

USPOREDBA KOMPJUTORIZIRANOM TOMOGRAFIJOM VOĐENE PERKUTANE MIKROVALNE ABLACIJE I PARCIJALNE NEFREKTOMIJE U LIJEČENJU T1a STADIJA KARCINOMA BUBREGA

LUKA NOVOSEL¹, LADA LIJOVIĆ², VINKO VIDJAK³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; ²Klinički zavod za dijagnostički i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice; ³Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Svrha istraživanja: Zahvaljujući većoj dostupnosti radioloških metoda, raste incidencija malih karcinoma bubrega (KCB), što dovodi do sve veće potrebe za razvojem minimalno invazivne terapije uz očuvanje bubrežne funkcije. U pacijenata sa znatnim komorbiditetima, uz parcijalnu nefrektomiju (PN), koja je zlatni standard terapije, došlo je do primjene perkutanih ablativnih metoda. Mikrovalna ablacija (MVA) bubrega, unatoč dokazanim prednostima pred drugim ablativnim metodama, još uvijek nije uvrštena u terapijske smjernice te se smatra eksperimentalnom. **Ciljevi** istraživanja bili su usporediti stopu lokalnog recidiva, ukupno preživljenje, preživljenje bez metastaza i preživljenje specifično za karcinom nakon perkutanog visokoenergetskog MVA pod kontrolom kompjutorizirane tomografije (CT) i PN-a u terapiji KCB-a stadija T1a. **Postupci:** U retrospektivnu studiju bilo je uključeno osamdeset pacijenata, kojima je u razdoblju od siječnja 2015. do lipnja 2018. dijagnosticiran i histološki potvrđen KCB stadija T1a. Svi su pacijenti odlukom uro-onkološkog konzilija Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice bili indicirani za perkutanu termalnu mikrovalnu ablaciju tumora bubrega ili otvoreni PN. Od pacijenata indiciranih za kiruršku resekciju izabralo se pacijente koji prema veličini tumora i kompleksnosti tumora prema klasifikaciji mRENAL odgovaraju skupini pacijenata liječenih MVA-om, kako bi se ovim usklađivanjem metodom uparivanja po skorosti došlo do što kvalitetnijih spoznaja o onkološkim ishodima. U studiju su bili uključeni pacijenti koji su radiološki i klinički praćeni najmanje 12 mjeseci nakon zahvata. Zahvat MVA izvodio se u svih pacijenata perkutanom pristupom, pod kontrolom CT-a. **Rezultati:** Onkološki ishodi nisu dokazali postojanje statistički značajne razlike između ovih dviju terapijskih metoda. Ukupno preživljenje nakon jedne godine iznosilo je 100 % nakon MVA i PN-a. Jednogodišnje preživljenje bez lokalnog recidiva iznosilo je 92,5 % nakon MVA i 90 % nakon PN-a. Tri su pacijenta razvila lokalni recidiv na mjestu zahvata u skupini pacijenata liječenih MVA-om i pet pacijenata nakon PN-a. U sva tri slučaja MVA recidiv je bio tretiran dodatnim zahvatom MVA unutar dva do četiri tjedna s posljedičnom sekundarnom učinkovitošću MVA od 100 %. Unatoč nešto većem ukupnom broju pacijenata s lokalnim recidivom i metastazama KCB-a u skupini pacijenata liječenih PN-om, nije zabilježena statistički značajna razlika u onkološkom ishodu. Preživljenje bez metastaza nakon godinu dana iznosilo je 97,5 % nakon MVA i 95 % nakon PN-a. Iako se prosječne vrijednosti glomerulske filtracije nisu znatno razlikovale između skupina MVA i PN prije i nakon zahvata, kada se izračunao prosječni postotak gubitka bubrežne funkcije, iznosio je $-8,9 \pm 6$ % za skupinu MVA i $-21,7 \pm 8,2$ % za skupinu PN, što predstavlja statistički značajnu razliku ($P < 0,001$). U skupini pacijenata liječenih ablacijom zabilježen je znatno manji procijenjeni operacijski gubitak krvi nego u skupini pacijenata koji su liječeni kirurškom resekcijom (54 ± 19 mL vs $225,1 \pm 45,7$ mL, $P < 0,001$). **Zaključak:** Perkutana terapija KCB-a metodom MVA može biti jednako vrijedna zlatnom standardu kirurškog PN-a u pacijenata sa znatnim komorbiditetima, ali i u ostalih s malim tumorima bubrega zbog dokazanih prednosti očuvanja bubrežne funkcije.

Ključne riječi: karcinom bubrega, nefrektomija, mikrovalna ablacija, kompjutorizirana tomografija, intervencijska radiologija

Adresa za dopisivanje: Luka Novosel, dr. med.
Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
KBC Sestre milosrdnice
Vinogradska 29
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: novosel0701@gmail.com

UVOD

Karcinom bubrega (KCB) sedmi je najčešće dijagnosticirani karcinom u muškaraca u Hrvatskoj (1). KCB čini 4% svih malignih tumora u svijetu (5% u muškaraca i 3% u žena) s 270 000 novootkrivenih slučajeva godišnje te 116 000 smrtnih slučajeva godišnje na globalnoj razini. Dijagnoza KCB-a posljednjih se 10 godina 1,5 do 2 puta češće postavlja u muškaraca nego u žena (2).

Histopatologija KCB-a jest heterogena te iako se otprilike jedna trećina karcinoma otkrije u fazi proširene bolesti s udaljenim metastazama, većina malih KCB-a ograničenih na bubrežni parenhim ima tendenciju sporog rasta (3). Također, u posljednje vrijeme raste učestalost slučajno otkrivenih tumora bubrega pri slikovnoj radiološkoj obradi te je većinom riječ o KCB-u stadija T1 (4). Opcije liječenja kod KCB-a stadija T1a uključuju radikalnu nefrektomiju (RN), otvorenu parcijalnu nefrektomiju (OPN), laparoskopsku parcijalnu nefrektomiju (LPN), perkutanu ablaciju tumora ili aktivno praćenje. Metode parcijalne kirurške resekcije u cilju poštede i očuvanja bubrežnog parenhima preuzele su mjesto zlatnog standarda liječenja KCB-a stadija T1a zbog jednakog onkološkog ishoda uz dugoročno bolju kvalitetu života pacijenata u usporedbi s radikalnom kirurškom resekcijom (5). Iako se kirurška resekcija smatra zlatnim standardom, pojavile su se minimalno invazivne perkutane termalne ablativne metode, koje su pokazale dobru učinkovitost u terapiji malih KCB-a uz manju učestalost komplikacija, kraći oporavak i manji utjecaj na funkciju bubrega (6). Zbog postojanja većeg broja opcija u liječenju ovih tumora, konačna odluka o vrsti terapije ovisi o karakteristikama tumora. Tu spadaju pozicija unutar bubrega, veličina, odnos prema kanalnom sustavu i okolnim strukturama, ali i komorbiditeti pacijenta. S tim je ciljem razvijen sustav bodovanja kompleksnosti tumora bubrega nazvan mRENAL. U brojnim se istraživanjima pokazalo da taj sustav može predvidjeti učinkovitost ili komplikacije kirurške, ali i perkutane ablativne metode liječenja KCB-a (7).

Iako se istraživanjima pokazalo da ablativne tehnologije imaju znatnu prednost za pacijenta i zdravstveni sustav s obzirom na niže periproceduralne komplikacije, kraće trajanje zahvata, hospitalizacije i bolje očuvanje funkcije organa uz usporedive onkološke ishode, o njihovoj se primjeni u praksi i dalje često raspravlja. Posljednje smjernice Europskog i Američkog urološkog društva izrazito su oprezne s preporukom primjene ablativnih metoda liječenja KCB-a, s objašnjenjem kako i dalje postoji manjak adekvatnih studija i dugoročnog praćenja onkoloških ishoda (8). U tim smjernicama se kao preporučene metode spominju u prvom redu krioblacija (CA) i radiofrekventna abla-

cija (RFA). Razlog tome je što su navedene metode dulje prisutne i posljedično istražene u većem broju studija. Nedavna retrospektivna analiza 384 pacijenta liječenih jednom od ablativnih metoda (CA, RFA ili mikrovalna ablacija, MVA) pokazala je da nema znatne razlike u onkološkim ishodima, kao ni u učestalosti komplikacija, no MVA je imala značajno kraće trajanje zahvata, uz potrebu za manjim količinama sedacije za vrijeme zahvata (9). Uz to MVA ima neke dokazane prednosti pred ostalim ablativnim metodama u smislu kraćeg trajanja zahvata, veće zone ablacije s manje potrebnih iglenih sondi, izostanak „*heat-sink*“ učinka te izostanak kontraindikacije u pacijenata s ugrađenim elektrostimulatorima za srce. Iako danas postoje studije koje ukazuju na učinkovitost i sigurnost MVA-e tijekom srednje dugog i dugog razdoblja praćenja (10,11) i dalje je glavni problem nedostatak visokokvalitetnih kohortnih ili prospektivnih studija koje bi izravno uspoređivale zahvat parcijalne nefrektomije (PN) i perkutanu slikovno vođenu MVA novijom generacijom uređaja. Spoznaje iz dosadašnjih istraživanja, unatoč poznatim nedostacima tih studija, ukazuju na mogućnost uvrštavanja MVA-e u algoritam i preporuke liječenja KCB-a, uz RFA i CA.

CILJ

Cilj našeg istraživanja bio je usporediti onkološke ishode liječenja - stopu lokalnog recidiva, preživljene bez bolesti i metastaza i ukupno preživljenje nakon perkutanog visokoenergetskog MVA pod kontrolom kompjuterizirane tomografije (CT) i PN-a u terapiji KCB-a stadija T1a za pacijente nakon uparivanja pacijenata po skoru sklonosti. Uz to smo usporedili učestalost komplikacija nakon ovih zahvata, kao i utjecaj na bubrežnu funkciju.

POSTUPCI:

U retrospektivnu studiju je uključeno 80 od 96 pacijenata kojima je u razdoblju od siječnja 2015. do lipnja 2018. dijagnosticiran i histološki potvrđen KCB stadija T1a. Svi su pacijenti odlukom urološko-onkološko-radiološkog konzilija, a u skladu sa smjernicama europskog i američkog urološkog društva, bili indicirani za perkutanu termalnu ablaciju tumora bubrega ili otvoren PN. Od pacijenata liječenih kirurškom resekcijom izabralo se pacijente koji prema veličini tumora, kompleksnosti tumora po klasifikaciji mRENAL te odabranim bitnim obilježjima samih pacijenata čine odgovarajuću kontrolnu skupinu. Ta je skupina izabrana da u najvećoj mogućoj mjeri odgovara ispitanjima u skupini pacijenata liječenih MVA-om. U studiju su uključeni pacijenti sa solitarnim tumorom bubrega

stadija T1a, dimenzije do 4 cm, s patohistološkom potvrdom karcinoma, koji su radiološki i klinički praćeni minimalno 12 mjeseci nakon zahvata. Iz studije su bili isključeni pacijenti s poznatom proširenom zloćudnom bolešću bubrega u trenutku zahvata ili drugim poznatim malignim bolestima, s višestrukim tumorima na istom ili suprotnom bubregu, kao i pacijenti s genskom predispozicijom za recidivirajući ili multiple tumore bubrega.

Za sve zahvate MVA primijenjen je uređaj za ablaciju s radnom frekvencijom 2,45 MHz (Amica, *Hospital Service*, Italija), kojim se visokim postavkama energije od 80 W izvodi ablacija u vremenu izabranom prema preporukama proizvođača za određenu veličinu tumora. Upotrebljavala se iglena elektroda V4 dimenzije 16 ili 14 G s unutarnjim cirkularajućim tekućim hlađenjem vodom. Radiološko praćenje nakon zahvata svim se pacijentima radilo prema preporukama europskih intervjenskih društava mjesec dana, četiri mjeseca i 12 mjeseci od zahvata, svakih šest mjeseci nakon toga do treće godine te svakih godinu dana nakon treće godine. Praćenje se radilo CT ili MR pregledom, multifaznim protokolom, prije i nakon primjene intravenskog kontrastnog sredstva. Za svakog se pacijenta iz arhiva evidentirala i analizirala bubrežna funkcija: serumski kreatinin i ureja te glomerulska filtracija prije zahvata, neposredno nakon zahvata i pri daljnjim standardnim kontrolama. Analizirani su prikupljeni podaci o prethodnim bolestima ili operacijama, komorbiditetima, anesteziološkom statusu ASA (prema engl. *American Society of Anaesthesiologists*), dobi, BMI-ju (prema engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase), duljini trajanja zahvata te duljini hospitalizacije. Procijenjeni gubitak krvi pri zahvatu izračunat je iz nalaza krvne slike prije zahvata te 72 sata nakon zahvata, uzimajući u obzir procijenjenu površinu tijela, procijenjeni volumen krvi prilagođen spolu, nalaz hematokrita prije zahvata i 72 sata nakon zahvata.

Evidentiralo se eventualno postojanje ranih ili kasnijih komplikacija u pacijenata, koje su klasificirane kao male ili velike i stupnjevane prema klasifikaciji Clavien-Dindo. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirane varijable s normalnom distribucijom uspoređivane su Studentovim t-testom. Gdje kontinuirane varijable nisu zadovoljile test normalnosti, upotrijebljen je Mann-Whitneyjev U-test. Za kategoričke varijable upotrijebljen je hi kvadrat test, osim za učestalost manju od 5, gdje je primijenjen Fisherov egzaktni test. Uparivanje prema skoru sklonosti izgrađeno je uz pomoć modula MatchIt za programski jezik R uz upotrebu varijabli vrste primjerene terapije, dobi, spola, BMI-ja pacijenta, histološke dijagnoze, ASA klasifikacije, veličine tumora, zahvaćene strane tijela, mRENAL skora te procijenjene glomerulske filtracije

prije zahvata, metodom najbližeg susjeda i uz omjer u liječenoj i kontrolnoj skupini 1 : 1. Kaplan-Meierova metoda upotrijebljena je za stvaranje krivulja preživljenja, a preživljenje je uspoređeno *log-rank* testom. Izvedene su univarijatna i multivarijatna logistička regresija za prediktore preživljenja. Pri logističkoj regresiji primijenjen je Firthov model uz pomoć paketa *logistf* za R.

REZULTATI

U tablici 1 prikazana su demografska obilježja pacijenata, kao i obilježja tumora. U istraživanje je uključeno 80 bolesnika s KCB-om, po 40 pacijenata liječenih postupkom MVA, odnosno PN-om, srednje životne dobi 63,9 godina. Zabilježena je statistički značajna razlika u ASA anesteziološkom statusu pacijenata liječenih s MVA i PN ($P < 0,001$, Mann-Whitneyjev U test). Pacijenti liječeni ablacijom bili su znatno lošijega početnog statusa, što je često i bila indikacija za ovu vrstu zahvata zbog rizika za pacijenta zbog opće anestezije i kirurškog zahvata.

Tablica 1. Demografska obilježja pacijenata i obilježja tumora ($N = 80$)

Obilježje	Skupina liječena mikrovalnom ablacijom (n = 40)	Skupina liječena parcijalnom nefrektomijom (n = 40)	P
Dob (godine)	66,6 ± 9,2	61,2 ± 6,9	0,004*
Spol n (%)			
Muški	20 (50)	21 (52,5)	0,823†
Žene	20 (50)	19 (47,5)	
Strana tumora n (%)			0,501†
Lijeva	23 (57,5)	20 (50)	
Desna	17 (42,5)	20 (50)	
Patohistološka dijagnoza n (%)			>0,999†
Svjetlostanični KCB	28 (70)	28 (70)	
Papilarni KCB	11 (27,5)	11 (27,5)	
Kromofobni KCB	1 (3,6)	1 (3,6)	
Veličina tumora (cm)	2,6 (0,8 – 4)	2,5 (1,1 – 3,8)	0,559‡
mRENAL	8,1 (4 – 11)	7,9 (5 – 10)	0,386‡
Vrijeme praćenja (mjeseci)	16,6 ± 3,6	20,3 ± 5	0,001*

*Studentov t-test; † χ^2 test; ‡Mann-Whitneyjev U-test KCB, karcinom bubrega

U skupini pacijenata liječenih MVA-om prosječna veličina tumora bila je 2,6 cm, dok je nakon uparivanja u skupini pacijenata liječenih kirurški iznosila 2,5 cm, što ne predstavlja statistički značajnu razliku ($P = 0,559$, Studentov t-test). Analiza anatomske kompleksnosti tumora bubrega mRENAL pokušava standardizirati procjenu KCB-a u smislu težine zahvata kirurške resekcije ili ablacije. Osim dimenzije tumora,

uzima u obzir i dodatne čimbenike, kao što su pozicija i odnos prema kanalnom sustavu bubrega. mRENAL skor u prosjeku je bio nešto veći u pacijenata liječenih ablacijom, no to nije činilo statistički značajnu razliku ($P = 0,386$, Mann-Whitneyjev U-test). Minimalno vrijeme praćenja, koje je postavljeno u obje skupine kao uključni kriterij, bilo je 12 mjeseci od izvedenog zahvata. Prosječno vrijeme praćenja pacijenata iznosilo je 16,6 mjeseci ($\pm 3,6$, medijan 15 mjeseci) u skupini MVA i 20,3 mjeseca (± 5 , medijan 20 mjeseci) u skupini PN.

Prema nalazu patologa u 66 od 96 analiziranih tumora dijagnosticiran je svjetlostanični karcinom bubrežnih stanica, što odgovara 63,3% pacijenata uključenih u studiju. U skupini pacijenata liječenih MVA-om svjetlostanični karcinom činio je 70 % tumora, a u PN skupini 67,9 %. Od preostalih tumora u skupini MVA bilo je 11 pacijenata s dijagnosticiranim papilarnim KCB-om (27,5 %) i jedan kromofobni KCB (3,6 %). U tablici 2 prikazani su rezultati perioperacijskih ishoda za praćene terapijske skupine, koji uključuju gubitak krvi, trajanje zahvata, vrijeme hospitalizacije, utjecaj na bubrežnu funkciju i komplikacije. U skupini pacijenata liječenih MVA-om zabilježen je znatno manji procijenjeni operacijski gubitak krvi nego u skupini pacijenata koji su liječeni PN-om (54 ± 19 mL vs $225,1 \pm 45,7$ mL, $P < 0,001$). Značajna razlika zabilježena je u trajanju samog kirurškog zahvata, sa znatno kraćim zahvatom pri MVA KCB-a u usporedbi s PN-om ($48,5 \pm 9,6$ min vs $91,9 \pm 13,1$ min). Također je nakon ablacije zabilježeno i znatno kraće ukupno trajanje hospitalizacije pacijenta ($2,3 \pm 0,7$ dana vs $7,9 \pm 1,6$ dana).

Tablica 2. Perioperacijski ishodi nakon mikrovalne ablacije ($N = 40$) i parcijalne nefrektomije ($N = 40$)

Ishod	Skupina liječena mikrovalnom ablacijom (n = 40)	Skupina liječena parcijalnom nefrektomijom (n = 40)	P
Procijenjeni gubitak krvi (mL)	54 ± 19	$225,1 \pm 45,7$	$< 0,001^*$
Trajanje zahvata (min)	$48,5 \pm 9,6$	$91,9 \pm 13,1$	$< 0,001^*$
Promjena procijenjene glomerulske filtracije (%)	$-8,9 \pm 6$	$-21,7 \pm 8,2$	$< 0,001^*$
Komplikacije n (%)			
Clavien Dindo 1	7 (17,5)	10 (25)	$0,011^†$
Clavien Dindo 2	0 (0)	6 (15)	
Clavien Dindo 3	0 (0)	2 (5)	

*Studentov t-test; $^\dagger\chi^2$ test

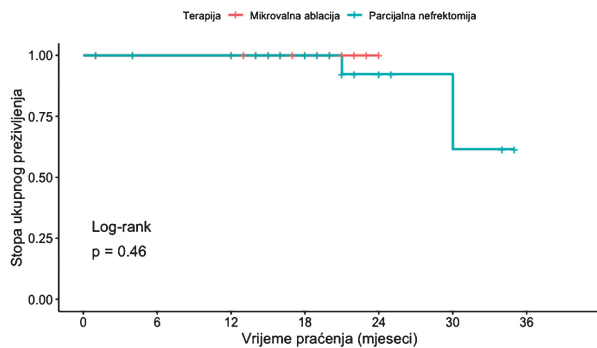
Iako se prosječne vrijednosti glomerulske filtracije nisu znatno razlikovale u MVA i PN skupinama prije i nakon zahvata, kada se izračunao prosječni postotak gubitka bubrežne funkcije, iznosio je $-8,9 \pm 6\%$ za sku-

pinu MVA i $-21,7 \pm 8,2\%$ za skupinu PN, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($P < 0,001$). Ukupno je u sedam pacijenata nakon MVA zabilježeno postojanje komplikacija, od kojih su sve bile 1. stupnja. Nakon PN-a zabilježene su komplikacije u 17 pacijenata, od čega deset 1. stupnja, šest 2. stupnja i samo jedna ozbiljnija komplikacija 3. stupnja, koja je zahtijevala intervenciju zbog velikog hematoma. Usporedbom učestalosti komplikacija zabilježena je statistički značajna razlika između dviju praćenih skupina pacijenata ($P = 0,011$).

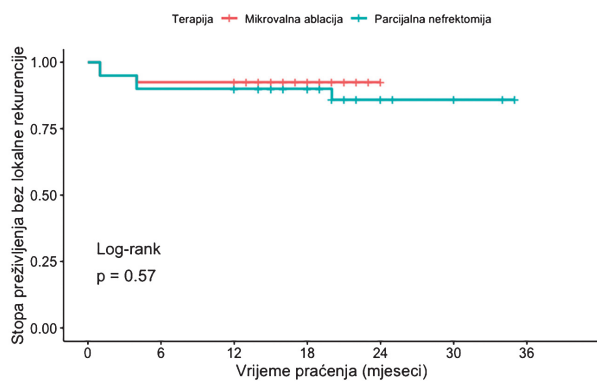
Rezultati univarijatne i multivarijatne logističke regresije pri procjeni postojanja rizičnih čimbenika za preživljenje bez bolesti nisu u skupina uparenih prema skor u sklonosti pronašle da nijedan od čimbenika – dob pacijenta, spol, veličina tumora, mRENAL skor kompleksnosti tumora ni tip zahvata – ne može statistički značajno predvidjeti preživljenje.

Onkološki ishodi nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike između ovih dviju terapijskih metoda.

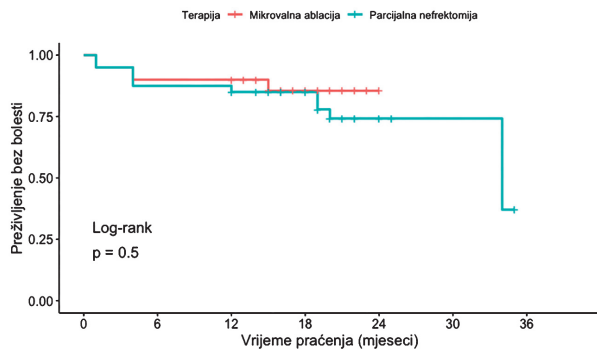
Nije zabilježena statistički značajna razlika u općem preživljenju pacijenata između dviju skupina ($P = 0,45$) (sl. 1). Ukupno preživljenje nakon godine dana je iznosilo 100 % nakon MVA-e, kao i nakon PN-a. Među pacijentima koji su liječeni MVA-om u razdoblju praćenja nije zabilježen nijedan smrtni slučaj. Dva su pacijenta umrla u skupini pacijenata liječenih PN-om, u drugoj i trećoj godini praćenja. Jedan od njih razvio je metastatsku bolest na drugoj kontroli te je uz kemoterapiju umro od KCB-a, dok je drugi pacijent razvio srčanu dekompenzaciju. Nije zabilježena statistički značajna razlika u općem preživljenju pacijenata između dviju skupina. Tri pacijenta razvila su lokalni recidiv na mjestu zahvata u skupini pacijenata liječenih MVA-om. Od toga su dva otkrivena na prvoj kontroli dijagnostičkim CT-om, a treći na kontroli nakon četiri mjeseca. U sva tri slučaja recidiv je bio tretiran dodatnim zahvatom mikrovalne ablacije unutar dva do četiri tjedna te na daljnjim kontrolama nije zabilježeno postojanje znakova rezidue lezije sve do kraja praćenja, što upućuje na sekundarnu učinkovitost ablacije od 100 %. U PN skupini pacijenata zabilježeno je ukupno pet lokalnih recidiva tumora od kojih su svi dodatno operirani u smislu radikalne nefrektomije. Jednogodišnje preživljenje bez lokalnog recidiva (95 % CI) (sl. 2) iznosilo je 92,5 % nakon MVA-e i 90 % nakon PN-a, što nije bilo statistički značajno različito ($P = 0,57$). Preživljenje bez bolesti nakon godine dana praćenja iznosilo je 90 % nakon MVA-e i 85 % nakon PN-a. Unatoč nešto većem ukupnom broju pacijenata s lokalnim recidivom ili metastazama KCB-a u skupini pacijenata liječenih PN-om, nije zabilježena statistički značajna razlika u ovom onkološkom ishodu ($P = 0,96$) (sl. 3).



Sl. 1. Ukupno preživljenje nakon MVA-e i PN-a karcinoma bubrega



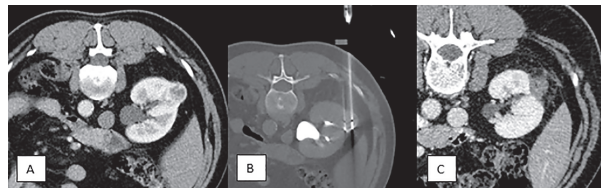
Sl. 2. Preživljenje bez lokalnog recidiva nakon MVA-e i PN-a KCB-a



Sl. 3. Preživljenje bez bolesti nakon MVA-e i PN-a KCB-a

Slika 4 prikazuje postavljanje MVA sonde u KCB-i desnog bubrega i izgled ožiljnog tkiva na mjestu ablacije pri kontrolnom praćenju pacijenta postkontrastnim CT-om.

Učinjena je analiza učinka MVA-e i stope lokalnog recidiva kod KCB-a, ovisno o dimenziji tumora. Svi liječeni KCB podijeljeni su u dvije skupine ovisno o dimenziji, na tumore manje od 3 cm i tumore najvećeg promjera 3 do 4 cm. Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti pojave recidiva s obzirom na veličinu tumora ($P = 0,206$).



Sl. 4. Mikrovalna ablacija KCB-a desnog bubrega pod kontrolom CT-a. (A) Egzofitičan tumor bubrega u srednjoj trećini promjera 2,8 cm, niske kompleksnosti prema mRENAL izračunu (6) dijagnosticiran na postkontrastnim CT snimkama u arterijskoj fazi snimanja. (B) Pozicioniranje ablacijske sonde za MVA duljine 15 cm u središte tumora pod kontrolom CT-a, stražnjim međurebrenim pristupom. (C) Kontrolni CT pregled nakon četiri tjedna od ablacije u nefrogenoj fazi snimanja, s vidljivom avaskularnom zonom na mjestu ablacije, koja u potpunosti prekriva raniji KCB i zahvaća minimalni dio okolnog parenhima bubrega, uz zamućenje masnog tkiva perirenalno, bez znakova lokalnog recidiva.

RASPRAVA

U ovom istraživanju onkološki ishodi za bolesnike s KCB-om stadija T1 liječeni postupkom perkutanog visokoenergetskog MVA pod kontrolom CT-a nisu se razlikovali od ishoda u bolesnika liječenih kirurški, postupkom PN-a. Zlatni standard liječenja bolesnika s KCB-om jest kirurška resekcija, koja ima za cilj u cijelosti odstraniti tumor sa zadovoljavajućim kirurškim rubom. Iako je RN dugo bio zlatni standard terapije svih KCB-a, napredak u tehnici PN-a posljednjih godina doveo je do toga da ima jednake onkološke ishode i stopu preživljenja kao i RN, uz manju stopu komplikacija, manji gubitak bubrežne funkcije, niže stope srčanožilnih komplikacija i manju opću stopu smrtnosti (12). Prema smjernicama Američkog (*American Urological Association*) i Europskog urološkog društva, (*European Association of Urology*) zlatni standard terapije za male KCB-e dimenzije do 4 cm, stadija T1a, jest PN, dok je RN rezerviran za pacijente koji nisu dobri kandidati za poštudnu kiruršku intervenciju (8). Tendencija poštede bubrežnog parenhima pri terapiji KCB-a proizlazi iz saznanja da je opsežnija bubrežna resekcija povezana sa znatno većim rizikom kronične bubrežne bolesti (KBB) i posljedično većim pobolom i smrtnosti. KBB zatajenje jest i neovisan rizični čimbenik za srčanožilne rizike i opću smrtnost. Istraživanja ukazuju da postoji znatno preklapanje rizičnih čimbenika za KBB i za nastanak KCB-a (13). Postoji velik broj analiza koje ukazuju na veliku učestalost patologije bubrežnog parenhima, posebno glomeruloskleroze, u analiziranom netumorskom tkivu parenhima bubrega nakon nefrektomije. Dio pacijenata s novootkrivenim KCB-om stadija T1 nisu kandidati za kirurgiju zbog komorbiditeta kao što su KBB, kardiomiopatija ili koagulopatija, a i zbog želje za što poštudnijom te-

rapijom. U našoj studiji lošija funkcija bubrega zabilježena je u skupini MVA, što je bilo očekivano s obzirom na to da s radilo o statistički značajno starijoj skupini pacijenata prosječne dobi 66 godina, prema 61 godini u skupini PN. Također, u skupini MVA zabilježen je statistički značajno viši stupanj indeksa komorbiditeta Charlson, a pacijenti liječeni ablacijom bili su i statistički značajno lošijega početnog statusa ASA.

Pacijenti s KCB-om stadija T1, prema studijama, imaju očekivano petogodišnje preživljenje veće od 90%, zbog čega je dugoročna bubrežna funkcija važan element kvalitete života nakon liječenja. Studije su ukazale na to da nakon nefrektomije 29 % pacijenata ima smanjenje bubrežne funkcije s glomerulskom filtracijom manjom od 60 mL/min / 1,73 m², a 16% će razviti smanjenje glomerulske filtracije ispod 45 mL/min / 1,73 m² (14), što može znatno utjecati na kvalitetu života i životni vijek ovih pacijenata. U pacijenata mlađih od 65 godina s KCB-om stadija T1a RN se povezuje s kraćim općim preživljenjem (15). Zbog svih tih razloga, osim onkoloških ishoda, u izboru terapije KCB-a postaje sve važnije razmišljati i o dugoročnom utjecaju zahvata na bubrežnu funkciju, koja je najvažniji pojedinačni čimbenik na kasniju kvalitetu života pacijenata. Iako brojne studije potvrđuju opravdanost minimalno invazivnih metoda i PN-a u terapiji lokaliziranih KCB-a, posebice stadija T1a, podaci ukazuju na to da se i dalje često nedovoljno primjenjuju te metode u usporedbi s RN-om (16). U našem istraživanju zabilježen je znatno veći gubitak funkcije bubrega nakon kirurške terapije u usporedbi s ablacijom. Studija Zhao i sur. pokazala je da je kod KCB-a većih od 4 cm rizik nepotpune ablacije 40%, ako se radi pod kontrolom ultrazvuka, dok iznosi 16% ako se radi pod kontrolom CT-a (17). Upravo zbog tih podataka odlučeno je da se svi tretmani MVA-om u našoj studiji rade primarno pod navođenjem CT-a. Procedure vođene CT-om, osim prednosti dobre vidljivosti sonde i tumora u pacijenata s nepovoljnom tjelesnom konstitucijom, imaju i prednost u mogućoj kontroli učinka ablacije na kraju postupka.

Iako su istraživanja onkoloških ishoda MVA u terapiji KCB-a ograničena, MVA u teoriji uključuje sva dobra svojstva ostalih ablacijskih metoda, posebno RFA, ali ima i mnoge dokazane prednosti u odnosu na ostale vrste ablacija: postiže više temperature u tkivu (do 180 Celzijevih stupnjeva), veći volumen ablacije bez potrebe za upotrebom više sonde istodobno, kraće trajanje ablacije, učinkovitu ablaciju cističnih tumora i manji intenzitet boli za vrijeme ablacije (18,19).

Sigurnost primjene MVA u terapiji KCB-a prvi je put opisana u radu Clarka i sur. iz 2007. (10), koji opisuje kako MVA može učinkovito uništiti tumore bubrega veličine do 5,7 cm. Studija koju su proveli Castle i sur.

s lošijim onkološkim ishodima znatno je pogoršala percepciju mogućnosti MVA (20), s obzirom na to da su prikazali stopu lokalnog recidiva od 38 % nakon 18 mjeseci praćenja. Međutim, nedostatak je ove studije što je rađena upravo s prvom generacijom MVA uređaja, koja je imala znatnija ograničenja u preciznosti i učinkovitosti od današnjih uređaja 3. generacije. Osim toga, čak 50 % tumora iz studije pokazivalo je znakove širenja prema kanalnom sustavu, što je značajan rizični čimbenik za nepotpunu ablaciju ili znatnu komplikaciju. Jedina prospektivna randomizirana studija koja je tijekom 32 mjeseca praćenja usporedila MVA i PN u KCB-u uključivala je 54 pacijenta liječena kirurški i 48 liječenih ablacijom (21). Trogodišnje preživljenje bez recidiva iznosilo je 91,3 % nakon MVA i 96 % nakon PN-a. MVA je bila povezana sa znatno manjim gubitkom krvi, manjom stopom komplikacija te manjom redukcijom bubrežne funkcije. Glavno je ograničenje ove studije što su zahvati ablacije bili provedeni operacijski, laparoskopski ili otvorenom operacijom i bez slikovnog navođenja.

Meta-analiza 13 studija MVA-e KCB-a od 2012. (22) pokazala je stopu lokalnog recidiva 2,1 % (95 % CI, 0,3 – 4,7), a petogodišnje preživljenje specifično za karcinom 97,8 % (95 % CI, 95 – 99,4) i opće preživljenje 81,9 % (95 % CI, 75,4 – 87,6). Također, posljednje studije koje su pratile isključivo MVA, bez usporedbe s PN-om, ukazuju na onkološke ishode koji su ekvivalentni kirurškoj resekciji te se slažu s našim rezultatima (23-25). Stopa većih komplikacija iznosila je 1,8 %, a manjih 17,5 %. Opisani bolji rezultati pripisuju se novijoj generaciji MVA uređaja i primjeni slikovnog navođenja. Onkološki ishodi našeg istraživanja pokazali su da je onkološka učinkovitost MVA jednaka onoj PN-a. Svi praćeni ishodi preživljenja nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike između dviju skupina pacijenata. Iako je u ukupnom tijeku praćenja obih skupina ukupno bilo više zabilježenih lokalnih recidiva u skupini pacijenata liječenih kirurškom metodom, nakon uparivanja prema skorovima sklonosti u razdoblju praćenja od godine dana nije zabilježena statistički značajna razlika u stopi lokalnog recidiva.

Ograničenja su ovog istraživanja relativno mali uzorak pacijenata i kratko vrijeme praćenja od minimalno 12 mjeseci. Ograničenje retrospektivnosti studije dijelom se pokušalo nadoknaditi postupkom usklađivanja pacijenata u skupinama prema skorovima sklonosti. U dosadašnjim studijama nije se pri usporedbi MVA i kirurgije uzimalo u obzir, osim veličine, kompleksnosti i obilježja tumora, a ti čimbenici dokazano mogu utjecati na onkološki ishod neke kirurške ili ablative metode. Najčešće korištena ljestvica kompleksnosti KCB-a jest mRENAL za tumore T1a, koja je primijenjena i u ovom istraživanju, a temelji se na prilagodbi originalne ljestvice RENAL za KCB stadija T1a.

ZAKLJUČAK

Razvojem tehnologija za perkutanu termalnu terapiju u posljednjih 20 godina proširile su se indikacije za minimalno invazivne termalne ablative metode liječenja u dijela onkoloških pacijenata. Naše istraživanje utvrdilo je da MVA ima usporedive onkološke ishode kao i PN uz dodatnu prednost za pacijenta i zdravstveni sustav rjeđim periproceduralnim komplikacijama, kraće trajanje zahvata i bolje očuvanje funkcije organa. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju dosadašnje spoznaje o učinkovitosti MVA te ukazuju da se ova metoda u smjernicama ne bi trebala smatrati eksperimentalnom.

L I T E R A T U R A

- Šekerija M, Bubanovic Lj, Loncar J i sur. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. godinu. Zagreb, 2022. [Internet].
- Levi F, Ferlay J, Galeone C i sur. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* [Internet]. 2008;101(8):949–58.
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* [Internet]. 1999;281(17):1628–31.
- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006;98(18):1331–4.
- Huang WC, Levey AS, Serio AM i sur. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006 Sep;7(9):735–40.
- Hui GC, Tuncali K, Tatli S, Morrison PR, Silverman SG. Comparison of percutaneous and surgical approaches to renal tumor ablation: metaanalysis of effectiveness and complication rates. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2008;19(9):1311–20.
- Canter D, Kutikov A, Manley B i sur. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology* [Internet]. 2011;78(5):1089–94.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S i sur. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(5):913–24.
- Zhou W, Arellano RS. Thermal Ablation of T1c Renal Cell Carcinoma: A Comparative Assessment of Technical Performance, Procedural Outcome, and Safety of Microwave Ablation, Radiofrequency Ablation, and Cryoablation. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2018;29(7):943–51.
- Clark PE, Woodruff RD, Zagoria RJ, Hall MC. Microwave Ablation of Renal Parenchymal Tumors Before Nephrectomy: Phase I Study. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2007;188(5):1212–4.
- Carrafiello G, Mangini M, Fontana F *et al.* Single-Antenna Microwave Ablation Under Contrast-Enhanced Ultrasound and Guidance for Treatment of Small Renal Cell Carcinoma: Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2010;33(2):367–74.
- Margreiter M, Marberger M. Current status of open partial nephrectomy. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2010;20(5):361–4.
- Choi JY, Kim BS, Kim T-H, Yoo ES, Kwon TG. Correlation between Radiologic and Pathologic Tumor Size in Localized Renal Cell Carcinoma. *Korean J Urol* [Internet]. 2010;51(3):161–4.
- Huang WC, Levey AS, Serio AM i sur. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006;7(9):735–40.
- Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM i sur. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* [Internet]. 2008;179(2):468–71; discussion 472–3.
- Russo P, Huang W. The Medical and Oncological Rationale for Partial Nephrectomy for the Treatment of T1 Renal Cortical Tumors. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2008;35(4):635–43.
- Zhao X, Wang W, Zhang S i sur. Improved outcome of percutaneous radiofrequency ablation in renal cell carcinoma: a retrospective study of intraoperative contrast-enhanced ultrasonography in 73 patients. *Abdom Radiol* [Internet]. 2012;37(5):885–91.
- Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* [Internet]. 2005;25 Suppl 1:69–83.
- Wright AS, Lee FT, Mahvi DM. Hepatic Microwave Ablation With Multiple Antennae Results in Synergistically Larger Zones of Coagulation Necrosis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2003;10(3):275–83.
- Castle SM, Salas N, Leveillee RJ. Initial Experience Using Microwave Ablation Therapy for Renal Tumor Treatment: 18-Month Follow-up. *Urology* [Internet]. 2011;77(4):792–7.
- Guan W, Bai J, Liu J i sur. Microwave ablation versus partial nephrectomy for small renal tumors: Intermediate-term results. *J Surg Oncol* [Internet]. 2012;106(3):316–21.
- Choi SH, Kim JW, Kim JH, Kim KW. Efficacy and Safety of Microwave Ablation for Malignant Renal Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Since 2012. *Korean J Radiol* [Internet]. 19(5):938–49.
- John JB, Anderson M, Dutton T i sur. Percutaneous microwave ablation of renal masses in a UK cohort. *BJU Int*. 2021;127(4):486–494. doi: 10.1111/bju.15224. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32871034.
- Yu J, Wang H, Cheng ZG i sur. A multicenter 10-year oncologic outcome of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of clinical T1 renal cell carcinoma: will it stand the test of time? *Eur Radiol* 2022;32(1):89–100. doi: 10.1007/s00330-021-07900-2. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34195888.

25. Aarts BM, Prevoo W, Meier MAJ i sur. Percutaneous Microwave Ablation of Histologically Proven T1 Renal Cell Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43(7):1025-1033. doi: 10.1007/s00270-020-02423-7. Epub2020 Feb 12. PMID: 32052093; PMCID: PMC7300114.

SUMMARY

COMPARISON OF PERCUTANEOUS MICROWAVE ABLATION GUIDED BY COMPUTER TOMOGRAPHY AND PARTIAL NEPHRECTOMY IN THE TREATMENT OF T1A STAGE OF RENAL CANCER

L. NOVOSEL¹, L. LIJOVIĆ², V. VIDJAK³

¹Medical Faculty, University of Zagreb, Zagreb, Croatia; ²Department for Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Hospital Center Sestre milosrdnice, Zagreb, Croatia; ³Department of Anesthesiology, Intensive Medicine and Pain Treatment, University Hospital Merkur, Zagreb, Croatia

Purpose: Better availability of radiologic imaging leads to an increase in the incidence of small renal cell carcinoma (RCC), which in turn gives rise to the need for developing minimally invasive and nephron sparing therapy. Along with partial nephrectomy (PN), as the gold standard therapy, percutaneous ablative methods have been introduced in patients with severe comorbidities. Despite its advantages when compared to other ablative methods, microwave ablation (MWA) has not been introduced into therapy guidelines and is still considered to be an experimental method. *The aim* of the study was to compare local recurrence rates, overall survival, metastasis-free survival and cancer specific survival after percutaneous computer tomography (CT) guided MWA and PN in the therapy of T1a stage of RCC. *Methods:* The retrospective study involved 80 patients, who were diagnosed and histologically confirmed with T1a stage RCC from January 2015 to June 2018. All patients were candidates for MWA or open PN, depending on the decision of the multidisciplinary team at the University Hospital Center Sestre milosrdnice. Surgical patients were chosen, according to their tumour size and complexity, to match the patients treated with MWA in size and complexity of the tumour using propensity score matching. All included patients were under radiological and clinical follow-up for a period of at least 12 months. MWA procedures were performed via percutaneous approach under CT guidance. *Results:* Oncological outcomes did not show any statistically significant difference between MWA and PN. Overall survival was 100% after one year in both groups. One-year recurrence-free survival was 92,5% after MWA and 90% after PN, with 3 patients showing evidence of local recurrence after MWA and 5 patients after PN. All patients with local recurrence were retreated with MWA after 2-4 weeks with a secondary-efficacy of MWA being 100%. Despite a higher number of patients showing local recurrence or metastasis in the PN group, there was no significant difference found in our study. Metastasis-free survival was 97,5% after MWA and 95% after PN. Even though average glomerular filtration rates were not significantly different between the MWA and PN group before and after the procedure, the percentage decrease in the glomerular filtration rate was significantly lower after MWA, $-8.9 \pm 6 \%$ vs $-21.7 \pm 8.2 \%$ ($P < 0,001$). The ablation group was associated with significantly lower estimated blood loss ($54,0 \pm 19,0$ mL vs $225,1 \pm 45,7$ mL, $P < 0,001$). *Conclusion:* It can be concluded that percutaneous MWA can be used as an equally successful therapeutic tool in small RCC, when compared to the golden standard of PN, in patients with severe comorbidities, but also in other patients due to its nephron sparing qualities.

Key words: kidney cancer, nephrectomy, microwave ablation, computerized tomography, interventional radiology