

Therapieoptionen kleiner Nierentumore

Partielle Nephrektomie und Kryoablation

Nierentumore sind eine heterogene Gruppe benigner und maligner Raumforderungen, die ca. 3% aller Neoplasien ausmachen. Ca. 80% der resezierten Tumore sind maligne. Die Inzidenz ist weiterhin weltweit steigend bei stabiler Mortalität (1). Dies wird vor allem auf den zunehmenden Einsatz bildgebender Diagnostik (US, CT und MRT) zurückgeführt (2).



Les tumeurs du rein sont un groupe hétérogène d'exigences d'espace bénin et malin, qui représentent environ 3% des néoplasies. Environ 80% des tumeurs réséquées sont malins. L'incidence augmente toujours dans le monde entier avec une mortalité stable (1). Ceci est principalement dû à l'utilisation croissante des diagnostics d'imagerie (US, CT et MRT) (2).

Mehr als 50% der neu diagnostizierten Nierentumore werden zufällig entdeckt. Dadurch werden zunehmend kleine Nierentumoren (Stadium T1) diagnostiziert (Abb. 1). 2012 waren 48–66% aller neu diagnostizierten Nierentumore < 4 cm (3). Das historisch aggressive Management von Nierentumoren mittels Nephrektomie wurde daher in den letzten Jahren durch minimal-invasive, nierenerhaltende Therapieverfahren für lokalisierte, kleine Nierentumore ersetzt. Zu den Therapieoptionen gehören: aktive Überwachung, energieablative Verfahren (Kryoablation, Radiofrequenzablation (RFA)), radikale Nephrektomie (RN) sowie die partielle Nephrektomie. Der nachfolgende Artikel beschränkt sich auf die Darstellung der partiellen Nephrektomie (PN) und die Kryoablation (KA).



Dr. med. Antje Feicke
Basel



PDDr. med. Hans-Helge Seifert
Basel

Partielle Nephrektomie

Historisch galt die RN als Goldstandard für die chirurgische Therapie aller Nierentumore unabhängig vom T-Stadium. Die PN war Patienten mit imperativer Indikation (Einzelniere, Nierentumor beidseits) und relativen Kontraindikationen (eingeschränkte Nierenfunktion der kontralateralen Niere) vorbehalten. In den letzten 15 Jahren kam es zum eindeutigen Paradigmenwechsel hin zur organerhaltenden Nierentumorchirurgie, welcher sich in den aktuellen Leitlinien zur operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms widerspiegelt.



Abb. 1: Abdomen-Computertomographie eines 72-jährigen Patienten: Es zeigt sich eine 30mm messende Läsion in der Pars intermedia der linken Niere mit deutlicher Kontrastmittelaufnahme suspekt auf das Vorliegen eines Nierenzellkarzinoms.



Abb. 2: 3-D-Rekonstruktion der Niere mit Nierenhilus und Nierentumor (grün markiert) aus Abbildung 1.

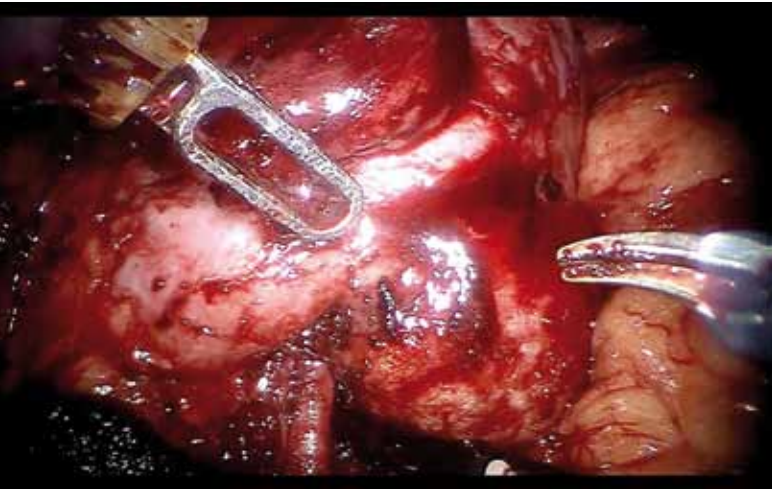


Abb. 3: Roboterassistierte laparoskopische Präparation und Resektion des Nierentumors aus Abbildung 1 und 2.

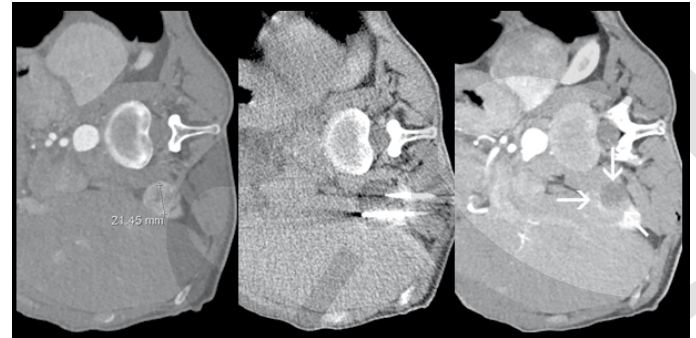


Abb. 4: CT-gesteuerte Kryoablation eines T1a Nierenzellkarzinoms bei einem 60-jährigen Patienten. Die Behandlung erfolgte in Seitenlage in Analgosedierung und lokaler Anästhesie.

Links: Planungsbilder in arterieller Kontrastierungsphase mit 21 mm messendem hypervaskularisiertem Tumor.

Mitte: Kontrollbilder während der Kryoablation mit insgesamt 3 Nadeln (2 davon im Bild dargestellt, je Ice Sphere, Galil Medical). Es zeigt sich die runde, deutlich hypodense Demarkierung des Eisballs während der Kältephase.

Rechts: Postinterventionelle Kontrolle in arterieller Phase nach Entfernen der Nadeln. Im Zentrum noch hypodensere Eisball. Im Randbereich mittlere Hypodensität mit fehlender Vaskularisation bei erfolgreicher Ablation ohne Nachweis einer Blutung im Stichkanal.

Unabhängig vom Zugang erfolgt bei der PN zunächst die Darstellung des Nierenhilus mit Präparation der Nierengefäße in Vorbereitung auf das spätere Abklemmen der Nierenarterien. Hierbei kann eine präoperative 3D-Rekonstruktion der Niere einschliesslich Nierenhilus und -tumor hilfreich sein (Abb.2). Nachfolgend erfolgt die Identifikation des Tumors und der Tumorränder (Abb.3). Die Durchführung eines intraoperativen US bei wenig exophytem oder rein endophytem Tumorwachstum kann die Identifizierung der Resektionsgrenzen erleichtern. Sobald der Tumor identifiziert ist, werden zur Verringerung des Blutverlustes und besseren Übersicht die Hauptnierenarterie bzw. selektive Nierengefäße abgeklemmt. Nun beginnt die «warme Ischämiezeit», welche idealerweise weniger als 30 Minuten betragen sollte. Anschliessend erfolgt die scharfe Exzision des Tumors unter Mitnahme eines schmalen Saums gesunden Nierenparenchyms. Bei makroskopisch vollständiger Resektion erfolgt im Anschluss die Renorrhaphie – die Adaptation des Resektionsbettes zur Blutstillung und zum Verschluss des Hohlsystems. In der Regel kann nun die Ischämie durch frühzeitige Freigabe der Gefäße aufgehoben werden.

Prinzipiell kann die PN offen oder minimal-invasiv erfolgen. Während ursprünglich die PN offen erfolgte, hat sich zunehmend der minimal-invasive Zugang durchgesetzt. Dabei kann konventionell oder roboterassistiert laparoskopisch oder retroperitoneoskopisch vorgegangen werden. Der Vorteil der Retroperitoneoskopie liegt in der fehlenden Notwendigkeit der Darmmobilisation mit direktem Zugang auf die Niere und den Nierenhilus sowie einer erleichterten Präparation dorsaler Tumoren. Ein möglicher Nachteil der Retroperitoneoskopie liegt in den engen räumlichen Verhältnissen im Retroperitoneum im Vergleich zur Laparoskopie. Vergleichende Studien zwischen dem transperitonealen und retroperitonealem Zugang sind selten. Fan et al. berichten in einer Metaanalyse über eine kürzere Operations- und Hospitalisationsdauer für das retroperitoneoskopische Verfahren (4). Studien, welche die offene und die konventionelle laparoskopische PN vergleichen, konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich

des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zeigen (5–8). Ebenso sind die postoperative Mortalität, die Rate tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolie vergleichbar bei geringem Blutverlust bei der laparoskopischen PN. Masson-Lecomte et al. konnten prospektiv keinen wesentlichen Unterschied bezüglich warmer Ischämiezeit, Operationsdauer, positiver Schnittränder, postoperativer Komplikationen oder Nierenfunktion zwischen der offenen und der roboterassistierten PN zeigen (9). Eindeutig haben jedoch alle minimalinvasiven Verfahren eine geringere Morbidität im Vergleich zur offenen Technik. Eine 2015 von Choi et al. publizierte Metaanalyse beschreibt eine geringere Konversionsrate zur offenen PN oder zur RN, eine kürzere warme Ischämiezeit und Hospitalisationsdauer zugunsten der roboterassistierten laparoskopischen PN im Vergleich zur konventionellen laparoskopischen PN (10). Operationsdauer, Blutverlust, Komplikationen, positive Schnittränder und postoperative Nierenfunktion waren wiederum vergleichbar.

Die Rate positiver Schnittränder bei der PN ist höher als bei der RN und liegt bei ca. 8% unabhängig vom Zugangsweg. Histologisch konnte jedoch nur bei wenigen Patienten mit positiven Schnitträndern im Rahmen einer nachfolgenden nochmaligen PN oder RN noch Tumorgewebe nachgewiesen werden (11). Das Krebs-spezifische Überleben scheint hiervon nicht beeinflusst zu sein.

Kryoablation

Die KA gehört zu den energieablativen Verfahren. Sie wurde in den 1980er Jahren eingeführt und basiert heutzutage auf einem Argon-Gas-System. Das Gefrieren wird durch das Joule-Thomson-Prinzip erreicht.

Das Prinzip der KA besteht in der Bildung von intra- und extrazellulären Eiskristallen in mindestens 2 Gefrier-Auftau-Zyklen bei unter -20°C über jeweils 8–15 min. (12). Hierfür werden 17-G-Kryonadeln in den Tumor eingebracht (Abb. 4). In der direkten Umgebung der Kryonadeln führt das rapide Gefrieren zu intrazellulären Eiskristallen und somit zur mechanischen Zerstörung der Zellmembranen und

zur Apoptose. Weiter entfernt von der Kryonadel entstehen nur extrazelluläre Eiskristalle, welche durch einen erhöhten osmotischen Gradienten zur Dehydratation der Zellen führen. Während dem Auftauen führt dies dann zu einem vermehrten zellulären Ödem und Zelltod. Hiervon ist auch das Endothel beteiligter Blutgefässe betroffen. Durch Thromboembolien und Gefässnekrosen kommt es zu einem weiten Gewebeschaden. Die Temperatur in der Ablationszone ist nicht homogen und abhängig von der Distanz zur Kryonadel. Der entstehende Eisball muss für eine erfolgreiche KA einen Saum gesunden Nierenparenchyms einbeziehen. Sowohl Ultraschall als auch CT können den Eisball gut visualisieren und sind somit als Bildsteuerung geeignet. Die Anzahl der notwendigen Kryonadeln richtet sich nach dem Tumorvolumen. Zur Kontrolle der erreichten Temperatur wird eine Temperatursonde zentral eingebracht. In der Folge der Behandlung schrumpft der Tumor über mehrere Monate und verschwindet bei erfolgreicher KA im zeitlichen Verlauf vollständig.

Die Kryonadeln können perkutan, offen und laparoskopisch eingebracht werden. Die perkutane KA kann ambulant unter Sedation erfolgen. Postoperative Schmerzen, Hospitalisationsdauer und die Risiken der Allgemeinanästhesie können so reduziert werden.

Die Erfolgskontrolle erfolgt mittels Bildgebung (Abb. 5). Direkt nach der KA zeigt sich der technische Erfolg durch eine vollkommene Abkapselung des Zielgewebes und fehlende Aufnahme von intravenösem Kontrastmittel (KM) in der Bildgebung. Dies kann jedoch nicht mit dem onkologischen Erfolg gleich gesetzt werden. Daher sollte 3–6 Monate nach der KA eine Bildgebung mittels KM-verstärkter CT oder MRT erfolgen. Fehlende KM-Aufnahme und eine Grössenabnahme der Zielläsion um mehr als 50% sind Hinweise für eine vollständige Gewebszerstörung. Grössenzunahme oder KM-Aufnahme können für einen lokalen Tumorprogress bzw. ein Tumorrezidiv sprechen. In Einzelfällen kann auch bei erfolgreich therapierten Patienten eine vorübergehende KM-Aufnahme auftreten, was die Interpretation schwierig macht (13, 14).

Hinsichtlich des onkologischen Outcome konnten Thompson et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen PN, KA oder RFA im Hinblick auf das Krebs-spezifische und das Gesamtüberleben nach

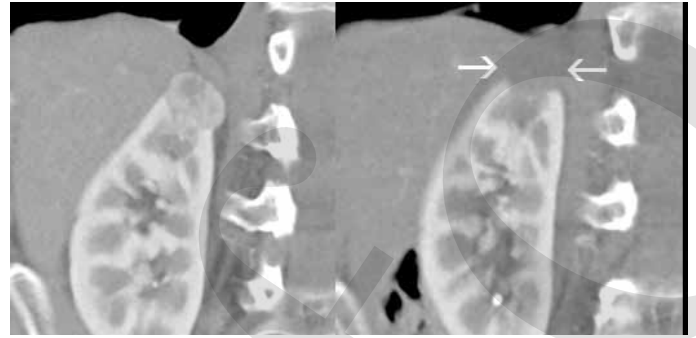


Abb. 5: Abdomen-Computertomographie gleicher Patient wie in Abb. 5, je koronare Rekonstruktion der arteriellen Phase präinterventionell und 12 Monate-Verlaufskontrolle. Es zeigt sich eine komplette Ablation ohne Anhalt für Resttumor/-rezidiv nach Kryoablation in Lokalanästhesie.

5-Jahren Follow up bei T1a Nierentumoren nachweisen (15). Im Hinblick auf die posttherapeutische Nierenfunktion sind KA und PN ebenfalls vergleichbar (16). Da das Follow up in den meisten vorliegenden Studien eher kurz ist und diese zum Teil gegensätzliche Ergebnisse aufweisen, wird in der aktuellen EAU-Guideline die KA bei Nierentumoren Stadium T1 allenfalls bei älteren und multimorbiden Patienten empfohlen.

Dr. med. Antje Feicke

Dr. med. Tobias Horn

PDDr. med. Hans-Helge Seifert

Urologie Universitätsspital Basel

Spitalstrasse 21, 4031 Basel

antje.feicke@usb.ch

Prof. Dr. med. Christoph J. Zech

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Inzidenz von Nierentumoren (insbesondere Stadium T1a) ist weiterhin steigend.
- ◆ Die organerhaltende Nierentumorchirurgie stellt heute den Goldstandard für Nierentumore im Stadium T1 dar.
- ◆ Die minimalinvasiven, insbesondere die roboterassistierten, Verfahren bieten eine geringere Morbidität bei vergleichbaren onkologischen Ergebnissen im Vergleich zur offenen Technik.
- ◆ Die Kryoablation stellt eine Therapieoption im Stadium T1 bei älteren oder multimorbiden Patienten dar.

Message à retenir

- ◆ L'incidence des tumeurs rénales (en particulier au stade T1a) continue d'augmenter
- ◆ La chirurgie de la tumeur rénale qui préserve les organes est aujourd'hui la méthode de référence des tumeurs rénales au stade T1
- ◆ Les méthodes mini-invasives, en particulier les procédures assistées par robot, offrent une morbidité plus faible avec des résultats oncologiques comparables par rapport à la technique ouverte
- ◆ La cryoablation est une option thérapeutique au stade T1 chez les patients âgés ou multimorbides

Literatur:

1. Znaor, J. Lortet-Tieulent, M. Laversanne, A. Jemal, F. Bray, International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur. Urol.* 2015; 67: 519-530.
2. C.J. Kane, K. Mallin, J. Ritchey, M.R. Cooperberg, P.R. Carroll, Renal cell cancer stage migration: analysis of the national cancer data base. *Cancer* 2008; 113: 78-83.
3. J.J. Patard, A. Rodriguez, N. Rioux-Leclercq, F. Guille, B. Lobel, Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int.* 2002; 90: 358-363.
4. X. Fan, K. Xu, T. Lin, H. Liu, Z. Yin, W. Dong, H. Huang, J. Huang. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2013; 111(4): 611-21.
5. I.S. Gill, L.R. Kavoussi, B.R. Lane, M.L. Blute, D. Babineau, J.R. Colombo, I. Frank, S. Permpongkosol, C.J. Weight, J.H. Kaouk, M.W. Kattan, A.C. Novick. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 2007; 178 :41.
6. B.R. Lane, I.S. Gill. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*, 2010; 183: 473.
7. E.M. Gong, M.A. Orvieto, K.C. Zorn, A. Lucioni, G.D. Steinberg, A.L. Shalhav. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*, 2008; 22: 953
8. M. Marszalek, H. Meixl, M. Polajnar, M. Rauchenwald, K. Jeschke, S. Madersbacher. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*, 2009; 55: 1171.
9. Masson-Lecomte, D.R. Yates, V. Hupertan, A. Haertig, E. Chartier-Kastler, M.O. Bitker, C. Vaessen, M. Rouprêt. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2013; 31: 924.
10. J.E. Choi, J.H. You, D.K. Kim, K.H. Rha, S.H. Lee. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015; 67: 891.
11. V. Sundaram, R.S. Figenshau, T.M. Roytman, A.S. Kibel, R.L. Grubb, A. Bullock, B.M. Benway, S.M. Bhayani. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology*, 2011; 77: 1400.
12. O. Rodriguez Faba, B. Akdogan, M. Marszalek, J.F. Langenhuijsen, S. Brookman-May, G.D. Stewart, U. Capitanio, F. Sanguedolce; Renal Cancer Working Group of the Young Academic Urologists (YAU) Working Party of the European Association of Urology (EAU). Current status of focal cryoablation for small renal masses. *Urology*, 2015; 11(41).
13. Regier M, Chun F. Thermal ablation of renal tumors: indications, techniques and results. *Dtsch Arztebl Int*, 2015; 112(24): 412–8.
14. T.K. Nielsen, Ø Østraat, G. Andersen, S. Høyer, O. Graumann, M. Borre. Computed tomography contrast enhancement following renal cryoablation - does it represent treatment failure? *J Endourol*, 2015; 29(12): 1353–60.
15. R.H. Thompson, T. Atwell, G. Schmit, C.M. Lohse, A.N. Kurup, A. Weisbrod, S.P. Psutka, S.B. Stewart, M.R. Callstrom, J.C. Cheville, S.A. Boorjian, B.C. Leibovich. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *EurUrol*, 2015; 67(2): 252–9.
16. S.L. Woldu, G.R. Thoreson, Z. Okhunov, R. Ghandour, M.B. Rothberg, A. RoyChoudhury, H.H. Kim, M. Bozoghlanian, J.H. Newhouse, M.A. Helmy, K.K. Badani, J. Landman, J.A. Cadeddu, J.M. McKiernan. Comparison of renal parenchymal volume preservation between partial nephrectomy, cryoablation, and radiofrequency ablation using 3D volume measurements. *J Endourol*, 2015; 29(8): 948–55.