

Evre pT₁N₀M₀ renal hücreli karsinom tedavisinde laparoskopiyeye karşı açık parsiyel nefrektomi: 5 yıllık sağkalım oranları

Dr. Yıldırım Bayazıt

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Adana

Laparoscopic versus open partial nephrectomy for the treatment of pathological T₁N₀M₀ renal cell carcinoma: a 5-year survival rate

Sompol Permpongkosol, Herman S. Bagga, Frederico R. Romero, Myrna Sroka, Thomas W. Jarrett and Louis R. Kavoussi

The James Buchanan Brady Urological Institute, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, and The Institute for Urology, North Shore-Long Island Jewish Health System, Long Island, New York

The Journal of Urology, 2006 Nov;176(5):1984-8.

ABSTRACT

Purpose: In this retrospective study, the oncological adequacy of laparoscopic partial nephrectomy is compared to that of open partial nephrectomy in the treatment of pT₁N₀M₀ renal cell carcinoma.

Materials and Methods: The study evaluates a total of 143 patients with pathologically confirmed T₁N₀M₀ renal tumors who underwent partial nephrectomy between January 1996 - June 2004 and with a minimum 1.5 years followup. Laparoscopic partial nephrectomy was performed on 85 patients and open partial nephrectomy was performed on 58 patients. Medical and operative records with emphasis on tumor recurrence and survival were reviewed. Kaplan-Meier analysis was performed for statistical analysis.

Results: In the laparoscopy group, 83 patients survived and mean followup was 40.4±18.0 months. Two patients had disease recurrence, one died of brain metastasis and one died of an unrelated cause. Port site metastasis was not observed. For the laparoscopy group, the 5-year disease-free and actuarial survival rates were 91.4%, and 93.8%, respectively. In the open surgery group, 53 patients survived and mean followup was 49.68±2-8.84 months. One patient survived with recurrence and one with metastasis. Three patients died of unrelated causes. The 5-year disease-free and patient survival rates in open surgery group were 97.6% and 95.8%, respectively. Statistical analyses for disease-free survival and patient survival revealed no significant differences between the two groups.

Conclusions: In terms of mid-range oncological results, laparoscopic partial nephrectomy is an alternative technique comparable to open partial nephrectomy in patients with pathological stage T₁N₀M₀ renal cell carcinoma.

ÖZET

Renal hücreli karsinom (RHK) için ilk açık parsiyel nefrektomi (APN), Czerny tarafından 1887'de uygulanmıştır. 1993 yılında ise McDougall ve arkadaşları laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) gerçekleştirdiler ve bu yöntemin lokalize RHK tedavisinde etkin bir alternatif olduğu gösterildi. RHK'de LPN ve APN'nin uzun süreli onkolojik sonuçlarını karşılaştıran veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, patolojik olarak doğrulanmış evre T₁N₀M₀ RHK'li hastalarda LPN ve APN'nin 5 yıllık hastalısız yaşam ve hasta sağkalımı için onkolojik etkinliği değerlendirildi.

Hastalar ve yöntem: Ocak 1996 - Temmuz 2004 arasında parsiyel nefrektomi uygulanan ve en az 1.5 yıllık takibi olan evre pT₁N₀M₀ RHK'li tüm hastaların klinik özellikleri, operasyon teknikleri, patolojik ve klinik izlem bilgileri değerlendirildi. Operasyon türünün seçiminde hasta ve hekimin tercihi belirleyiciydi. APN ve LPN, onkolojik cerrahi ilkelere bağlı kalarak uygulandı. Açık cerrahi yaklaşım temel alınarak uygulanan laparoskopik teknikte intraoperatif ultrasonografi ve keskin disseksiyonla tümör eksizyonu yapıldı. Cerrahın seçimine göre renal arter ve ven kapatıldı veya yalnızca izole edildi. Arter ve venin oklüzyonunun gerekli görüldüğü olgularda laparoskopik bulldog klempler veya laparoskopik Satinski klempler kullanıldı. Rezeksiyon tabanından frozen section için biyopsi rutin olarak yapıldı. Parenkimal kanama, gerektiğinde argon lazer ve bir hemostatik doku yapıştırıcı kombinasyonu ile kontrol edildi. Gereken hastalarda toplayıcı sistem dikildikten sonra parenkim yağla desteklenerek kapatıldı.

Postoperatif altıncı ayda, sonra da yılda bir fizik muayene, akciğer filmi ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile onkolojik izlem yapıldı. İki grubun demografik, intraoperatif, postoperatif ve onkolojik izlem verileri geriye dönük olarak karşılaştırıldı. İstatistik inceleme Student t testi ve Kaplan-Meier analizi ile yapıldı, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Bilateral veya birden fazla cerrahi geçirenler dışlandıktan sonra, renal tümör için nefron koruyucu cerrahi uygulandı. Belirlenen toplam 143 hastanın 85'i LPN, 58'i ise APN geçirmişti.

LPN uygulanan 85 hastanın ortalama yaşı 58.2 (32-86), APN uygulanan 58 hastanın ise 57 (18-78) olup LPN ve APN gruplarında sırasıyla ASA skoru 3 olan 42 ve 33, ASA skoru 2 olan 41 ve 23 hasta, her iki grupta da ASA skoru 1 olan 2 hasta vardı. LPN ve APN grupları için sırasıyla ortalama tümör boyu 2.4 ± 1.1 ve 2.9 ± 0.9 cm, operasyon süresi 225.18 (103-543) ve 275.18 (160-476) dakika, iskemi zamanı 29.5 ± 8.7 ve 48 ± 20.2 dakika, yaklaşık kan kaybı 436.9 (50-2400) ve 427 (100-1300) ml, hastanede yatış süresi 3.3 ± 1.6 ve 5.4 ± 2.3 gündü. Postoperatif kreatinin değerindeki ortalama artış LPN grubunda 0.02, APN grubunda 0.06 mg/dl oldu. LPN grubunda 51 (%60.0) hastada şeffaf hücreli, 20 (%23.53) hastada papiller, 8 (%9.41) hastada kromofob, 3 (%3.53) hastada mikst ve 3 (%3.53) hastada da sınıflandırılmamış tipte tümör saptanırken, bu oranlar APN uygulanan hastalar için sırasıyla %63.8, %29.3, %3.4 ve %3.4 olarak bulundu. Hastalığın evresi LPN grubunda 76 (%89.41) olguda $pT_{1a}N_0M_0$, 9 (%10.59) olguda $pT_{1b}N_0M_0$ iken APN grubunda $pT_{1a}N_0M_0$ olan 47 (%81.03) tümör, $pT_{1b}N_0M_0$ olan 11 (%19.97) tümör vardı. LPN uygulanan hastaların ikisinde (%2.35) cerrahi sınır pozitifti. Bu hastaların sırasıyla 29.8. ve 38. aydaki radyolojik kontrollerinde lokal veya sistemik rekürrens bulgusu yoktu. APN grubunda ise bir (%1.72) hastada cerrahi sınır pozitifti ancak bu hastanın da 62 aylık izlemi boyunca lokal veya sistemik hastalık rekürrensi saptanmadı.

Total komplikasyon oranı LPN grubunda %7.06, APN grubunda %25.86 idi. LPN uygulanan üç (%3.53) hastada intraoperatif komplikasyon olarak transfüzyon gerektiren kanama gelişti. Postoperatif komplikasyonu olan üç (%3.53) hastanın ikisinde transfüzyon gerektiren kanama, birinde ise drenaj gerektiren idrar kaçağı, ileus ve trokar yeri enfeksiyonu görüldü. APN grubundaki iki (%3.49) hastada üç intraoperatif komplikasyon gelişti. İki hastada transfüzyon gerektiren kanama, birinde pnömotoraksa bağlı cilt altı amfizemi oldu. APN uygulanan hastaların 13'ünde (%22.4) saptanan postoperatif komplikasyonlar şöyleydi: 3 transfüzyon gerektiren kanama, 2 akciğer ateletazisi, 2 pnömoni, 2 böbrek yetmezliği (biri diyaliz gerektirdi), 1 idrar kaçağı, 1 ileus, 1 kardiyak aritmi ve 1 intestinal obstrüksiyon.

Ortalama izlem süresi LPN grubunda

40.4 ± 18.0 (18-96.4) ay, APN grubunda 49.7 ± 28.8 (18-106.4) oldu. LPN uygulananların üçünde ortalama 40.48 ay içinde metastaz ya da rekürrens gelişti, bunlardan beyin metastazı olan bir hasta kaybedildi. Rekürrens görülen hastalarsa 45.5 ve 62.2 ay sonra hala izlemdeydiler. Bir olgu, hastalık dışı nedenle kaybedildi. Port yeri metastazı görülmedi. LPN uygulanan hastalarda evre $pT_{1a}N_0M_0$ için 5 yıllık hastaliksız yaşam ve sağkalım oranları sırasıyla %91.4 ve %93.7 idi. Evre $pT_{1a}N_0M_0$ için bu oranlar sırasıyla %91.4 ve %100, evre $pT_{1b}N_0M_0$ için ise %75 ve %50 olarak bulundu. APN uygulanan 58 hastadan 53'ünde (%91.4) rekürrens veya metastaz görülmedi, üç hasta diğer nedenlerle kaybedildi. Bir hastada rekürrens, bir hastada ise metastaz gelişti. APN uygulanan hastalarda evre $pT_{1a}N_0M_0$ için 5 yıllık hastaliksız yaşam ve sağkalım süreleri sırasıyla %97.6 ve %95.8 idi. Beş yıllık hastaliksız yaşam oranları evre $pT_{1a}N_0M_0$ için %97.2, evre $pT_{1b}N_0M_0$ için %75, sağkalım oranları ise evre $pT_{1a}N_0M_0$ 'de %95, evre $pT_{1b}N_0M_0$ 'de %100 olarak bulundu.

İki grup karşılaştırıldığında LPN grubunda operasyon süresi, hastanede yatış süresi ve komplikasyonlar APN grubuna göre belirgin olarak daha azdı. Cerrahi sınır pozitifliği açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.2$). İskemi zamanı APN grubunda anlamlı olarak daha fazla ($p=0.001$) olmasına karşın postoperatif kreatinin değerlerindeki artış açısından anlamlı fark yoktu. Tümör boyu, APN grubunda anlamlı olarak daha büyüktü ($p=0.001$). LPN grubu tümör boyutuna göre sınıflandırıldığında, $pT_{1b}N_0M_0$ tümörlü hastalarda sonuçların, 4 cm veya daha küçük tümörlü hastalarıyla benzer olduğu saptandı. LPN ve APN grupları arasında, $pT_{1a}N_0M_0$ tümörlü olgulardaki hastaliksız yaşam ve sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.64$ ve $p=0.49$). Aynı şekilde, $pT_{1a}N_0M_0$ ve $pT_{1b}N_0M_0$ tümörlü hastalarda da bu oranlar LPN ve APN grupları arasında belirgin farklılık göstermedi.

Tartışma: Daha önceki çalışmalarda, LPN'nin deneyimli laparoskopik cerrahlarca uygulandığında küçük renal tümörlerin tedavisinde etkili olduğu ve perioperatif morbiditesinin APN'ye benzediği gösterilmiş; LPN'nin ağrı, hastanede yatış ve günlük yaşama dönüş açısından avantajlarına karşın maliyetinin APN'den fazla olmadığı bildirilmiştir. Lokalize RHK'li 48 hastada yapılan bir çalışmada, LPN'nin orta süreli onkolojik sonuçları açık cerrahi ile paralel bulunmuştur. LPN ile bir dekadlık deneyim sonunda, operasyon süresi ve kan kaybı

ile birlikte komplikasyon oranı da giderek azalmıştır.

Bu çalışmada laparoskopinin, hem operasyon ve hastanede yatış süreleri, hem de komplikasyon oranı açısından açık cerrahiye göre avantajlı olduğu gösterildi. Bu bulgular, deneyimli ellerde LPN'nin APN'ye bir alternatif olduğunu doğruladı.

Pozitif cerrahi sınırlar açısından bu çalışmadaki iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. LPN sırasında negatif cerrahi sınır sağlanması çok önemli bir kazançtır. Dikkatli planlama, intraoperatif ultrasonografi ve gerektiğinde frozen için biyopsiler ile yetersiz tedavi riski azaltılabilir. Argon lazerin rutin kullanımının cerrahi sınırdaki kanser kontrolüne katkısı olabileceği de öne sürülmüştür.

Prospektif randomizasyonun olmaması, bu ve benzeri çalışmaların önemli bir kusurudur. Chan ve arkadaşlarının bir çalışmasında belirtildiği gibi, başlangıçta daha fazla hastaya açık cerrahi uygulanırken, laparoskopinin gelişmesiyle daha fazla hastaya laparoskopi uygulanır olmuştur. Uygulamalar zaman içinde değiştiğinden, APN yapılan hastaların daha uzun izlenmiş olması iskemi zamanı, kan kaybı ve hastanede yatış gibi parametreleri etkilemiş olabilir. Dahası, hastaları açık ve laparoskopik cerrahi uygulayan hekimlere yönlendiren etkenler nedeniyle, seçme hatası ortadan kaldırılamaz. Bunun sonucu olarak, LPN grubundaki tümör boyutları daha küçüktür.

Bu çalışmadaki LPN sonrası rekürrens ve metastaz oranları daha önce bildirilenlere benzer olup 4 cm'den büyük tümörlerde LPN ve APN için rekürrens oranları sırasıyla %11 ve %20'dir. En büyük tümör çapı LPN grubunda 5.3 cm, APN grubunda ise 5 cm'dir. Deneyimin artışı ve laparoskopik rekonstrüktif tekniklerin olgunlaşmasıyla, LPN'nin endikasyonları APN için uygun olan tümörlerin çoğunu kapsayacak şekilde genişlemeyi sürdürecektir.

Önceleri tartışmalı olsa da, 4 cm'den büyük kitleler için nefron koruyucu yaklaşımlar kabul görmeye başlamıştır. Preoperatif evrelemedeki gelişmeler sayesinde, daha büyük tümörler bu yöntemle tedavi edilmektedir. Çok merkezli bir çalışmada, elektif nefron koruyucu cerrahinin 7 cm'ye kadar tümörü olan ve iyi seçilmiş hastalara uygulanması önerilmiştir. Düşük volümlü RHK tedavisinde hastaliksız yaşamın APN ile karşılaştırılmalı olarak belirlenmesinde, daha uzun süreli izlemler faydalı olacaktır. İleri çalışmalar, $T_1N_0M_0$ 'dan büyük evredeki hastaların da onkolojik sonuçlarını belirlemeye yönelecektir.

YORUM

Tedavideki etkinliğini zaman içinde kanıtlama yolunda olan ve birçok hastalıkta bunu başaran laparoskopik yöntemleri açık cerrahi ile karşılaştıran çalışmalarda, genellikle laparoskopinin perioperatif dönemde analjezik kullanımı, hastanede yatış, günlük yaşama dönüş, kozmetik sonuçlar ve bazı komplikasyonlar açısından avantajlarının bulunduğu bildirilmektedir. Onkolojik hastalıkların tedavisi söz konusu olduğunda bu parametrelerin de önemi olmakla birlikte, hastaliksız yaşam, sağkalım ve uzun süreli etkileri olabilecek ciddi komplikasyonların görülmemesi daha ön plana çıkmaktadır. Lokalize RHK tedavisinde LPN, ilk kez 1993 yılında uygulanmasına karşın akranı olan laparoskopik yöntemlere kıyasla fazla yaygınlaşmamış bir tekniktir. Rekonstrüksiyon da gerektirebilen zor bir cerrahi olduğundan, ancak bazı büyük merkezlerde anlamlı seriler oluşabilmiştir. Literatüre bakıldığında LPN'nin orta dönemdeki sonuçlarını bildiren az sayıda makale olduğu görülür¹⁻⁶ ve LPN'yi onkolojik sonuçlar açısından açık cerrahi ile karşılaştıran çalışmalar daha da azdır.⁷⁻⁹

LPN'yi APN ile 5 yıllık onkolojik sonuçlar açısından karşılaştıran yukarıdaki makale, bu konudaki önemli bir eksikliği doldurmayı hedeflemesi açısından önemli olmakla birlikte, olumsuz eleştirilebilecek bazı özellikleri vardır. Bunlardan en önemlileri arasında, yazarların da belirttiği gibi prospektif randomizasyonun olmaması ve seçme hatası sayılabilir. Bu problemlerin beklenen sonuçlarından biri, APN grubundaki tümör boyutlarının anlamlı olarak daha büyük olmasıdır. İskemi ve operasyon sürelerinin APN'de daha uzun olması, daha zor olgularda APN'nin tercih edilmesinin sonucu olabilir. APN grubunda postoperatif renal yetmezlik sonucu diyaliz yapılan olgular bulunması da buna bağlanabilir, ancak Cleveland Clinic'in serisinde de

ortalama tümör boyunun açık cerrahi uygulanan hastalarda daha büyük (3.3 cm) olmasına karşın iskemi süresi APN grubunda daha kısa bulunmuş, iskemiye bağlı renal fonksiyon kaybı olmamıştır.⁷ Diğer çalışmalara kıyaslandığında bu makaledeki APN grubunda postoperatif komplikasyon oranının daha yüksek olmasına rağmen LPN grubunda hem intraoperatif, hem de postoperatif komplikasyonlar oldukça düşük orandadır (%3.53 ve %3.53). Gill ve arkadaşlarının 200 hastada APN ve LPN'yi karşılaştırdıkları çalışmada, LPN için intraoperatif komplikasyon oranı %5, postoperatif komplikasyon oranı %16 olmasına karşın APN'de intraoperatif komplikasyon bildirilmemiş ve postoperatif komplikasyon oranı %13 bulunmuştur.⁷

Tümörün eksizyonu sırasında laparoskopik aletlerin her zaman en uygun açıyla kullanılamaması LPN'de pozitif cerrahi sınır için risk yaratmaktadır, büyük ve derin tümörlerde bu risk daha belirgindir. Bu çalışmadaki iki grup arasında pozitif cerrahi sınır oranları anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca, 4 cm'den büyük tümörlü hastalarda da hastaliksız yaşam ve sağkalım oranlarının LPN ve APN gruplarında farklılık göstermediği bulunmuştur. Bu sonuçlara laparoskopide çok deneyimli bir merkezde ulaşıldığı ve deneyimi az merkezlerde cerrahi sınır pozitifliği veya intraoperatif komplikasyon nedeniyle radikal nefrektomiye geçiş yapılmasının, hastanın nefron koruyucu cerrahi şansını yitirmesine neden olacağı unutulmamalıdır.

Bu çalışmadaki hastaların ortalama izlem süresi, Evre T₁ RHK'lerde rekürrens oranının düşük olması nedeniyle kesin sonuçlara varabilmek için yeterli görünmemektedir. Özellikle, rekürrens riski daha yüksek olan zor olgular cerrahi deneyimin zaman içinde artması nedeniyle serinin son zamanlarında opere edildiğinden, bu olguların sonuçları-

nin bulgulara yansımaları için yeterli süre geçmemiş olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, evre pT₁N₀M₀ RHK tedavisinde LPN'nin etkinliğinin orta dönemde de açık cerrahi ile benzer olduğunu gösterme yolunda önemli bir adımdır. Hastaliksız yaşam ve sağkalım oranları açısından hem 4 cm veya daha küçük, hem de 4 cm'den büyük tümörlü hastalarda laparoskopik cerrahi ile açık cerrahi eşdeğer bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Flanigan, RC: Laparoscopic partial nephrectomy: Evaluation of long-term oncological outcome: Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C, Varkarakis I, Link RE, Inagaki T, Jarrett TW, Kavoussi LR (letter to the editor). *Urol Oncol*, 23:72, 2005.
2. Link RE, Bhayani SB, Allaf ME, Varkarakis I, Inagaki T, et al: Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. *J Urol*, 173:1690, 2005.
3. Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C, Varkarakis I, Link RE, Inagaki T, et al: Laparoscopic partial nephrectomy: Evaluation of long-term oncological outcome. *J Urol*, 172:871, 2004.
4. 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*, 49(2):337-42, 2006.
5. Haber GP, Gill IS: Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes. *Eur Urol*, 49(4):660-5, 2006.
6. Moizadeh A, Gill IS, Finelli A, Kaouk J, Desai M: Laparoscopic partial nephrectomy: 3-year followup. *J Urol*, 175(2):459-62, 2006.
7. Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, et al: Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol*, 170:64, 2003.
8. Beasley KA, Al Omar M, Shaikh A, Bochinski D, Khakhar A, Izawa JI, et al: Laparoscopic versus open partial nephrectomy. *Urology*, 64:458, 2004.
9. Lane BR, Gill IS: 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol*, 177:70-74, 2007.