

INDIKACE RADIKÁLNÍ NEFREKTOMIE PRO ADENOKARCINOM LEDVINY KLINICKÝCH STADIÍ III A IV

J. Perníčka

Urologická klinika FN Olomouc

Souhrn

V retrogradní studii jsme porovnali soubory nemocných s adenokarcinomem ledviny klinických stadií III a IV léčených na urologické klinice v letech 1988–1999. Bylo hodnoceno 122 operovaných pacientů a 65 pacientů léčených konzervativně.

Při srovnání korigovaného přežití nemocných klinického stadia III s radikální nefrektomií a bez ní bylo zjištěno vyšší přežití nemocných po operaci o 49 měsíců, rozdíl však nebyl statisticky významný ($p = 0,200$). Stejné srovnání v klinickém stadiu IV prokázalo přežití 18,1 měsíců ku 14,6 měsícům ve prospěch nemocných po radikální nefrektomii. Statistická významnost rovněž nebyla prokázána ($p = 0,215$).

Na základě získaných výsledků lze u pokročilého nádoru ledviny operaci doporučit v klinickém stadiu III. I v klinickém stadiu IV může mít nemocný bez metastáz z operace prospěch. Indikace je vhodná u plicních metastáz s možností následné léčby. Operace při vzdálených metastázách ve více orgánech není většinou pro nemocného přínosem.

Klíčová slova: karcinom ledviny, radikální nefrektomie, přežití.

THE INDICATION OF RADICAL NEPHRECTOMY IN RENAL CELL CARCINOMA CLINICAL STAGES III AND IV

Summary

A retrospective study compared cohorts of patients with stage III and IV renal adenocarcinoma treated at the Clinic of Urology between 1988 and 1999. 122 patients who underwent surgery and 65 patients treated conservatively were evaluated.

By comparing the adjusted survival of stage III patients with or without radical nephrectomy, a survival 49 months longer was found in those who had undergone surgery; however, the difference was not statistically significant ($p = 0.200$). The same comparison was made for stage IV patients which showed a survival of 18.1 months vs. 14.6 months in favour of those undergoing radical nephrectomy. No statistical significance was found either ($p = 0.215$).

Based on the results obtained, surgery can be recommended in an advanced renal carcinoma of stage III. Stage IV metastasis-free patients can also benefit from surgery. It is indicated in pulmonary metastases with possible subsequent treatment. In the case of distant metastases in multiple organs, surgery is mostly of no benefit to the patient.

Key words: renal carcinoma, radical nephrectomy, a survival.

Česká urologie 2006; 1: 10–14

Úvod

Při indikaci radikální nefrektomie u pokročilých a metastatických nálezů vyvstává otázka, zda náročným výkonem prodloužíme nemocnému život a zlepšíme jeho kvalitu nebo jej náročnou operací pouze zatížíme bez výraznějších výhod. Tyto otázky jsou diskutovány v odborných kruzích již delší dobu. Analýza vlastního klinického materiálu má za cíl přinést příspěvek k této diskuzi.

Metodika a materiál

Analyzována byla data 187 nemocných, kteří byli vyšetřeni a léčeni na Urologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc pro světlobuněčný renální karcinom v letech 1988–1999. Stadia byla přehodnocena dle TNM klasifikace z roku 2002 (1) a pacienti byli zařazeni do následujících skupin:

1. Nemocní po radikální nefrektomii v klinickém stadiu III (T3 N0 M0, T1-3 N1 M0).

2. Nemocní bez radikální nefrektomie v klinickém stadiu III.
3. Nemocní po radikální nefrektomii v klinickém stadiu IV (T4 N0-1 M0, T1-4 N2 M0, T1-4 N0-2 M1).
4. Nemocní bez radikální nefrektomie v klinickém stadiu IV.

Je porovnáváno tříleté a pětileté korigované přežití klinického stadia III – po operaci a bez ní, klinického stadia IV – po operaci a bez ní. Práce se také zabývá přežitím nemocných s metastázami a bez metastáz. Při vyhodnocení byla použita Kaplan – Meierova metoda.

Výsledky

Výsledky – skupina 1

V sestavě nemocných po radikální nefrektomii klinického stadia III bylo hodnoceno 85 nemocných z toho 77 (90,6%) stadia T3 N0 M0 a 8 (9,4%) T1-3 N1 M0.

Tříleté přežití bylo zjištěno u 68 nemocných (80 %) této skupiny. Z toho 63 nemocných (81,8%) bylo ve stadiu T3 N0 M0 a 5 nemocných (62,5%) stadia T1-3 N1 M0.

Pětileté přežití jsme prokázali u 52 nemocných (61,1%), z toho 49 nemocných (63,6%) bylo ve stadiu T3 N0 M0 a 3 nemocní (37,5%) ve stadiu T1-3 N1 M0.

Výsledky – skupina 2

V sestavě nemocných bez radikální nefrektomie klinického stadia III bylo hodnoceno 18 nemocných. Z toho 13 (72,2%) stadia T3 N0 M0 a 5 (27,8%) T1-3 N1 M0.

Tříleté přežití bylo zjištěno u 11 nemocných (61,1%) této skupiny, z toho 7 nemocných bylo ve stadiu T3 N0 M0 (53,8%) a 4 nemocných (80,0%) stadia T1-3 N1 M0. Pětileté přežití jsme prokázali u 6 nemocných (33,3%). Z toho 4 nemocní (30,8%) byli ve stadiu T3 N0 M0 a 2 nemocní (40,0%) ve stadiu T1-3 N1 M0.

Výsledky – skupina 3

V sestavě nemocných po radikální nefrektomii klinického stadia IV bylo hodnoceno 37 nemocných z toho 11 (29,7%) stadia T4 N0-1 M0, 4 nemocní (10,8%) stadia T1-4 N2 M0 a 22 (59,5%) T1-4 N0-2 M1.

Tříleté přežití bylo zjištěno u 4 nemocných (10,8%) této skupiny, z toho 3 nemocní (27,3%) byli ve stadiu T4 N0-1 M0, 1 nemocný (25%) ve stadiu T1-4 N0-2 M1. Pětileté přežití jsme prokázali pouze u 1 nemocného stadia T4 N0-1 M0. Nikdo z ostatních nemocných se tohoto období nedožil.

Výsledky – skupina 4

V sestavě nemocných bez operace klinického stadia IV bylo hodnoceno 47 nemocných z toho 14 (29,8%) stadia T4 N0-1 M0, 4 nemocní (8,5%) stadia T1-4 N2 M0 a 29 (61,7%) T1-4 N0-2 M1.

Tříleté přežití bylo zjištěno jen u 2 nemocných (4,3%) této skupiny, tj. 14,3% stadia T4 N0-1 M0.

Pětileté přežití jsme prokázali pouze u 1 nemocného (2,1%) stejného klinického stadia.

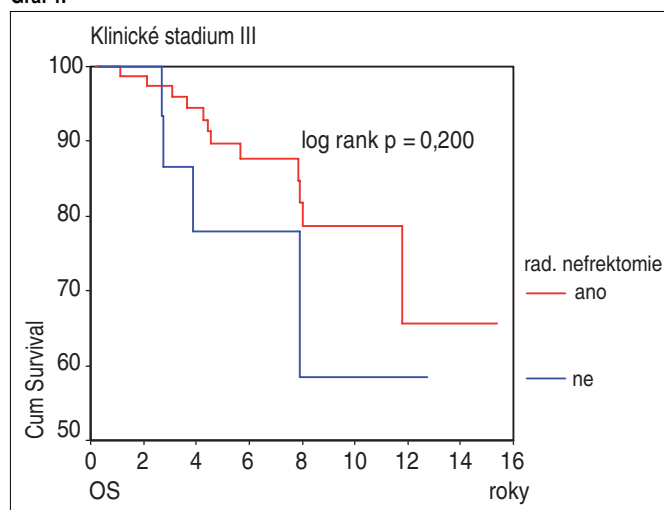
Porovnání výsledků

Klinické stadium III

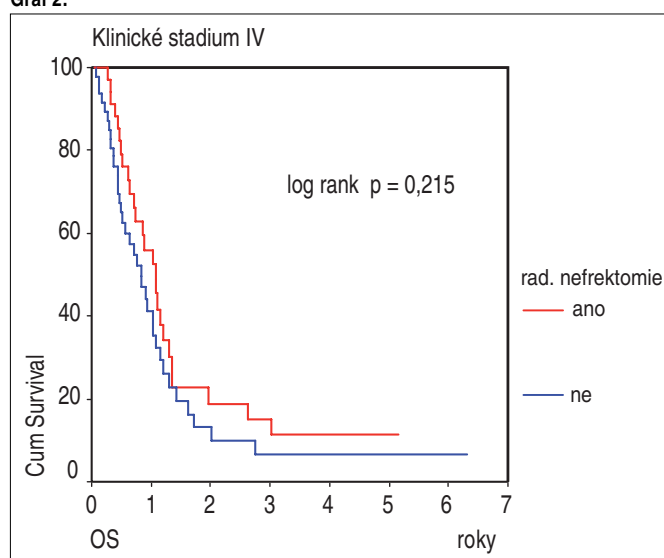
Přežití nemocných stadia T3 N0 M0, T1-3 N1 M0 po radikální nefrektomii (skupina 1) a stejného stadia bez operace (skupina 2) vyhodnocuje graf 1.

Průměrné přežití nemocných klinického stadia III po radikální nefrektomii bylo 153,6 měsíců, nemocní stej-

Graf 1.



Graf 2.



ného stadia bez operace přežili průměrně 104,5 měsíců, medián je 112,4. I když byl zaznamenán rozdíl v délce přežití mezi oběma skupinami nemocných, není tento rozdíl statisticky významný (log rank $p = 0,200$).

Klinické stadium IV

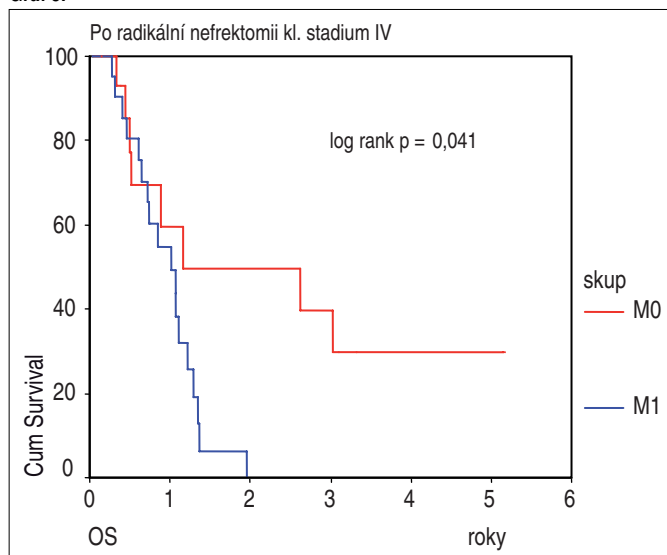
Porovnání skupiny 3 (T4 N0-1 M0, T1-4 N2 M0, T1-4 N0-2 M1) po operaci a skupiny 4 (stejná stadia bez operace) vyhodnocuje graf 2.

Průměrné přežití nemocných klinického stadia IV po radikální nefrektomii bylo 18,1 měsíců, medián přežití 12,8 měsíce. Ve skupině bez operace 14,6 měsíců, medián byl 10 měsíců. Rozdíl není statisticky významný (log rank $p = 0,215$).

Klinické stadium IV po operaci (dle metastáz)

Srovnání stadií T4 N0-1 M0, T1-4 N2 M0 a stadia T1-4 N0-2 M1 dle metastáz je porovnáno v grafu 3.

Graf 3.



Průměrné přežití nemocných bez metastáz ve stejném klinickém stadiu IV (po radikální nefrektomii) je 29,3 měsíců s mediánem 13,9. Nemocní s metastázami přežívali průměrně 11,5 měsíců, medián byl 12,2. Rozdíl je statisticky významný (log rank $p = 0,041$).

Klinické stadium IV bez operace (dle metastáz)

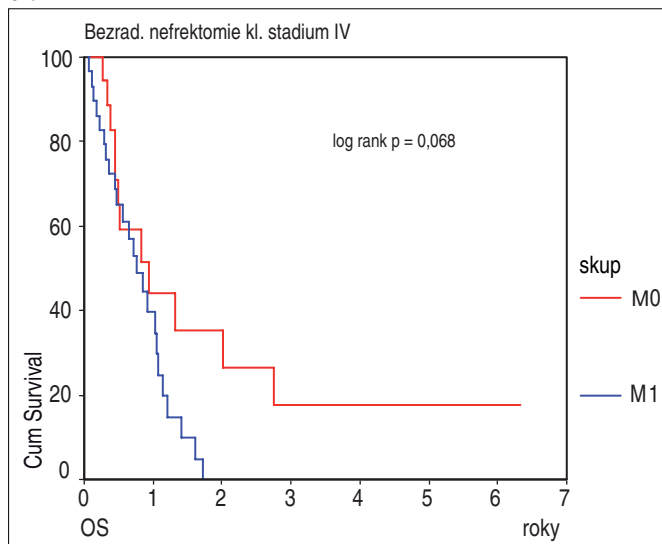
Stejné kritérium bylo vyhodnoceno i u nemocných léčených bez operace (graf 4).

Průměrné přežití nemocných stejného klinického stadia bez radikální nefrektomie a bez metastáz je 23,5 měsíců, medián 11,1. Průměrné přežití nemocných s metastázami je 9,5 měsíců, medián byl 9,1. Rozdíl se blíží statistické významnosti (log rank $p = 0,068$).

Diskuze

Tříleté přežití nemocných naší sestavy ve stadiu III po radikální nefrektomii bylo zjištěno v 80 %, pětileté v 61,1 %. Tříleté přežití není v literatuře příliš diskutováno, pětileté přežití je v souladu s jinými autory, kdy se pohybuje mezi 63–79 % (2, 3, 4). Ve stejném klinickém stadiu bez operace bylo tříleté přežití 61,1 %, pětileté 33,3 %. Tři let od operace se dočkalo 10,8 % nemocných stadia IV, pěti let pouze jeden nemocný (2,7 %). Údaje v literatuře o pětiletém přežití se liší, od 0 %, přes 10 % po 28 % (2). Maximální doba přežití byla v našem souboru 62 měsíců. Všichni tito nemocní byli bez metastáz, všichni však měli příznivý grading (G1, G2). Nikdo z nemocných s metastázami se nedožil tří let, což potvrzují i ostatní literární údaje (5, 6, 7). V souboru našich nemocných klinického stadia IV bez operace byla maximální doba přežití 75 měsíců, tříleté přežití bylo zaznamenáno v 4,3 %.

Graf 4.



Nezaznamenali jsme statisticky významný rozdíl mezi přežitím skupiny nemocných po radikální operaci a bez ní v klinickém stadiu III. Ve skupině po radikální nefrektomii ve stadiu pT3a a pT3b, což odpovídá i literárním pramenům (2, 3, 8, 10). Tříleté přežití u stadia T1-3 N1 M0 po radikální nefrektomii bylo v naší sestavě 62,5 %, pětileté v 37,5 %, výsledky odpovídají literárním citacím (2, 11).

Ve skupině nemocných klinického stadia IV při srovnání závislosti na provedení operace byl zjištěn rozdíl v přežití necelé 4 měsíce. Zde je nutno podotknout, že kvalita života našich nemocných bez operace byla mnohdy lepší (u 65 %) než operovaných nemocných (pobyt v nemocnici, bolest, pooperační komplikace atd.). Ve skupině nemocných bez operace byla sledována makroskopická hematurie z hlediska život ohrožujícího stavu. Byla zjištěna u 2 (10,5 %) nemocných klinického stadia III a u 6 (12,8 %) pacientů IV, většinou opakovaně (75 %), nikdy však nebyla vlastní příčinou úmrtí.

Retrospektivní studií našich nemocných po radikální nefrektomii klinického stadia IV bylo zjištěno, že nemocní bez metastáz přežívají 2,5krát déle než nemocní s metastázami a rozdíl byl hodnocen jako statisticky významný ($p = 0,041$). Nejdelší dobu přežití ze souboru měli nemocní se solitární plicní metastázou, maximální doba přežití byla 23 měsíců. Tato hodnota je v rozmezí údajů publikovaných prací tj. mezi 12,5 měsíci (5) a 31 měsíci (7). V souboru bylo 22 operovaných nemocných se vzdálenými metastázami, z toho bylo 15 nemocných (68,2 %) s plicními metastázami, z toho 4 nemocní měli metastázy vícečetné. Ve druhé době byly odstraněny metastázy u 6 nemocných. U 4 (18,8 %) byly prokázány meta-

stázy kostní, u 2 byla provedena amputace končetiny. Ve 2 (9,1 %) případech bylo zjištěno postižení jater bez možnosti jejich chirurgické resekce a u 1 pacienta (4,5 %) metastáza mozku. Jeden nemocný měl kombinaci plicní a jaterní léze. Žádný z nemocných, který měl jiné než plicní metastázy, se nedožil více jak 7 měsíců.

Po vyhodnocení souboru nemocných klinického stadia IV bez operace jsme zjistili, že nemocní bez metastáz přežívají v průměru o 14 měsíců déle než nemocní s metastázami. V souboru nemocných po operaci byl tento rozdíl jen o málo větší (17,8 měsíce). Dobou průměrného přežití nemocných s metastázami bez operace (9,5 měsíce) se přibližujeme publikovaným údajům, tedy k hodnotám 3,8 až 8,1 měsíce (5, 7).

Indikace operace ve stadiu IV je z našeho pohledu hraniční. Rozdíly v přežití obou skupin nejsou velké. I když je pro pacienta doporučení dalšího postupu lékařem většinou rozhodující, je konečné rozhodnutí na něm. Musí být však kompletně informován, ale nejsem přesvědčen o tom, že je většina populace na tato sdělení připravena. Je nutné stanovit diagnózu v rámci TNM klasifikace a rozlišovat další postup v rámci stadia onemocnění. Nemocní klinického stadia III mají proti nemocným stadia IV výrazně lepší prognózu a tato znalost pomůže lékaři v indikaci operace včetně přesnějšího poučení nemocného. Individuální přístup ke každému nemocnému je však rozhodující.

Indikace operace u nemocných s metastázami se diskutuje nejvíce (12, 13, 14). Pětileté přežití po kompletním odstranění solitární metastázy bylo zjištěno v 15–55 %, při odstranění vícečetných metastáz pak bylo již jen 29 % (15, 16, 17, 18). Po odstranění plicních lézí bylo zjištěno pětileté přežití ve 40–44 %, kostních ve 40 %, při mozkových 17–42 % (19, 20). Pokud není odstranění plicních metastáz kompletní, pak žádný nemocný se nedožije pěti let (20). Je jisté, že lepší prognózu mají nemocní se solitární metastázou v plicích, je doporučeno většinu těchto metastáz chirurgicky léčit. Mimo tohoto jednoznačného závěru není chirurgická úloha léčby ostatních metastáz

jednoznačně definována (21). Nelze vyloučit, že výsledky přežití nemocných po chirurgickém odstranění metastáz mohou zapadat do přirozeného průběhu onemocnění (22). Četnost metastáz roste se stupněm stagingu a gradingu (11, 21, 23, 24, 24, 26, 27). Provedení radikální nefrektomie u nemocných se vzdálenými metastázami neovlivňuje významně přežití (5).

Indikaci chirurgické léčby ovlivňuje řada faktorů mimo jiné interval od radikální nefrektomie k recidivě, grading, biologický stav nemocného, věk, výskyt metastáz již v době primárního tumoru, jiná lokalizace metastáz než v plicích, metastatické postižení více orgánů. Přítomnost jednoho nebo více z vyjmenovaných faktorů může limitovat indikaci k chirurgickému řešení (21).

Závěr

Operace v klinickém stadiu III je indikována i když rozdíl v průměrné době přežití operovaných a neoperovaných není statisticky významný. Pooperační komplikace nejsou u tohoto stadia čtenější a prospěch pro nemocného výrazně všechna následující možná rizika převyšuje.

Operace v klinickém stadiu IV výrazně průměrné přežití nemocných neovlivní. Nelze však odhadnout, zda a který nemocný získá operací profit. U nemocných bez metastáz je třeba dát nemocnému operací šanci včetně perspektivy následné léčby.

Operace při vícečetných vzdálených metastázách v jiných orgánech než v plicích není, dle mého, pro nemocného přínosem. Hrozba život ohrožující makroskopickou hematurií není vysoká. Hlavním kritériem konečného rozhodnutí o indikaci je často spíše stanovisko pacienta než lékaře, jehož přístup však musí být individuální. Indikovat radikální nefrektomii v naději spontánní regrese metastáz zřejmě nemá smysl.

MUDr. Jaroslav Perníčka

Urologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: pernicka@fnol.cz