. Alături de acestea, se produce tromboza vasculară cu sau fără creșterea permeabilității capilare, rezultând distrucții tisulare de tip ischemic sau ischemic-hemoragice [5]. Repetarea ciclului dezghețare-înghețare accentuează aceste evenimente negative. Distrucția tisulară ireversibilă se produce la temperaturi de -20°C, corespunzătoare sferei situate cu 3 mm în interiorul sferei de gheață vizibile [9]. Pentru a asigura distrucția tumorii, este necesar ca sfera de gheață să depășească cu 1 cm marginea tumorii. Această condiție poate fi verificată intraoperator prin dublul control ecografic și vizual.

Plasarea acelor de crioterapie este critică pentru eficiența terapeutică, fiind influențată de localizarea tumorii. Numărul optim de ace de crioterapie variază în funcție de dimensiunea tumorii, între 1 și 6. Avantajul crioablației constă în sângerarea minimă după îndepărtarea

acelor de crioterapie. Trebuie menționat că în cursul curbei de învățare sunt posibile sângerări alarmante, datorate în primul rând plasării în tensiune a acelor de crioterapie și fracturării criolectziunii [10].

Comparativ cu crioablația laparoscopică, nefrectomia parțială este o procedură cu risc chirurgical crescut și o durată operatorie mai mare, datorată necesității realizării suturilor intracorporeale și controlului hemostazei. Valorile crescute postoperator și la 3 luni ale creatininei serice la pacienții care au urmat NPR, deși nesemnificative statistic comparativ cu CR, pot fi atribuite, pe de o parte ischemiei tranzitorii din cursul procedurii, iar pe de altă parte, volumului de țesut renal excizat care este mult mai mare în cazul NPR.

Principalele dileme atunci când sunt comparate cele două metode sunt datorate criteriilor histopatologice de evaluare. Eficiența crioablației asupra țesutului tumoral, deci a radicalității oncologice este argumentată indirect prin aspecte imagistice la examinarea CT cu substanță de contrast sau examinarea RMN. Nu există un consens privind criteriile de succes ale crioablației, dar se consideră că o criolectziune care nu captează substanța de contrast și își reduce dimensiunea la examinările succesive sunt considerate eficiență terapeutică spre deosebire de persistența captării și a creșterii criolectziunii considerate eșec terapeutic. Restul situațiilor sunt subiect de discuție [11].

Valorile creatininei serice sunt mai crescute în cazul nefrectomiei parțiale, datorită ischemiei induse de clamparea temporară cu scop hemostatic a pediculului renal. Totuși, diferențele nu sunt semnificative statistic.

Concluzii

Crioablația retroperitoneoscopică este o tehnică chirurgicală cu rezultate comparabile cu nefrectomia parțială. Principalul avantaj este dat de riscul redus al complicațiilor hemoragice. Obținerea de rezultate oncologice similare este condiționată de alegerea tumorilor, a căror localizare la nivelul rinichiului să permită plasarea adecvată a acelor de crioterapie și controlul optim vizual și ecografic al procesului de crioablație.

Bibliografie

1. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003;44:226-32.

2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628–31.
3. Wille AH, Tullmann M, Roigas J, Loening SA, Deger S. Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer—results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center. *Eur Urol* 2006;49: 337–43.
4. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J Urol* 2002;167:469–77.
5. Aron M, Gill IS. Renal tumor ablation. *Curr Opin Urol* 2005;15:298–305.
6. Ghervan L, Lucan V, Elec F, Suciu M, Bologa F, Iacob G, Lucan M. Retro-peritoneoscopic assisted cryoablation for small renal tumors: the first cases treated in Romania. *Chirurgia (Bucur)*. 2007 Sep-Oct;102(5):557-62.
7. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol* 2006;176:2397–400, discussion 2400.
8. Mabweesh NJ, Avidor Y, Matzkin H. Emerging nephron sparing treatments for kidney tumors: a continuum of modalities from energy ablation to laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2004;171:553–60.
9. Chosy SG, Nakada SY, Lee Jr FT, Warner TF. Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *J Urol* 1998;159:1370–4.
10. Lee DI, Clayman RV. Percutaneous approaches to renal cryoablation. *J Endourol* 2004;18:643–6.
11. Remer EM, Weinberg EJ, Oto A, O'Malley CM, Gill IS. MR imaging of the kidneys after laparoscopic cryoablation. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Mar;174(3):635-40.