

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΜΙΧΑΛΑΚΗΣ MD, PhD, FEBU

Χειρουργός Ουρολόγος

Επιμελητής Ουρολογικής Κλινικής

251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

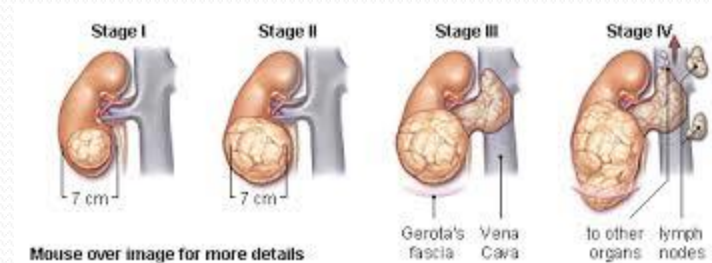
# Σταδιοποίηση κατά TNM

## T – Primary tumor

Tx	Primary tumor cannot be assessed
To	No evidence of primary tumor
T1	Tumor $\leq 7$ cm in greatest dimension, limited to the kidney
T1a	tumor $\leq 4$ cm in greatest dimension, limited to the kidney
T1b	tumor $> 4$ cm but $\leq 7$ cm in greatest dimension
T2	Tumor $> 7$ cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2a	tumor $> 7$ cm but $\leq 10$ cm in greatest dimension
T2b	tumor $> 10$ cm limited to the kidney

No No regional lymph node metastasis

Mo No distant metastasis

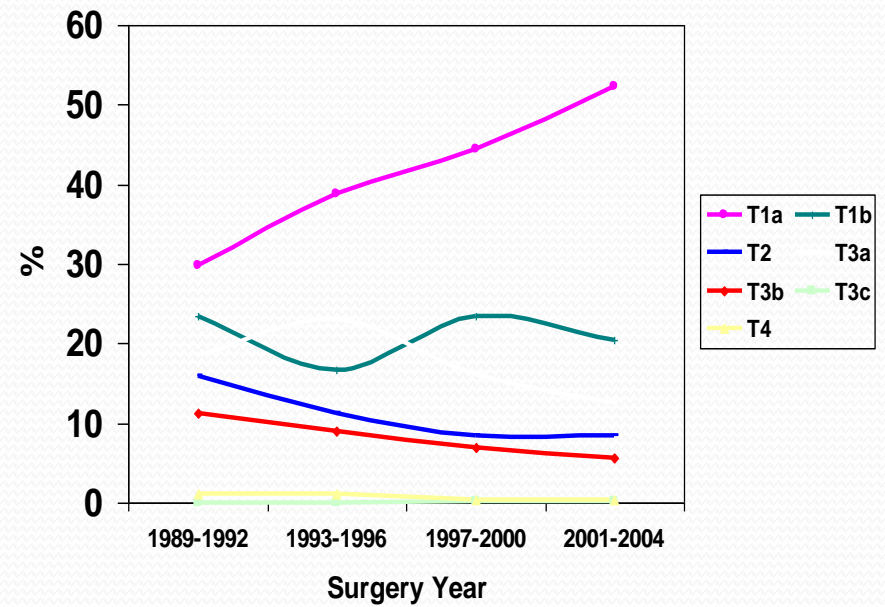
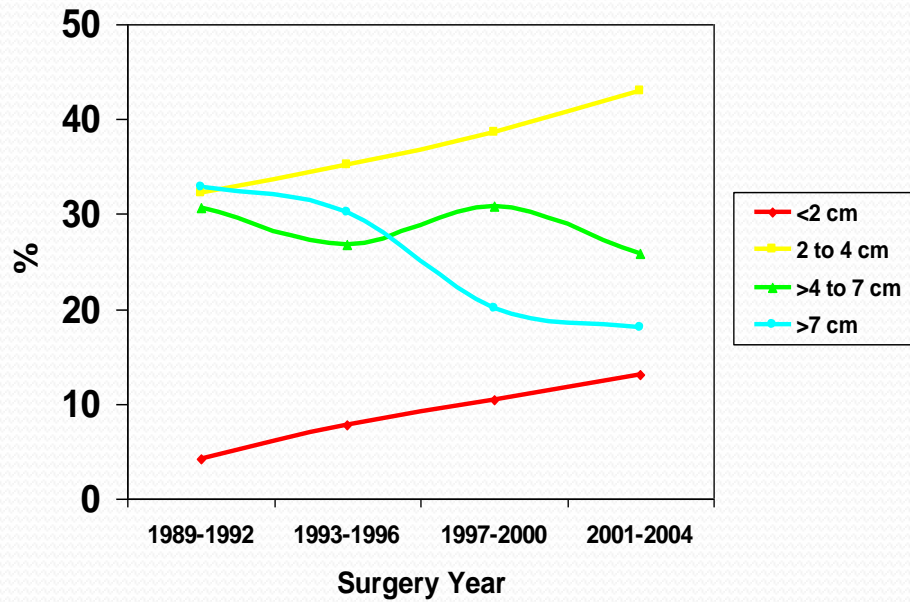


## TNM stage grouping

Stage I	T1	No	Mo
Stage II	T2	No	Mo

# Tumor size and stage distribution according to year

Russo et al, Cancer 2008



15 – 25% των νεφρικών μαζών με μέγεθος μικρότερο των 4 εκ. είναι καλοήθειες

Duchene et al, Urology 2003

Snyder et al, J Urol 2006

Srougi et al, Int Braz J Urol 2009

Xiong et al, Int J Urol, 2010

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

- Χειρουργική αντιμετώπιση
  - Ριζική Νεφρεκτομή
  - Μερική νεφρεκτομή
- Εναλλακτικές μέθοδοι αντιμετώπισης
  - Παρακολούθηση
  - Ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι
    - Κρυοθεραπεία
    - Εξάχνωση με τη χρήση ραδιοκυμμάτων

# Ριζική Νεφρεκτομή

Οι αρχικές βασικές αρχές διενέργειας ριζικής νεφρεκτομής περιελάμβαναν :

- Πρόωρη απολίνωση νεφρικής αρτηρίας και φλέβας
- Αφαίρεση του νεφρού συμπεριλαμβανομένου και του περινεφρικού λίπους έξωθεν της περιτονίας
- Αφαίρεση του σύστοιχου επινεφριδίου
- Διενέργεια περιοχικής λεμφαδενεκτομής από το ύψος του διαφράγματος έως το διχασμό της αορτής

(O'Malley et al, 2009a).

# Ριζική νεφρεκτομή

- **Αδρεναλεκτομή**

Δεν απαιτείται εφόσον δεν επιβεβαιώνεται διήθηση του στην CT ή διεγχειρητικά

Lane BR, J Urol 2009

- **Λεμφαδενεκτομή**

- Δεν προσφέρει στην επιβίωση
- Για λόγους σταδιοποίησης μπορεί να περιοριστεί περίξ του νεφρικού μίσχου
- Διογκωμένοι λεμφαδένες πρέπει να αφαιρούνται για λόγους σταδιοποίησης

EORTC Eur Urol 2009

# Ενδείξεις Ριζικής Νεφρεκτομής

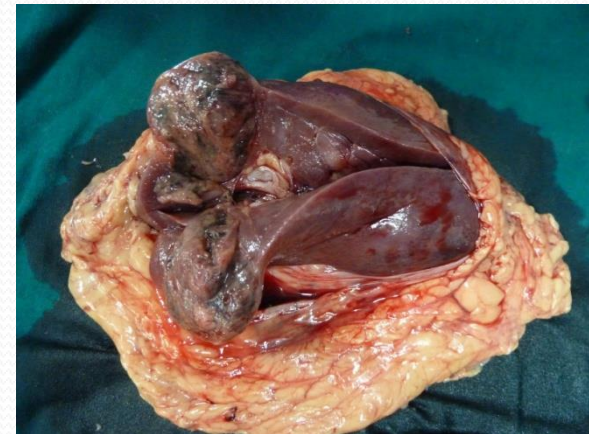
- Μεγάλοι σε μέγεθος όγκοι ( στάδιο T2)
- Μικρό ποσοστό ασθενών με όγκους T1 οι οποίοι δεν είναι εφικτή η διενέργεια μερικής νεφρεκτομής



# Ριζική νεφρεκτομή (Robson et al)

Αφαίρεση νεφρου περιλαμβανομένου του περινεφρικού λίπους και της περιτονίας Gerota

- Ανοικτή μέθοδος
  - Οσφυική τομή
  - Υποπλεύρια τομή
  - Θωρακοοσφυική τομή
  - Μέση τομή ( υπερυπομφάλιος )
- Λαπαροσκοπική μέθοδος
  - Pure laparoscopic
  - Hand assisted
  - Robotic assisted



Διαπεριτοναϊκή

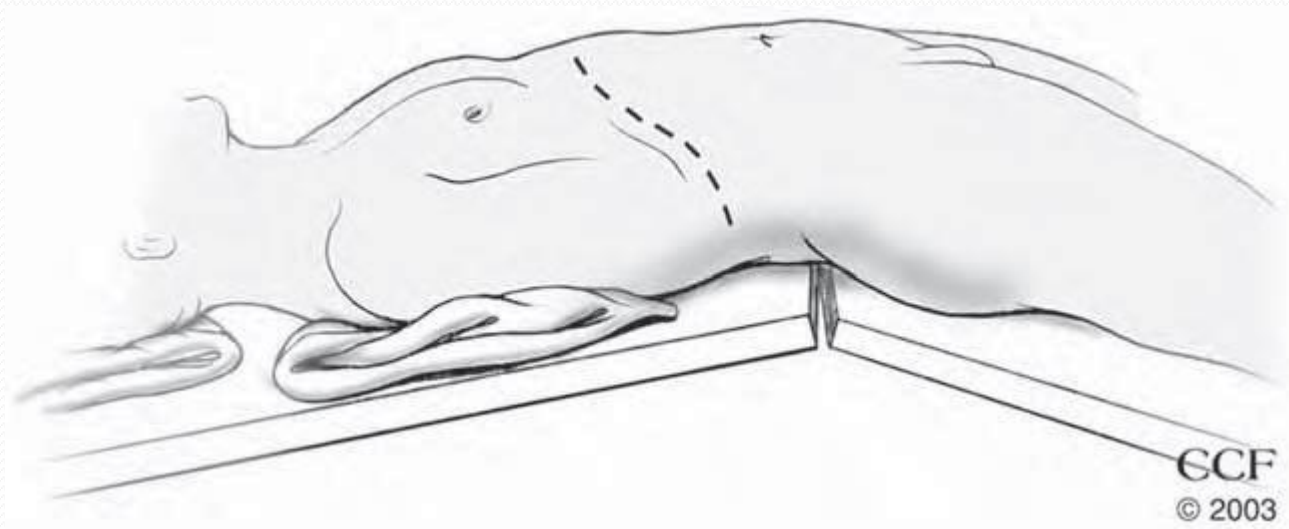
Οπισθοπεριτοναϊκή



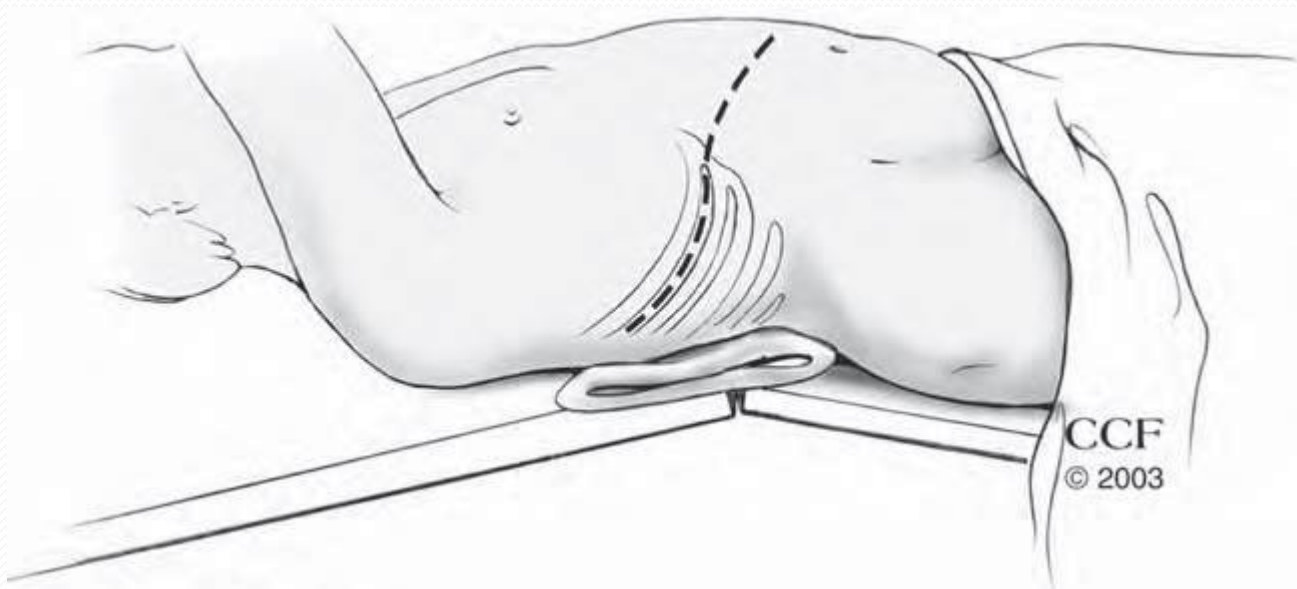
# Οσφυϊκή τομή



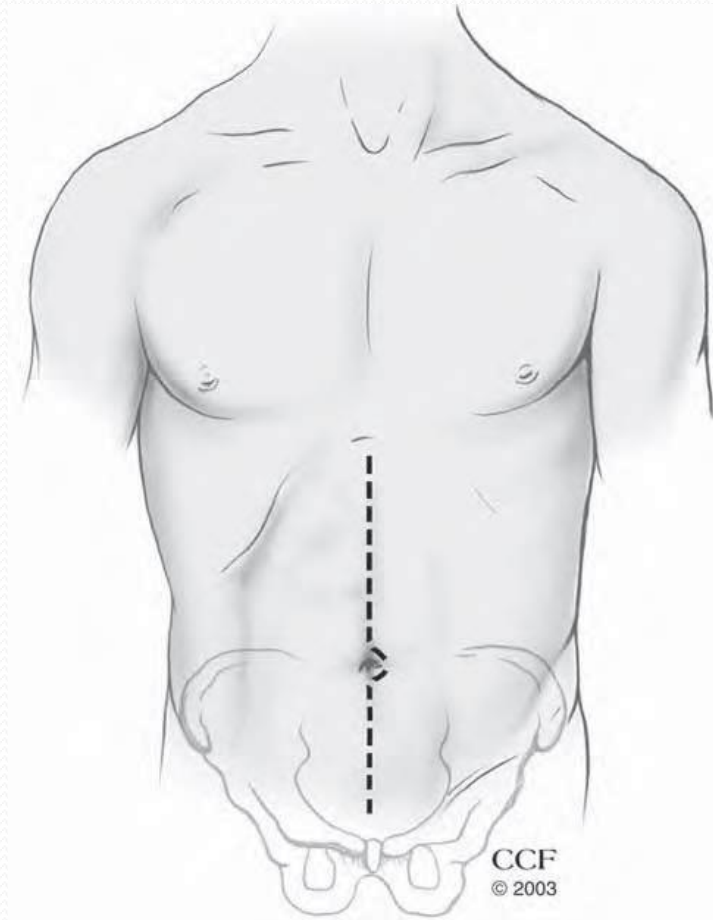
# Υποπλεύρια τομή



# Θωρακοσφυϊκή τομή



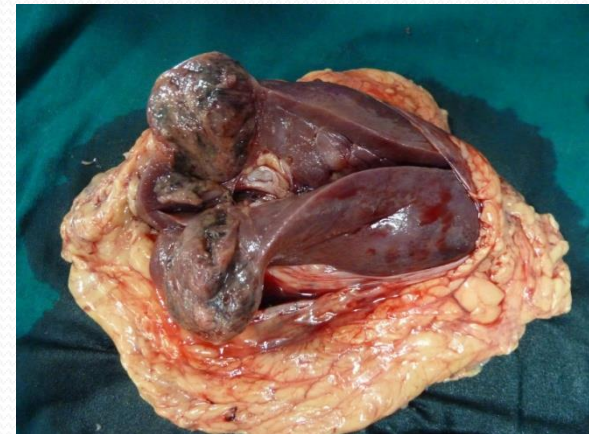
# Μέση τομή (υπερυπομφάλιος)



# Ριζική νεφρεκτομή (Robson et al)

Αφαίρεση νεφρου περιλαμβανομένου του περινεφρικού λίπους και της περιτονίας Gerota

- Ανοικτή μέθοδος
  - Οσφυική τομή
  - Υποπλεύρια τομή
  - Θωρακοοσφυική τομή
  - Μέση τομή ( υπερυπομφάλιος )
- Λαπαροσκοπική μέθοδος
  - **Pure laparoscopic**
  - Hand assisted
  - Robotic assisted

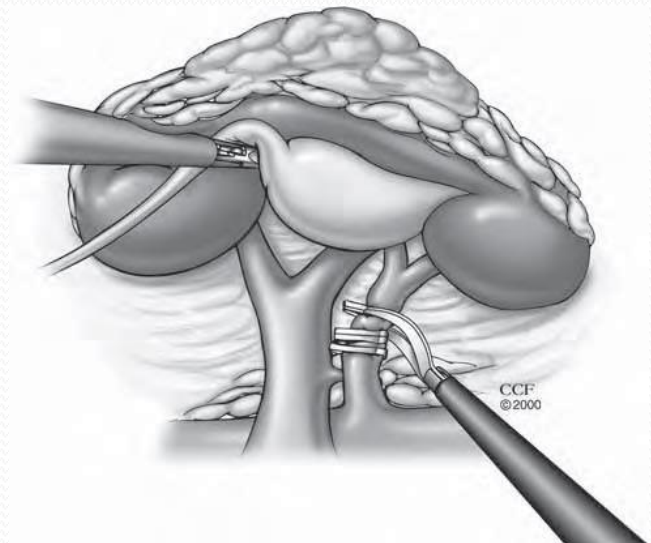
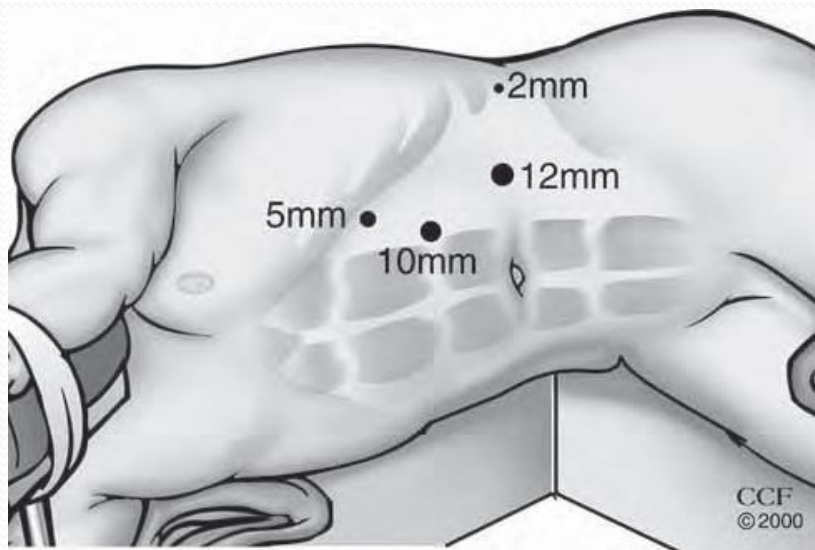
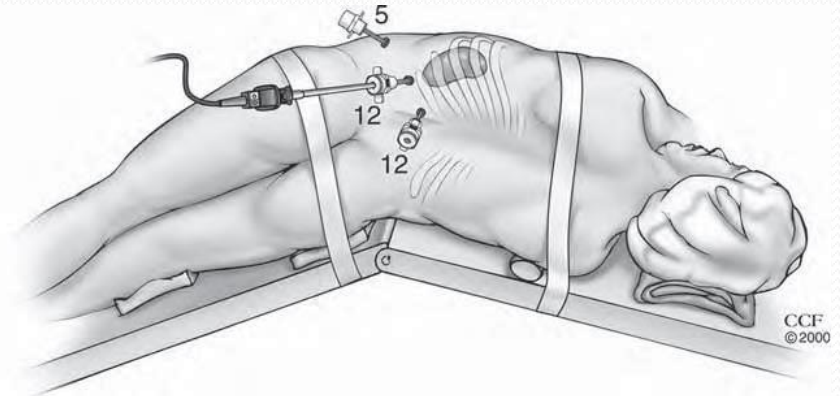


Διαπεριτοναϊκή

Οπισθοπεριτοναϊκή



# Λαπαροσκοπική Νεφρεκτομή





# Λειτουργικά αποτελέσματα

Ανοικτή versus λαπαροσκοπικής μεθόδου

- Μικρότερο χρόνο νοσηλείας
- Λιγότερος πόνος ( ανάγκη για χρήση αναλγητικών)
- Μικρότερος χρόνος ανάρρωσης
- Σημαντικά μικρότερη διεγχειρητική ανάγκη για μετάγγιση αίματος
- Καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα



# Ριζική νεφρεκτομή (Robson et al)

Αφαίρεση νεφρου περιλαμβανομένου του περινεφρικού λίπους και της περιτονίας Gerota

- Ανοικτή μέθοδος
  - Οσφυική τομή
  - Υποπλεύρια τομή
  - Θωρακοοσφυική τομή
  - Μέση τομή ( υπερυπομφάλιος )

- Λαπαροσκοπική μέθοδος
  - Pure laparoscopic
  - **Hand assisted**
  - **Robotic assisted**



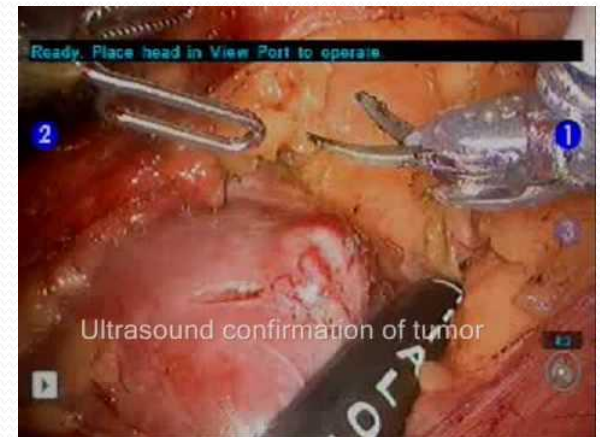
Διαπεριτοναϊκή

Οπισθοπεριτοναϊκή

# Hand assisted



# Robotic assisted



# Ογκολογικά αποτελέσματα

Ανάλογα ογκολογικά αποτελέσματα μεταξύ ανοικτής και  
λαπαροσκοπικής μεθόδου

Hemal AK, J Urol 2007

Gratzke C et al. , BJU Int 2009

Brewer K, J Endourol 2012

Sprenkle PC, Eur Urol 2012

# Hand assisted LN versus standard LN

## Ογκολογικά αποτελέσματα

5-year overall survival  
Cancer specific survival  
Recurrence free survival



comparable  
rates

## Λειτουργικά αποτελέσματα

Χρόνος επέμβασης —————> **μικρότερος στην Hand assisted LN**

Χρόνος νοσηλείας —————> **μικρότερος στην standard LN**  
Χρόνος ανάρρωσης

Nadier RB, J Urol 2006  
Gabr AH, J Urol 2009

# RARN versus LRN

No local recurrences

No port site metastases

No distant metastases



small cohort study

follow -up less than 1 year

Hemal AK, World J Urol 2009

# EAU Renal Cancer Guidelines

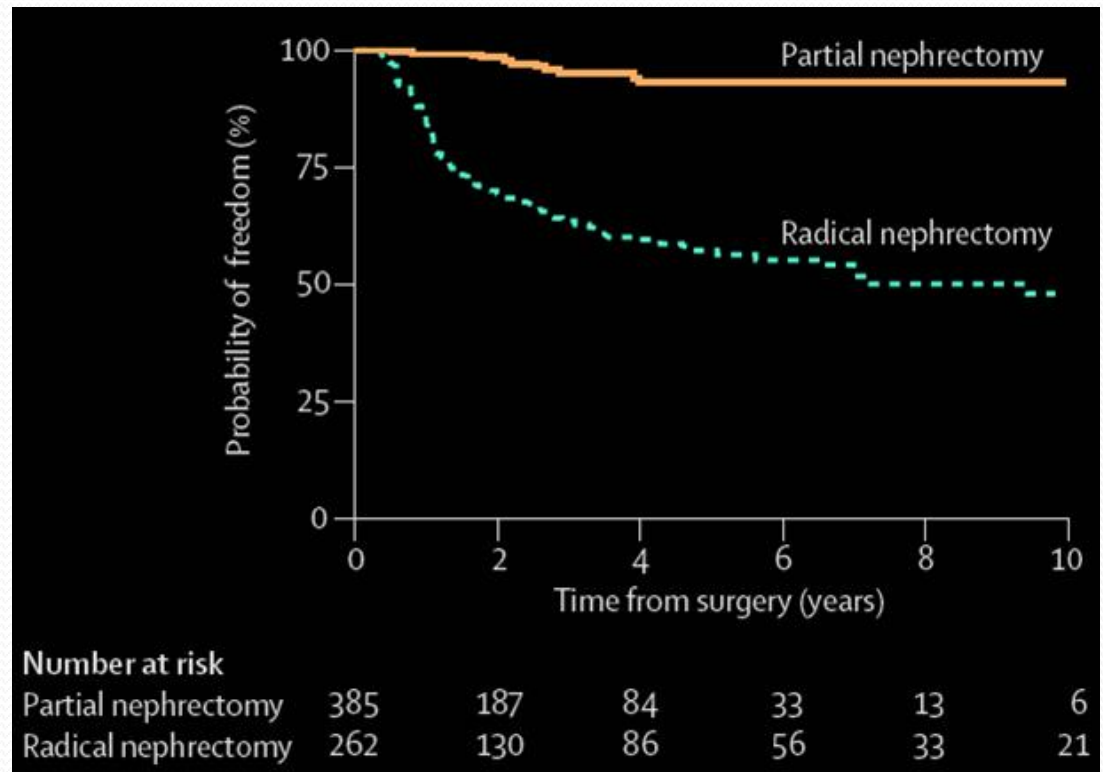
Recommendations	GR
Laparoscopic radical nephrectomy is recommended in T2 renal cell cancer	C
Laparoscopic radical nephrectomy is the standard of care for patients with T2 tumors and those renal masses not treatable by nephron – sparing surgery	C

# Ριζική Νεφρεκτομή

Η κύρια επίπτωση της νεφρεκτομής είναι η αυξημένη πιθανότητα κατάληξης σε νεφρική ανεπάρκεια , η οποία με τη σειρά της προδιαθέτει σε καρδιαγγειακή νοσηρότητα και αυξάνει την θνητότητα

# Probability of freedom from CKD (GFR<45mls/min) by type of surgery

Huang et al,  
Lancet Oncology 2006





# Η πλειονότητα των ασθενών με νεφρικούς όγκους έχουν συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία / βλάβη

- 10% ύπαρξη φυσιολογικού παρεγχύματος δίπλα από τον όγκο
- 60% παρουσίαζαν νεφρική παθολογία
- 30% νεφρική αρτηριοσκλήρωση

Bijol et al, 2006

## Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

- 26% παρουσίαζαν προεγχειρητικά  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  με φυσιολογική απεικόνιση και των δύο νεφρών και φυσιολογική τιμή κρεατινίνης

Huang et al, 2006

# Impact of nephron-loss

## Cleveland

RN associated with greater loss of renal function

- 25% increased risk of cardiac death
- 17% increased risk of all-cause death

Weight CJ et al, J Urol 2010

## Mayo Clinic

- Decreased overall survival in comparison to partial nephrectomy

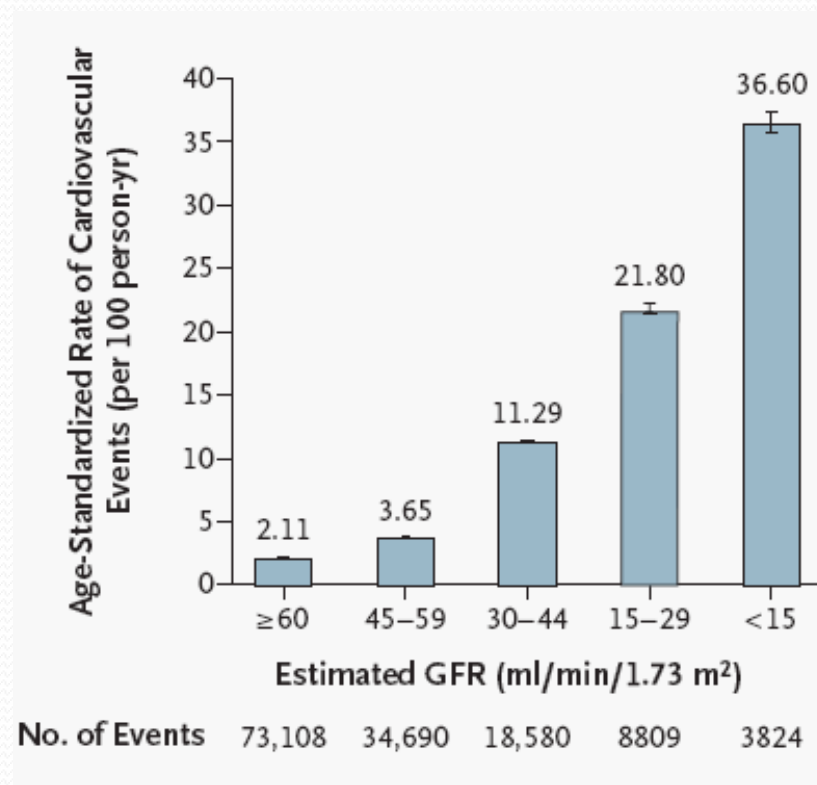
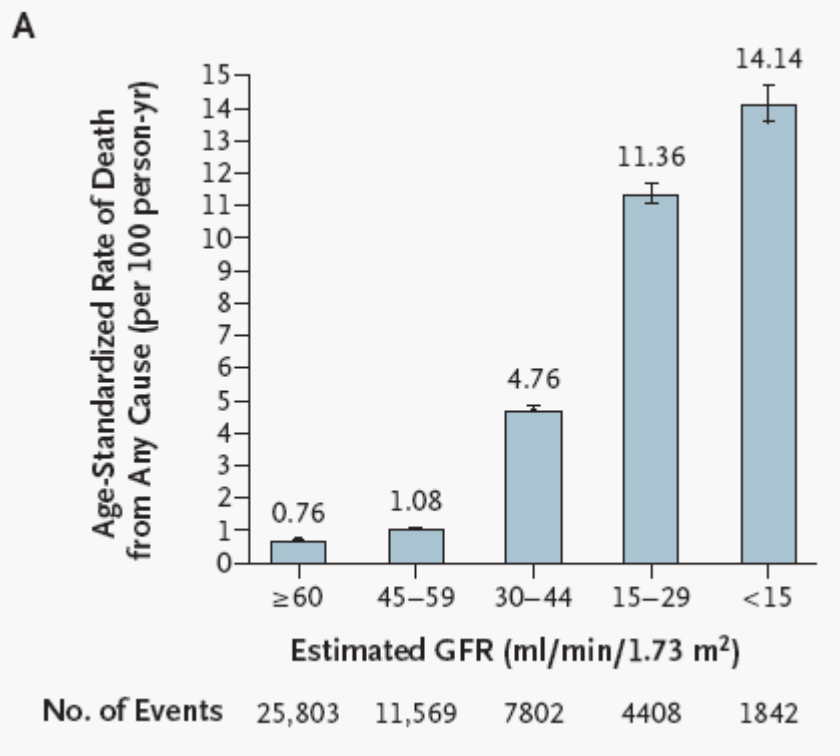
Thompson et al, J Urol 2008

ORIGINAL ARTICLE

# Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization

Alan S. Go, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., Dongjie Fan, M.S.P.H., Charles E. McCulloch, Ph.D., and Chi-yuan Hsu, M.D.

N Eng J Med 2004; 351: 1296-305



# ΜΕΡΙΚΗ ΝΕΦΡΕΚΤΟΜΗ – ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

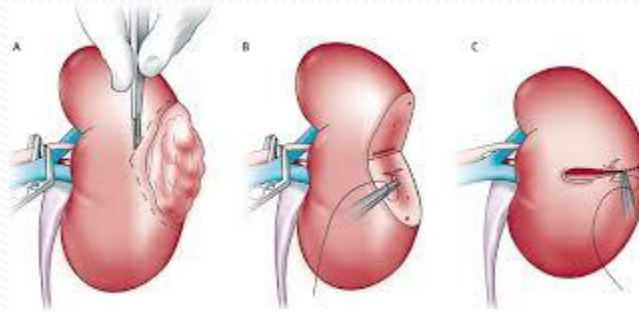
- Μονόνεφρος
- Αμφοτερόπλευρη νόσος
- Οικογενής νεφρικός όγκος
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια



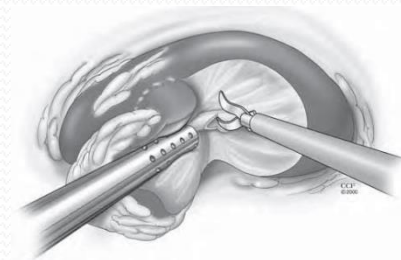
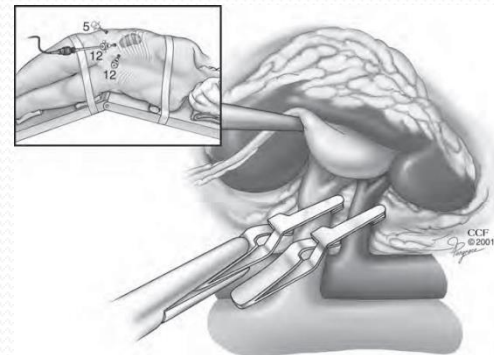
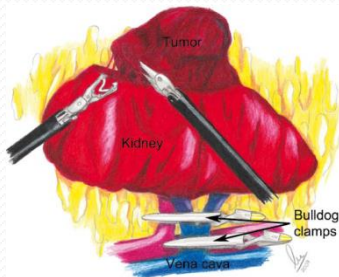
αιμοκάθαρση

# Μερική νεφρεκτομή

- Ανοικτή μέθοδος



- Λαπαροσκοπική μέθοδος
  - Ρομποτικά υποβοηθούμενη



# Radical vs Partial Nephrectomy for Small Renal Masses (<4 cm) *Oncological Efficacy*

Study (center)	# patients undergoing RN/PN	Median f/u (months)	5-year cancer-specific survival	
			Radical Nephrectomy	Partial Nephrectomy
McKiernan et al, 2002 (MSKCC)	173/117	26	99	96
Lee et al, 2000 (MSKCC)	183/79	40	95	95
Lau et al, 2000 (Mayo Clinic)	164/164	47	97	98
Belldegrun et al, 1999 (UCLA)	125/108	74	91	98
Lerner et al, 1996 (Mayo Clinic)	209/185	52	89	89
Butler et al, 1995 (Cleveland Clinic)	42/46	48	97	100

5 year CSS for Radical Nephrectomy 89-99%  
5 year CSS for Partial Nephrectomy 89-100%

Author	No of patients	Mean tumor size(cm)	5-yr CSS (%)	10-yr CSS (%)	Local recurrence (%)	Mean follow up (mo)
Steinbach et al	121	5,5	90	-	4,1	40
Moll et al	142	4,5	98	-	1,4	35
Lerner et al	185	4,1	89	77	5,9	44
Belldegrun et al	146	3,6	93	-	2,7	74
Herr et al	70	3,0	-	97	1,4	120
Hafez et al	485	3,4	92	-	3,2	47
Lee et al	79	2,5	95	-	0	40
Lau et al	164	3,3	98	-	3	41
Filipas et al	180	3,3	98	-	1,6	56
Delakas et al	118	3,4	97,3	96,4	3,9	102
Patard et al	314	2,5	97,8	-	0,8	62,5
Fergany et al	400	4,2	89	82	3,5	44
Becker et al	241	3,7	97,8	95,8	1,4	66
Pahernik et al	715	3	98,5	96,7	3,3	81
Pahernik et al	103 <sup>0</sup>	4,2	89,6	76	0,1	96
Van Poppel et al	51	3	98,0	-	0	78

<sup>0</sup> solitary kidneys  
 CSS: cancer specific survival

Efficacy and safety in nephron sparing surgery  
 Int J Urol, 2010;17(4):314-26

Author	No of patients and pT stage	5-yr CSS (%)	10-yr CSS (%)	Local recurrence	Metastasis	Mean FU (mo)
Patard et al	314 (pT1a) 65 (pT1b)	97,8	-	0,8	2,4	51
Leibovich et al	91(30 pT1a, 60pT1b, 1 pT3a)	93,8	-	3,6	7,1	62,5
Mitchell et al	33(21pT1b, 12pT3a)	96,2	-	2,3	-	34
Carini et al	71(30pT1a, 31pT1b, 10pT3)	85,1	-	4,5	14,9	74
Dash et al	45(41pT1a and 4 pT3a)	80	-	2,2	-	14
Becker et al	69(62pT1b, 4 pT2, 3pT3a)	100	100	5,8	5,8	74
Peycelon et al	61(42pT1b, 12pT2,6 pT3a, 1 pT3b)	81	78	9,8	19,7	70,7
Joniau et al	67(13pT1a, 49pT1b, 1pT2, 4pT3a)	99	-	4	6	40,1

**Studies assessing oncologic outcome following NSS in relation to tumor size >4 or <4cm**



# Λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή : ογκολογικά αποτελέσματα

Author	Patients,n	Mean tumor size,cm	Mean follow up , mo	Local recurrence, %	Cancer specific survival, %
Propiglia et al	34	3,2	16	0	100
Gill et al	430	3,6	30	0	100
Bollens et al	39	3,2	15	0	100
Gill et al	771	2,7	15	1,4	99,3
Permpongkosoi et al	85	2,4	40	2,3	91,4
Lane and Gill	145	2,5	74,4	2,4	97

# EORTC phase 3 trial 30904

Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Colombel M, Klotz L, Skinner E, Keane T, Marreaud S, Collette S, Sylvester R. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):543-52. Epub 2010 Dec 22.

**Only** level one evidence - *stunning outcome!*

- *Prospective randomised multicenter*
- Period : 1992 -2003
- 541 tumours cT1-T2 with normal contralateral kidney
- Comparison between radical and partial nephrectomy
- 10-year overall survival 81.1% RN vs 75.7% NSS
- 12 deaths as a result of renal cancer (4 RN; 8 NSS)



# OPN versus ORN

## QoL aspects and safety

Length of hospital stay  
Blood transfusions  
Complication rates  
Mean operative time



No difference

Gratze , BJU Int 2009  
Van Poppel, Eur Urol 2007  
Poulakis , Urology 2003  
Shekarriz, Urology 2002  
Gabr, J Urol 2009

# LPN versus OPN

- Overall survival → **no difference**

Gill et al, J Urol 2007  
Lane et al, J Urol 2010

- Length of hospital stay  
Blood loss → **shorter**  
**less**

Gong et al, J Endourol 2008

- Postoperative mortality events ( DVT, PE) → **same**

Marszalek et al, Eur Urol 2009

# European Urology Guidelines 2014

<b>Recommendations</b>	<b>GR</b>
Nephron-sparing surgery is recommended in patients with T1a tumours	A
Nephron-sparing surgery should be favoured over radical nephrectomy in patients with T1b tumours, whenever technically feasible	B

<b>Conclusions</b>	<b>LE</b>
Oncological outcomes for T1-T2a tumours are equivalent between laparoscopic and open radical nephrectomy	2a
Partial nephrectomy can be performed either with an open, pure laparoscopic or robot-assisted approach, based on surgeons expertise and skills	2b

# Thermal Ablative Therapies

## Ενδείξεις

- Ασθενείς μεγάλης ηλικίας ή ασθενείς με σοβαρά συνοδά προβλήματα οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για επέμβαση
- Ασθενείς μετά τοπική υποτροπή από μερική νεφρεκτομή
- Ασθενείς με πολλαπλούς όγκους στα πλαίσια οικογενών συνδρόμων , όπου η μερικές νεφρεκτομές δεν είναι εφικτές

Kunkle et al, 2008

- Η αποτελεσματικότητά τους σε βάθος χρόνου είναι μικρότερη από την χειρουργική θεραπεία
- Εφαρμογή σε όγκους κάτω των 3εκ.

# Thermal Ablative Therapies

- Κρυοθεραπεία ( Cryoablation)
  - CT guided
  - Laparoscopic
- Εξάχνωση με ραδιοκύμματα(Radiofrequency Ablation)
  - CT guided
  - Laparoscopic

# Κρυοθεραπεία Νεφρού

## Μέθοδος

- Απότομη πτώση θερμοκρασίας ( $-20^{\circ}$ ) με τη χρήση ειδικών βελόνων και στη συνέχεια σταδιακό ξεπάγωμα
- Ανάγκη εφαρμογής δύο κύκλων

## Μηχανισμός δράσης

- Άμεση καταστροφή κυττάρων και καθυστερημένη ισχαιμία και κυτταρικός θάνατος



# Κρυοθεραπεία Νεφρικού Όγκου



# Κρυοθεραπεία Νεφρού

## Αποτελέσματα

- 90-95% local control
- 10% τοπική υποτροπή
- 5-year survival 78%
- 10- year survival 51%
- Τα καλύτερα αποτελέσματα με την λαπαροσκοπική μέθοδο

Kuncle et al, 2008

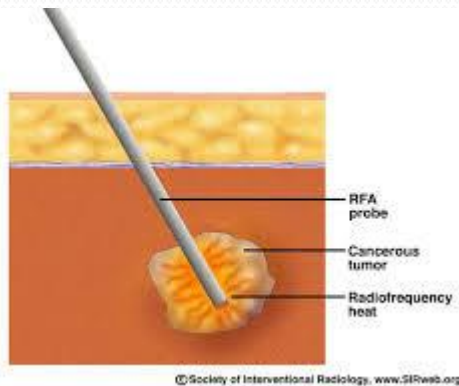
Campbell et al, 2009

Aron et al, 2007

# RF ablation

## Μηχανισμός

- Αύξηση της θερμοκρασίας άνω των  $55^{\circ}\text{C}$  με την βοήθεια βελονών , η οποία προκαλεί άμεσο κυτταρικό θάνατο
- Αδυναμία ελέγχου της ζώνης καταστροφής ( no ice ball)



# RF ablation

## Αποτελέσματα

- 80-90% local control
- 24% πιθανότητα τοπικής υποτροπής
- Καλύτερα αποτελέσματα σε μικρούς όγκους μέχρι 3 εκ.
- Πιθανές σοβαρές επιπλοκές λόγω επίδρασης της θερμοκρασίας σε γειτονικά όργανα ειδικά στην CT guided τεχνική

# Παρακολούθηση

## Ενδείξεις

Ασθενείς οι οποίοι τυχαία διεγνώστηκαν με μικρούς, καλά περιγεγραμμένους όγκους, είναι μεγάλης ηλικίας ή έχουν σοβαρά συνοδά προβλήματα αυξάνοντας τον κίνδυνο κάποιας επεμβατικής διαδικασίας

## Follow up

- Απεικονιστικός έλεγχος ανά 6 μήνες ή 1 έτος
- Σε όγκους με κλινική πρόοδο : επέμβαση
- Μικρή πιθανότητα αύξησης μεγέθους ( 0,28cm/year)
- Μικρή πιθανότητα μετάστασης ( 1-2%)

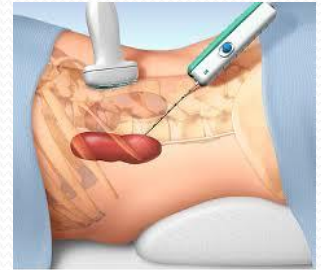
Jewett et al, Eur Urol 2011

Smaldone et al, Cancer 2011

# Συμπεράσματα

Recommendations	LE
Nephron-sparing surgery is recommended in patients with T1a tumors	A
Nephron-sparing surgery should be favoured over radical nephrectomy in patients with T1b tumors, whenever technically feasible	B
Laparoscopic radical nephrectomy is the standard of care for patients with T2 tumors and those renal masses not treatable by nephron – sparing surgery	C
Laparoscopic radical nephrectomy should not be performed in patients with T1 tumors for whom partial nephrectomy is indicated	C
Open partial nephrectomy currently remains the standard of care for partial nephrectomy	C
Active surveillance is a reasonable option for elderly and/or co morbid patients with small renal masses and limited life expectancy	C
Patients with small renal tumors and/or significant co-morbidity who are unfit for surgery should be considered for an ablative approach	C

# Βιοψία Νεφρού

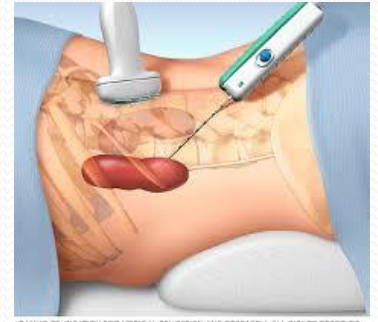


- Η βιοψία του νεφρού οδηγεί σε μεγάλο ποσοστό σε ακριβή διάγνωση της ιστολογίας του όγκου (78-97%) και σε μικρότερο βαθμό της επιθετικότητας του (43-75%)
- 2,5-22% τα αποτελέσματα είναι μη διαγνωστικά
- Νέοι ασθενείς οι οποίοι δεν αποδέχονται την αβεβαιότητα της βιοψίας ή ηλικιωμένοι με συνοδά προβλήματα οι οποίοι θα αντιμετωπισθούν συντηρητικά ανεξάρτητα του αποτελέσματος δεν χρειάζεται να υποβληθούν σε βιοψία

# Βιοψία Νεφρού

## Ενδείξεις

- Ιστολογική διάγνωση σε μορφώματα με ενδιάμεσους ακτινομορφολογικούς χαρακτήρες, η οποία καθορίζει και την θεραπευτική επιλογή
- Επιλογή ασθενών οι οποίοι θα μπουν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης
- Ιστολογική διάγνωση πριν από ελάχιστα επεμβατική μέθοδο
- Επιλογή θεραπείας σε μεταστατικούς όγκους με βάση την ιστολογική διάγνωση



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



# ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

