



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Предраг Марић

**Упоредна анализа радикално и парцијално нефректомисаних
болесника са карциномом бубурега у клиничком стадијуму
T1bN0M0**

докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Предраг Алексић, ванредни професор

Крагујевац, 2019. год.

Идентификациона страница докторске дисертације

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Предраг Марић
Датум и место рођења: 18. октобра 1972. год. у Котору
Садашње запослење: Специјалиста из урологије на Војномедицинској академији у Београду
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Упоредна анализа радикално и парцијално нефректомисаних болесника са карциномом бубурга у клиничком стадијуму T1bN0M0
Број страница: 140
Број табела: 33, број графикана: 9, број слика: 2
Број библиографских података: 177
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија, Београд, Србија
Научна област (УДК): Медицина (Клиничка и експериментална хирургија - Урологија)
Ментор: Проф. др Предраг Алексић
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 05.06.2017. год.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-829/51 од 08.09.2017. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: Проф. др Драгче Радовановић Проф. др Дејан Петровић Доц. др Владимир Банчевић
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник Проф. др Дејан Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан Доц. др Владимир Банчевић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
Датум одбране дисертације:

Сажетак:

Циљ рада: Циљ студије је поређење дужине преживљавања везаног за тумор и укупног преживљавања и стања бубрежне функције, као и дефинисање разлика у инциденци интраоперативних и постоперативних компликација пацијената код којих је урађена радикална (РН) или парцијална нефректомија (ПН) због карцинома бубрежних ћелија величине од 4 до 7 cm. **Метод:** Урађена је клиничка опсервациона студија типа серије случајева у којој су анализирани подаци 154 пацијената оперисаних у осмогодишњем временском периоду (2006-2013. године), са просечним периодом праћења не мањим од 5 година. Критеријуми за укључивање у студију били су пацијенти са туморима бубрега величине од 4 до 7 cm, патохистолошки постављена дијагноза карцинома бубрега, пацијенти без метастаза и вредности серумског креатинина у референтним границама. Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања били су: пацијенти са другим малигнитетима, пацијенти који немају функционални други бубрег или имају обољења која могу компромитовати бубрежну функцију, пацијенти са билатералним туморима и пацијенти са више тумора на једном бубрегу. **Резултати:** У студији је укупно анализирано 154 пацијената, 97 са радикалном нефректомијом и 57 или 37% са парцијалном нефректомијом. Статистички значајно већи број пацијената са РН (15,8%) је умро током периода праћења у односу на пацијенте са ПН (3,6%) након хирушке ресекције тумора. Ако се погледа анализа преживљавања везаног за тумор (cancer specific survival), онда видимо да је код четири пацијента са РН дошло до расејања болести што је директно довело до узрока смрти, док код ПН један болесник је умро од локалног рецидива и удаљених метастаза. Утицај коморбидитета на укупно преживљавање пацијената није се показао статистички значајним како код ПН тако и код РН пацијената. Радикална нефректомија је праћена са мањом учесталошћу компликација. Компликације су углавном биле градуса 1 и 2, док је градус 3 забележен само код једног пацијента у ПН групи. Код наших пацијената након 5 година од операције дошло је до значајно мањег смањења клиренса креатинина у групи са ПН (13,51%) у односу на групу са РН (27,89%), што значи да се код РН повећава број пацијената са слабијом бубрежном функцијом. **Закључак:** На основу наших резултата, ПН је добар и сигуран избор у лечењу пацијената са карциномом бубрежних ћелија у T1b стадијуму. ПН нуди сличну контролу тумора, боље укупно преживљавање и бубрежну функцију, али нешто већу учесталост компликација.

Кључне речи: карцином бубрега, парцијална нефректомија, радикална нефректомија, компликације, преживљавање

Abstract:

Aim: The aim of this study is to compare the survival rate of patients with renal cell carcinoma and the overall survival and state of renal function, and in defining the difference in the incidence of intraoperative and postoperative complications in patients who underwent radical (RN) or partial (PN) because of renal cell carcinoma 4/7 cm in diameter. **Methods:** This is a case series study (154 patients) in which we analyzed results of patients operated in an eight-year period (2006-2013) with an average follow up period not less than five years. The inclusion criteria for this study were patients with renal cell carcinoma (RCC) 4/7 cm in diameter, with histopathology confirmed RCC, without metastasis and serum creatinine in referent values. The exclusion criteria were: patients with other malignancies, with a non-functioning contralateral kidney or with other comorbidities that can compromise renal function and patients with synchronic bilateral tumors or multiple tumors of one kidney. **Results:** In this study, we analyzed 154 patients, 97 (63%) were surgically treated by radical nephrectomy and 57 (37%) underwent partial nephrectomy. A statistically significantly increased number of patients with RN (15.8%) died in the follow-up period compared to patients with PN (3.6%) following surgical resection of the tumor. When analyzing the cancer-specific survival in four RN patients there was the dissemination of the tumor that directly led to a cause of death and one PN patient with PN died because of local relapse of RCC or distant metastasis. The influence of comorbidities on the overall survival has not shown to be statistically significant in both RN and PN patients. The complications were mainly Grade 1 and 2, one patient in the PN group was Grade 3. In the patients in our study five years following the operation, the decrease of creatinine clearance was significantly less in the PN group (13.51%) than in the RN group (27.89%), so it can be concluded that in the RN group there is an increase of patients with impaired renal function. **Conclusion:** Based on our results, PN is a good and safe treatment option in the management of patients with RCC in T1b stage. PN provides similar tumor control, better overall survival and renal function with a somewhat higher incidence of complications.

Key words: renal cell carcinoma, partial nephrectomy, radical nephrectomy, complications, survival

Захвалница:

Велику захвалност дугујем свом ментору, проф. др Предрагу Алексићу, на помоћи и сугестијама које су помогле да се започети рад успешно приведе крају.

Посебну захвалност дугујем проф. др Новаку Миловићу на идеји за овај рад, вољи и храбрости да се поштедне операције уведу као стандард у нашој установи. Захваљујем се покојном проф. др Богдану Бошковићу који ме је својом добротом, племенитошћу, упорношћу подстицао да истрајем у изради овог рада.

Научном сараднику др сци. мед. Немањи Ранчићу, колеги и пријатељу, захваљујем на непоколебљивој вери у успешност овог рада, немерљивој помоћи, подрици и истрајности у настанку ове докторске дисертације.

Хвала мојим родитељима, Анту и Ксенији што су цео свој живот подредили својој деци и што никад нису губили веру у мене.

Хвала мом узору, сестри Јованки, без чије подршке не бих успео.

Захваљујем се најбољој деци, својим синовима, Александру и Антонију што постоје.

Посебну захвалност дугујем својој супрузи Снежани, мојој инспирацији и извору снаге, на безусловној љубави, подрици и стрпљењу.

Садржај:

1. Увод	7
1.1. Хируршка анатомија бубрега	7
1.2. Хистопатолошка класификација карцинома бубрежних ћелија	11
1.3. Клиничка слика пацијената са карциномом бубрежних ћелија	12
1.4. Дијагностика карцинома бубрежних ћелија	14
1.5. TNM класификација и одређивање стадијума карцинома бубрежних ћелија	17
1.6. Лечење пацијената са карциномом бубрежних ћелија	20
1.7. Преживљавање пацијената са карциномом бубрежних ћелија	23
1.8. Време до појаве рецидива пацијената са карциномом бубрежних ћелија	25
2. Циљеви и хипотезе	27
2.1. Циљеви студије	27
2.2. Хипотезе студије	27
3. Пацијенти и методе	28
3.1. Врста студије	28
3.2. Популација која је анализирана	28
3.3. Узорковање	29
3.4. Варијабле које су мерене у студији	30
3.5. Терапијски протокол у нашој Клиници	33
3.6. Статистичка обрада података	33
4. Резултати	35
4.1. Демографске карактеристике пацијената са КБЋ	35
4.2. Основне клиничке карактеристике пацијената са КБЋ	38
4.3. Патохистолошке карактеристике хируршки одстрањеног туморског ткива	40
4.4. Оперативне карактеристике пацијената	43
4.5. Функција бубрега пре и после операције	50
4.6. Анализа укупног преживљавања, преживљавања везаног за тумор и времена до појаве рецидива болести	52
5. Дискусија	65
6. Закључак	84
7. Литература	89
8. Прилози	114
Биографија	114
Библиографија	115
Кључна документацијска информатика	116
Key Words Documentation	118
Образац 1	120
Образац 2	121
Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације	123

1. Увод

Карцином бубрежних ћелија (*Renal cell carcinoma*- КБЋ) је трећи најчешћи уролошки канцер са учешћем од 2-3% од свих малигних тумора код одраслих, односно 80-85% свих примарних малигних тумора бубрега (1). То је најчешћи солидни тумор бубрега чија преваленција расте у Европи и Северној Америци (2). Широм света се годишње дијагностикује више од 350.000 нових случајева КБЋ, а око 140.000 болесника умире на годишњем нивоу од КБЋ (стопа смртности је на годишњем нивоу око 40%), тако да болесници са овим тумором представљају велики здравствени проблем (3, 4). Током 2012. године само у Еуропској унији откривено је око 84.400 нових случајева КБЋ, а 34.700 особа је умрло од ове болести (5).

Најчешће се јавља код особа у периоду између пете и седме деценије живота, са просечном старашћу од 66 година у време постављања дијагнозе (7, 6). Мушки пол је два пута чешће погођен него женски (4). Ризик од појављивања овог карцинома је два пута већи код пушача, хипертензивних или гојазних пацијената и пацијената који су професионално изложени кадмијуму. Ризик је такође значајно већи код пацијената код којих је настала полицистична болест бубрега.

Карцином бубрежних ћелија настаје од епитела бубрежних тубула и због тога је најчешће локализован у кортексу бубрега. Најчешћи хистолошки подтипови према Светској здравственој организацији су карцином светлих ћелија (или светлоћелијски карцином), папиларни и хромофобни карцином, који се јављају у око 85-90% случајева са КБЋ (8).

1.1. Хируршка анатомија бубрега

Бубрези су анатомски локализовани у ретроперитонеуму и својим задњим делом се наслањају на *musculus iliopsoas*. Десни бубрег је лоциран за око 1-2 cm ниже у односу на леви бубрег. Горњу трећину оба бубрега прекрива дијафрагма са задње стране. Напред је

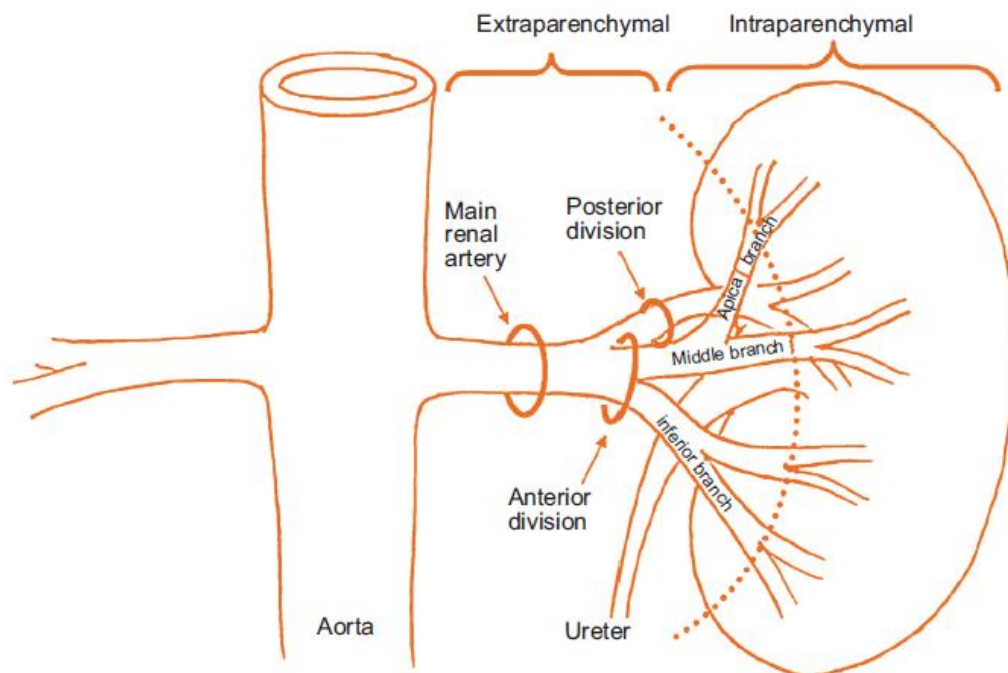
десни бубрег прекривен јетром и десном флексуром колона, а хилус десног бубрега прекривен је десцедентним делом дуоденума и главом панкреаса. Леви бубрег је пак напред прекривен десцедентним колоном а његов хилус је у блиском односу са репом панкреаса и крвним судовима за слезину. На горњи пол се наслања надбубрег који се на левој страни може спуштати и до нивоа хилуса (9).

Бубрег се са својом масном капсулом и надбубрежним жлездама налази у бубрежној фасцији или *Gerota* фасцији. У бубрежном хилусу од напред ка позади се налазе ренална вена, ренална артерија и пијелон. Регија хилуса је благо нагнута ка напред због *musculus iliopsoas* (10, 11).

У око 75% случајева из аорте одмах каудално од одвајања горње мезентеричне артерије излазе појединачне бубрежне артерије. Дупликатура реналних артерија је чешћа на десној страни и обично су сличног калибра. Било која прекобројна артерија која улази у бубрег се означава као акцесорна. Оне имају учесталост око 25% и уколико не улазе кроз хилус називају се аберантне. Акцесорне артерије за горњи пол су мањег дијаметра од оних које улазе у доњи пол бубрега. Десна ренална артерија пролази иза вене кафе и типично позади и изнад леве и десне реналне вене. У око 30% случајева, ренална артерија је локализована испред реналних вена (9, 12).

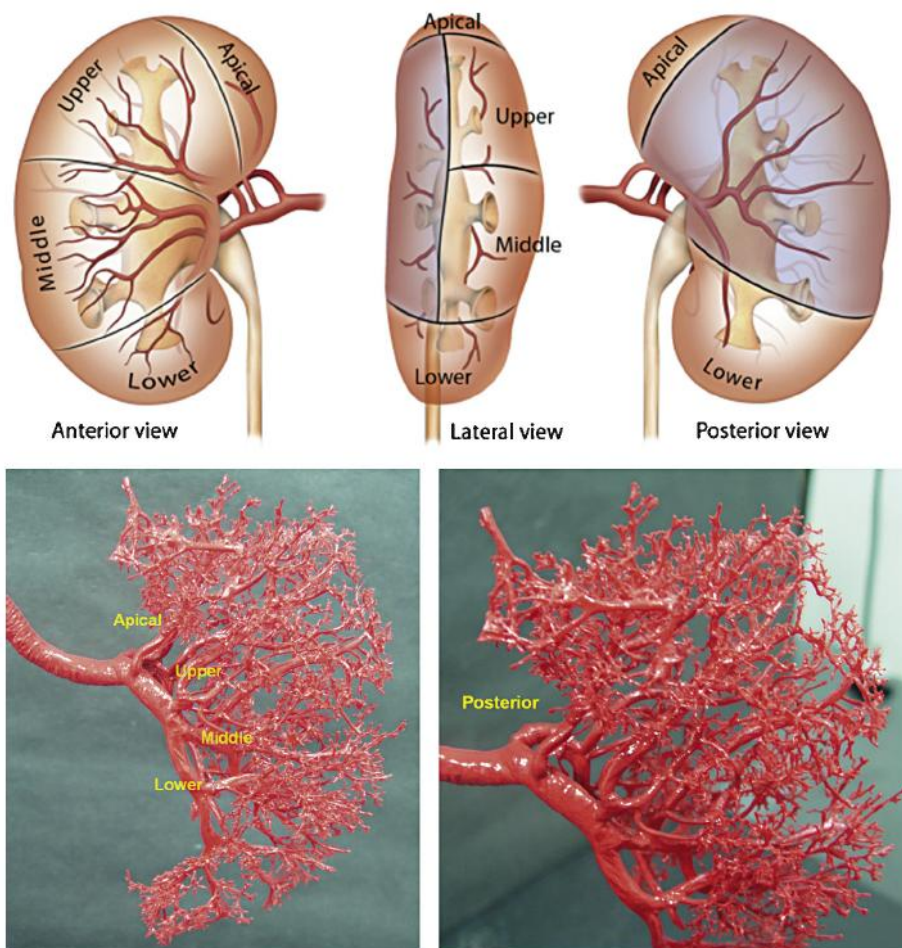
Ренална артерија се најчешће испред хилуса грана у две одвојене гране, предњу која доноси око 75% крви и задњу која снабдева бубрег са 25% крви. Екстра- и интра-паренхиматозно артеријско гранање може бити различито (Слика 1). Дуж латералне контуре бубрега, између артеријског гранања, налази се аваскуларна зона- Броделова аваскуларна линија. Она је значајна и може бити коришћена како за анатрофичну нефролитотомију, тако и за ендофитичне туморе.

Слика 1. Анатомија леве реналне артерије (преузето из референце 13)



Након гранања ренална артерија даје пет сегменталних грана и то од предње гране четири које иду напред за апикални, доњи, горњи и средњи сегмент бубрега и задњу сегменталну артерију (13, 14) (Слика 2). Ове артерије немају колатарале и њихово подвезивање доводи до исхемије одговарајућег сегмента бубрега тако да се то може искористити приликом парцијалне нефректомије (ПН) да се не би цео хилус клемовао. Уколико се подвезе задња сегментална артерија долази до инфаркције целе задње површине бубрега. Висок проценат људи показује анатомске варијације Гравесове класификације, посебно за доњу сегменталну артерију која може да долази из главног стабла бубрежне артерије, њеног предњег гранања, горње сегменталне артерије или као акцесорна из аорте (9). Сегменталне артерије се даље гранају на интерлобарне у нивоу форникса и иду између пирамида. У пределу кортикомедуларне границе интерлобарне артерије се гранају на 5 до 7 аркуатних артерија, а оне дају интерлобуларне које снабдевају крвљу аферентне гломеруларне артерије.

Слика 2. Анатомска класификација сегментних грана реналне артерије (преузето из референце 13)



Венски систем бубрега почиње са перитубуларним капиларним плексусима који преко вена ректи стварају аркуатне вене. Слично артеријској мрежи аркуатне вене дају интерлобуларне које затим дају 2 до 3 стабла која формирају реналну вену. У бубрегу постоје уздужне венске аркаде тако да ове вене нису терминалне и пресецање неке од грана или њено подезививање неће довести до венске опструкције. Ретропијелична вена која дренира део задње површине бубрега постоји у око две трећине случајева (9).

Десна ренална вена се улива у вену каву. Она најчешће нема гране а дупликација се налази у око 15-20% случајева. Лева ренална вена је 2-3 пута дужа од десне и пролази испред аорте и улива се у доњу шупљу вену и ретко је дуплицирана. Повремено је ретроаортална, а чешће је циркумскриптна и даје гране испред и иза аорте. Може да има

бројне доводне гране, гонадалну, адреналну, доњу френичну, прву или другу лумбалну, а повремено и превертебралне гране у једној трећини случајева.

1.2. Хистопатолошка класификација карцинома бубрежних ћелија

Као што смо већ споменули, најчешћи хистолошки подтипови карцинома бубрежних ћелија су карцином светлих ћелија, папиларни и хромофобни карцином (4, 8). Међутим према Светској здравственој организацији на основу поделе из 2004. године постојало је више подтипова КБЋ: светлоћелијски, папиларни, хромофобни, карцином сабирних каналића, медуларни, карцином са *Xp 11* транслокацијом, карцином удружен са нефробластомом, муциназно-тубуларни и карцином вретенастих ћелија и неклассификован карцином бубрежних ћелија (15).

Током 2016. године радна уролошка група Светске здравствене организације објавила је предлог нове хистопатолошке поделе КБЋ (16). Као нови ентитети у старој класификацији из 2004. године додати су тубулоцистични КБЋ, стечена цистична болест уз КБЋ, светлоћелијски тубулопапиларни КБЋ, породична МИТф (*microphthalmia transcription factor family*) транслокација уз КБЋ, наследна лејомиоматоза уз КБЋ и КБЋ удружен са дефицитом сукцинске Б дехидрогеназе, а као још непризнати ентитети дефинисани су и КБЋ попут ткива штитасте жлезде и КБЋ са АЛК транслокацијом (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) (17-24).

Најчешћи облик је карцином светлих ћелија у који спада 70-80% свих карцинома бубрежних ћелија (4). Постоје спорадичне и фамилијарне форме, које су повезане са мутацијом *VHL* гена (*Von Hippel-Lindau* синдром- осим КБЋ укључује и развој ангиоматозе, хемангиобластома, феохромоцитома, цисти панкреаса и билатералних цистаденома широког лигамента утеруса или епидидимиса) на хромозому *3p25* и губитка другог алела путем соматске мутације (25). На тај начин долази до губитка обе копије овог

туморсупресорског гена и настаје карцином. Код спорадичних облика болести често се налазе цитогенетичке абнормалности због којих долази до губитка хромозомских сегмената од *3p14* до *3p26*. Управо се у тој зони налази и *VHL* ген (*3p25.3*). У 60% спорадичних случајева обољевања први алел се изгуби делецијом а други се инактивира соматском мутацијом или хиперметилацијом, тако да изгледа да је код обе форме болести губитак *VHL* гена уобичајена молекуларна абнормалност.

Папиларни карцином чини 10-15% свих малигнух тумора бубрега (4). Ови тумори показују папиларни начин раста, по чему су и добили назив. Често су мултифокални и билатерални, а могу бити спорадичног или фамилијарног типа. Овде се јавља највероватније дупликација хромозома 7 и последично повећање „генске дозе“, јер се овде налази *MET* протоонкоген на месту *7q31*. *MET* ген је тирозин-киназни рецептор за фактор раста. Стога се тризомија хромозома 7 често виђа код фамилијарних облика болести.

Хромофобни карцином бубрега је најређи облик (4). Настаје од интеркалатних ћелија сабирних каналића бубрега. Ови тумори имају мултипле губитке читавих хромозома укључујући 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21. У њима се налази екстремна хиподиплоидија.

1.3. Клиничка слика пацијената са карциномом бубрежних ћелија

Више од 50% карцинома бубрега се случајно дијагностикује (26). Асимптоматски карциноми су обично мање величине и нижег градуса. По природном току болести карцином бубрега остаје асимптоматски и непалпабилан доста дуго. Класични тријас: лумбални бол, макроскопска хематурија и палпабилна абдоминална маса се ретко јављају (6-10% случајева). Клинички симптоми као што су макроскопска хематурија, палпабилна маса, варикоцела или билатерални едеми доњих екстремитета треба да покрену сумњу да се уради радиолошки преглед. Паранеопластички синдром се јавља код 20-30% пацијената са

карциномом бубрега. Код око 20-30% пацијената су ови симптоми последица метастатске болести.

Пошто се класични тријас симптома у овим болестима среће у мање од 10% болесника, а повећање инциденције у више од 30%, са годишњим растом од 2,3-4,3% током 80-их и 90-их година прошлог века, случајно откривање тумора у раном стадијуму објашњава се широким употребом савремених моћних визуализационих метода, попут компјутеризоване томографије, ултрасонографије и нуклеарне магнетне резонције (6).

Клиничка слика карцинома бубрежних ћелија се најчешће карактерише хематуријом, која се јавља код више од 50% болесника (4). На дуготрајну микрохематурију надовезује се интермитентна и краткотрајна макрохематурија. Хематурија има све одлике неопластичне хематурије- изненадна, безболна, непровоцирана, тотална и каприциозна.

Екстраренални ефекти су грозница и полицитемија, која настаје зато што тумор бубрега производи еритропоетин. Такође се среће анемија, хепатомегалија, варикоцела код мушкараца и убрзана седиментација (27).

Некада се јавља палпабилна маса која доводи до бола у слабини. Бол је у виду тиштања, осећаја нелагодности, пробадања у пределу бубрега или ретко у форми бубрежне колике. Ова тумефакција се може видети односно палпирати у лумбалном пределу.

Ови тумори могу стварати и супстанце које наликују хормонима па довести до хиперкалцемије, хипертензије, Кушинговог синдрома, феминизације или мускулинизације (паранеопластични синдром).

Код многих пацијената примарно жариште остаје притајено и открива се тек након метастазирања у плућима или костима. Карцином бубрежних ћелија даје метастазе у регионалне лимфне жлезде (хиларне, паракавалне, парааорталне, интераортокавалне и друге) и удаљене метастазе у костима, плућима, јетри, мозгу и друго.

Због тога, што се КБЋ може презентовати на различите начине, опет подвлачимо да карактеристичан тријас када треба посумњати на карцином бубрежних ћелија јесте

безболна хематурија, палпабилне масе у абдомену и тупи бол у слабинама- односно бол, хематурија и тумор (27).

1.4.Дијагностика карцинома бубрежних ћелија

Више од 50% болесника са тумором бубрега се открије случајно током радиолошких испитивања абдомена због различитих других дијагностичких разлога. Најчешће коришћене методе су ултразвучни преглед, магнетна резонаца и компјутеризована томографија (28). Око 30% болесника у тренутку дијагнозе има метастатску болест, а код 30% болесника са орган ограниченом болешћу метастазе настају после локалног оперативног лечења (29).

Дијагностика КБЋ би требала да укључи компјутеризовану томографију након и пре интравенски датог контраста како би потврдили дијагнозу и осигурали информације о функцији и морфологији контралатералног бубрега и како би се проценила туморска експанзија укључујући екстраренално ширење, захватање вене каве и повећање лимфних чворова и стање надбубрега и јетре (30). Употреба контраста током претраге може бити веома значајна. ЦТ ангиографија је корисна у одабраним случајевима када су потребне детаљне информације о прокрвљености бубрега (31). Абдоминални ултразвук и магнетна резонанца су алтернатива скенеру (26). Ултразвук са контрастом може бити у појединим случајевима од користи, углавном се користи као орјентациона дијагностичка метода (32).

Раније је златни стандард у дијагностици била интравенска урографија услед слабије доступности скупих суверенијих метода (33). Данас ова метода апсолутно није прихватљива као довољна у дијагностици, јер спада у методе које нису довољно информативне код КБЋ. С обзиром да ова метода зависи од искуства лекара, квалитета функције бубрега, великог броја „нејасних” слика које захтевају додатна испитивања, а и није без ризика (алергија на контрастно средство, инфекција), може се рећи да је

урографија неподесна за рутинску примену у дијагностици и одређивању стадијума карцинома бубрега, поготово у раним стадијумима тумора (34).

Ренална маса се може класификовати као солидна или цистична на основу имицинг критеријума. За праћење солидне реналне масе налаз њеног увећања је најважнији критеријум за диференцирање малигних лезија. За праћење цистичне реналне масе Босниак класификација може бити од користи.

Друге дијагностичке процедуре (сцинтиграфија костију, магнетна резонанца абдомена и мале карлице, скенер мозга), треба да буду размотрене једино ако постоје индикације на основу клиничких симптома и лабораторијских анализа. Ренална артериографија и доња венокавографија имају ограничену улогу у дијагностици одређених пацијената са тумором бубрега.

Магнетна резонанца треба да буде резервисана за пацијенте са могућим захватањем крвних судова или код алергије на интравенски контраст, односно код нејасних случајева као што су компликоване цисте, веома мали тумори (35). У поређењу са скенером магнетна резонанција је кориснија за детекцију инвазије периреналног масног ткива и евалуацију проширености тромба у доњу шупљу вену, као и прављења разлике између бенигног и малигног тромба доње шупље вене (36). Скенер грудног коша је најтачнији начин за процену болести у тораксу. Као минимум дијагностике мора бити урађен нативни РТГ грудног коша.

Позитронска емисиона томографија (ПЕТ) још није стандардна претрага, њено значење у дијагностици и праћењу болесника са тумором бубрега још увек треба одредити (37). Права вредност ПЕТ у дијагнози и праћењу болести тренутно није стандардизована. У пацијената са било којим знаком ослабљене бубрежне функције, изотопски ренограм и вредновање укупне реналне функције морају бити урађени како би се проценила потреба за презервацијом бубрежне функције.

Од осталих дијагностичких метода које се могу радити треба поменути венокавографију и сцинтиграфију бубрега. Најбоље методе за откривање и процену величине тумора код инфилтрације доње шупље вене су флебографија шупље вене и нуклеарна магнетна резонанца (34).

Перкутана биопсија тумора бубрега се користи за хистолошку дијагнозу радиолошки неодређених бубрежних промена, за диференцијацију примарних бубрежних карцинома од метастаза код болесника у којима је претходно утврђен екстернални примарни карцином, за процену бубрежне промене код солитарних тумора, диференцирање хроничних апсцеса од цистичних карцинома, хистолошку верификацију код болесника који су кандидати за нехирушки третман и за утврђивање најповољније циљане фармаколошке терапије метастатске болести (38, 39). Постоји све више индикација за биопсију реналних тумора, како за аблативну терапију, тако и за пацијенте који се прате или су на системској терапији без претходне хистопатолошке верификације. Убодна "core" биопсија је показала високу специфичност и сензитивност за доказивање евентуалног малигнитета, али око 20% биопсија је без закључка. Перкутана биопсија се ретко захтева за велике реналне масе предвиђене за нефректомију, с обзиром да неће унапредити лечење. Биопсија "fine needle" има ограничену улогу у клиничкој обради пацијената са реналном туморском масом.

За планирање ПН важно је с једне стране разумевање анатомије бубрега и васкуларизације, а са друге стране су карактеристике тумора, његова локализација, величина, као и његов однос са нормалним структурама бубрега. У ту сврху је веома користан би или трифазни скенер са контрастом са минимум 5 mm дебљином пресека (40). Обично скенер треба да има неконтрастну фазу, затим кортикомедуларну фазу након 40 секунди, нефрограмску фазу након 90 секунди и урографску фазу након 7 минута. Повећање за више од 15-20 Хаусфилдових јединица је најзначајнији индикатор малигнитета и најбоље се види у нефрограмској фази. Кортикомедуларна фаза је значајна за сагледавање артеријског система а урографска за пијелокаликсни систем бубрега (36). Тродимезионална

скенерска реконструкција приближава васкуларну и туморску анатомију хирургу и чини ПН лакшом и вероватнијом, посебно код сложенијих клиничких случајева (41, 42).

1.5. TNM класификација и одређивање стадијума карцинома бубрежних ћелија

Најчешће коришћени показатељ стопе преживљавања болесника са карциномом бубрежних ћелија, а уједно и најчешће употребљавана класификација за утврђивање стадијума болести је *TNM* класификација. *TNM* класификација пружа прецизну и јасну слику патоанатомског ширења карцинома бубрега. Наведено се постиже прецизним одређивањем стања примарног тумора (*T*), захватања регионалних лимфних жлезда (*N*) и утврђивањем постојања метастаза (*M*).

На основу чињеница *TNM* класификације формира се стејџинг систем (*staging*) (обухвата податке из физикалног прегледа, радиолошких, хируршких и патоанатомских испитивања, историје болести) за малигне туморе било које локализације, а међу њима и за карциноме бубрега. Овај систем омогућава дефинисање што је могуће хомогенијих подгрупа болесника са приближним патоанатомским особинама карцинома и сличним степеном проширености, код којих је могуће предвидети даљи ток болести, прописати начин лечења, евалуирати ефекте примењене терапије и са извесним степеном сигурности одредити прогнозу. Полазна и основна идеја стејџинга се огледа у чињеници да сличност у стадијуму карцинома може да утиче на клинички ток болести, избор примењених анитуморских метода лечења и прогнозу исхода.

Да би овакав систем могао да се примени неопходно је утврђивање морфолошких особина тумора. Егзактна патохистолошка дијагностика је кључни параметар за даљу процену болести и избор лечења болесника.

Ипак, показано је да и у оквиру исте стејцинг групе или подгрупе, поред примене принципа хомогености у сврставању пацијената, постоје извесне разлике у учинку терапије. Улаже се велики напор у испитивање генетских и ћелијских промена који би могли да се употребе као туморски маркери, како би се постигао највећи могући степен тачности у процењивању прогнозе и учинка примењеног терапијског протокола.

Сврставање оболелих на основу патоанатомске проширености тумора заснива се на чињеници да тумори исте или сличне локализације и ткивног порекла (ћелијског типа) имају сличан модел раста и дисеминавања.

- T - проширеност примарног тумора, нумеричке ознаке од T_1 до T_4 квантификују величину тумора или инвазивни раст директним урастањем у околне структуре
- N - стање регионалних лимфних чворова, нумеричке ознаке од N_0 до N_2 квантификују одсуство или повећани степен туморске проширености
- M - постојање удаљених метастаза, нумеричке ознаке квантификују степен дисеминације тумора M_{0-1} .

Карциноми бубрега се класификује на основу TNM система из 2012. године на следећи начин (Табеле 1-3) (43).

Табела 1. *T* компонента *TNM* система

<i>T</i> компонента	
<i>T_x</i>	Није могућа процена примарног тумора
<i>T_{0x}</i>	Нема знакова примарног тумора
<i>T₁</i>	Тумор величине до 7 cm ограничен на бубрег
<i>T_{1a}</i>	Тумор величине до 4 cm ограничен на бубрег
<i>T_{1b}</i>	Тумор > 4 cm а ≤ од 7 cm ограничен на бубрег
<i>T₂</i>	Тумор већи од 7 cm ограничен на бубрег
<i>T_{2a}</i>	Тумор > 7 cm а ≤ од 10 cm ограничен на бубрег
<i>T_{2b}</i>	Тумор већи од 10 cm ограничен на бубрег
<i>T₃</i>	Тумор се шири у главне вене, периренално масно ткиво, али не у ипсилатералну надбубрежну жлезу и не пробија Герота фасцију
<i>T_{3a}</i>	Ренална вена или њене гране, захвата периренално ткиво и/или ренални синус али не пробија Герота фасцију
<i>T_{3b}</i>	Шири се у вену каву испод дијафрагме
<i>T_{3c}</i>	Захвата вену каву или њен зид изнад дијафрагме
<i>T₄</i>	Тумор је пробио Герота фасцију (и ипсилатералну надбубрежну жлезду)

Табела 2. *N* компонента *TNM* система

<i>N</i> компонента	
<i>N_x</i>	Регионалне лимфне жлезде нису процењене
<i>N₀</i>	Без метастаза у регионалним лимфним жлездама
<i>N₁</i>	Метастазе у једном регионалном лимфном чвору
<i>N₂</i>	Метастазе у више од једног регионалног лимфног чвора

Табела 3. М компонента TNM система

М компонента	
<i>M0</i>	Нема удаљених метастаза
<i>M1</i>	Удаљене метастазе

На основу TNM система постоје следећи клинички стадијуми болести (44-47):

- Стадијум I: *T1N0M0*
- Стадијум II: *T2N0M0*
- Стадијум III: *T1-2* са *N1* и *M0* или *T3* са *N0-1* и *M0*
- Стадијум IV: *T4* са *N2* или *M0* или било који *T* и *N* са *M1*.

1.6.Лечење пацијената са карциномом бубрежних ћелија

У терапији пацијената са карциномом бубрежних ћелија углавном се примењује оперативна процедура. Активно праћење се примењује код старијих пацијената са коморбидитетима и високим ризиком од операције док тумор не покаже знаке клиничке прогресије и агресивности када се прелази на хирушку терапију (48, 49). Хирушка ресекција је стандардна опција лечења локализованог карцинома бубрега. Деценијама уназад радикална нефректомија је представљала операцију избора за лечење орган-ограниченог карцинома бубрега. Парцијална нефректомија (ПН) је преузела примат у лечењу тумора бубрега величине до 4 cm, а код одабраних болесника са туморима величине од 4 до 7 cm је једнако поуздана као и радикална нефректомија (РН) (50). До сада није изнесен јединствен и дефинитиван став о улози ПН у клиничком стадијуму *T1bN0M0*, када нема апсолутних индикација за овом врстом операције. Већина референтних студија наводи да је са онколошког становишта, по питању “*cancer free survival*“ ПН једнако поуздана као и РН (51). Такође у последњем водичу Европске асоцијације уролога из 2016. године је

препука да се болесници у клиничком стадијуму *T1a* лече ПН, а да код болесника у клиничком стадијуму *T1b* она буде примењивана кад год је то могуће (52).

У погледу настајања интраоперативних и раних постоперативних компликација, већина студија се слажу да су компликације нешто чешће у групи болесника лечених са ПН али да оне нису велике, те се ПН може безбедно примењивати код болесника са карциномом бубрега величине од 4 до 7 cm (53-55). У нашој ранијој студији на 120 радикално и 97 парцијално нефректомисаних пацијената са КБЋ показано је да су се компликације јавиле код 22,5% РН и 38,1% ПН пацијената. Оне су биле већином градуса 1 и 2 према *Clavien-Dindo* класификацији хирушких компликација, док се градус 3 и 4 јавио једино код ПН пацијената (55).

Поштедне операције имају за циљ првенствено очување бубрежне функције, али уз истовремено индентичне онколошке резултате као код РН (56). Такође, ако се за критеријуме узму квалитет живота, бубрежна функција и укупно преживљавање, већина студија се слажу да ПН има значајну предност у односу на РН (57-60).

Радикална нефректомија некада је подразумевала одстрањење бубрега са туморском масом, истостране надбубрежне жлезде, масне капсуле са околином бубрега, проксималне трећине уретера и регионалних лимфних жлезди (27). Међутим, данас се примењује стандардно у *T2* и вишим стадијумима болести, односно приликом ресекције не уклања се надбубрежна жлезда осим ако макроскопски или скенерски није увећана, јер је доказано да њено уклањање нема предности у погледу преживљавања. У болесника са локализованим КБЋ, када нису клинички доказане метастазе у регионалним лимфним жлездама, лимфаденектомија се не ради рутински јер њен утицај на преживљавање није доказан у рандомизованим студијама (61).

Насупрот томе, парцијална нефректомија подразумева одстрањење само тумора. При ресекцији тумора иде се са ресекцијом до 2 mm у здраво ткиво, а према неким ауторима до 1 mm (62, 63). Ово је могуће код малих тумора, поларно локализованих или

када пацијент има само један бубрег и када је тумор повољно локализован за ресекцију. Парцијална нефректомија може се радити отвореним приступом, лапараскопски и робот-асистираном методом, зависно од опремљености центара.

Нефрометријски скоринг системи, односно анатомски класификациони системи зависе од преоперативног имиџинга, описаних карактеристика тумора и односа са околним ткивом (64). Они информишу хирурга о техничким потешкоћама током ПН и корелирају са дужином трајања операције, губитком крви, компликацијама, топлом исхемијом и вероватноћом за конверзију у РН. Нефрометријски скоринг системи такође могу допринети у одлучивању да ли ће се радити РН или ПН и отворена или минимално инвазивна ПН (65).

Најчешће се користе два скоринг система РЕНАЛ и ПАДУА. РЕНАЛ скор се састоји од 5 анатомско-радиолошких параметара: максимални промер тумора, егзо или ендодифитични раст, близина колекторног система или синуса, антериорна, постериорна или неантериорна и непостерирна локализација, те локализација у односу на поларну линију. Тумори са РЕНАЛ скором 4-6 се класификују као тумори са малом комплексношћу, средња комплексност је са скором од 7-9 и висока комплексност је са скором од 10-12 (66). ПАДУА скоринг систем је сличан и обухвата још и обод бубрега и вредности се крећу од 6 до 14 поена (67).

Оба скоринг система и поред малих разлика високо међусобно корелирају. Постоје бројне студије које се су се бавиле нефрометријским скоринг системима. Већина се слаже да су слично ефикасни у предикцији настајања компликација, губитка крви, дужине лежања и времену топле исхемије. Неке студије налазе везу и са постоперативном функцијом бубрега (68-70). Последње студије показују да већа комплексност тумора иде са агресивнијом формом болести и светлоћелијским карциномом (71, 72).

Централни индекс се базира на величини тумора и удаљености периферије тумора од центра бубрега и такође се користи у пракси (73).

Такође је веома битна величина додирне површине између тумора и околног паренхима. Што је већа додирна површина више се екцидира ткива бубрега и екстензивнија је ренорафија. Она је дескриптивна и зависи од података добијених скенером (74).

1.7.Преживљавање пацијената са карциномом бубрежних ћелија

Развој процедура за рану дијагностику и адекватнију терапију омогућило је повећање стопе преживљавања за велики број малигних болести, при чему је петогодишње преживљавање болесника са карциномима бубрежних ћелија и даље релативно лоше. Најзначајнији разлог је касно откривање болести, јер у највећем броју случајева КБЋ се открива у узнатредовалом клиничком стадијуму, што се је последица одсуства специфичних симптома болести. Преживљавање у свим клиничким стадијумима карцинома бубрега се ипак побољшало у последњих неколико година, али је и даље значајно краће у поређењу са већином других малигних болести.

У табели 4 приказана је стопа просечног преживљавања пацијената са КБЋ, при чему тај проценат како расте *TNM* стадијум опада са 81% у I на 8% у IV стадијуму (75). Ове драстичне разлике у петогодишњем преживљавању пацијената у односу на стадијум болести показују колико је битна рана дијагноза болести и правовремено лечење.

Табела 4. Петогодишње преживљавање пацијената са КБЋ

	Петогодишње преживљавање у %
Стадијум I	81
Стадијум II	74
Стадијум III	53
Стадијум IV	8

У дванестогодишњој студији током осамдесетих година прошлог века на 326 пацијената показано је да су пацијенти најчешће дијагностиковани у IV и III стадијуму (31%, 28,5%, редом), нешто ређе у I (25,5%) а најређе у II стадијуму (15%) болести (76). Студија је показала да су пацијенти са тумором затвореним унутар бубрежне капсуле остварили у 88% петогодишње преживљавање, односно у 66% десетогодишње преживљавање. Петогодишње преживљавање је смањено кад је тумор ушао у периреналну маст на 67%, односно десетогодишње на 35%. Кад је захватио регионалне лимфне чворове смањено је петогодишње, односно десетогодишње преживљавање на 17%, односно 5%. Туморска инвазија у саму бубрежну вену није значајно променила петогодишње преживљавање (84%), али је смањила десетогодишње преживљавање на 45%. Пацијенти са метастазама у време нефректомије били су лоши, без обзира на место метастазирања или врсту адјувантне терапије, осим оних којима је урађена хируршка екстирпација секундарних депозита. Одређене карактеристике тумора су биле повезане са бољом прогнозом, на пример, величина тумора испод 5 cm у пречнику, недостатак инвазије пијелокаликсоног система, периреналне масти или регионалних лимфним чворовима.

Према *UCLA* интегрисаном стејдинг систему (77) код пацијената са локализованим карциномом бубрега (рак који се није проширио на лимфне чворове или удаљене органе), петогодишња стопа преживљавања била је 97% за групу са ниским ризиком, 81% за групу средњег ризика и 62% за групу са високим ризиком (75). Код пацијената са раком бубрега који се проширио на лимфне чворове или удаљене органе, стопе преживљавања од 5 година биле су 41% за групу са ниским ризиком, 18% за групу средњег ризика и 8% за групу са високим ризиком (75). Подела на ове три подгрупе урађена је на основу *Leibovich* скорa. Овај скор приликом израчунавања узима у обзир примарни туморски статус, статус регионалних лимфних нодуса, величину тумора, нуклеарни градус и хистолошких налаза стадијума и некрозе. Ако је вредност скорa од 0-2, онда су то пацијенти са ниским ризиком,

ако је скор од 3-5 онда је то група са средњим ризиком, а ако је скор већи од 6 онда је то група са високим ризиком.

У новијој скандинавској студији из 2009. године, која је пратила укупно 948 пацијената са КБЋ дијагностикованих од 1964-1997. године, показано је петогодишње преживљавање код пацијената са КБЋ од 88% и 63% код стадијума I и II, односно 65% и 15% код стадијума III и IV (78). Медијана укупног преживљавања је била код асимптоматских пацијента 8,1 годину, код пацијената са локалним симптомима је била 9,1 годину, а само 1,7 година код пацијената са системским симптомима. Асимптоматски пацијенти и пацијенти са локалним симптомима су имали најчешће ограничени тип КБЋ, односно код њих се углавном од симптома јављала хематурија и абдоминални бол. За разлику од њих, код системских симптома имамо појаву симптома од стране различитих органских система услед ширења болести. Укупно је 26,3% асимптоматских, 37,2% пацијената са локалним и 70,4% оних са системским симптомима умрло је од КБЋ.

1.7.Време до појаве рецидива пацијената са карциномом бубрежних ћелија

Најзначајнији фактор, након примене терапијског протокола, који има учешћа на преживљавање болесника са карциномима бубрега је појава рецидива (79). Време до појаве рецидива се дефинише као време које прође од хируршког одклањања тумора до откривња првих знака локалног или удаљеног рецидива тумора. Појава рецидива након потпуног хируршког уклањања туморске масе се јавља код 20-40% пацијената. Највећи број пацијената искуси појаву рецидива већ у току првих пет година од хирушке ресекције. Због контраверзних података урађена је студија на преко 13.100 пацијената где је процењивано укупно преживљавање пацијената и фактори који утичу на њега. Издвојено је 1712 пацијената који су искусили рецидив болести, од тога 1402 током првих пет година, односно 310 после пет година од операције. Медијана периода праћења ових пацијената је

била 49,5 месеци. У групи код којих се јавила појава рецидива у првих пет година пацијенти су најчешће били са *T3* стадијумом, док у групи код које се јавио рецидив после пет година најчешће су били пацијенти са *T3* и *T1b*. У овој студији је показано да је најзначајнији фактор дугорочне прогнозе болести, било удружено било изоловано, појава рецидива.

Наведене чињенице говоре у прилог објашњењу агресивности карцинома бубрега и потреби постављања дијагнозе у што ранијем стадијуму развоја тумора, док се код одмаклих стадијума болести рецидив готово увек јавља након хируршке ресекције тумора. Код пацијената са рецидивом карцинома бубрега повећавају се трошкови лечења услед чешћих амбулантних контрола и болничког лечења, чешћих рендгенолошких и ултразвучних дијагностичких процедура, имунохистохемијских, хистолошких и биохемијских анализа, понављања зрачних и цитостатских терапијских протокола (80). Повећавају се такође и индиректни трошкови лечења, поред наведених директних медицинских трошкова, услед одсуствовања са посла, смањене продуктивности, трошкова путовања до здравствених установа, итд.

На основу свега наведеног постављени су следећи циљеви и хипотезе:

2. Циљеви и хипотезе

2.1. Циљеви студије:

1. Анализирати пацијенте према полу, старости, величини и положају тумора хистолошком подтипу тумора, патолошком стадијуму, нуклераном градусу, години операције
2. Поредити дужине преживљавања пацијената са карцином бубрежних ћелија без појаве и/или прогресије основног обољења, након елективне ПН или РН у стадијуму *T1bN0M0*
3. Поредити укупно преживљавање пацијената са карцином бубрежних ћелија након елективне ПН или РН у стадијуму *T1bN0M0*
4. Поредити компликације елективне ПН и РН код пацијената са карцином бубрежних ћелија у стадијуму *T1bN0M0*
5. Упоредити стање бубрежне функције пре и после операције у обе групе болесника и корелирати налазе

2.2. Хипотезе студије:

1. Не постоји статистички значајна разлика у погледу контроле тумора (*cancer specific survival*) између група болесника лечених ПН и РН у стадијуму *T1bN0M0*
2. Укупно преживљавање је боље код болесника лечених ПН
3. Стопа компликација је већа у групи болесника лечених са ПН али оне нису значајне
4. Бубрежна функција је боља код пацијената оперисаних поштедном операцијом (ПН)

3. Пацијенти и методе

Истраживања је спроведено у сагласју са одобрењем Етичког одбора Војномедицинске академије (ВМА) у Београду, као и Начелника Клинике за урологију на којој је и спроведено истраживање.

3.1. Врста студије

Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија типа серије случајева и спроведена је на пацијентима оперативно леченим у Клиници за урологију ВМА, код којих је због дијагностикованог карцинома бубрега учињена парцијална или радикална нефректомија и патохистолошки доказано постојање КБЋ. Подаци су се делом прикупљали ретроспективно а делом проспективно.

3.2. Популација која је анализирана

Комплетно испитивање је спроведено у Клиници за урологију на пацијентима са патохистолошки потврђеним карциномом бубрега. Они су након преоперативне дијагностике и припреме најпре планирани за хируршко лечење, а затим оперисани парцијалном или радикалном нефректомијом.

Сви пацијенти су затим подељени у две групе у односу на тип хирушке ресекције:

- група са радикалном нефректомијом и
- група са парцијалном нефректомијом.

3.3.Узорковање

Пацијенти су регрутовани по типу „згодног узорка“, односно сви који су испунили критеријуме укључења и искључења. Две анализиране серије пацијената чинили су пацијенти старости од 18 до 80 година код којих је због туморске промене учињена парцијална или радикална нефректомија и патохистолошки доказано постојање карцинома бубрега. Регистроване су све варијабле значајне за болест. Период праћења болесника је био од 2006. до 2018. године, а просечан период праћења болесника је био не мањи од 5 година, у зависности од преживљавања болесника након нефректомисања, односно ако није дошло до леталног исхода пацијенти су се пратити најмање 5 година.

У студији су учествовали пацијенти који су испуњавали критеријуме за укључивање:

- (1) пацијенти са туморима бубрега величине од 4 до 7 cm
- (2) патохистолошки постављена дијагноза карцинома бубрега
- (3) пацијенти без метастаза
- (4) вредности серумског креатинина у референтним границама и
- (5) потписан формулар информисаног пристанка.

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања били су:

- (1) пацијенти са другим малигнитетима
- (2) пацијенти који немају функционални други бубрег или имају обољења која сада или у будућности могу компромитовати бубрежну функцију
- (3) пацијенти са билатералним туморима
- (4) пацијенти са више тумора на једном бубрегу и
- (5) повреда протокола студије.

3.4. Варијабле које су мерене у студији

Независне варијабле:

- Основне карактеристике пацијената и клинички параметри на пријему: пол, животна доб и придружене болести- коморбидитет.
- Основни хематолошки и биохемијски профил: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумини и калијум
- Величина, врста тумора и одсуство/присуство локалних и удаљених метастатских промена утврђених мултислајним скенерским прегледом грудног коша, абдомена и мале карлице
- Патолошки стадијум, нуклерани градус, васкуларна и лимфатичка инвазија
- Тип и година операције.

Зависне варијабле:

- Клиренс креатинина одређен применом *CKD-EPI* формуле
- Компликације
- Појава локалног рецидива или метастаза
- Укупно преживљавање
- Преживљавање везано за тумор

Хематолошке и биохемијске анализе крви преоперативно су рађене у Институту за биохемију ВМА. Контролне хематолошке и биохемиске анализе рађене су у Институту за биохемију ВМА као и лабораторијама из којих болесници доносе налазе на редовним контролама. Сви болесници су били оперисани у Клиници за урологију ВМА, а хистопатолошка анализа узорака туморског ткива рађена је у Институту за патологију ВМА.

Преоперативна величина тумора, присуство или одсуство метастаза, морфолошко стање другог контралатералног бубрега, одређивано је у свим случајевима уз помоћ мултислајсног скенера. Скенери су рађени у Институту за радиологију ВМА, а део и у другим установама. У случају нејасног налаза скенера из друге установе исти је понављан у Институту за радиологију ВМА. Под нормалним контралатералним бубрегом се подразумевало да је серумски креатинин и налаз скенера у референтним границама.

Након операције туморско ткиво је анализирано патохистолошки и одређиван је градус тумора (*G1*- добро диференцирани тумор; *G2*- умерено диференцирани тумор; *G3*- слабо диференцирани тумор; *G4*- недиференцирани тумор), васкуларна и лимфатична инвазија, патохистолошки подтип тумора и патохистолошки *TNM* стадијум болести.

Прва постоперативна контрола је рађена месец дана од операције, а остале на сваких 6 месеци и подразумевале су физикални преглед, лабораториске анализе, ултразвучне прегледе трбуха и мале карлице, рендгенске снимке срца и плућа, а једном годишње и компјутеризовану томографију. Постоперативно присуство метастаза и локалног рецидива одређивало се уз помоћ ултразвука, радиографије срца и плућа и скенера. Ови прегледи су рађени од стране специјалисте радиологије.

Компликације су верификоване интраоперативно, као и у раном постоперативном периоду док је болесник био у Клиници. Након тога при првој контроли након месец дана од операције, а потом на редовним контролама сваких пола године. За класификацију компликација користио се *Clavien-Dindo* систем:

- Компликације првог степена подразумевају свако одступање од нормалног постоперативног тока без потребе за лекове или било какву интервенцију. Овде спадају и инфекције ране које се решавају у болесничком кревету као и употреба антиеметика, антипиретика, аналгетика, диуретика, електролита.

- Компликације другог степена подразумевају трансфузије крвљу и тоталну парентералну исхрану као и лекове који нису обухваћени у првој групи. Ове две групе представљају минорне или мале компликације.

- Велике компликације су компликације трећег степена које захтевају хируршку, ендоскопску или радиолошку интервенцију,

- Компликације четвртог степена које укључују по живот опасне компликације и

- Компликације петог степена које подразумевају смртни исход.

Клиренс креатинина је одређиван применом *CKD-EPI* формуле ($GFR = 141 \times \min(Scr / \kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr / \kappa, 1) - 1.209 \times 0.993 \text{ ж. доб} \times 1.018$ [ако је особа женског пола]) и изражен у ml/min/1,73 m².

Ради што бољег упоређивања бубрежних функција, групе радикално и парцијално нефректомисаних болесника су подељене у три подгрупе у зависности од вредности гломеруларне филтрације, од 30-60 ml/min/1,73 m², 60-90 ml/min/1,73 m² (групе болесника са смањеном бубрежном функцијом) и изнад 90 ml/min/1,73 m² (група болесника са нормалном бубрежном функцијом).

Коморбидитет болесника је дефинисан уз помоћ *Charlson Comorbidity Index (CCI)*. Овај индекс у зависности од година старости, присуства или одсуства дијабетеса, обољења јетре, сиде, одсуства или присуства локализованог или метастатског солидног тумора, леукемије, малигног лимфома, присуства или одсуства бубрезне инсуфицијенције, срчаног инфаркта, možданог удара или транзиторног исхемичког атака, периферних васкуларних обољења, пептичког улкуса, деменције, присуство или одсуство хемиплегије, болести везивног ткива, хроничне обструктивне болести плућа, конгестивне срчане инсуфицијенције, процењује озбиљност коморбидитета болесника и предвиђа вероватноћу десетогодишњег преживљавања оваквих пацијената (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci#next-steps>).

3.5.Терапијски протокол у нашој Клиници

Пацијенти са КБЋ су лечени у нашој Клиници на основу претходне *TNM* класификације, односно туморског стејџинга. Ово груписање пацијената подразумева да се идентификују подтипови пацијената са сличном прогнозом и сличним захтевима за терапију: *T1N0M0*- стадијум I; *T2N0M0*- стадијум II; *T1-2* са *N1* и *M0* или *T3* са *N0-1* и *M0*-стадијум III. Стадијум IV су пацијенти *T4* са *N2* или *M0* или било који *T* и *N* са *M1*.

На основу овог градирања сви пацијенти који су имали *T1bN0M0* су оперисани ПН кад год је то било могуће, док код оних код којих није било могуће рађена је РН. Након тога пацијенти се прате према препорукама европских и светских удружења уролога.

3.6.Статистичка обрада података

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80% (0,80), вероватноћа α грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група), да би се пронашла значајна разлика у вредности *eGFR* 180 дана након операције између радикално и парцијално нефректомисаних пацијената (*eGFR* код пацијената са радикалном нефректомијом $53,6 \pm 16,7$ mL/min/1.73 m²; *eGFR* код пацијената са парцијалном нефректомијом $74,8 \pm 20,3$ mL/min/1.73 m²) израчуната је потребна величина узорка *t* тестом за независне узорке, користећи *G*Power* 3.1, од 14 пацијената по групи (величина ефекта 1,14056). Међутим, планира се да се укључи укупно по 40 пацијената у свакој од две групе пацијената.

Свеобухватна статистичка обрада података је одрађена у статистичком сефтверу *PASW Statistics*, верзија 18. Све дескриптивне варијабле су представљене фреквенцијом појединих категорија, а χ^2 тестом је употребљен за испитивање статистичке значајности

између појединих категорије. Континуалне варијабле су представљене средњом вредношћу \pm стандардне девијације (уколико су подаци имали нормалну расподелу) односно медијаном и интерквartilним распоном - 25-75 перцентил (уколико подаци нису имали нормалну расподелу). За испитивање постојања разлика у континуалним варијаблама коришћен је *Student*-ов *t* тест за независне узорке, а *Mann Whitney U* или *Wilcoxon*-ов тест за зависне узроке у зависности од нормалности расподеле која је испитивана употребом *Kolmogorov-Smirnov* теста. Корелација између појединих варијабли је тестирана *Pearson*-овом или *Spearman*-овом корелацијом, а степен корелације је процењиван у складу са *Cohen*-овим критеријумима: $r > 0,5$ веома јака корелација; $r 0,3-0,49$ средње јака корелација; $r < 0,29$ слаба корелација. За све анализе статистичка значајност је процењена за $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

Графичка анализа укупног преживљавања и времена до појаве рецидива болести рађена је уз помоћ *Kaplan-Meier* криве, док је статистичка значајност разлике процењена уз помоћ *Log-Rank (Mantel-Cox)* теста.

Код недостајућих података (*missing data*) ова поља су остављена непопуњена у бази, тако да они нису ушли у анализу. Због тога ако се ради о атрибутивним варијаблама, код недостајућих података процентуална затупљеност је рачуната у односу на број пацијената који је имао попуњене податке. А ако се радило о нумеричким подацима, ови пацијенти нису ушли у дескриптивну статистичку анализу.

4. Резултати

У студији је укупно анализирано 154 пацијената, 97 са радикалном нефректомијом и 57 (37,0% од укупног броја пацијената) са парцијалном нефректомијом.

4.1. Демографске карактеристике пацијената са КБЋ

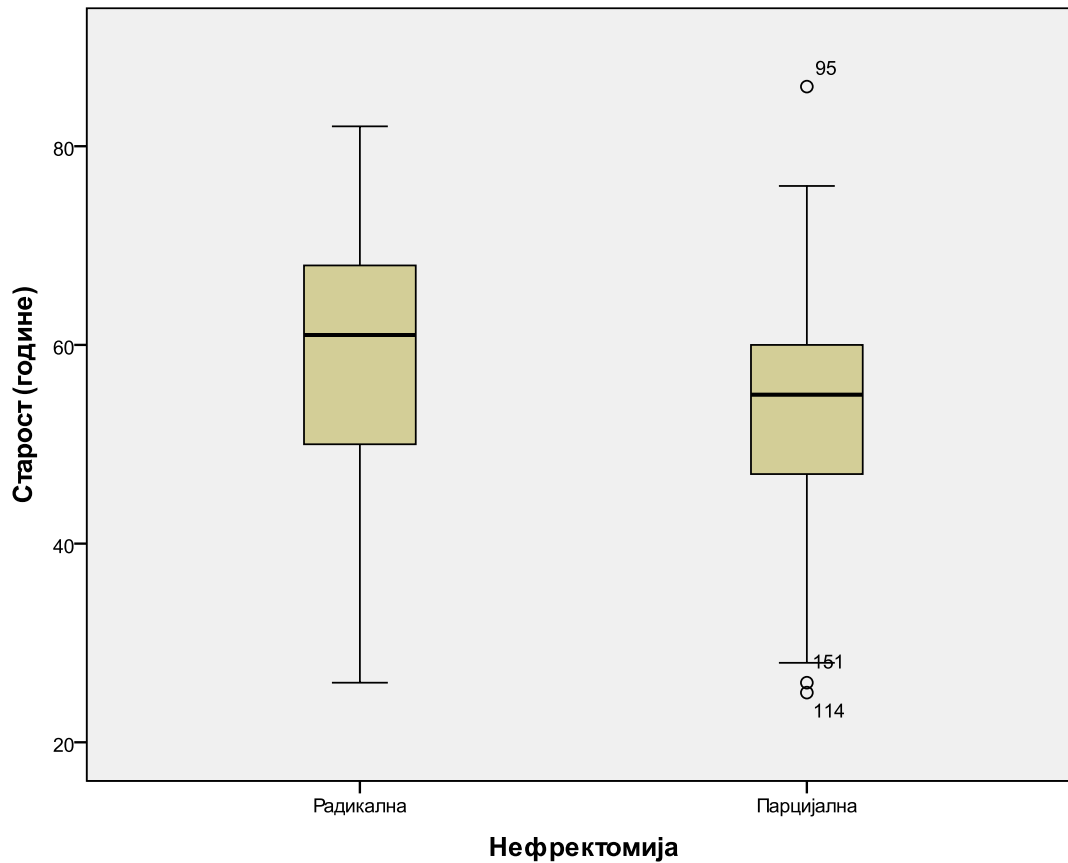
Мушки пол је био заступљенији у обе групе пацијената, али је та учесталост била статистички значајно већа у групи пацијената са ПН у односу на РН (87,7% у односу на 67,0%) (Табела 5).

Табела 5. Дистрибуција пацијената према полу

	Пол; број (%)		р вредност*
	Мушки	Женски	
Нефректомија:			
Радикална	65 (67,0)	32 (33,0)	р = 0,008
Парцијална	50 (87,7)	7 (12,3)	

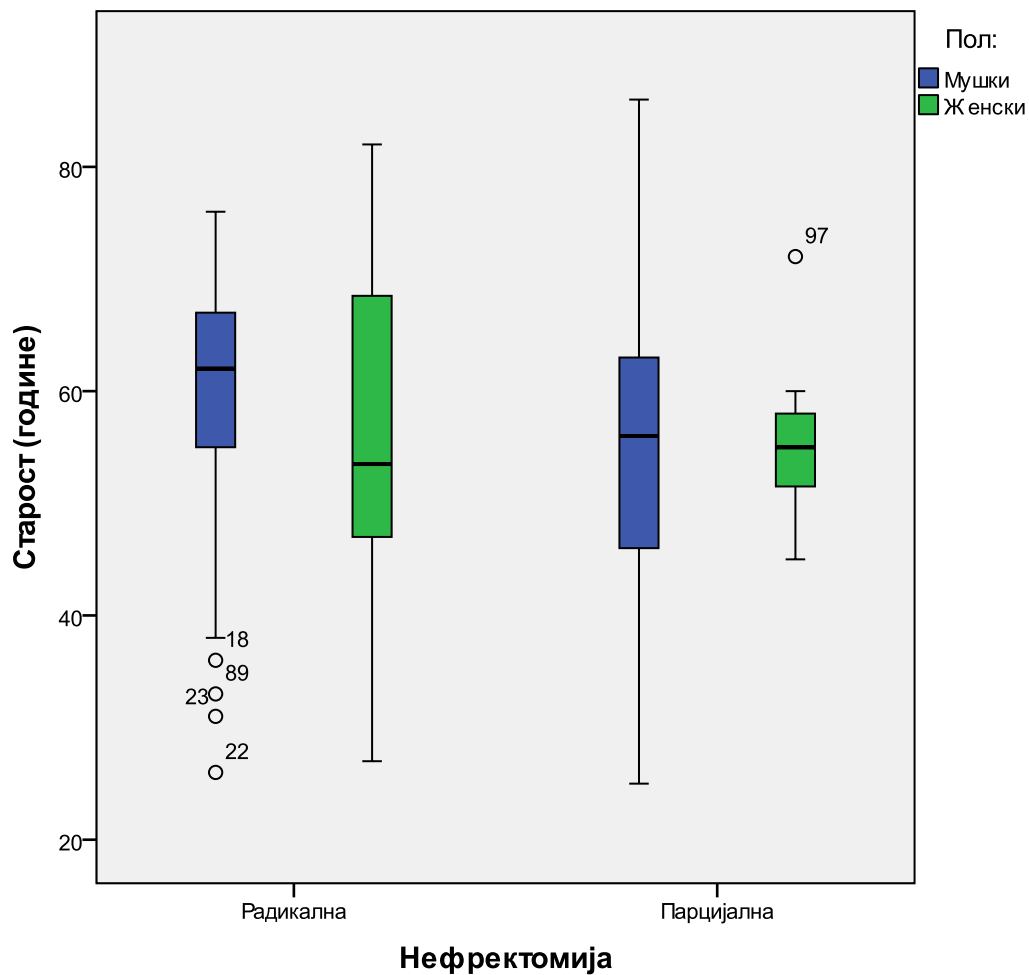
*- Chi-square test

Графикон 1. Старост пацијената у тренутку постављања дијагнозе КБГ



Ако се упореди старост пацијената у тренутку постављања дијагнозе болести између анализираних група, видимо да је медијана у групи са РН статистички значајно већа (61,00 година) у односу на групу са ПН где је медијана била 55,00 година (Mann-Whitney U test; $p = 0,027$) (Графикон 1). Интерквартилни распон је код РН био од 49,50 до 68,0 година, односно код ПН од 46,50 до 61,50 година.

Графикон 2. Старост пацијената у односу на пол



Табела 6. Старост пацијената у односу на пол

Нефректомија:	Старост (године); медијана (IQR)		p вредност*
	Мушки	Женски	
Радикална	62,00 (54,00-67,50)	53,50 (47,00-68,75)	p = 0,219
Парцијална	56,00 (45,50-63,00)	55,00 (48,00-60,00)	p = 0,877
p вредност*	p = 0,010	p = 0,929	

IQR- интерквartilни распон; *- Mann-Whitney U test

У односу на пол нађена је статистички значајно већа старост мушкараца са РН у односу на оне са ПН (p = 0,010), док таква разлика није нађена код женског пола иако су

жене и овде биле старије у групи са РН (Табела 6). У обе групе пацијената није нађена значајна разлика између мушкараца и жена, али су мушкарци у обе групе били старији од жена, 8,5 година код РН и једну годину код ПН.

4.2. Основне клиничке карактеристике пацијената са КБЋ

У односу на страну тела са које је дијагностикован КБЋ није нађена статистички значајна разлика (Табела 7). У обе групе нешто чешће су нађени тумори са леве стране.

Радикална нефректомија је најчешће рађена код локализације КБЋ у горњем полу (37,1% пацијената којима је рађена РН), а нешто ређе код локализације у интерполарној регији (35,1%) (Табела 8). Код парцијално нефрекомисаних пацијената најчешће је тумор био локализован у пределу доњег пола бубрега (43,8% од свих са ПН). Међутим, статистички значајна разлика у дистрибуцији пацијената у односу на бубрежну локализацију тумора није показана између ПН и РН пацијената.

Табела 7. Дистрибуција пацијената у односу на страну тела захваћеног бубрега

	Страна тела; број (%)		р вредност*
	Десна	Лева	
Нефректомија:			
Радикална	46 (47,4)	51 (52,6)	р = 0,794
Парцијална	25 (43,9)	32 (56,1)	

*- Chi-square test

Табела 8. Дистрибуција пацијената у односу на локализацију тумора у бубрегу

	Нефректомија; број (%)		р вредност*
	Радикална	Парцијална	
Горњи пол	36 (37,1)	16 (28,1)	р = 0,104
Доњи пол	27 (27,8)	25 (43,8)	
Интерполарна регија	34 (35,1)	16 (28,1)	

*- Chi-square test

У обе групе нефректомисаних пацијената најчешће (у више од 74% пацијената) није било присутних симптома болести (Табела 9). Најчешћи симптом у обе групе је био бол, а нешто ређе хематурија, али статистички значајна разлика између група није нађена ($p = 0,323$). Од осталих симптома нађена је хиперкалијемија, анемија и малаксалост пацијената у тренутку постављања дијагнозе.

Табела 9. Дистрибуција пацијената у односу на симптоматологију

Симптоми:	Нефректомија; број (%)		р вредност*
	Радикална	Парцијална	
Без симптома	72 (74,2)	47 (82,5)	р = 0,323
Болови	15 (15,5)	8 (14,0)	
Хематурија	8 (8,2)	1 (1,8)	
Хиперкалијемија	-	1 (1,8)	
Малаксалост	1 (1,0)	-	
Анемија	1 (1,0)	-	

*- Chi-square test

Табела 10. Промер извађене туморске масе

Нефректомија:	Промер (mm); медијана (IQR)	p вредност*
Радикална	53,00 (45,00-60,00)	p < 0,001
Парцијална	43,00 (40,00-50,00)	

IQR- интерквартилни распон; *- Mann-Whitney U test

Највећи пречник туморске масе оперисане ПН или РН приказан је у табели 10. Између ове две групе пацијената нађена је статистички значајна разлика ($p < 0,001$). Код РН медијана највећег попречног промера тумора била је 53,00 mm, док је код ПН овај пречник био мањи за 10 mm, односно медијана је била 43,00 mm.

У тренутку операције сви пацијенти су били у клиничком T1bN0M0 стадијуму болести (I стадијум).

4.3.Патохистолошке карактеристике хируршки одстрањеног туморског ткива

Након екстрипације туморског ткива, урађена је патохистолошка анализа. На основу тога одређена је диферентованост туморског ткива или градус. Између ПН и РН пацијената није нађена статистички значајна разлика у градусу ($p = 0,670$), али је најчешћи градус хируршки извађене туморске масе у обе групе био градус 2 и 3 (у преко 95% случајева), односно радило се о умерено и слабо диферентованим туморима (Табела 11). Добро диферентовани тумори и недиферентовани нађени су само код укупно пет пацијената у обе групе.

Лимфна инвазија туморског ткива нађена је статистички значајно чешће код пацијената који су радикално нефректомисани (Табела 12), у преко 70% случајева. Док је код ПН лимфна инвазија била присутна код 50,0% случајева.

Табела 11. Патохистолошки градус тумора

Градус (G)	Нефректомија; број (%)		p вредност*
	Радикална	Парцијална	
G1	2 (2,1)	1 (1,8)	p = 0,670
G2	56 (58,9)	37 (64,9)	
G3	35 (36,8)	19 (33,3)	
G4	2 (2,1)	-	

*- Chi-square test

Табела 12. Лимфна инвазија туморског ткива

Лимфна инвазија	Нефректомија; број (%)		p вредност*
	Радикална	Парцијална	
Не	23 (29,9)	26 (50,0)	p = 0,034
Да	54 (70,1)	26 (50,0)	

*- Chi-square test

Табела 13. Васкуларна инвазија туморског ткива

Васкуларна инвазија	Нефректомија; број (%)		p вредност*
	Радикална	Парцијална	
Не	19 (25,0)	30 (58,8)	p < 0,001
Да	57 (75,0)	21 (41,2)	

*- Chi-square test

Васкуларна инвазија је била статистички значајно чешћа код РН (75,0% од свих са РН), док је код ПН била присутна у 41,2% пацијената (Табела 13).

У односу на патохистолошки подтип тумора није нађена значајна разлика између пацијената са РН и ПН (Табела 14). У обе групе најчешће се радило о светлоћелијском КБЋ (у преко 82% случајева).

Међутим, у односу на патохистолошки Т стадијум, односно величину туморског ткива, нађена је статистички значајна разлика између РН и ПН ($p < 0,001$) (Табела 15). Код РН најчешће се радило о Т1b и Т3а стадијуму, док се код ПН најчешће радило о Т1а и Т1b стадијуму.

Табела 14. Патохистолошки подтип тумора

	Нефректомија; број (%)		p вредност*
	Радикална	Парцијална	
Светлоћелијски	70 (87,5)	43 (82,7)	p = 0,196
Тубулопапиларни	3 (3,8)	6 (11,5)	
Хромофобни	7 (8,8)	3 (5,8)	

*- Chi-square test

Пошто знамо да је код свих пацијената пре операције постављена клинички дијагноза стадијума Т1b, то значи да је код РН пацијената само у 44,8% случајева потврђен овај стадијум болести, док је код ПН овај удео био већи (57,9%). Код остатка пацијената са РН или се радило о нижем или чешће вишем стадијуму болести, док се код ПН најчешће радило о нижем а само код пет пацијената о вишем стадијуму болести.

Табела 15. Патохистолошки стадијум болести

Т стадијум	Нефректомија; број (%)		р вредност*
	Радикална	Парцијална	
T1a	11 (11,5)	19 (33,3)	p < 0,001
T1b	43 (44,8)	33 (57,9)	
T2	2 (2,1)	2 (3,5)	
T3a	38 (39,6)	3 (5,3)	
T3b	2 (2,1)	-	

*- Chi-square test

4.4.Оперативне карактеристике пацијената

Надбубрег са исте стране ресекције тумора најчешће није уклањан код ПН, док је код РН уклањан у скоро 60% пацијената (Табела 16). Када је уклоњен, у скоро свим случајевима је био присутан негативан налаз, осим код два пацијента код којих је рађена РН.

Што се тиче ресекционог руба код парцијално нефректомисаних пацијената, већина је имала негативан налаз, односно само је код једног пацијента нађен позитиван руб ресекције.

Код ПН хирушки захват траје статистички значајно дуже (Табела 13), око 12,5 минута у односу на РН, али оба типа хирушких захвата трају око 90 минута (медијана је 90,00 и 100,00 минута).

Табела 16. Хирушка ресекција надбубрега

	Нефректомија; број (%)		р вредност*
	Радикална	Парцијална	
Ресекција надбубрега			
Не	39 (40,2)	47 (82,5)	p < 0,001
Да- негативан налаз	56 (57,7)	10 (17,5)	
Да- позитиван налаз	2 (2,1)	-	

*- Chi-square test

Табела 17. Трајање операције

Нефректомија:	Трајање операције (минути); медијана (IQR)	р вредност*
Радикална	90,00 (66,25-100,00)	p < 0,001
Парцијална	100,00 (81,00-120,00)	

IQR- интерквартилни распон; *- Mann-Whitney U test

Надокнаду крви након операције захтевало је 10 пацијената са РН, односно 12 пацијената са ПН (Chi-square test; p = 0,109) услед појачаног губитка крви (Табела 18).

Табела 18. Надокнада крви током и након операције

	Нефректомија; број (%)		р вредност*
	Радикална	Парцијална	
Надокнада крви			
Не	87 (89,7)	45 (78,9)	p = 0,109
Да	10 (10,3)	12 (21,1)	

*- Chi-square test

Табела 19. Трајање хоспитализације

Нефректомија:	Трајање хоспитализације (дани); медијана (IQR)	р вредност*
Радикална	7,00 (7,00-8,00)	р = 0,193
Парцијална	7,00 (7,00-8,00)	

IQR- интерквартилни распон; *- Mann-Whitney U test

Између РН и ПН није нађена значајна разлика у трајању хоспитализације (Табела 19). Медијана код оба типа операције је била недељу дана.

Код ПН волумен дренаже до скидања дрена био је статистички значајно већи у односу на РН (Табела 20). Ова дренажа је код ПН била просечно (медијана) 326,00 ml, док је код РН била дупло мања 145,50 ml.

Табела 20. Волумен дренаже до скидања дрена након операције

Нефректомија:	Волумен дренаже (ml); медијана (IQR)	р вредност*
Радикална	145,50 (70,00-340,00)	р = 0,001
Парцијална	326,00 (140,00-590,00)	

IQR- интерквартилни распон; *- Mann-Whitney U test

У табели 21 приказан је индекс за коморбидитет (*Carlson comorbidity index*) на основу кога се ради процена десетогодишњег преживљавања ових пацијената након операције. Између две групе пацијената није нађена значајна разлика. Медијана код обе групе је била 2,00, што би одговарало процењеном десетогодишњем преживљавању пацијената у обе групе од 90% (медијана) (Табела 22).

Табела 21. *Carlson comorbidity index*

Нефректомија:	<i>Carlson comorbidity index</i> ; медијана (IQR)	p вредност*
Радикална	2,00 (1,00-4,00)	p = 0,455
Парцијална	2,00 (0,00-4,00)	

IQR- интерквартилни распон; *- Mann-Whitney U test

Табела 22. Десетогодишње преживљавање на основу *Carlson comorbidity index*

Нефректомија:	Преживљавање (%); медијана (IQR)	p вредност*
Радикална	90,00 (53,00-96,00)	p = 0,452
Парцијална	90,00 (53,00-98,00)	

IQR- интерквартилни распон; *- Mann-Whitney U test

У табели 23 приказана је дистрибуција компликација током операције и првих шест месеци након тога уз помоћ *Clavien-Dindo* система. Између две групе пацијената није нађена статистички значајна разлика. И код радикалне нефректомије и код парцијалне нефректомије пацијенти су најчешће били без компликација (77,9% vs. 65,5%). Међутим, код парцијалне нефректомије 34,5% пацијената је имало неку од компликација, док је код радикалне нефректомије компликације имало 22,1%.

Најчешће се од компликација јавила фебрилност у обе групе пацијената (Табела 24). Остале компликације су се јавиле само код неколико пацијената.

Табела 23. Дистрибуција компликација током операције и раног постоперативног периода на основу *Clavien-Dindo* скорa

<i>Clavien-Dindo</i> скор	Нефректомија; број (%)		p вредност*
	Радикална	Парцијална	
Нема компликације	74 (77,9)	36 (65,5)	p = 0,224
Први степен	12 (12,6)	12 (21,8)	
Други степен	9 (9,5)	6 (10,9)	
Трећи степен	-	1 (1,8)	
Четврти степен	-	-	
Пети степен	-	-	

*- Chi-square test

Табела 24. Дистрибуција компликација током операције и раног постоперативног периода

Компликације	Нефректомија; број (%)		p вредност*
	Радикална	Парцијална	
Фебрилност	14	12	p = 0,225
Инфекција ране	-	1	
Фрактура ребара	-	1	
Отворена плеура	-	3	
Отворен перитонеум	-	1	
Ресекција ребара	-	1	
Пролив	3	1	
Повреда слезине са спленектомијом	1	-	
Десерозација дуоденума	1	-	

*- Chi-square test

У табели 25 дат је списак свих коморбидитета код пацијената са парцијалном и радикалном нефректомијом. Најчешће је у обе групе била присутна артеријска хипертензија (42 пацијента са РН и 26 са ПН).

Табела 25. Дистрибуција коморбидитета (1. део)

Коморбидитет	Нефректомија; број (%)	
	Радикална	Парцијална
Артеријска хипертензија	42	26
Емфизем	1	-
Тромбофилија	-	1
Хронична бубрежна инсуфицијенција	-	4
Плућна тромбоемболија ПТЕ филтер	1	-
Кардиомиопатија	4	1
Аритмије	3	1
Дијабетес мелитус тип 1	4	1
Дијабетес мелитус тип 2	5	4
Бубрежна калкулоза	2	2
Инсуфицијенција митралне валвуле	3	3
Церебро-васкуларни инсулт	2	1
Ретроперитонеална лимфаденектомија	-	2
Плућна фиброза	-	1
Гастроезофагеална рефлуксна болест	-	1
Реуматоидни артритис	-	1

Табела 25. Дистрибуција коморбидитета (2. део)

Коморбидитет	Нефректомија; број (%)	
	Радикална	Парцијална
Аортокоронарни <i>by pass</i>	2	1
Гихт	1	1
Параноја	-	1
Цисте бубрега	3	4
Ангина пекторис	3	-
Хашимото тиреоидитис	1	-
Акутни инфаркт миокарда	2	1
Хипертиреоза	1	-
Хронична обструктивна болест плућа	-	2
Хипотиреоза	2	-
Анеуризма абдоминалне аорте	2	-
Коронарна обструктивна болест	1	-
Леукоцитозис	1	-
Паркинсонова болест	1	-
Ампутацио крурис	1	-

4.5. Функција бубрега пре и после операције

Ниво креатинина у крви је након операције на крају периода праћења био значајно виши и код ПН и код РН пацијената (Табела 26). Насупрот томе, клиренс креатинина је био значајно мањи након операције у односу на вредности пре операције. Између ПН и РН пацијената једино је нађена значајна разлика у вредностима клиренса креатинина након операције, при чему је клиренс био статистички значајно већи код ПН.

Ако смањење клиренса креатинина изразимо као проценат од базалне вредности (клиренса креатинина пре операције) онда се види да је код наших пацијената након 5 година од операције дошло до значајно мањег смањења клиренса креатинина у групи са ПН у односу на групу са РН (13,51% код ПН, док је код РН било 27,89%) (Графикон 3).

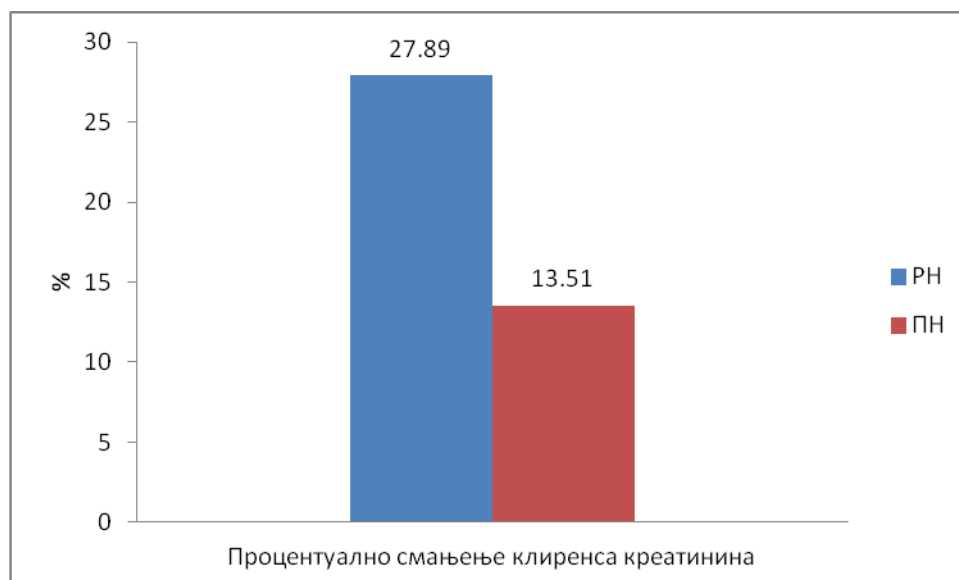
Када се процена бубрежне функције изрази преко подгрупа гломеруларне филтрације (Табела 27), пре саме операције није било значајне разлике у дистрибуцији пацијената, па је у обе групе, код РН и ПН, највише пацијената имало вредност 60-90 ml/min/1,73 m². С друге стране, након саме хируршке ресекције, на крају периода праћења код РН највише је пацијената било у групи са гломеруларном филтрацијом између 30 и 90 ml/min/1,73 m² (30-60 ml/min/1,73 m² је имало 46,8% пацијената са РН, а 60-90 ml/min/1,73 m² је имало 49,4% пацијената са РН), док је код ПН и даље било највише пацијената са 60-90 ml/min/1,73 m² (52,1% од свих пацијената са ПН), што значи да се код РН повећава број пацијената са слабијом бубрежном функцијом.

Табела 26. Функција бубрега пре операције и на крају периода праћења

Креатинин (mmol/l):	Пре операције	Након операције	р вредност**
Нефректомија:	Медијана (IQR)		
Радикална	92,00 (76,00-112,00)	101,00 (90,00-118,00)	p < 0,001
Парцијална	95,00 (83,00-110,00)	102,50 (89,25-115,00)	p < 0,001
р вредност*	p = 0,319	p = 0,476	
Клиренс креатинина (ml/min/1,73m ²):	Пре операције	Након операције	р вредност**
Нефректомија:	Медијана (IQR)		
Радикална	71,90 (57,90-88,90)	60,80 (53,30-70,85)	p < 0,001
Парцијална	77,60 (65,10-94,90)	69,15 (57,70-86,63)	p < 0,001
р вредност*	p = 0,080	p = 0,008	

IQR- интерквартилни распон; *- Mann-Whitney U test; **- Wilcoxon Signed Ranks Test

Графикон 3. Процентуално смањење клиренса креатинина пет година након операције у односу на вредности пре операције



Табела 27. Дистрибуција пацијената у односу на функцију бубрега пре операције и на крају периода праћења

Гломеруларна филтрација пре операције:	Нефректомија:		p вредност*
	Радикална	Парцијална	
30-60 ml/min/1,73 m ²	27 (30,0%)	9 (17,6%)	p = 0,175
60-90 ml/min/1,73 m ²	43 (47,8%)	25 (49,0%)	
>90 ml/min/1,73 m ²	20 (22,2%)	17 (33,3%)	
Гломеруларна филтрација на крају периода праћења:	Нефректомија:		p вредност*
	Радикална	Парцијална	
30-60 ml/min/1,73 m ²	36 (46,8%)	14 (29,2%)	p = 0,010
60-90 ml/min/1,73 m ²	38 (49,4%)	25 (52,1%)	
>90 ml/min/1,73 m ²	3 (3,9%)	9 (18,8%)	

*-Chi-square test

4.6.Анализа укупног преживљавања, преживљавања везаног за тумор и времена до појаве рецидива болести

Анализа укупног преживљавања (*overall survival*) пацијената са КБТ урађена је на 150 пацијената, а четири пацијената су искључена из анализе због недостајућих података, односно ови пацијенти су након операције изгубљени за праћење јер се контролишу у другим Центрима (Табела 28). Укупан период праћења је био код РН 2343 дана (опсега од 365 до 4297 дана), док је код ПН био 2175 дана (опсега од 868 до 4045 дана). Од укупног броја пацијената са РН 15,8% је умрло током периода праћења након хирушке ресекције тумора. За разлику од њих, код пацијената са ПН смртни исход је забележен само код 3,6% пацијената, а ова разлика је статистички значајна (Chi-square test; p = 0,046). Укупно

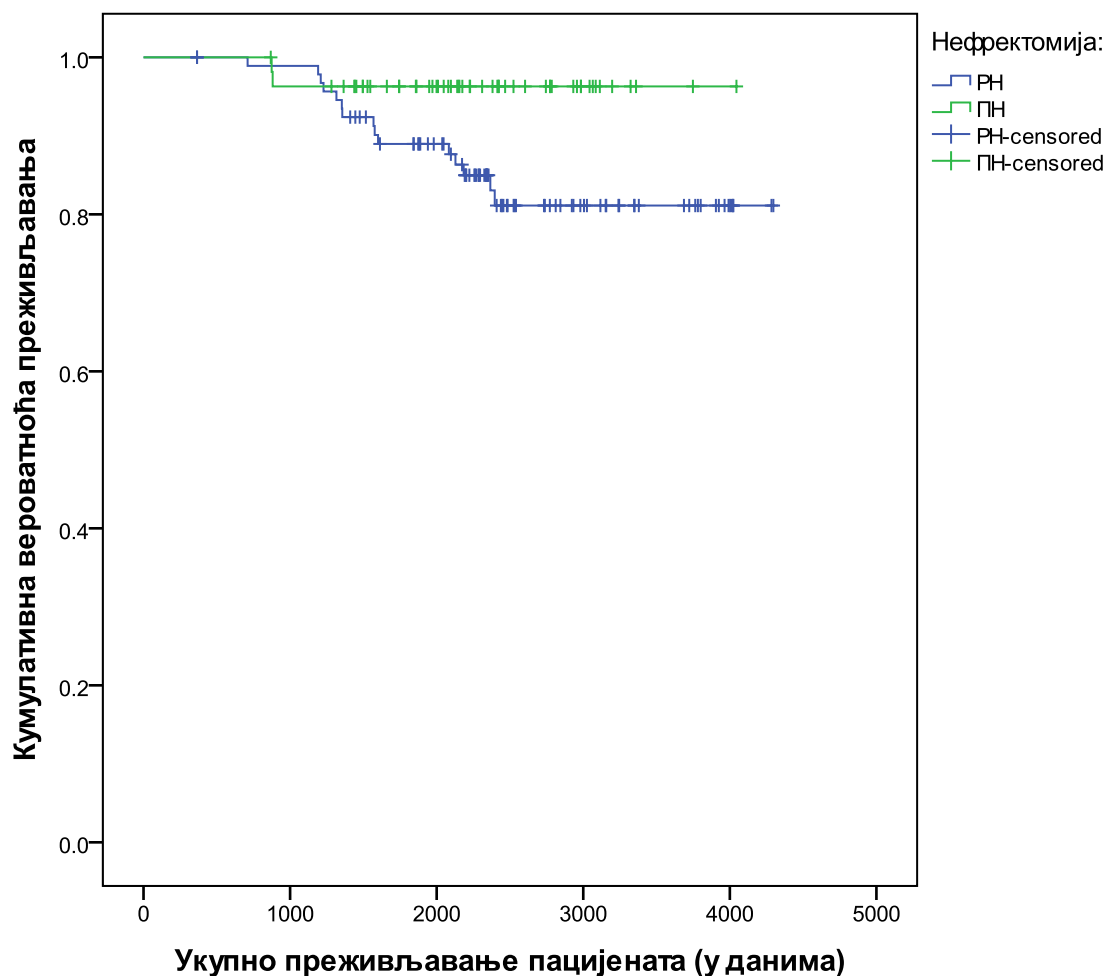
преживљавање пацијената са нефректомијом је статистички значајно дуже у групи са ПН у односу на оне са РН (*Log Rank (Mantel-Cox) test*; $p = 0,042$). Просечно су пацијенти са ПН живели дуже око 120 дана у односу на оне са РН, односно просечно укупно преживљавање свих пацијената је било нешто дуже од 10 година након ресекције (Графикон 4) (ПН пацијенти су просечно живели након хируршке интервенције око 3927 дана, док су пацијенти са РН живели око 3807 дана).

Табела 28. Анализа укупног преживљавања

Нефректомија:	Укупно	Умрли	<i>Censored</i> ; број (%)	Укупно преживљавање (дани)*
Радикална	95	15	80 (84,2)	3807,76 (3581,20-4034,32)
Парцијална	55	2	53 (96,4)	3927,68 (3768,13-4087,24)

*средња вредност (95% интервал поверења: доња и горња граница)

Графикон 4. Анализа укупног преживљавања у односу на тип ресекције; *Log Rank (Mantel-Cox) test*; $p = 0,042$



Анализа времена до појаве рецидива (*Clinical progression-free survival*- време до појаве клиничког неуспеха у смислу локалног или удаљеног рецидива болести) пацијената са КБЂ показала је ниску стопу појаве повратка болести (Табела 30). Од укупног броја пацијената са РН само је код шесторо дошло до поновног повратка болести, док је у групи са ПН само код двоје забележен рецидив болести. Просечно време до појаве рецидива болести је било 1470 дана код РН и 1142 дана код ПН, али разлика није била статистички значајна (*Log Rank (Mantel-Cox) test*; $p = 0,436$) (Графикон 6).

Ако се погледа узрок смртног исхода, код пет пацијента је појава рецидива болести била повезана са смртним исходом, односно услед појаве метастаза основне болести због

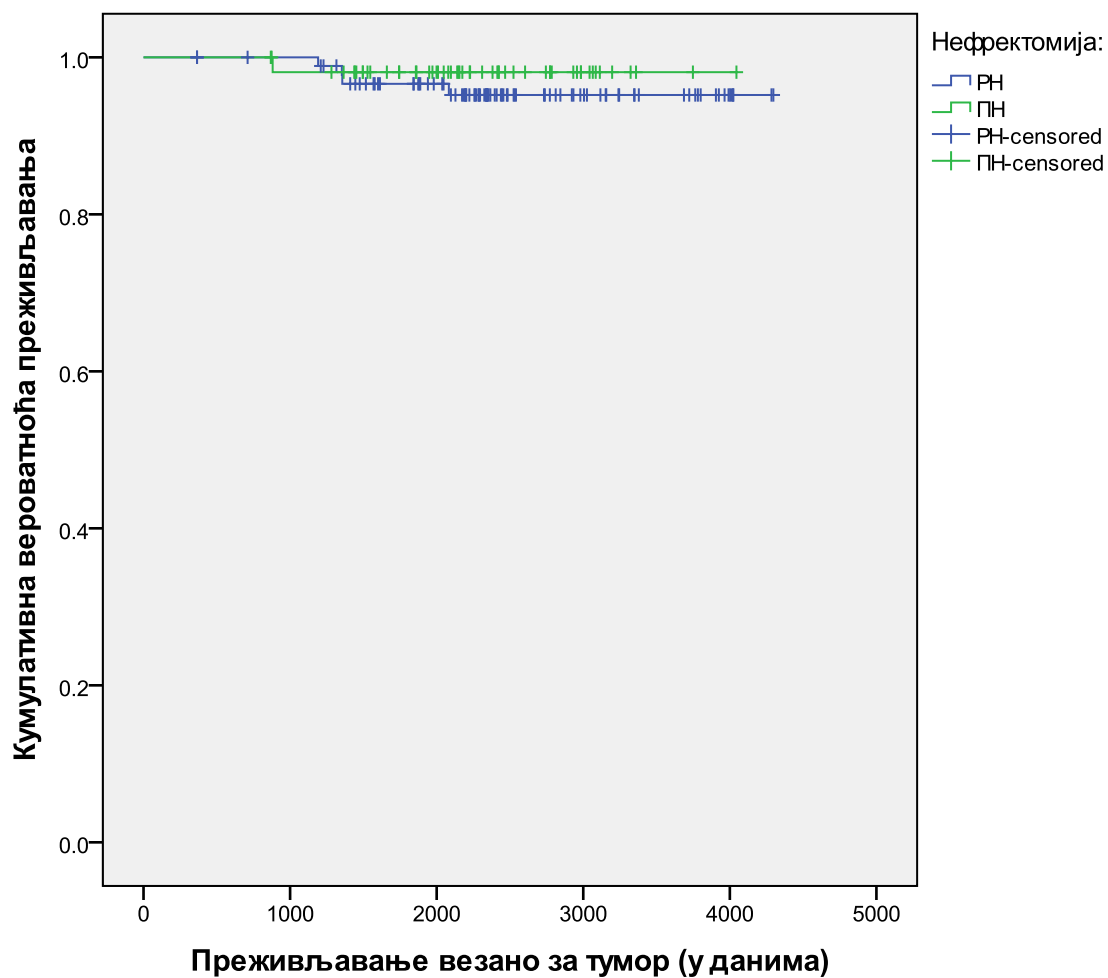
чега је и рађена нефректомија, дошло је до смртног исхода. Код осталих пацијената водећи узрок смрти није био у вези са оперисаним КБЋ, већ су пацијенти углавном умирали због цереброваскуларних и кардиоваскуларних болести.

Ако се пак погледа анализа преживљавања везаног за тумор (*cancer specific survival*), односно смртност од КБЋ као узрока смрти, а не од других узрока, онда видимо да је код четири пацијента са РН дошло до расејања болести што је директно довело до узрока смрти, док код ПН један болесник је умро од локалног рецидива и удаљених метастаза (Табела 29 и Графикон 5).

Табела 29. Анализа преживљавања везаног за тумор

Нефректомија:	Укупно	Умрли	<i>Censored</i> ; број (%)
Радикална	95	4	91 (95,8)
Парцијална	55	1	54 (98,2)

Графикон 5. Анализа преживљавања везаног за тумор у односу на тип ресекције; *Log Rank* (*Mantel-Cox*) *test*; $p = 0,459$

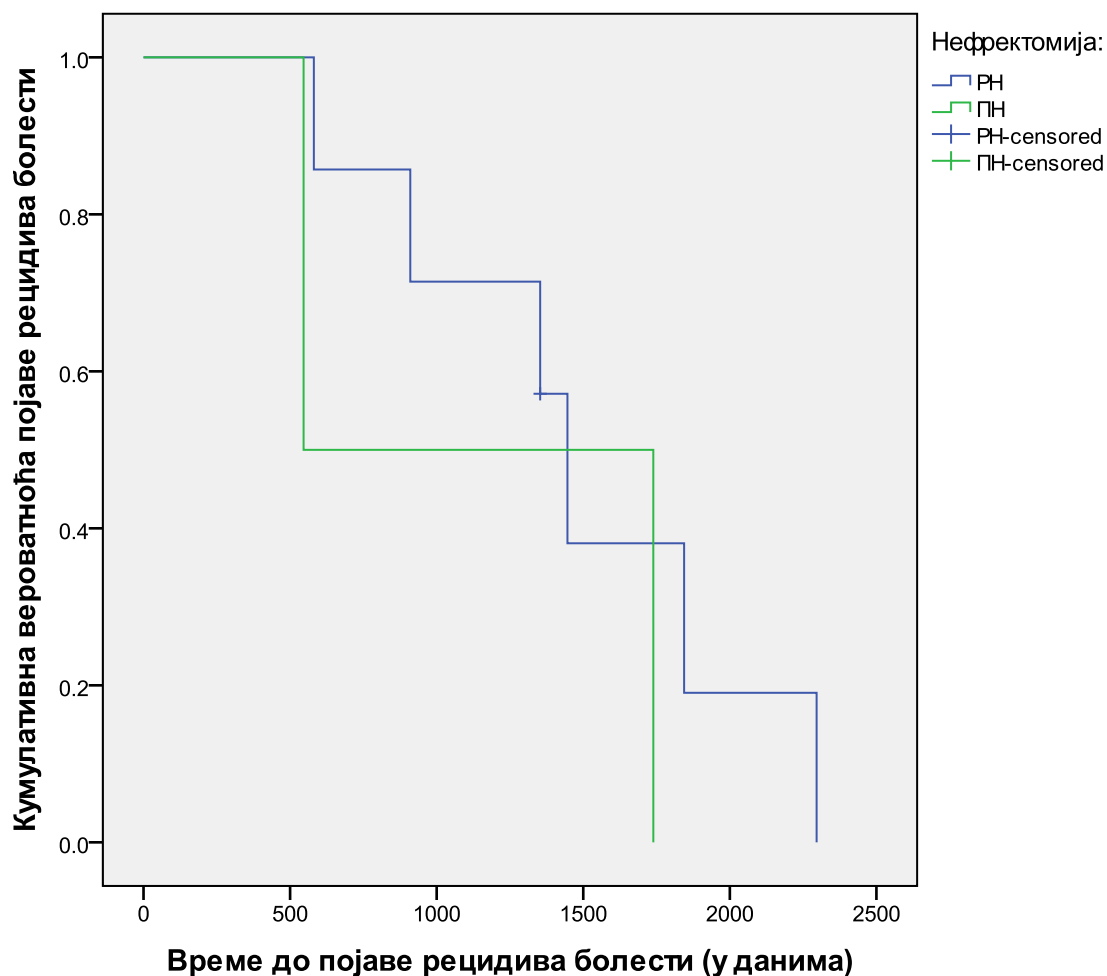


Табела 30. Време до појаве рецидива болести

Нефректомија:	Рецидив	Време до појаве рецидива (дани)*
Радикална	6	1470,29 (997,56-1943,01)
Парцијална	2	1142,50 (00,00-2311,64)

*средња вредност (95% интервал поверења: доња и горња граница)

Графикон 6. Време до појаве рецидива болести у односу на тип ресекције; *Log Rank (Mantel-Cox) test*; $p = 0,436$



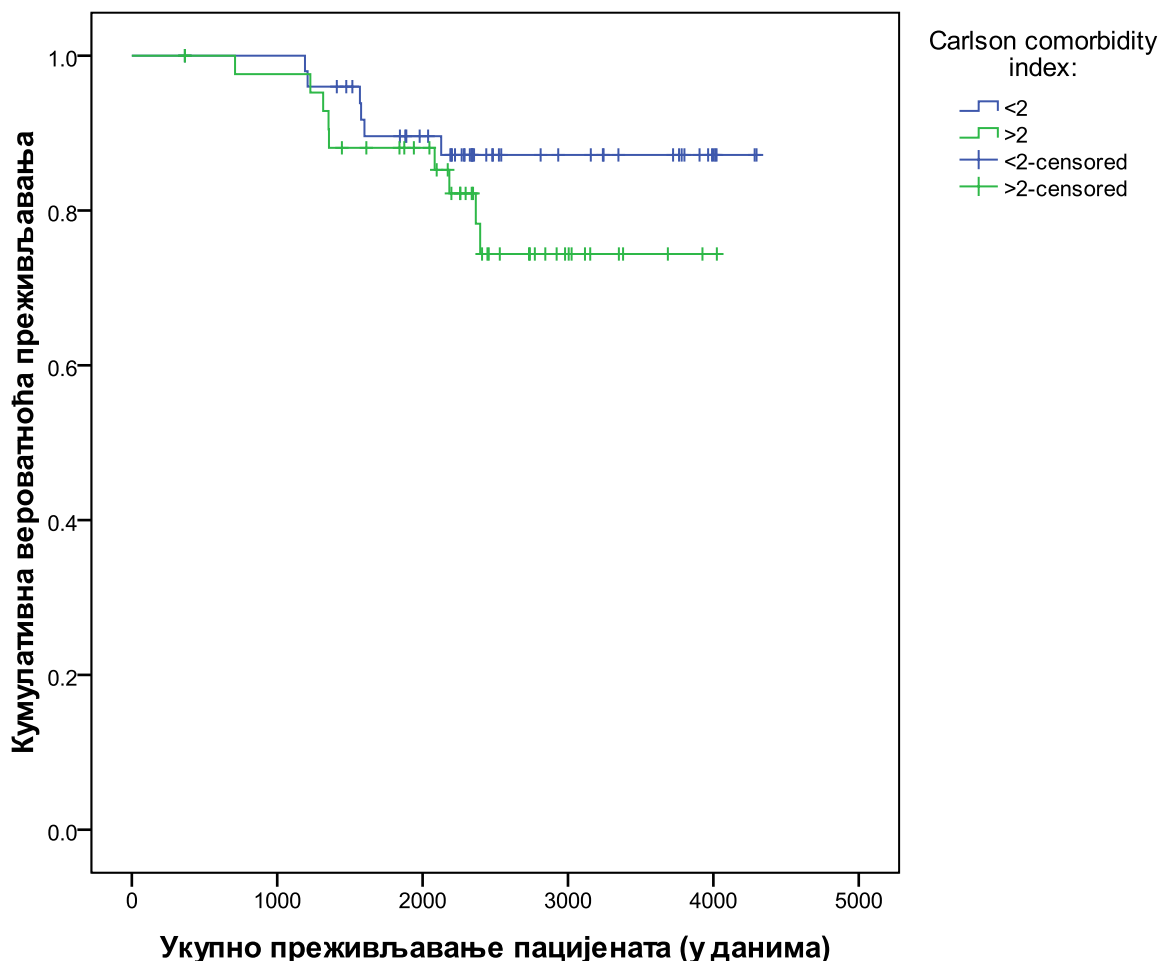
Утицај коморбидитета на укупно преживљавање пацијената није се показао статистички значајним код ПН и РН пацијената. Код РН пацијената са вредношћу индекса <2 имали су просечно дуже преживљавање у односу на групу са вредношћу индекса >2 (*Log Rank (Mantel-Cox) test*; $p = 0,252$) (Графикон 7). Код ПН такође није показана статистички значајна разлика (*Log Rank (Mantel-Cox) test*; $p = 0,777$), али је дуже преживљавање било у групи са индексом >2 у односу на индекс <2 (Табела 31).

Табела 31. Анализа укупног преживљавања у односу на коморбидитет

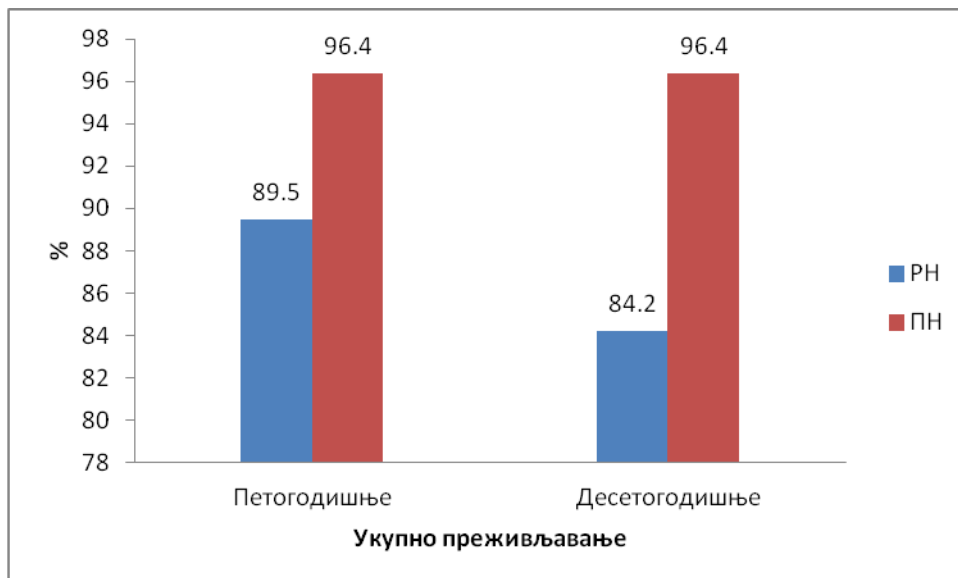
Нефректомија:	CCI	Укупно	Умрли	<i>Censored;</i> број (%)	Укупно преживљавање (дани)*
Радикална	<2	51	6	45 (88,2)	3946,83 (3684,13-4209,53)
	>2	44	9	35 (79,5)	3447,11 (3114,09-3780,13)
Парцијална	<2	32	1	31 (96,9)	3282,53 (3133,08-3431,98)
	>2	23	1	22 (95,7)	3900,86 (3624,85-4176,88)

*средња вредност (95% интервал поверења: доња и горња граница); CCI- *Carlson comorbidity index*

Графикон 7. Анализа укупног преживљавања пацијената у односу на *Carlson comorbidity index* код пацијената са радикалном нефректомијом; *Log Rank (Mantel-Cox) test*; $p = 0,252$



Графикон 8. Петогодишње и десетогодишње преживљавање пацијената



На графикону 8 показано је петогодишње и десетогодишње укупно преживљавање пацијената. Код РН петогодишње преживљавање пацијената је било 89,5%, док је десетогодишње било 84,2%. У ПН петогодишње и десетогодишње преживљавање је било исто, 96,4%, односно два пацијента су умрла током првих пет година праћења након хируршке ресекције.

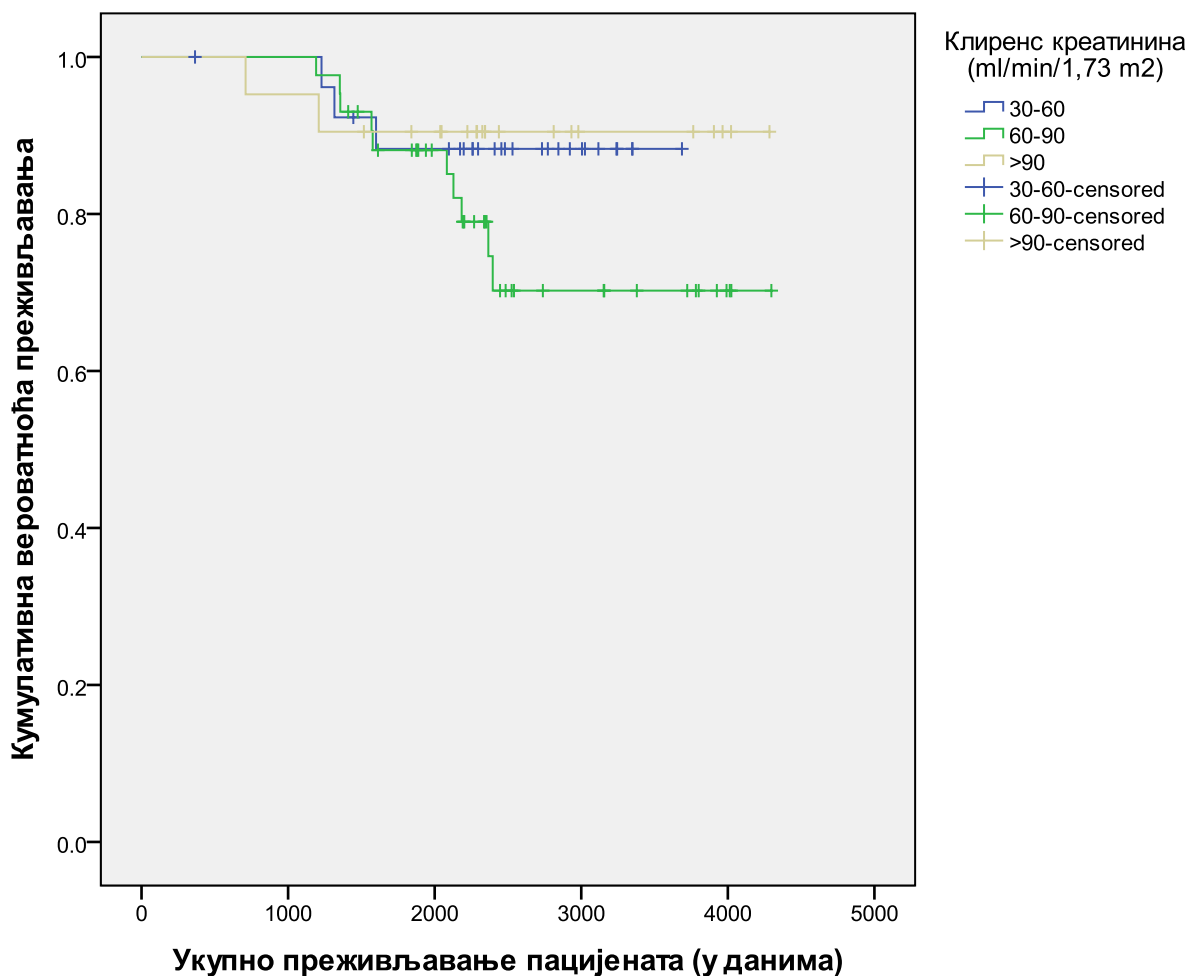
Утицај бубрежне функције на укупно преживљавање пацијената није се показао статистички значајним код РН пацијената, док код ПН због преживљавања скоро свих пацијената није било могуће урадити ову анализу. Код РН пацијената дуже преживљавање је било у групи пацијената са вредношћу гломеруларне филтрације преко 90 ml/min/1,73 m² пре саме операције у односу на групе са 30-60 и 60-90 ml/min/1,73 m² (*Log Rank (Mantel-Cox) test*; p = 0,286) (Графикон 9) (Табела 32).

Табела 32. Анализа укупног преживљавања у односу на степен бубрежне функције пре операције

Нефректомија:	ГФ	Укупно	Умрли	<i>Censored</i> ; број (%)	Укупно преживљавање (дани)*
Радикална	30-60	27	3	24 (88,9)	3417,47 (3130,28-3704,66)
	60-90	43	10	33 (76,7)	3588,93 (3210,64-3967,22)
	>90	21	2	19 (90,5)	3967,38 (3548,69-4386,07)
Парцијална	30-60	9	1	8 (90,0)	-
	60-90	25	0	25 (100,0)	-
	>90	16	1	16 (94,1)	-

*средња вредност (95% интервал поверења: доња и горња граница); ГФ- гломеруларна филтрација (ml/min/1,73 m²)

Графикон 9. Анализа укупног преживљавања пацијената у односу на клиренс креатинина пре операције код пацијената са радикалном нефректомијом; *Log Rank (Mantel-Cox) test*; $p = 0,286$



У табели 33 представљене су карактеристике пацијената код којих се јавио рецидив болести. Укупно је било 8 пацијената (2 са ПН и 6 са РН). Сви пацијенти су били мушког пола старости од 44 до 73 године, са тумором на левој страни осим у два случаја где је био локализован десно. У пет случаја су пацијенти били без симптома, код два се јавила хематурија, а код једног хиперкалијемија. Скоро код свих се радило о светлоћелијском карциному бубрежних ћелија. Дијаметар тумора је био од 47 до 67 mm. Најчешће није уклањан надбубрег са исте стране тумора. Пет од осам пацијената је умрло и то од

последица ширења болести (четири са РН и један са ПН). Они су имали укупно преживљавање од 881 до 2296 дана, односно време до појаве рецидива од 546 до 2296 дана.

Табела 33. Карактеристике пацијената са рецидивом болести (1. део)

Нефректомија	Пол	Страна тела	Старост	Локализација	Симптоми
РН	мушки	десна	63	ИПР	хематурија
РН	мушки	лева	67	ИПР	без
РН	мушки	лева	72	ДП	хематурија
РН	мушки	лева	55	ДП	без
РН	мушки	лева	73	ГП	без
РН	мушки	десна	73	ИПР	без
ПН	мушки	лева	69	ДП	хиперкалијемија
ПН	мушки	лева	44	ИПР	без
Клинички Т стадијум	Градус	Лимфна инвазија	Васкуларна инвазија	Патохистолошки тип тумора	Патохистолошки Т стадијум
T1b	3	1	1	светлоћелијски	T3a
T1b	2	1	0	светлоћелијски	T2
T1b	4	1	1	светлоћелијски	T3a
T1b	3	1	1	светлоћелијски	T3a
T1b	3			светлоћелијски	T3b
T1b	2	0	0	хромофробни	T1b
T1b	2	1	1	тубулопапиларни	T1b
T1b	2	1	1	светлоћелијски	T3a

ИПР- интерполарна регија; ГП- горњи пол; ДП- доњи пол

Табела 33. Карактеристике пацијената са рецидивом болести (2. део)

Трајање хоспитализације (дани)	Волумен дренаже (ml)	<i>Charlson-Comorbidity Index</i>	<i>Claiven-Dindo</i> систем
6	285	3	0
8	50	2	0
9	1380	6	II
7	0	1	0
10	725	5	0
11	240	5	I
7	562	5	0
	1000	2	0
Креатинин пре операције	Клиренс креатинина пре операције	Трајање операције (минути)	
110	61.2	110	
94	72	120	
118	52.8	100	
101	71.8	90	
87	75.8	90	
85	77,9	60	
118	53.9	75	
81	101.3	110	

Табела 33. Карактеристике пацијената са рецидивом болести (3. део)

Дијаметар тумора	Надбубрег	Надохнада крви	Ресекциони руб
67	уклоњен	не	
63	уклоњен	не	
56	уклоњен	да	
64	уклоњен	не	
60	уклоњен	не	
44	није	не	
47	није	не	позитиван
50	није	не	негативан
Смртни исход	Појава рецидива	Укупно Преживљавање (дани)	Време до појаве рецидива (дани)
да	да	2083	1446
да	да	1191	910
не	да	2296	2296
не	да	1844	1844
да	да	1356	581
да	да	1353	1353
не	да	2149	1739
да	да	881	546

5. Дискусија

На основу глобалних процена из 2017. године, карцином бубрега је био седми најчешћи малигнитет са учешћем од 3,3% од свих новооткривених карцинома током 2012. године, на основу података из 167 земаља (81). Сваке године се открије око 338.000 нових случајева карцинома бубрега широм света са процењеним трендом раста од 22% до 2020. године (3). Гојазност, пушење и хипертензија су познати фактори ризика за КБЋ, тако да са глобалним старењем становништва повећава се и преваленција овог карцинома (82). Карцином бубрежних ћелија чини око 90-95% свих неоплазми бубрега, а 25-30% од свих ових пацијената већ има метастатску болест у тренутку постављања дијагнозе (81).

Хирушко лечење КБЋ и даље је златни стандард у терапији овог карцинома (83, 84). У раним фазама КБЋ када су тумори мали и могућа је хирушка ресекција постоји неколико облика доступних хируршких модалитета. У протеклој деценији дошло је до помака од радикалне нефректомије до повећане употребе хирургије која штеди нефроне (парцијална нефректомија). Такође направљен је помак и од отворене хирургије ка лапараскопији и операцијама у којима се користи робот за извођење нефректомије. Данас се у водећим земљама света ПН изводи углавном лапараскопски или техником помоћу робота (робот-асистирана ресекција). Међутим, ове технике нису широко доступне у земљама са ниским ресурсима због потребе за додатним болничким трошковима, обученим особљем за рад, продуженом хоспитализацијом и већом стопом нежељених ефеката.

На основу *global, prevalence-based burden-of-illness* модела процењено је да на годишњем нивоу друштвено економско оптерећење од КБЋ на основу 24.834 случајева са КБЋ у Енглеској, 3945 у Шпанији, 35.714 у Француској и 59.864 у Немачкој, износи 541 милион евра у Енглеској, 41,8 милиона евра у Шпанији, 171 милион евра у

Француској и 1,6 милијарди у Немачкој (85). Односно, по пацијенту редом 21.792 евра, 10.607 евра, 4.781 евра и 26.397 евра, тј. у распону од 4.781 до 26.397 евра. Код пацијената код којих већ постоје метастазе, годишњи трошкови лечења у Америци су коштали у просеку 2004. године 11.458 долара, док је до 2010. године достигла чак 68.660 долара (86). Трошкови лечења се значајно увећају са вишим хистопатолошким стадијумом.

Након сагледавања ових података, видимо да КБЋ представља велико оптерећење за друштво, како у погледу инциденције и преваленције, тако и у смислу трошкова лечења (86). Управо због више модалитета лечења који се могу применити код пацијената у истом стадијуму болести, ова студија је имала за циљ да процени укупно преживљавање пацијената, време до појаве рецидива и преживљавање везано за тумор пацијената са КБЋ који су нефректомисани, односно лечени радикалном и парцијалном нефректомијом. Такође је имала за циљ и да упореди друге значајне хистопатолошке, социодемографске и клиничке карактеристике пацијената који су оперисани ПН и РН.

Многобројне ретроспективне студије, као и ретке проспективне студије, су доказале да код карцинома бубрега у клиничком стадијуму T1 нема разлика у преживљавању везаном за тумор код болесника оперисаних РН и пацијената оперисаних ПН (87-91).

У студији на 152 пацијента у стадијуму $\geq T1b$ је показана ефикасност и безбедност ПН и није уочена статистичка разлика у преживљавању везано за тумор. Група РН болесника је била праћена 79 месеци а група ПН болесника 38,5 месеци (92). Сличне резултате даје и рад Јанга и сарадника на 611 болесника и средњим временом праћења од око 48 месеци (93).

Неке студије су правиле компарацију радикално и парцијално нефректомисаних болесника и за туморе веће од 7 cm. Оне такође нису нашле разлике везано за контролу

тумора и преживљавање везано за тумор. Подаци су бележени након 2,5 и 10 године од извођења операције (94).

У систематском прегледу литературе и метаанализи анализирано је укупно 11.204 оперисаних пацијента са КБЋ, било РН било ПН, па је показано да је група са ПН била са мање рекуренције тумора, морталитета везаног за тумор, као и мање укупне смртности. Болесници у ПН групи су били млађи за око 2,3 године, а тумори просечно мањи за 0,65 cm у поређењу са РН пацијентима (95).

У радовима *Weight* и сарадника на преко 1000 болесника изнети су подаци да је ПН у T1b стадијуму могућа у око 50% случајева и да нема никакве разлике у преживљавању везано за тумор у обе групе болесника (РН и ПН) (96). С друге стране, ипак ПН је повезана са побољшаним укупним преживљавањем у студији која је пратила пацијенте са туморима бубрега величине до 4 cm (97). Бенефит ПН се огледа преко реналне функције и на тај начин за разлику од РН, ПН може да заштити болеснике од многих системских обољења, као што су кардиоваскуларна, анемија, малнутриција и нефропатија. Све ово смањује квалитет живота и ствара предиспозицију за већи моратилтет. Слични резултати су добијени и за туморе у стадијуму T1b. *Venkatramani* и сраданици у својој студији на 6072 болесника су показали значајно боље укупно преживљавање у групи ПН болесника (98).

У претходно поменутој метаанализи аутори су закључили да је ПН прихватљива опција лечења за туморе у T1b и T2 стадијуму, да је сасвим прихватљив и хируршки морбидитет, истоветна контрола тумора, боља презервација реналне функције и већа вероватноћа за дуже преживљавање у односу на РН (95).

Постоји и мањи број радова у којима није доказано боље укупно преживљавање у ПН групи, односно па чак је и боље у болесника оперисаних РН. Једна од таквих студија је истраживање европске организације за истраживање и третман карцинома која је показала боље укупно преживљавање у групи РН болесника. Ово истраживање је

било код болесника са туморима мањим од 5 cm. Истраживање су проверавали и други аутори који су дошли до закључка да је било много болесника са коморбодитетима и да због тога ПН није могла да да бенефит на укупно преживљавање (99).

Badalato и сарадници у својој студији код великог броја болесника од којих је преко 1000 оперисано ПН у стадијуму T1b није нашао разлику у укупном преживљавању и преживљавању везаном за тумор, а такође није нађена разлика ни када су кохорте стратификоване у односу на величину тумора и годинама старости (100).

Презервација бубрежне функције уз комплетно одстрањење тумора мора бити главни циљ парцијалне нефректомије. За реналну функцију није битно колика је величина тумора већ колико је нормалног ткива бубрега остало после хируршког захвата. У раду *Thompson* и сарадника на 362 случаја је јасно показано да квалитет и квантитет бубрега после ПН одређује бубрежну функцију. Истакнута је и важност топле исхемије за постоперативну бубрежну функцију (101).

У студији на више од 500 болесника са тумором мањим од 5 cm испитивана је бубрежна функција у групама са РН и ПН. Укупно је било 273 болесника са РН и 268 са ПН. Истраживање је радила европска организација за истраживање и лечење карцинома *EORTC* од 1992-2003. године. Са средњим праћењем од 6,7 година брзина гломеруларне филтрације (eGFR) мања од 60 је била присутна код 85,7% болесника са РН и код 64,7% болесника са ПН, док eGFR мањи од 30 имало 10% болесника са РН и 6,3% са ПН, а eGFR мањи од 15 имало је 1,5% болесника са РН и 1,6% са ПН. Закључено је да ПН смањује инциденцу умерене бубрежне слабости, а да је код болесника са узнапредовалом и израженом бубрежном слабошћу њен успех исти као и код РН (102). Ипак показано је нефрон-штедљива хирургија, тј. ПН, доводи до боље презервације бубрежне функције (103).

У већ помињаним радовима, осим боље презервације бубрежне функције код болесника са карциномом бубрежних ћелија у клиничком стадијуму T1b лечених ПН,

доказано је да постоперативна бубрежна слабост представља значајни предиктор укупног и кардиоваскуларног специфичног преживљавања. Такође се указује колико је битно чувати нормално функционално ткиво бубрега при операцијама локализованих тумора бубрега (104).

Уведен је и појам хируршки индуковане бубрежне слабости. Наиме, запажено је да она има бољу прогнозу од медицински индуковане GFR. Код трансплантираних болесника хируршки индукована хронична бубрежна слабост неће утицати на укупно преживљавање болесника, за разлику од медицински индуковане бубрежне слабости. Болесници са туморима бубрега су обично старији, са бројним коморбидитетима и они највероватније показују комбинацију хируршке и медицинске бубрежне слабости, а у овој групи болесника ПН је имала значајно место јер је чувала бубрежну функцију (105).

Неке студије пријављују сличну инциденцију компликација код ПН и РН или чак повећање инциденције код ПН (106-110). На основу ових студијских подгрупа пацијената (ПН и РН пацијената), *Lesage* и сарадници, упоређујући интраоперативне компликације, су пронашли да је инциденција компликација била већа у ПН групи, али није нађена статистички значајна разлика у односу на РН (109). Резултати треће фазе клиничке студије која пореди ПН и РН као третман реналног карцинома величине до 5 cm, показала је да је незначајно већа инциденција интра и постоперативних компликација била у ПН пацијената, у облику крварења и развоја уринарне фистуле. Они закључују да је ПН безбедна, али са незначајно више компликација у односу на РН (110).

Ризик од уринарних фистула у публикованим студијама је од 1,4-17,4% (111). У нашој ранијој студији нису биле забележене компликације по типу уринарних фистула (55). Ово се може објаснити адекватном селекцијом пацијената и добром хируршком техником. Само је у једном случају постојала сумња да ће се развити постоперативна

ренална фистула због недовољног затварања каликалног система бубрега па је уведен “*double J*” стент интраоперативно.

Инциденца крварења са потребом трансфузије је била висока у ПН групи 16,49%, у поређењу са РН пацијентима где је била свега 10% (55). *Shvarts* и сарадници су показали да 18% пацијената лечених РН и до 30% пацијената лечених ПН захтевају трансфузију крви, што је значајно више него у нашој претходној студији (112).

У нашој ранијој студији, инциденција реоперација код ПН је била 1,03%, док је РН била без реоперација (55). Литературни подаци показују да је стопа реоперација веома мала након РН (0-3,1%) (112, 113). *Lau* и сарадници су показали у својој студији да је само један од 164 пацијената са ПН имао поновно подвргавање нефректомији након хируршке ресекције због постоперативног крварења (107), као и да је један од три пацијената са уринарном фистулом захтевао поновну нефректомију због периреналног апсцеса (107), док код РН пацијената није захтевана реоперација, слично као у нашој студији.

Управо, циљ ове студије је био да упореди пацијенте са КБЋ оперисаних ПН и РН и да могуће препоруке и смернице за даљу терапију.

Укупно је анализирано 154 пацијената (97 са радикалном и 57 са парцијалном нефректомијом). Мушкарци су били заступљенији у обе анализиране групе пацијената (67% пацијената са РН и 87,7% пацијената са ПН је било мушког пола). Они који су оперисани РН били су старији око 6 година у просеку у тренутку постављања дијагнозе болести од пацијената са ПН (медијане 61 година код РН односно 55 година код ПН). Литературно је познато да је КБЋ чешћи код мушкараца него код жена око два пута, а просечна старост при постављању дијагнози је око 60 година (114), што је показано и у нашој студији.

У обе ове групе нефректомисаних пацијената у више од 74% случајева није било присутних симптома болести. То је слично већини студија где је показано да КБЋ има

углавном подмукао ток и да се најчешће открива случајно током других прегледа као узгредан налаз (26, 115). Тријас симптома лумбални бол, макроскопска хематурија и палпабилна абдоминална маса се ретко јављају (6-10% случајева), али кад год се јаве треба одмах да побуде сумњу на могући КБЋ. Оно што се најчешће јављало код наших пацијената и са РН и са ПН био је бол у абдомену у око 15% случајева. Хематурија се јавила свега код 9 пацијената. То се објашњава ниским стадијумом карцинома који није још довољно проширен да инфилтрише нервно ткиво и доводи до бола, али и до хематурије, анемије и других симптома. Оно што је добро у нашој студији јесте да су ови пацијенти откривени у раном стадијуму и да ће операцијом код њих доћи до потпуног уклањања туморског ткива.

Код парцијалне нефректомије оперисани су тумори који су били у просеку мањи 10 mm од оних који су оперисани РН (43 mm у односу на 53 mm). У тренутку операције сви пацијенти су били у клиничком T1bN0M0 стадијуму болести (односно у I клиничком стадијуму). Још раније је показано да дијаметар туморске масе има велики значај и да је повезан са преживљавањем пацијената након хирушке ресекције (116). Што је већи дијаметар, посебно преко 30 mm, краће је преживљавање. Код карцинома мањих од 30 mm у пречнику удаљене метастазе су веома ретке. У једној од ранијих студија је показано на анализи од 740 пацијената да је удаљених метастаза забележено само код једног пацијента од свих којих су имали тумор у пречнику мањи од 30 mm (116). У новијој студији је показано да највећи дијаметар туморског ткива процењен преко МСЦТ прегледа од 75 mm представља граничну вредност у тренутку постављања дијагнозе болести, и да величина преко овога корелира са појавом удаљених коштаних метастаза. Такође је показано на 1712 пацијената са КБЋ да је рекуренција болести дужа од 5 година повезана са медијаном величине тумора од 60 mm, док медијана величине тумора од 70 mm повезана је са рекуренцијом болести краћом од 5 година од операције тумора (79). Такође је показано да код величине тумора између 40 и 70 mm у

тренутку постављања дијагнозе постоји вероватноћа да око 6% пацијената већ има регионалне или удаљене метастазе (117). Резултати ових студија могу имати улогу у тријажи пацијената у подгрупу која је кандидат за агресивније лечење због веће вероватноће појаве удаљених метастаза, односно рекуренције болести након хирушког одстрањивања туморске масе.

Радикална нефректомија је најчешће рађена код наших пацијената код локализације КБЋ у горњем полу, а нешто ређе код локализације у интерполарној регији. Код парцијално нефректомисаних пацијената најчешће је тумор био локализован у пределу доњег пола бубрега. То се објашњава лакшим анатомским приступом тумору код локализације у предео доњег пола, па се ту чешће ради ПН, док је РН чешћа код тумора који инфилтришу интерполарну регију и горњи пол.

Након екстрипације туморског ткива, по протоколу се ради патохистолошка анализа, на основу које се одређује диферентованост туморског ткива или градус тумора, васкуларна и лимфатична инвазија, патохистолошки подтип тумора и патохистолошки *TNM* стадијум болести. Најчешћи градус хирушки извађене туморске масе у обе групе био је градус 2 и 3 (у преко 95% случајева), односно радило се о умерено и слабо диферентованим туморима. У литератури је показано да величина тумора показује јасну везу са диферентованошћу тумора, тако да са порастом дијаметра тумора повећава се удео пацијената који имају слабију диференцијацију, односно виши степен градуса (117).

Код РН значајно је чешћа била лимфна инвазија у односу на ПН (70,1% *vs.* 50%). Слично је и са васкуларном инвазијом која је такође била чешћа у групи са РН (75%); код ПН 41,2%. Микроваскуларна инвазија, дефинисана као присуство неопластичних ћелија које нападају зид крвног суда или неопластични емболуси у интратуморским крвним судовима, присутна је у 13,6-44,6% КБЋ (118). Чешће је присутна код виших

градуса КБЋ, и тумора већих дијаметара. Ово је важан прогностички фактор, али су резултати за сада још контраверзни у многим студијама (119, 120).

Најчешће се радило о светлоћелијском хистолошком подтипу тумора у обе анализиране групе, преко 82% пацијената. Слично је и у другим студијама (59, 117), јер је познато да је светлоћелијски карцином бубрега најчешћи хистолошки подтип КБЋ, и среће се у преко 75% ових пацијената, док су остали значајно ређи (121).

Међутим, ако се анализира патохистолошки Т стадијум, онда је нађена значајна разлика између пацијената са РН и ПН. Код РН најчешће се радило о Т1б и Т3а стадијуму, док се код ПН најчешће радило о Т1а и Т1б стадијуму. Пошто је улазни критеријум за студио био да су сви пацијенти у клиничком Т1б стадијуму, то значи да је код РН пацијената само у 44,8% случајева потврђен овај стадијум болести, док је код ПН овај удео био већи (57,9%). Код остатка пацијената са РН или се радило о нижем или значајно чешће вишем стадијуму болести, док се код ПН најчешће радило о нижем а само код пет пацијената о вишем стадијуму болести. У литератури постоје слични резултати о не слагању између преоперативног и послеоперативног стадијума болести (122), а стопа грешака у Т и N стадијуму је око 35%. Најчешће је прављена грешка током мерења дијаметра тумора (гранични случајеви), у 92% случајева, и погрешној процени локалног ширења тумора у периренално масно ткиво. N стадијум је био адекватно процењен у 94% пацијената. Међутим, МСЦТ и даље представља најбољи метод за идентификацију и преоперативну процену стадијума КБЋ. Главно ограничење се односи на процену величине тумора и локорегионалног ширења у сумњивим (граничним) случајевима (122).

Ипсилатерални надбубрег током ресекције најчешће није уклањан код ПН, док је код РН уклањан у скоро 60% пацијената. Када је уклоњен, у скоро свим случајевима је био присутан негативан налаз, осим код два пацијента код којих је рађена РН. У студији на 1179 пацијената са КБЋ показано је да је чување ипсилатералне

надбубрежне жлезде препоручљиво само за туморе пречника мањег од 4 cm (123). Односно, локална проширеност и величина тумора КБТ су најбољи предиктори ризика од постојања метастаза у надбубрежној жлезди. Слично је показано и у студији Симера и осталих који су такође подвукли граничну величину тумора од 4 cm као пресудну за одлуку да ли радити ипсилатерално уклањање надбубрега или не (124). Инциденција дијагнозе метастаза у надбубрегу је значајно већа у обдукционим студијама (6-29%) у односу на клиничку дијагнозу, 2-10% (124-127). Односно захваћеност ипсилатералне надбубрежне жлезде је 19% на обдукцији и 5,5% у уролошким радовима, док је чак 11% захваћености пријављена и за контралатерални надбубрег (128). Такође је битно размишљати и о метастазирању у другим органима, као што је на пример штитаста жлезда, плућни паренхим, коштане метастазе и друге локализације, јер и оне су честе, посебно у вишим стадијумима болести (115). Према препорукама Европске асоцијације уролога, не треба вршити ипсилатералну ресекцију надбубрежне жлезде ако не постоје јасни знаци инвазије надбубрега (61).

Након хирушке екстрипације надокнаду крви је захтевало 10 пацијената са РН, односно 12 пацијената са ПН услед појачаног губитка крви. Повећана стопа крварења након ПН је очекивана, јер се ради поштедна ресекција бубрега где се често као компликација јавља непосредно или одложено крварење (129). Код ПН након операције просечна количина течности која је дренирана је била статистички значајно већа у односу на РН (медијана је била 326 ml код ПН, док је код РН била дупло мања 145,50 ml). Монтаг и сарадници су показали да је код мање величине тумора, 27 mm, било значајно веће дренирање након лапараскопске операције, односно процењен губитак крви, 403,8 mL, у односу на веће туморе, 33 mm, где је дренажа у просеку била 308,2 mL (129).

Дистрибуција компликација током операције и у раном постоперативном периоду мерена је уз помоћ *Clavien-Dindo* система. Код РН пацијенти су најчешће били

без компликација (77,9%), док код ПН 65,5% пацијената није имало никакву компликацију. У односу на пацијенте са РН, 12,5% више пацијената са ПН је имало компликације од првог до трећег степена. Други степен компликација имало је око 11% пацијената са ПН, док је исти степен компликација имало 9,5% пацијената са РН. Код ПН био је један случај и трећег степена. *Clavien-Dindo* систем се показао као одличан параметар у току предвиђања исхода операције (130). У студији Ли и сарадника (131) је показано да најчешће нема никаквих компликација након РН, било отвореног, било лапароскопског типа. У нашој ранијој студији на 217 пацијената показано је да су компликације након хируршког захвата забележене код 64 пацијената (55). Значајно мањи број пацијената са КБЋ имао је компликације у РН групи (22,5% или 27 од 120) у поређењу са ПН групом (38,1% или 37 од 97). Компликације су углавном биле градуса 1 и 2, док је градус 3 и 4 забележен само у ПН групи. У овој студији смо закључили да постоји већа инциденција компликација код пацијената који су третирани ПН. Међутим, већина ових компликација је благог карактера (повишена телесна температура и губитак крви који захтева трансфузију крви). У обе групе пацијената (РН и ПН) компликације су решене конзервативним приступом. Само код једног пацијента је била неопходна поновна операција због озбиљног постоперативног крварења. И већина других студија је показала да је стопа компликација мања у РН у односу на ПН пацијенте (132-136). Најчешће компликације које се јављају су инфекције гастроинтестиналног тракта бактеријом *Clostridium difficile*, крварење или илеус, затим инфекција или хернијација ране, сепса, периренални апсцес, уринарна инфекција или пнеумоније, срчане аритмије или акутни коронарни догађај, пулмонална тромбоемболија или дубока венска тромбоза, ателектаза или плеурални излив, крварење које захтева трансфузију и смртни исход (137). Мултиваријантном бинарном логистичком регресионом анализом добијено је да су значајни предиктори појаве

компликација након операције (до 30 дана од операције) висок индекс телесне масе и ЕБЛ скорa (ЕБЛ или процењен губитак крви током операције).

Већина наших пацијената је имала неки коморбидитет, али је најчешће то била артеријска хипертензија у обе групе пацијената (42 пацијента са РН и 26 са ПН). Остали коморбидитети су били веома ретки.

Процена бубрежне функције пре и након нефректомије између осталог врши се уз помоћ вредности креатинина и израчунате вредности клиренса креатинина (59). Код наших пацијената, било са РН, било са ПН, дошло је до пада вредности клиренса креатинина након нефректомије. Међутим, тај пад је био мањи у групи са ПН, тако да су вредности клиренса креатинина након 5 година од операције биле статистички значајно веће у ПН пацијената (медијане, РН 60,80 ml/min/1,73m², ПН 69,15 ml/min/1,73m²). Код наших пацијената је показано да ако се процена бубрежне функције изрази преко подгрупа гломеруларне филтрације, пре саме операције није било значајне разлике у дистрибуцији пацијената, па је у обе групе, и код РН и ПН, највише пацијената имало вредност 60-90 ml/min/1,73 m². С друге стране, након саме хируршке ресекције, на крају периода праћења код РН највише је пацијената било у групи са гломеруларном филтрацијом између 30 и 90 ml/min/1,73 m², док је код ПН и даље било највише пацијената са 60-90 ml/min/1,73 m², што значи да се код РН повећава број пацијената са ослабљеном бубрежном функцијом.

Слично је показано и у студији на 611 корејских пацијената који су поредили РН и ПН пацијенте (59). Већ након три месеца од операције показане су значајно ниже вредности клиренса креатинина код РН у односу на ПН пацијенте (59,27 ml/min/1,73m² vs. 71,99 ml/min/1,73m²), а слична разлика је постојала и до краја периода праћења од 48 месеци. Изгледа да се бубрежна функција нагло смањује током прва 3 месеца након нефректомије и одржава током периода праћења након хирургије. Међутим, проценат пада клиренса креатинина од преоперативног па надаље током периода праћења је

знатно мањи код пацијената третираних ПН у поређењу са РН (59). Па је закључено да је функционални исход након ПН супериорнији у односу на РН пацијенте, што је у сагласности и са нашим резултатима.

Смањење клиренса креатинина код наших пацијената након 5 година од операције је било просечно 13,51% код ПН, док је код РН било 27,89%. Слично је показано и код 199 пацијената (39 ПН и 160 РН) лапароскопски оперисаних (138) где се види да је смањење клиренса креатинина након операције код ПН око 15%, док је то смањење код РН било значајно веће, око 38,6%.

Укупно преживљавање наших пацијената са КБТ било је значајно боље код ПН у односу на РН пацијенте. Током десетогодишњег периода праћења умрло је 15,8% РН пацијената, а само 3,6% ПН, односно ако се сагледа Каплан-Мајерова анализа укупног преживљавања, укупно преживљавање пацијената са нефректомијом је било статистички значајно дуже у групи са ПН у односу на оне са РН просечно за око 120 дана. Слично је показано и у другим студијама где је такође било боље преживљавање код ПН пацијената (59). Очување постоперативне бубрежне функције је значајан фактор за кардиоваскуларни ризик и укупно преживљавање. Показано је да је боље укупно преживљавање код ПН углавном било због очувања бубрежне функције након парцијалне ресекције (139, 140). Слично је и код наших пацијената где је главни узрок смрти био кардиоваскуларни догађај, док је свега пет пацијената имало рецидив и метастазе од чега су и умрли.

Ако се анализира индекс за коморбидитет и десетогодишње преживљавање на основу овог индекса, онда није нађена разлика између пацијената са РН и ПН. Медијана *Carlson comorbidity index-a* је износила у обе групе 2, односно предвиђено десетогодишње преживљавање на основу овог индекса је било 90%. У већини студија је показано да овај индекс игра значајну улогу у предвиђању, односно ако је вредност већа од 2, онда је преживљавање значајно скраћено (141). Индекс коморбидитета треба

применити у свакодневној клиничкој пракси да би се проценила најбоља терапијска опција код пацијената, укључујући и праћење. Штавише, његова употреба је интуитивна и једноставна за примену, а оно што смо већ напоменули јесте да резултати студија указују на лошију прогнозу код КБЋ у раној фази код пацијената са високим вредностима овог индекса. Још раније је закључено да је преживљавање пацијената значајно повезано са коморбидитетом (141). Сантос и сарадници су показали да ако је *Carlson comorbidity index* мањи од два, преживљавање је значајно боље у односу на групу са индексом већим од два у групи пацијената у I и II стадијуму болести, док таква разлика није показана у III и IV клиничком стадијуму болести. Слично је показано и код нас у студији, али само у групи са РН, док је код ПН ситуација била потпуно супротна, где је дуже преживљавање било у групи са индексом већим од два, што се може објаснити чиљеницом да је у групи са ПН било само два смртна исхода и да је десетогодишњи период праћења за ове пацијенте кратак јер се након ресекције тумора очекује потпуно излечење и значајно дуже укупно преживљавање пацијената.

У нашој студији анализа преживљавања везаног за тумор је показала да је КБЋ био узрок смрти код четири пацијента са РН где је дошло до расејања болести што је директно довело до узрока смрти, док код ПН био је један болесник са метастазама које су довеле до смртог исхода. Наша студија је показала значајно боље резултате од других студија. У студији Јанга и сарадника није показана значајна разлика у десетогодишњем преживљавању пацијената са КБЋ везано за тумор између ПН (85,7%) и РН (84,4%) пацијената (59). Слично су закључили и други аутори који нису показали предност ПН у односу на РН на основу преживљавања везаног за тумор (51, 100, 142).

Код нас оба рецидива код пацијената са ПН су била локална. Код првог пацијента, реоперација је урађена након 5 година од ПН, а иницијална величина тумора је била 47 x 45 mm на доњем полу. Величина рецидива је била 36 mm, такође на већ оперисаном доњем полу бубрега. Ово је једини болесник са парцијалном

нефректомијом код кога је ресекциона ивица била позитивна. Овај болесник је жив без рецидива болести. Други болесник је иницијалано имао тумор 50 x 45 mm у интерполарној регији левог бубрега у pT3a стадијуму, са лимфатичном и васкуларном инвазијом. За непуну годину је развио локални рецидив и након нефректомије је такође за непуну годину развио метастазе и недуго затим умро. У групи болесника са РН није било локалних рецидива већ су болесници развијали удаљене метастазе у плућима и мозгу.

Утицај бубрежне функције на укупно преживљавање пацијената са РН у нашој студији није се показао значајним. Код ових пацијената дуже преживљавање је било у групи пацијената са вредношћу гломеруларне филтрације преко 90 ml/min/1,73 m² пре саме операције у односу на групе са 30-60 и 60-90 ml/min/1,73 m². Вероватно није добијена значајна разлика због малог броја пацијената по групама. Али ако се погледа средња вредност преживљавања, она је највећа у групи преко 90 ml/min/1,73 m², а затим се смањује са смањењем гломеруларне филтрације али је разлика између група са вредношћу од 30-60 и 60-90 минимална. Сличне резултате су добили и други аутори који су показали да што је већа вредност гломеруларне филтрације преоперативно то је боље и укупно преживљавање пацијената (143). Ова студија је показала да се основна гломеруларна филтрација (пре операције) може смањити код пацијената код којих је присутан КБЋ, с једне стране, а с друге стране због утицаја других фактора, јер базна вредност је повезана са присуством хипертензије, коморбидитета, величином тумора, старошћу пацијената и других фактора. Ови фактори могу делимично да објасне смањење бубрежне функције након ресекције током времена, али године од операције и степен бубрежне конзервације остају и даље једни од најзначајнијих фактора који утичу на укупно преживљавање пацијената.

Петогодишње и десетогодишње преживљавање пацијената са ПН је било 96,4%, док је тај проценат код РН био мањи, након пет година 89,5%, а након десет година

84,2%. Ови подаци су у складу са литературом где се види да је значајно боље преживљавање код ПН у односу на РН пацијенте (59). Процењено десетогодишње укупно преживљавање пацијената је знатно било веће у групи са ПН (85,7%) у односу на групу са РН (73,3%) ($p = 0,003$) (59). Код наших пацијената је показано још боље преживљавање у односу на ову процену. Постоје и студије са опречним резултатима као што је студија Попела и сарадника (144), где је показано значајно боље преживљавање код РН пацијената у односу на ПН пацијенте (81,1% у односу на 75,7%; $p = 0,03$). Своје резултате су образложили критиком других студија да је супериорни исход ПН у другим студијама резултат у великој мери избора пацијента, тј. да су пацијенти са бољом прогнозом (бољом бубрежном функцијом) у времену доношења одлуке о хируршкој ресекцији бубрега оперисани ПН. Међутим, оваква хипотеза није потврђена у студији Јанга и сарадника који нису показали утицај преоперативне бубрежне функције на преживљавање пацијената (59). Слично нашим резултатима у најновијој студији која пореди ПН и РН пацијената у T1b-2N0M0 стадијуму болести, показано је да је ПН доминантна метода у односу на РН, али само у одређеним подгрупама, мушкарци, старији од 65 година са T1b стадијумом болести и јасним хистолошким типом КБТ, док у односу на друге карактеристике није добијена значајна разлика (145).

Такође је показано и код лапароскопске методе операције да је ПН са бољим петогодишњим преживљавањем у односу на РН (93,33% vs. 85,69%), а слично је добијено и за десетогодишње преживљавање (85,56% vs. 73,41%) (138).

У систематском прегледу литературе са мета-анализом где је укључена 21 студија случај-контрола са преко 11000 пацијената, закључено је да је ПН одржива опција лечења за велике бубрежне туморе, јер нуди прихватљив хируршки морбидитет, еквивалентну контролу карцинома и бољу заштиту бубрежне функције у односу на РН, са потенцијалом за боље дуготрајно преживљавање пацијената (146). Код тумора

стадијума T2, закључено је да употреба ПН треба да буде селективнија узимајући у обзир многе друге клиничке параметре. Такође је показано да је ПН повезана са бољом постоперативном функцијом бубрега, што је показано вишом постоперативном брзином гломеруларне филтрације, односно клиренса креатинина и мањом вероватноћом постоперативне појаве хроничне бубрежне инсуфицијенције са мањим падом клиренса креатинина у односу на вредности код РН пацијената. ПН група је имала мању вероватноћу појаве рецидива болести (OR 0,6; $p < 0,001$), mortalитета од самог КБЋ (OR 0,58; $p = 0,001$) и укупног mortalитет од било ког узрочника (OR 0,67; $p = 0,005$).

Оптимизација резултата ПН: Многобројни фактори утичу на реналну функцију после ПН, укључујући преоперативне вредности реналне функције, коморбидитет, старост, пол, величина тумора, проценат волумена презервације ткива и време исхемије (147). Основна два принципа за оптимизовање постоперативне реналне функције су максимум презервације и минимум исхемије, при чему је волумен сачуваног паренхима значајно важнији од кратког трајања исхемије, поготово код здравих болесника (148, 149).

Повећање волумена здравог паренхима се постиже ако је линија ресекције ближа тумору а ипак довољна да су хируршке маргине негативне. Такође у појединим случајевима се може избећи и сатура лежишта тумора, јер се хемостаза може постићи коагулацијом и биолошким хемолитичким агенсима (150), али то важи само за мање туморе.

Смањењу времена исхемије треба увек тежити. Ако се клемује ренална артерија, клему треба што пре скинути, односно одмах после прошивања лежишта тумора (151). Много је боље клемовати сегменталне артерије и добити много мање поље исхемије за рад, што је чешће код минимално инвазивних процедура и лапароскопске ПН (152). Најновије студије показују да код болесника, који већ имају неку врсту бубрежне

слабости, исхемија доводи до већих оштећења и они имају дугорочно лошије резултате у погледу бубрежне функције у поређењу са болесницима код којих је бубрежна слабост индукована хируршки (153).

За смањење исхемијске лезије неки хирурзи индукују хипотермију било хлађењем површине бубрега ледом било испирање бубрега хладним раствором (154). Лапароскопске технике и технике асистирани са роботом су довеле до развоја ПН без исхемије, тзв. „ЗЕРО исхемије“ или нулте исхемије, где се клемују гране сегменталних артерија које улазе у тумор (155-157). Код мањих тумора, поларно локализованих и егзофитичних, не мора се стављати клема на хилус приликом отворене ПН већ се екцизија и сутра раде без топле исхемије (158-160).

Оптимизовање онколошких резултата: Позитивне хируршке маргине настају код око 3% случајева после ПН (161). Граница ресекције од око 1 cm од тумора је годинама била предложена и била је оптимална за контролу тумора (162). Ширина негативне маргине нема утицаја на контролу тумора (163). Код болесника са позитивним маргинама само 7% реоперисаних има присуство туморских ћелија у остатку бубрега (164). Енуклеативна ПН између туморске псеудокапсуле и реналног паренхима је алтернативни приступ за максималну презервацију ткива бубрега (165). Било је раније сумњи у онколошке резултате ове операције али подаци из нерандомизованих обсервационих студија говоре о истим онколошким резултатима у поређењу са РН у одређеним селектованим случајевима (166). И поред тога што неки тумори немају псеудокапсулу или код оних код којих тумор пробија псеудокапсулу енуклеација са негативним маргинама се може постићи (167).

Минимизирање компликација после ПН: Две најчешће компликације након операције су крварење и цурење урина. Фактори ризика за настајање компликација могу бити анатомски, хируршки, или везани за пацијента. Анатомски фактори ризика су сумирани у нефрометријским скоринг системима (168-170). На анатомске и факторе

ризика везане за пацијента се не може деловати али они могу бити водич за хируршки приступ.

Периоперативно крварење до 0,5 l у 17,1% случајева се региструје, а између 0,5 и 1 l код 9,7%, док више од 1,1 l у 3,3% случајева (171). У мултицентричној студији на око 730 елективно оперисаних пацијената отвореном ПН трансфузију крви је захтевало 6,3% пацијената за туморе мање од 4 cm и 14,8% пацијената за туморе веће од 4 cm (172). Лапараскопска ПН је чини се била повезана са мањим губитком крви интраоперативно али са већим губитком постоперативно (173). Већина болесника са крварењем се третира конзервативно, мањи број захтева емболизацију а сасвим мали проценат болесника реоперацију (173, 174). Највећа превецнија је прецизна хируршка техника и добра интраоперативна хемостаза.

Цурење урина настаје у око 4-5% случајева (171, 175). Близина колекторног система и већи нефрометријски скор је повезан са већом могућношћу ове компликације (176). Такође величина тумора је један од главних фактора ризика (175). Обично пролази уз инсерцију уретералног стента или пласирање нефростоме (174).

Из свега наведеног идељана парцијална нефректомија би подразумевала екцизију тумора са веома танком негативном маргином, прецизно осигуравање лежишта тумора, смањене исхемије остатака бубрежног ткива и минималне компликације (177).

6. Закључак

Из претходно изложених резултата можемо на крају донети следеће закључке:

1. Мушки пол је био заступљенији у обе групе пацијената, али је та учесталост била статистички значајно већа у групи пацијената са ПН у односу на РН (87,7% vs. 67,0%)
2. Пацијенти у групи са РН су били статистички значајно старији од пацијената са ПН (медијане: 61,00 година vs. 55,00)
3. Тумори су у обе групе чешће били локализовани са леве стране, а у односу на интратеналну локализацију код РН у горњем полу (37,1%), а нешто ређе у интерполарној регији (35,1%), док је код ПН најчешћа локализација била у пределу доњег пола бубрега (43,9%).
4. У обе групе нефректосисаних пацијената у више од 74% пацијената није било присутних симптома болести.
5. Код РН медијана највећег попречног промера тумора била је 53,00 mm, док је код ПН овај пречник био мањи за 10 mm, односно медијана је била 43,00 mm; сви пацијенти су били у клиничком T1bN0M0 стадијуму болести (I стадијум)
6. Између ПН и РН пацијената није нађена статистички значајна разлика у хистолошком градусу, али је најчешћи градус хирушки извађене туморске масе у обе групе био градус 2 и 3 (у преко 95% случајева), односно радило се о умерено и слабо диферентованим туморима

7. Лимфна инвазија туморског ткива нађена је статистички значајно чешће код пацијената који су радикално нефректомисани, у преко 70% случајева, док је код ПН лимфна инвазија била присутна код 50,0% случајева.
8. Васкуларна инвазија је била статистички значајно чешћа код РН (75,0% од свих са РН), док је код ПН била присутна у 41,2% пацијената.
9. У обе групе најчешће се радило о светлоћелијском КБЋ (у преко 82% случајева).
10. Код РН најчешће се радило о Т1b и Т3а патохистолошком стадијуму, док се код ПН најчешће радило о Т1a и Т1b стадијуму.
11. Надбубрег са исте стране ресекције тумора најчешће није уклањан код ПН, док је код РН уклоњен у скоро 60% пацијената.
12. Што се тиче ресекционог руба код парцијално нефректомисаних пацијената, само је код једног пацијента нађен позитиван руб ресекције.
13. Медијана индекса за коморбидитет код обе групе је била 2,00, што би одговарало процењеном десетогодишњем преживљавању пацијената у обе групе од 90%.
14. Између две групе пацијената није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији компликација током операције и првих шест месеци након тога уз помоћ *Clavien-Dindo* система. И РН и ПН пацијенти су најчешће били без компликација. ПН пацијенти су чешће имали компликације првог до трећег степена у односу на РН (код ПН 34,5% пацијената је имало компликације, док је код РН компликације имало 22,1%).
15. Ниво креатинина у крви је након пет година од операције био значајно виши и код ПН и код РН пацијената.
16. Клиренс креатинина је био значајно мањи након операције у односу на вредности пре операције у обе групе. Смањење клиренса креатинина

након 5 година од операције је било просечно 13,51% код ПН, док је код РН било 27,89%.

17. Укупан период праћења је био код РН 2343 дана (опсега од 365 до 4297 дана), док је код ПН био 2175 дана (опсега од 868 до 4045 дана).
18. Од укупног броја пацијената са РН 15,8% је умрло током укупног периода праћења након хирушке ресекције тумора. За разлику од њих, код пацијената са ПН смртни исход је забележен само код 3,6% пацијената.
19. Укупно преживљавање пацијената са нефректомијом је статистички значајно дуже у групи са ПН у односу на оне са РН. Просечно су пацијенти са ПН живели дуже око 120 дана у односу на оне са РН, односно просечно укупно преживљавање је било нешто дуже од 10 година након ресекције.
20. Анализа времена до појаве рецидива пацијената са КБЋ показала је ниску стопу појаве рецидива болести. Од укупног броја пацијената са РН само је код шесторо дошло до поновног повратка болести, док је у групи са ПН само код двоје забележен рецидив болести. Просечно време до појаве рецидива болести је било 1470 дана код РН и 1142 дана код ПН, али разлика није била статистички значајна.
21. Ако се погледа узрок смртног исхода, код пет пацијента је појава рецидива болести била повезана са смртним исходом, односно услед појаве метастаза основне болести због чега је и рађена нефректомија, дошло је до смртног исхода. Код осталих пацијената водећи узрок смрти није био у вези са оперисаним КБЋ, већ су пацијенти углавном умирали због цереброваскуларних и кардиоваскуларних болести.

Препоруке за даљу праксу и будућа истраживања:

РН и ПН су суверне методе у третману локализованог КБЋ. Међутим, ПН је поштедна метода, односно метода која штеди бубрежни паренхим, па самим тим остаје више здравог бубрежног паренхима за даљи живот пацијента. Због тога након ПН у односу на РН добија се боља постоперативна бубрежна функција. Стопа рецидива је значајно мања након ПН. Укупно преживљавање пацијената је такође значајно боље код ПН. Недостатак ПН јесте значајно већа стопа компликација након ове врсте операције, али су те компликације мање озбиљности, тако да ово нема неки велики значај за постоперативни ток.

Резултати ове студије су веома охрабрујући, тако да треба наставити са применом ПН кад год је то могуће, односно дати јој предност у односу на РН у свим ситуацијама кад год се могу применити обе методе лечења.

Моја завршна разматрања и питања за будућа истраживања: „Сада је парцијална нефректомија када је изводљива стандард у лечењу тумора мањих од 7 cm по последњим препорукама европске асоцијације уролога. Међутим, да ли је то заиста тако, да ли је код нас у Србији тако? Колико бубрега заврши код колега патолога и са туморима мањим од 4 cm, то знамо ми који оперишемо и колеге патолози који гледају препарате. Због чега је то тако? Увек се ми уролози када нам одговара бранимо препорукама европске асоцијације уролога, а у овом случају је потпуно другачије. Да ли због страха од рецидива, ма скини све бићеш миран, шта ћеш ако се нешто догоди, млад је, шта ће рећи породица ако се нешто деси, шта ако добије рецидив? Код старијих болесника, стар је има доста болести, боље уради радикалну нефректомију, брзо и ефикасно, немој да ризикујеш. У овом мом истраживању при формирању базе података било је око 25 болесника код којих је урађена РН у pT1a стадијуму, а величина тумора је била у просеку око 3 cm. Па који су то онда болесници код којих је парцијална

нефректомија оптимум? Шта значи препорука да се уради ПН када је то изводљиво? Да ли је за све урологе та изводљивост иста? Да ли је проблем због потенцијалано већих компликација, да ли због локализације тумора, можда величине, можда због времена када смо у сали и наше сталне журбе да се заврши комплетан програм? Да ли је она баук због страха од рецидива и компликација или страха хирурга од недовољне обучености за ту врсту операције? Да ли су уролози дужни да уколико нису обучени или се плаше за извођење ове операције пошаљу болеснике код оних уролога који је раде?“

Будућа истраживања би требала да буду усмерена у правцу проспективног праћења значајно већег броја пацијената са радикалном и парцијалном нефректомијом, да пацијенти буду мечовани по групама у односу на старост и величину тумора, да су тумори дијаметра од 5 до 7 cm, као и да су млађи пацијенти и без значајних коморбидитета, да праћење траје значајно дуже, као и да се студија ради само у једном студијском центру, односно од дијагностике и припреме пацијената за операцију, преко саме операције и праћења пацијената након тога, што би значило идентичан квалитет услуга, пре свега хируршких, према свим пацијентима. На тај начин би се добили најпрецизнији закључци и извеле препоруке о предностима парцијалне нефректомије у односу на радикалну.

7. Литература

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
2. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166-74.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
4. Alpres CE, Fogo AB. Бубрег и сабирни систем бубрега. У: Робинсове основе патологије. Kumar V, Abbas АК, Fausto N, Mitchell RN, уредници. Осмо издање. Београд: Дата статус; 2007: 541-77.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
6. Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU Int.* 2001;88(8):818-24.
7. King SC, Pollack LA, Li J, King JB, Master VA. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. *J Urol.* 2014;191(6):1665-70.
8. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Rini BI, Kutikov A. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol.* 2015;67(1):85-97.

9. MacLennan GT. Kidney, ureter, and adrenal glands. In: MacLennan GT, editor. *Hinman's atlas of urosurgical anatomy*. 2ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012: 153-210.
10. Kaye KW, Goldberg ME. Applied anatomy of the kidney and ureter. *Urol Clin North Am*. 1982;9(1):3-13.
11. Sampaio FJ. Renal anatomy. Endourologic considerations. *Urol Clin North Am*. 2000;27(4):585-607, vii.
12. Rocco F, Cozzi G. Renal anatomy, physiology and its clinical relevance to partial nephrectomy. In: Patel VR, editor. *Robotic urologic surgery*. London: Springer; 2012: 277-86.
13. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, Mottrie A, Porpiglia F, Porter J, Rogers CG, Russo P, Thompson RH, Uzzo RG, Wood CG, Gill IS. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2015;68(6):980-92.
14. Graves FT. The anatomy of the intrarenal arteries and its application to segmental resection of the kidney. *Br J Surg*. 1954;42(172):132-9.
15. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *WHO Classification of Tumors Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004.
16. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 4th Edition. Lyon: IARC Press; 2016.
17. Argani P, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Smith N, Gonzalez N, Illei PB, Ladanyi M, Griffin CA. Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart

- TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(10):1516-26.
18. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, Young B, Clarkson A, Tucker KM, Winship IM, Earls P, Benn DE, Robinson BG, Fleming S, Clifton-Bligh RJ. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(10):1578-85.
 19. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, Shah RB, Hes O, Shen SS, Li R, Yang Y, Lin F, Elson P, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Tubbs R. Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1840-9.
 20. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):141-53.
 21. Aydin H, Chen L, Cheng L, Vaziri S, He H, Ganapathi R, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1608-21.
 22. Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N, Shivakumar BR, Huang D, Nelson M, Bridge JA. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol.* 2011;24(3):430-42.
 23. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, Paner GP, Junker K, Epstein JI. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney:

- report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):393-400.
24. Đorđević G, Štifter S. New WHO histological classification of renal epithelial tumors. *Medicina fluminensis.* 2016;52(3):345-51.
 25. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol.* 2015;67(3):519-30.
 26. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC. Водич за карцином бубрега. У: Водич за 2012. Европско удружење уролога. Удружење уролога Србије. Преузето са: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Renal-Cell-Carcinoma-2011-pocket.pdf>.
 27. Токић М, уредник. Урологија. У: Хирургија за студенте медицине. Максимовић Ж, уредник. Београд: Медицински факултет Универзитета у Београду; 2008: 697-753.
 28. Dyer R, DiSantis DJ, McClennan BL. Simplified imaging approach for evaluation of the solid renal mass in adults. *Radiology.* 2008;247(2):331-43.
 29. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(3):193-205.
 30. Skakić A, Stojanov D, Bašić D, Dinić L, Potić M, Tasić A. Diagnostic imaging of small renal masses. *Acta medica Medianae.* 2016;55(3):66-75.
 31. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol.* 2007;62(2):295-301.
 32. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1997;24(3):507-22.

33. Fleischmann J, Resnick MI. Diagnostic approaches to the renal mass. *Semin Urol.* 1989;7(3):153-7.
34. Ignjatović IM, Potić BM, Stojković I, Marković N, Stamenić T. Preoperative radiologic evaluation of renal cell carcinoma. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2002;130(11-12):382-5.
35. Coll DM, Smith RC. Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2007;99(5 Pt B):1217-22.
36. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am.* 2012;39(2):161-70, vi.
37. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009;103(5):615-9.
38. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS Jr, Wood DP Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(2):563-70.
39. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, Bollito E, Papotti M. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol.* 2011;21(2):393-401.
40. American College of Radiology. Practice guideline: CT abdomen and pelvis. Reston, VA: ACR; 2011.
41. Coll DM, Uzzo RG, Herts BR, Davros WJ, Wirth SL, Novick AC. 3-dimensional volume rendered computerized tomography for preoperative evaluation and intraoperative treatment of patients undergoing nephron sparing surgery. *J Urol.* 1999;161(4):1097-102.

42. Wunderlich H, Reichelt O, Schubert R, Zermann DH, Schubert J. Preoperative simulation of partial nephrectomy with three-dimensional computed tomography. *BJU Int.* 2000;86(7):777-81.
43. Milostić K, Saratlija-Novaković Ž. Renal Tumors. *Medicus.* 2015;25(1):33-8.
44. Renal cell carcinoma (TNM staging). Презето са: <https://radiopaedia.org/articles/renal-cell-carcinoma-tnm-staging>.
45. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
46. Kidney. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010: 479-89.
47. Fujita T, Iwamura M, Yanagisawa N, Muramoto M, Okayasu I, Baba S. Reclassification of the current tumor, node, metastasis staging in pT3 renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2008;15(7):582-6.
48. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer.* 2004;100(4):738-45.
49. Smaldone MC, Corcoran AT, Uzzo RG. Active surveillance of small renal masses. *Nat Rev Urol.* 2013;10(5):266-74.
50. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58(3):398-406.
51. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between

- 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol.* 2004;171(3):1066-70.
52. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, Giles R, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Volpe A, Bex A. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *Eur Urol.* 2016;69(1):4-6.
53. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol.* 2007;51(3):614-20.
54. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007;51(6):1606-15.
55. Marić P, Jovanović M, Milović N, Stamenković D, Košević B, Aleksić P, Cerović S, Spasić A, Simić D, Rašković J. Complications of radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma up to 7 cm. *Vojnosanit pregl.* 2017;74(7):639-43.
56. Lai TC, Ma WK, Yiu MK. Partial nephrectomy for T1 renal cancer can achieve an equivalent oncological outcome to radical nephrectomy with better renal preservation: the way to go. *Hong Kong Med J.* 2016;22(1):39-45.
57. Sun M, Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, Hanna N, Abdollah F, Shariat SF, Briganti A, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI. A non-cancer-related

- survival benefit is associated with partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2012;61(4):725-31.
58. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Dahm P, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TR, Ljungberg B, N'Dow J; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012;62(6):1097-117.
 59. Jang HA, Kim JW, Byun SS, Hong SH, Kim YJ, Park YH, Yang KS, Cho S, Cheon J, Kang SH. Oncologic and Functional Outcomes after Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in T1b Renal Cell Carcinoma: A Multicenter, Matched Case-Control Study in Korean Patients. *Cancer Res Treat.* 2016;48(2):612-20.
 60. Larcher A, Capitanio U, Terrone C, Volpe A, De Angelis P, Dehó F, Fossati N, Dell'Oglio P, Antonelli A, Furlan M, et al. Elective Nephron Sparing Surgery Decreases Other Cause Mortality Relative to Radical Nephrectomy Only in Specific Subgroups of Patients with Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2016;196(4):1008-13.
 61. European Association of Urology. Renal Cell Carcinoma. Пpeзepo ca: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7>
 62. Sutherland SE, Resnick MI, MacLennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol.* 2002;167(1):61-4.
 63. Shuch B, Linehan WM, Bratslavsky G. Repeat partial nephrectomy: surgical, functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol.* 2011;21(5):368-75.

64. Lieser G, Simmons MN. Developments in kidney tumor nephrometry. *Postgrad Med.* 2011;123(3):35-42.
65. Canter D, Kutikov A, Manley B, Egleston B, Simhan J, Smaldone M, Teper E, Viterbo R, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology.* 2011;78(5):1089-94.
66. R.E.N.A.L. Nephrometry Scoring System. Доступно на: <http://www.nephrometry.com/>
67. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, Artibani W. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009;56(5):786-93.
68. Bylund JR, Gayheart D, Fleming T, Venkatesh R, Preston DM, Strup SE, Crispin PL. Association of tumor size, location, R.E.N.A.L., PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and postoperative renal function. *J Urol.* 2012;188(5):1684-9.
69. Okhunov Z, Rais-Bahrami S, George AK, Waingankar N, Duty B, Montag S, Rosen L, Sunday S, Vira MA, Kavoussi LR. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P.A.D.U.A., and R.E.N.A.L. nephrometry scores. *J Endourol.* 2011;25(12):1921-4.
70. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Nephrometry score is associated with volume loss and functional recovery after partial nephrectomy. *J Urol.* 2012;188(1):39-44.
71. Satasivam P, Sengupta S, Rajarubendra N, Chia PH, Munshey A, Bolton D. Renal lesions with low R.E.N.A.L nephrometry score are associated with more

- indolent renal cell carcinomas (RCCs) or benign histology: findings in an Australian cohort. *BJU Int.* 2012;109(Suppl 3):44-7.
72. Mullins JK, Kaouk JH, Bhayani S, Rogers CG, Stifelman MD, Pierorazio PM, Tanagho YS, Hillyer SP, Kaczmarek BF, Chiu Y, Allaf ME. Tumor complexity predicts malignant disease for small renal masses. *J Urol.* 2012;188(6):2072-6.
73. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol.* 2010;183(5):1708-13.
74. Leslie S, Gill IS, de Castro Abreu AL, Rahmanuddin S, Gill KS, Nguyen M, Berger AK, Goh AC, Cai J, Duddalwar VA, Aron M, Desai MM. Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2014;66(5):884-93.
75. American Cancer Society. Survival Rates for Kidney Cancer by Stage. Препозитива: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
76. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology.* 1986;27(4):291-301.
77. Tan MH, Kanesvaran R, Li H, Tan HL, Tan PH, Wong CF, Chia KS, Teh BT, Yuen J, Chong TW. Comparison of the UCLA Integrated Staging System and the Leibovich score in survival prediction for patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urology.* 2010;75(6):1365-1370; 1370.e1-3.
78. Sunela KL, Kataja MJ, Lehtinen ET, Salminen TK, Kujala PM, Virman JP, Kellokumpu-Lehtinen PL. Prognostic factors and long-term survival in renal cell cancer patients. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(6):454-60.
79. Brookman-May SD, May M, Shariat SF, Novara G, Zigeuner R, Cindolo L, De Cobelli O, De Nunzio C, Pahernik S, Wirth MP, Longo N, Simonato A, Serni S, Siracusano S, Volpe A, Morgia G, Bertini R, Dalpiaz O, Stief C, Ficarra V;

Members of the CORONA-Project; Members of the SATURN-Project; Young Academic Urologists Renal Cancer Group. Time to recurrence is a significant predictor of cancer-specific survival after recurrence in patients with recurrent renal cell carcinoma--results from a comprehensive multi-centre database (CORONA/SATURN-Project). *BJU Int.* 2013;112(7):909-16.

80. Mantovani LG, Morsanutto A, Tosolini F, Mustacchi G, Esti R, Belisari A, Portu S. The burden of renal cell cancer: A retrospective longitudinal study on occurrence, outcomes and cost using an administrative claims database. *European Journal of Cancer Supplements* 2008;6(14):46-51.
81. Wong MCS, Goggins WB, Yip BHK, Fung FDH, Leung C, Fang Y, Wong SYS, Ng CF. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries. *Sci Rep.* 2017;7(1):15698. doi: 10.1038/s41598-017-15922-4.
82. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Tumours of the urinary and male genital organs.* Lyon: IARC press; 2004.
83. Chiong E, Giles RH, Jewett MAS, Murphy DG, Poppel HV, Zargar H; the International Kidney Cancer Coalition. The Global burden of CKD: a call for serious action. Доступно на: <https://worldkidneycancerday.org/wp-content/uploads/2017/05/IKCC-Global-Burden-of-Kidney-Cancer-summary.pdf>
84. Chen DY, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: surgery, ablation, or active surveillance. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(6):635-42; quiz 643.
85. Lang K, Danchenko N, Gondek K, Schwartz B, Thompson D. "Cost of illness" Analysis of renal cell carcinoma. *Value in Health.* 2006;9(6):A287. doi: [https://doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)63468-7](https://doi.org/10.1016/S1098-3015(10)63468-7).

86. Geynisman DM, Hu JC, Liu L, Tina Shih YC. Treatment patterns and costs for metastatic renal cell carcinoma patients with private insurance in the United States. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(2):e93-100. doi: 10.1016/j.clgc.2014.08.013.
87. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology.* 1995;45(1):34-40; discussion 40-1.
88. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, Bader M, Tilki D, Roosen A, Karl A, Reich O, Khoder WY, Wyler S, Stief CG, Staehler M, Bachmann A. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009;104(4):470-5.
89. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdonà S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol.* 1997;79(1):15-9.
90. Lee, Jin-Hyung; You, Chang-Hee; Min, Gyeong-Eun; Park, Jin-Sung; Lee, Sang-Bok; Ahn, Han-Jong; Kim, Choung-Soo. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol.* 2007;48(7):671-6.
91. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Colombel M, Klotz L, Skinner E, Keane T, Marreud 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;59(4):543-52.
92. Veys R, Abdollah F, Briganti A, Albersen M, Poppel HV, Joniau S. Oncological and functional efficacy of nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy

- in renal cell carcinoma stages \geq cT1b: a single institution, matched analysis. *Cent European J Urol.* 2018;71(1):48-57.
93. Jang HA, Kim JW, Byun SS, Hong SH, Kim YJ, Park YH, Yang KS, Cho S, Cheon J, Kang SH. Oncologic and Functional Outcomes after Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in T1b Renal Cell Carcinoma: A Multicenter, Matched Case-Control Study in Korean Patients. *Cancer Res Treat.* 2016;48(2):612-20.
 94. Simone G, Tuderti G, Anceschi U, Papalia R, Ferriero M, Misuraca L, Minisola F, Mastroianni R, Costantini M, Guaglianone S, Sentinelli S, Gallucci M. Oncological outcomes of minimally invasive partial versus minimally invasive radical nephrectomy for cT1-2/N0/M0 clear cell renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *World J Urol.* 2017;35(5):789-94.
 95. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol.* 2017;71(4):606-17.
 96. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, Kaouk JH, Klein EA, Novick AC. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183(4):1317-23.
 97. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179(2):468-71; discussion 472-3.
 98. Venkatramani V, Koru-Sengul T, Miao F, Nahar B, Prakash NS, Swain S, Punnen S, Ritch C, Gonzalgo M, Parekh D. A comparison of overall survival

- and perioperative outcomes between partial and radical nephrectomy for cT1b and cT2 renal cell carcinoma-Analysis of a national cancer registry. *Urol Oncol.* 2018;36(3):90.e9-90.e14. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.11.008.
99. Abdollah F, Arora S, von Landenberg N, Gild P, Sood A, Dalela D, Trinh QD, Menon M, Rogers C. Testing the external validity of the EORTC randomized trial 30904 comparing overall survival after radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in contemporary North American patients with renal cell cancer. *BJU Int.* 2018;121(3):345-7. doi: 10.1111/bju.14039.
100. Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, Choudhury AR, McKiernan JM. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int.* 2012;109(10):1457-62.
101. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, Gill IS, Blute ML, Campbell SC. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology.* 2012;79(2):356-60.
102. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol.* 2014;65(2):372-7.
103. Lee HJ, Liss MA, Derweesh IH. Outcomes of partial nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors. *Curr Opin Urol.* 2014;24(5):448-52.
104. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, Kaouk JH, Klein EA, Novick AC. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183(4):1317-23.

105. Lascano D, Finkelstein JB, DeCastro GJ, McKiernan JM. Renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumors. *J Kidney Cancer VHL*. 2015;2(2):45-54.
106. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol*. 2004;171(1):130-4.
107. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(12):1236-42.
108. Corman JM, Penson DF, Hur K, Khuri SF, Daley J, Henderson W, Krieger JN. Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *BJU Int*. 2000;86(7):782-9.
109. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol*. 2007;51(3):614-20.
110. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007;51(6):1606-15.
111. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2001;166(1):6-18.

112. Shvarts O, Tsui KH, Smith RB, Kernion JB, Beldegrun A. Blood loss and the need for transfusion in patients who undergo partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000;164(4):1160-3.
113. Campbell SC, Novick AC, Strem SB, Klein E, Licht M. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol*. 1994;151(5):1177-80.
114. Hutson TE. Renal cell carcinoma: diagnosis and treatment, 1994-2003. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(4):337-40.
115. Jackson G, Fino N, Bitting RL. Clinical Characteristics of Patients With Renal Cell Carcinoma and Metastasis to the Thyroid Gland. *Clin Med Insights Oncol*. 2017;11:1179554917743981. doi: 10.1177/1179554917743981.
116. Herrlinger A, Schott G, Schafhauser W, Schrott KM. The significance of tumor diameter in renal cell carcinoma. *Urologe A*. 1992;31(2):70-5.
117. Zhang C, Li X, Hao H, Yu W, He Z, Zhou L. The correlation between size of renal cell carcinoma and its histopathological characteristics: a single center study of 1867 renal cell carcinoma cases. *BJU Int*. 2012;110(11 Pt B):E481-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11173.x.
118. Campbell SC, Rini BI, editors. *Renal Cell Carcinoma: Clinical Management, Current Clinical Urology*. New York: Springer Science Business Media; 2013.
119. Madbouly K, Al-Qahtani SM, Ghazwani Y, Al-Shaibani S, Mansi MK. Microvascular tumor invasion: prognostic signi fi cance in low-stage renal cell carcinoma. *Urology*. 2007;69:670-4.
120. Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF, Crippa A, Paranhos M, Cury J, Nesrallah LJ, Leite KR. Microvascular invasion is an independent prognostic factor in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2006;32:668–75 [discussion 675–7].

121. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166-74.
122. De Luca S, Carrera C, Casalini Vaňek E, Alarcón L, BLANCHET VL, Eyheremendy EP, Zanfardini A. Clear cell renal carcinoma with TNM Staging: Radiologic-Pathologic Correlation. *ECR 2017.* doi: 10.1594/ecr2017/C-2430.
123. Antonelli A, Cozzoli A, Simeone C, Zani D, Zanotelli T, Portesi E, Cosciani Cunico S. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. *BJU Int.* 2006;97(3):505-8.
124. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, Ziegler M, Stöckle M. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2155-9; discussion 2159.
125. Saitoh H, Nakayama M, Nakamura K, Satoh T. Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. *J Urol.* 1982;127(6):1092-5.
126. Bennington JL, Kradjian RM. Distribution of metastasis from renal carcinoma. In: *Renal Carcinoma.* Chapt. 10. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999: 1952.
127. Paul R, Mordhorst J, Leyh H, Hartung R. Incidence and outcome of patients with adrenal metastases of renal cell cancer. *Urology.* 2001;57(5):878-82.
128. Lau WK, Zincke H, Lohse CM, Cheville JC, Weaver AL, Blute ML. Contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma: treatment, outcome and a review. *BJU Int* 2003;91:775–9.
129. Montag S, Rais-Bahrami S, Seideman CA, Rastinehad AR, Vira MA, Kavoussi LR, Richstone L. Delayed haemorrhage after laparoscopic partial nephrectomy: frequency and angiographic findings. *BJU Int.* 2011;107(9):1460-6.
130. Silberstein JL, Adamy A, Maschino AC, Ehdaie B, Garg T, Favaretto RL, Ghoneim TP, Motzer RJ, Russo P. Systematic classification and prediction of

- complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.* 2012;110(9):1276-82.
131. Lee H, Lee CU, Yoo JH, Sung HH, Jeong BC, Jeon SS, Lee HM, Choi HY, Jeong CW, Kwak C, Seo SI. Comparisons of oncological outcomes and perioperative complications between laparoscopic and open radical nephrectomies in patients with clinical T2 renal cell carcinoma (≥ 7 cm). *PLoS One.* 2018;13(1):e0191786. doi: 10.1371/journal.pone.0191786.
 132. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol.* 2004;171(1):130-4.
 133. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(12):1236-42.
 134. Sells H, McInerney P. Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *BJU Int.* 2001;88(1):126.
 135. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol.* 2007;51(3):614-20.
 136. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Colombel M, Klotz L, Skinner E, Keane T, Marreud 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;59(4):543-52.

137. Reifsnyder JE, Ramasamy R, Ng CK, Dipietro J, Shin B, Shariat SF, Del Pizzo JJ, Scherr DS. Laparoscopic and open partial nephrectomy: complication comparison using the Clavien system. *JLS*. 2012;16(1):38-44.
138. Cai Y, Li HZ, Zhang YS. Comparison of Partial and Radical Laparoscopic Nephrectomy: Long-Term Outcomes for Clinical T1b Renal Cell Carcinoma. *Urol J*. 2018;15(2):16-20.
139. Weight CJ, Lieser G, Larson BT, Gao T, Lane BR, Campbell SC, Gill IS, Novick AC, Fergany AF. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *Eur Urol*. 2010;58(2):293-8.
140. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Erwin PJ, Costello BA, Chow GK, Leibovich BC. Comparative Effectiveness for Survival and Renal Function of Partial and Radical Nephrectomy for Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2012. pii: S0022-5347(12)05254-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.026.
141. Santos Arrontes D, Fernández Aceñero MJ, García González JI, Martín Muñoz M, Paniagua Andrés P. Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol*. 2008;179(3):857-61.
142. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol*. 2009;182(6):2601-6.
143. Pettus JA, Jang TL, Thompson RH, Yossepowitch O, Kagiwada M, Russo P. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(10):1101-6.

144. 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;59(4):543-52.
145. Zhang M, Zhao Z, Duan X, Deng T, Cai C, Wu W, Zeng G. Partial versus radical nephrectomy for T1b-2N0M0 renal tumors: A propensity score matching study based on the SEER database. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193530. doi: 10.1371/journal.pone.0193530. eCollection 2018.
146. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol.* 2017;71(4):606-17.
147. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, Novick AC. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;180(6):2363-8; discussion 2368-9.
148. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, Hernandez AV, Boorjian SA, Thompson RH, Fergany AF, Love TE, Campbell SC. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol.* 2011;185(2):421-7.
149. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol.* 2012;187(5):1667-73.

150. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Gallucci M. 'Zero ischaemia', sutureless laparoscopic partial nephrectomy for renal tumours with a low nephrometry score. *BJU Int.* 2012;110(1):124-30.
151. Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179(2):627-32; discussion 632.
152. Nohara T, Fujita H, Yamamoto K, Kitagawa Y, Gabata T, Namiki M. Modified anatomic partial nephrectomy with selective renal segmental artery clamping to preserve renal function: a preliminary report. *Int J Urol.* 2008;15(11):961-6.
153. Lane BR, Campbell SC, Demirjian S, Fergany AF. Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease. *J Urol.* 2013;189(5):1649-55.
154. Russo P. Partial nephrectomy for renal cancer (part II): the impact of renal ischaemia, patient preparation, surgical approaches, management of complications and utilization. *BJU Int.* 2010;105(11):1494-507.
155. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, Berger A, Ukimura O, Patil MB, Campese V, Thangathurai D, Desai MM. "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol.* 2011;59(1):128-34.
156. Shao P, Qin C, Yin C, Meng X, Ju X, Li J, Lv Q, Zhang W, Xu Z. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *Eur Urol.* 2011;59(5):849-55.
157. Desai MM, de Castro Abreu AL, Leslie S, Cai J, Huang EY, Lewandowski PM, Lee D, Dharmaraja A, Berger AK, Goh A, Ukimura O, Aron M, Gill IS. Robotic partial nephrectomy with superselective versus main artery clamping: a retrospective comparison. *Eur Urol.* 2014;66(4):713-9.
158. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H, Leibovich BC, Blute ML, Novick AC. The impact of ischemia time during open nephron

- sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol.* 2007;177(2):471-6.
159. Guillonneau B, Bermúdez H, Gholami S, El Fettouh H, Gupta R, Adorno Rosa J, Baumert H, Cathelineau X, Fromont G, Vallancien G. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J Urol.* 2003;169(2):483-6.
160. Smith GL, Kenney PA, Lee Y, Libertino JA. Non-clamped partial nephrectomy: techniques and surgical outcomes. *BJU Int.* 2011;107(7):1054-8.
161. Breda A, Stepanian SV, Liao J, Lam JS, Guazzoni G, Stifelman M, Perry K, Celia A, Breda G, Fornara P, Jackman S, Rosales A, Palou J, Grasso M, Pansadoro V, Disanto V, Porpiglia F, Milani C, Abbou C, Gaston R, Janetschek G, Soomro NA, de la Rosette J, Laguna MP, Schulam PG. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *J Urol.* 2007;178(1):47-50; discussion 50.
162. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001;166(1):6-18.
163. Sutherland SE, Resnick MI, Maclennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol.* 2002;167(1):61-4.
164. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL 3rd, Bullock A, Benway BM, Bhayani SB. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology.* 2011;77(6):1400-3.
165. Laryngakis NA, Guzzo TJ. Tumor enucleation for small renal masses. *Curr Opin Urol.* 2012;22(5):365-71.
166. Minervini A, Serni S, Tuccio A, Siena G, Vittori G, Masieri L, Giancane S, Lanciotti M, Khorrami S, Lapini A, Carini M. Simple enucleation versus radical

- nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):694-700.
167. Minervini A, di Cristofano C, Lapini A, Marchi M, Lanzi F, Giubilei G, Tosi N, Tuccio A, Mancini M, della Rocca C, Serni S, Bevilacqua G, Carini M. Histopathologic analysis of peritumoral pseudocapsule and surgical margin status after tumor enucleation for renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;55(6):1410-8.
168. Ficarra V, Bhayani S, Porter J, Buffi N, Lee R, Cestari A, Mottrie A. Predictors of warm ischemia time and perioperative complications in a multicenter, international series of robot-assisted partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2012;61(2):395-402.
169. Liu ZW, Olweny EO, Yin G, Faddegon S, Tan YK, Han WK, Cadeddu JA. Prediction of perioperative outcomes following minimally invasive partial nephrectomy: role of the R.E.N.A.L nephrometry score. *World J Urol.* 2013;31(5):1183-9.
170. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter DJ, Li T, Kutikov A, Viterbo R, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2011;60(4):724-30.
171. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of

- elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007;51(6):1606-15.
172. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, Lopes D, Bernhard JC, Guillé F, Lacroix B, De La Taille A, Salomon L, Pfister C, Soulié M, Tostain J, Ferriere JM, Abbou CC, Colombel M, Belldegrun AS. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol.* 2007;52(1):148-54.
173. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007;178(1):41-6.
174. Tanagho YS, Kaouk JH, Allaf ME, Rogers CG, Stifelman MD, Kaczmarek BF, Hillyer SP, Mullins JK, Chiu Y, Bhayani SB. Perioperative complications of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of 886 patients at 5 United States centers. *Urology.* 2013;81(3):573-9.
175. Jeldres C, Bensalah K, Capitanio U, Zini L, Perrotte P, Suardi N, Tostain J, Valeri A, Descotes JL, Rambeaud JJ, de La Taille A, Salomon L, Abbou C, Patard JJ, Karakiewicz PI. Baseline renal function, ischaemia time and blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. *BJU Int.* 2009;103(12):1632-5.
176. Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, Mehrazin R, Santomauro M, Cohen SA, Patterson AL, L'Esperance JO, Derweesh IH. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology.* 2012;80(1):151-6.
177. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, Mottrie A, Porpiglia F, Porter J, Rogers CG, Russo P, Thompson RH, Uzzo RG, Wood CG,

Gill IS. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2015;68(6):980-92.

ПРИЛОГ

БИОГРАФИЈА

Др Предраг Марић, специјалиста урологије, рођен је 18.10.1972. год. у Котору, Црна Гора, а основну и средњу школу похађао је у Херцег Новом. Медицински факултет у Београду завршио је 05.12.1997. године са просечном оценом 8,72. Специјализацију из Урологије је започео 15.03.2001. године, а исту завршио са одличним успехом 21.03.2006. године.

Током 2006. године завршио је школу урологије *EUREP* у Прагу. Почетком 2012. био је на усавршавању из флексибилне уретерореноскопије у Паризу, као и 2014. године из лапараскопске хирургије у урологији у Шангају. Месец дана је провео на усавршавању из лапараскопије у Словен Градецу, Словенија. Члан је тима за трансплантацију бубрега у Војномедицинској академији.

Од 2002. године је члан Удружења уролога Србије, Уролошке секције Српског лекарског друштва, а од 2003. и Европске Асоцијације Уролога.

Током професионалне каријере партиципирао је као аутор или коаутор у изради више научних радова који су објављени у домаћим и страним часописима са *SCI* листе.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Marić P**, Jovanović M, Milović N, Stamenković D, Košević B, Aleksić P, Cerović S, Spasić A, Simić D, Rašković J. Complications of radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma up to 7 cm. *Vojnosanit pregl.* 2017;74(7):639-43. (M23)
2. Jovanović MD, **Marić P**, Bančević V, Milošević R, Nikolić I, Simić D, Spasić A, Milović N. Kidney auto-transplantation due to upper and middle ureter defect after ureteroscopy injury. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(7):703-7. (M23)
3. Milev B, Milev B, Kostić Z, Mirković D, Perišić N, Tasić O, Elez M, Radunović A, Jovanović M, **Marić P**, Daišević S, Prelević R, Vulović M. Abdominal localization of unicentric form of Castleman disease: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(4):367-70. (M23)
4. **Marić P**, Milovic N, Bančević V, Košević B, Aleksić P, Kuzmić-Janković S, Hajduković Z, Milev B, Cerović S. Pheochromocytoma of the urinary bladder: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(6):584-7. (M23)
5. Milošević R, Milović N, Aleksić P, Lazić M, Cerović S, Bančević V, Košević B, **Marić P**, Spasić A, Simić D, Kovačević B. Difference in recurrence frequencies of non-muscle-invasive-bladder tumors depending on optimal usage of intravesical immunotherapy of bacillus Calmette-Guérin. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(3):241-6. (M23)
6. **Marić P**, Košević B, Stamenković D. Partial and radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *MD-Medical Data* 2015;7(4):291-4. (M52)
7. Slavković Z, Stamenković DM, Gerić V, Veljović M, Ivanović N, Todorović S, **Marić P**, Karanikolas M. Combined spinal-epidural technique: Single-space vs double distant space technique. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(10):953-8. (M23)

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:	
Идентификациони број - ИБР:	
Тип документације - ТД:	Монографска публикација
Тип записа - ТЗ:	Текстуални штампани материјал
Врста рада - ВР:	Докторска дисертација
Аутор - АУ:	Предраг Марић
Ментор/коментор - МН:	Предраг Алексић
Наслов рада - НР:	Упоредна анализа радикално и парцијално нефректомисаних болесника са карциномом бубурега у клиничком стадијуму T1bN0M0
Језик публикације - ЈП:	Српски / ћирилица
Језик извода - ЈИ:	Српски / Енглески
Земља публикавања - ЗП:	Република Србија
Уже географско подручје - УГП:	Шумадијски округ
Година - ГО:	2019.
Издавач - ИЗ:	Ауторски репринт
Место и адреса - МС:	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69, Република Србија
Физички опис рада - ФО:	Дисертација има 140 стране, 8 поглавља, 33 табеле, 9 графикона, 2 слике и 177 цитиране библиографске јединице
Научна област - УДК:	Медицина
Научна дисциплина - ДИ:	Клиничка и експериментална хирургија- Урологија
Предметна одредница / кључне речи - ПО:	карцином бубрега, парцијална нефректомија, радикална нефректомија, компликације, преживљавање
УДЦ:	
Чува се - ЧУ:	У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, Србија
Важна напомена - ВН:	
Извод - ИД:	Циљ рада: Циљ студије је поређење дужине преживљавања везаног за тумор и укупног преживљавања и стања бубрежне функције, као и дефинисање разлика у инциденци интраоперативних и постоперативних компликација пацијената код којих је урађена радикална (РН) или парцијална нефректомија (ПН) због карцинома бубрежних ћелија величине од 4 до 7 cm. Методе: Урађена је клиничка опсервациона студија типа серије случајева у којој су анализирани подаци 154 пацијената оперисаних у осмогодишњем временском периоду

(2006-2013. године), са просечним периодом праћења не мањим од 5 година. Критеријуми за укључивање у студију били су пацијенти са туморима бубрега величине од 4 до 7 cm, патохистолошки постављена дијагноза карцинома бубрега, пацијенти без метастаза и вредности серумског креатинина у референтним границама. Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања били су: пацијенти са другим малигнитетима, пацијенти који немају функционални други бубрег или имају обољења која могу компромитовати бубрежну функцију, пацијенти са билатералним туморима и пацијенти са више тумора на једном бубрегу. Резултати: У студији је укупно анализирано 154 пацијената, 97 са радикалном нефректомијом и 57 или 37% са парцијалном нефректомијом. Статистички значајно већи број пацијената са РН (15,8%) је умро током периода праћења у односу на пацијенте са ПН (3,6%) након хирушке ресекције тумора. Ако се погледа анализа преживљавања везаног за тумор (cancer specific survival), онда видимо да је код четири пацијента са РН дошло до расејања болести што је директно довело до узрока смрти, док код ПН један болесник је умро од локалног рецидива и удаљених метастаза. Утицај коморбидитета на укупно преживљавање пацијената није се показао статистички значајним како код ПН тако и код РН пацијената. Радикална нефректомија је праћена са мањом учесталом компликација. Компликације су углавном биле градуса 1 и 2, док је градус 3 забележен само код једног пацијента у ПН групи. Код наших пацијената након 5 година од операције дошло је до значајно мањег смањења клиренса креатинина у групи са ПН (13,51%) у односу на групу са РН (27,89%), што значи да се код РН повећава број пацијената са слабијом бубрежном функцијом. Закључак: На основу наших резултата, ПН је добар и сигуран избор у лечењу пацијената са карциномом бубрежних ћелија у T1b стадијуму. ПН нуди сличну контролу тумора, боље укупно преживљавање и бубрежну функцију, али нешто већу учесталост компликација. 06.09.2017. год.

Датум прихватања теме од стране ННВ

- ДП:

Датум одбране - ДО:

Чланови комисије - КО:

Председник

Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник

Члан

Проф. др Дејан Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

Члан

Доц. др Владимир Банчевић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC, FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession Number - ANO:

Identification number - INO:

Document type - DT: Monographic publication

Type of record – TR: Textual material, printed

Contens code - CC: Ph.D. Thesis

Author - AU: Predrag Maric

Menthor/co-menthor - MN: Predrag Aleksic

Title - TI: Comparative analysis of radical and partial nephrectomy patients with renal cell carcinoma at the clinical stage T1bN0M0

Language of text - LT: Serbian /Cyrillic

Language of abstract - LA: Serbian / English

Country of publication - CP: Republic of Serbia

Locality of publication - LP: Shumadia Administrative District

Publication year - PY: 2019

Publisher - PU: Author reprint

Publication place - PP: 34000 Kragujevac, Svetozar Markovic 69, Republic of Serbia

Physical description - PD: Thesis contains 140 pages, 8 chapters, 33 tables, 2 graphs, 9 figures and 177 citations

Scietific field - SF: Medicine

Scientific discipline - SD: Clinical and experimental Surgery- Urology

Subjest / Key words - SKW: renal cell carcinoma, partial nephrectomy, radical nephrectomy, complications, survival

UDC

Holding data - HD: Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

Note - N:

Abstract - AB: Aim: The aim of this study is to compare the survival rate of patients with renal cell carcinoma and the overall survival and state of renal function, and in defining the difference in the incidence of intraoperative and postoperative complications in patients who underwent radical (RN) or partial (PN) because of renal cell carcinoma 4/7 cm in diameter. Methods: This is a case series study (154 patients) in which we analyzed results of patients operated in an eight-year period (2006-2013) with an average follow up period not less than five years. The inclusion criteria for this study were patients with renal cell carcinoma (RCC) 4/7 cm in diameter, with histopathology confirmed RCC, without metastasis and serum creatinine in referent values. The exclusion criteria were: patients with other malignancies, with a non-functioning contralateral kidney or with other comorbidities that can compromise renal function and patients with synchronic bilateral

tumors or multiple tumors of one kidney. Results: In this study, we analyzed 154 patients, 97 (63%) were surgically treated by radical nephrectomy and 57 (37%) underwent partial nephrectomy. A statistically significantly increased number of patients with RN (15.8%) died in the follow-up period compared to patients with PN (3.6%) following surgical resection of the tumor. When analyzing the cancer-specific survival in four RN patients there was the dissemination of the tumor that directly led to a cause of death and one PN patient with PN died because of local relapse of RCC or distant metastasis. The influence of comorbidities on the overall survival has not shown to be statistically significant in both RN and PN patients. The complications were mainly Grade 1 and 2, one patient in the PN group was Grade 3. In the patients in our study five years following the operation, the decrease of creatinine clearance was significantly less in the PN group (13.51%) than in the RN group (27.89%), so it can be concluded that in the RN group there is an increase of patients with impaired renal function. Conclusion: Based on our results, PN is a good and safe treatment option in the management of patients with RCC in T1b stage. PN provides similar tumor control, better overall survival and renal function with a somewhat higher incidence of complications.

Accepted by the Scientific Board on - 06/09/2017

ASB:

Defended on - DE:

Thesis defended Board

(Degree/name/surname/title/faculty) -

DB:

Chairman

Professor, Dragce Radovanovic, M.D, Ph.D, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Member

Professor, Dejan Petrovic, M.D, Ph.D, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Member

Assistant Professor, Vladimir Bancevic, M.D, Ph.D, Medical Faculty of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Предраг Марић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Упоредна анализа радикално и парцијално нефректомисаних болесника са карциномом бубурга у клиничком стадијуму T1bN0M0

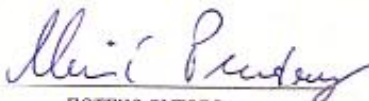
која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 10.05.2019. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Предраг Марић

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Упоредна анализа радикално и парцијално нефректомисаних болесника са карциномом бубурегу у клиничком стадијуму T1bN0M0

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 10.05.2019. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>

**РАДОВИ КОЈИ СУ БИЛИ УСЛОВ ЗА ПРИЈАВУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСKE
ДИСЕРТАЦИЈЕ**



Complications of radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma up to 7 cm

Komplikacije radikalne i parcijalne nefrektomije kod karcinoma bubrežnih ćelija manjih od 7 cm

Predrag Marić*, Mirko Jovanović*, Novak Milović*, Dušica Stamenković†‡, Branko Košević*, Predrag Aleksić*, Snežana Cerović§, Aleksandar Spasić*, Dejan Simić*, Jelena Rašković¶

Military Medical Academy, *Clinic of Urology, †Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, ‡Institute for Pathology and Forensic Medicine, Belgrade, Serbia; University of Defence, §Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; University of Belgrade, School of Economics, ¶Department of Statistics, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. Renal cell carcinoma (RCC) is the third most frequent urological carcinoma. Radical nephrectomy (RN) is considered as the gold standard in the treatment of localized RCC, but recently the use of minimally invasive techniques are more frequently used. The aim of this study is to determine if there is a difference in the incidence of complications in the group of patients treated by RN and partial nephrectomy (PN) for renal cell carcinoma up to 7 cm. **Methods.** The retrospective study included the analysis of the medical history of patients surgically treated in the six years period. The inclusion criteria were RCC size up to 7 cm and no detectable metastasis. The exclusion criterion was the presence of a bilateral tumor. Intraoperative and early postoperative complications were followed-up. The Clavien-Dindo grade system was used for classification of surgical complications. **Results.** In six years period 481 (76.35%) radical transperitoneal nephrectomies and 149 (23.65%) partial nephrectomies were performed. Bilateral RCCs were verified

Apstrakt

Uvod/Cilj. Karcinom renalnih ćelija (*renal cell carcinoma* – RCC) treći je najčešći urološki karcinom. Radikalna nefrektomija (RN) smatra se zlatnim standardom u terapiji lokalizovanog RCC, ali u novije vreme sve češće se koriste minimalno invazivne tehnike. Cilj ove studije bio je da se definiše razlika u incidenci intraoperativnih i postoperativnih komplikacija kod bolesnika podvrgnutih RN ili parcijalnoj nefrektomiji (PN) zbog RCC veličine do 7 cm. **Metode.** Retrospektivno su analizirani podaci iz medicinske dokumentacije bolesnika operisanih u šestogodišnjem vremenskom periodu. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su

in 2.06% (13/630), an initial metastatic disease in 15.8% (100/630) and lymph node involvement in 7.14% (45/630) of the patients and their data were not included in analysis. Therefore, data from 120 patients with RN and 97 patients with PN who fulfill inclusion criteria were analyzed. Complications were recorded in 29.5% (64/217) of patients. Significantly less patients had complications in the RN group [22.5% (27/120)] compared to the PN group [38.1% (37/97)] ($p = 0.006$). These complications were mostly grade I and II. Complications grade III and IV were only present in the group of patients treated by PN. **Conclusion.** Based on our data in selected patients with renal cell carcinoma in stage T1, PN is a proper and safe choice. The patient must be involved in making the definitive decision of modalities of surgical treatment.

Keywords: kidney neoplasms; urologic surgical procedures; intraoperative complications; postoperative period; postoperative complications.

tumor bubrega veličine do 7 cm i odsustvo metastaza. Kriterijum za uključivanje iz studije bilo je prisustvo bilateralnog tumora. Praćene su intraoperativne i rane postoperativne komplikacije. Clavien-Dindo sistem klasifikacije korišćen je za klasifikaciju komplikacija. **Rezultati.** U periodu od šest godina urađeno je 481 (76.35%) RN i 149 (23.65%) PN. Bilateralni tumori urađeni su kod 2.06% (13/630) bolesnika, inicijalna metastatska bolest kod 15.87% (100/630) i zahvaćenost limfnih čvora kod 7.14% (45/630) bolesnika i njihovi podaci nisu uzeti u analizu. Analizom je obuhvaćeno 120 bolesnika sa RN i 97 sa PN koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju. Komplikacije su zabeležene kod ukupno 29.5%

(64/217) bolesnika. Značajno niži broj bolesnika imao je komplikacije u RN grupi [22.5% (27/120)] u poređenju sa PN grupom [38.1% (37/97)] ($p = 0.006$). Komplikacije su uglavnom bile gradusa I i II. Komplikacije gradusa III i IV zabeležene su jedino u PN grupi. Zaključak. Na osnovu analize podataka anđih bolesnika, PN je dobar i siguran izbor kod RCC veličine do 7 cm, T1 stadijuma. Bolesnik

može biti uključuen u donošenje odluke o hirurškom modalitetu koji će biti primenjen.

Ključne reči: bubreg, neoplazme; hirurgija, urološka, procedure; intraoperativne komplikacije; postoperativni period; postoperativne komplikacije.

Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) is the third most frequent urological carcinoma¹. Radical nephrectomy was for decades considered as the golden standard in the curative treatment of localized renal cell carcinoma (RCC)²⁻⁴. Recently preservation surgery of renal parenchyma and the use of minimally invasive techniques are more frequently used in the treatment of RCC.

Partial nephrectomy (PN) is a surgical resection of the tumor in total with a remained part of normal surrounding renal parenchyma⁵. Today PN is performed not only for classic indications as a tumor of the solitary kidney and bilateral tumors but also in patients with a normal contralateral kidney^{6,7}. The introduction of modern diagnostic techniques, as the use of abdominal ultrasound and computer tomography scans led to an increased number of newly diagnosed incidental renal tumors, which are smaller and asymptomatic, with a better prognosis than symptomatic tumors of the same size and clinical stage⁸⁻¹⁰.

Open PN is accepted as a golden standard, mainly in the treatment of younger patients with incidentally diagnosed renal tumors smaller than 4 cm⁵. Based on literature data, this surgical technique has excellent results, similar to RN and generally is proposed as an option in the treatment of patients with stage T1, T2. The patients have an overall better survival rate and preservation of renal function compared to patients treated by RN¹¹. The benefit of renal function preservation must exceed than intra and postoperative complications in RN¹⁴.

The aim of this study was to determine the incidence of complications in the group of patients with RCC up to 7 cm treated by radical and partial nephrectomy.

Methods

This retrospective study included the analysis of the medical history of patients surgically treated in the period of 2006 until the end of 2012. The inclusion criteria were renal tumor size up to 7 cm and no detectable metastasis. The size of the tumor and the absence of metastasis were determined by multislice computer tomography (MSCT). The exclusion criterion for this study was the presence of a bilateral tumor.

Intraoperative and early postoperative complications were followed up. The Clavien-Dindo grade system was used for classification of surgical complications (Table 1)^{15,16}. Acute renal failure was defined as an increase of creatinine level more than 50% of the preoperative level or need for hemodialysis¹⁷.

The data are presented as median (range) or mean \pm SD. Pearson's χ^2 and Likelihood ratio χ^2 -test, were used for statistical analysis. For intergroup comparisons, Crosstabs statistical procedure was used to evaluate differences between groups. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

In this retrospective study we analyzed data of 630 patients diagnosed with RCC and underwent surgical treatment in the period from 2006 till the end of 2012, 356 patients were in stage T1. In total 481 (76.35%) patients radical transperitoneal nephrectomy and 149 (23.65%) patients PN were performed. The initial metastatic disease was verified in 15.87% (100/630) lymph node involvement in 7.14% (45/630) of the patients' bilateral tumors in 2.06% (13/630) and their data were not included in the analysis of patients.

The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications^{15,16}

Complication grade	Definition	Severity
I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Surgical site infections.	minor
II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.	minor
III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention.	major
IV	Life-threatening complication.	major
V	Death	major

Table 1

Correspondence to: Predrag Marić, Military Medical Academy, Clinic of Urology, Cnotavska 17, 11 000 Belgrade, Serbia.
E-mail: maricepdrag@gmail.com

Therefore, data from 120 selected patients with RN and 97 patients with PN were analyzed as they fulfilled the inclusion criteria for this study and had complete medical documentation (Table 2). The intraoperative and early postoperative complications were followed-up.

Patients had significantly less complications in the RN group [22.5% (27/120)] compared to the PN group [38.1% (37/97)] ($p = 0.006$). These complications were mostly grade I and II (Figure 1). Complications grade III and IV were only present in the group of patients treated by PN (Figure 1). Grade V complications were not reported in study groups.

Patients with grade I complications had a temperature over 38°C that lasted from 1 to 4 days and did not prolong hospital stay. The mean postoperative blood loss in patients in the RN

drainage. Intraoperative injury of the spleen with consequent splenectomy were recorded in two patients with RN. In one PN patient, a double J stent was placed intraoperatively followed by the restitution of the renal pelvis and renal parenchyma. Acute renal failure was reported in 10.3% (13/120) of RN patients and in 11.3% (11/97) PN patients.

The duration of hospitalization was significantly shorter in the PN group compared to the RN group [7 (5–12) vs 8 (4–18) days; $p = 0.015$].

Discussion

So far, this is the only study solely concentrated on RCC up to 7 cm large in special, economically restricted medical-en-

Table 2

Basic clinical data for patients in T1 stage treated by partial and radical nephrectomy

Parameters	Radical nephrectomy (n = 120)	Partial nephrectomy (n = 97)
Age (years), mean (range)	60 (26–82)	58 (25–86)
Sex, n (%)		
male	79 (65)	79 (81)
female	41 (35)	18 (29)
Side, n (%)		
left	62 (52)	52 (54)
right	58 (48)	45 (46)
Tumor localization, n (%)		
upper pole	43 (36)	26 (27)
interpolr	46 (38)	39 (40)
lower pole	31 (26)	32 (33)
Tumor size (mm), mean (range)	51 (20–70)	39 (20–70)

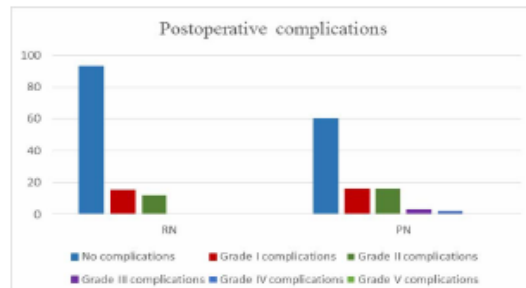


Fig. 1 – The incidence of postoperative complications in the patients after radical (RN) and partial nephrectomy (PN) according to the Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications^{15,16}.

group was 157.5 (5–1380) mL compared to 324.5 (10–1,480) mL in the PN group. Blood transfusion was necessary in 16.5% (16/97) of patients who were treated with PN and in 10% (12/120) of patients treated by RN.

Thoracic drainage was needed in two patients with grade III complications in the PN group. A delayed nephrectomy was performed in one patient because of hemorrhage in the PN group. Two patients who were treated by PN were with Grade IV complications (pulmonary thromboembolism and acute myocardial infarction). In two patients with PN, the intraoperative pleural injury was reported and managed without thoracic

viroment like developing countries. In our retrospective study, we found an increased incidence of complications in patients treated by PN compared to those treated by RN. The majority of these complications were minor (grade I and II). Two complications were consequence of surgical approach and two were non-surgical complications. The only major complication recorded in studied patients was postoperative bleeding that necessitated re-operation and nephrectomy.

Some studies reported the similar incidence of complications following PN and RN or increased incidence of complications following PN^{17–21}. Based on their study, Lesage et al.²⁰

comparing intraoperative complications found that the incidence of complications was increased in the PN group, but this increase was not statistically significant. The result of a phase III randomized trial comparing PN and RN in the treatment of renal masses up to 5 cm, has shown a slightly higher incidence of intraoperative complications in the PN group, primarily considering bleeding and development of a urinary fistula. They concluded that PN can be used safely, with just slightly more complications compared to RN²¹.

The risk of urinary fistula in published studies ranges from 1.4% to 17.4%²². In our analyzed group of patients, no urinary fistulas were recorded. This can be explained by adequate selection of patients and surgical technique. In one case when there was reasonable doubt of possible postoperative urinary fistula development due to insufficient closure of the calicinal system of the kidney a double J stent was introduced intraoperatively.

The incidence of blood transfusion was higher in the PN group (16.49%), compared to the RN group where it was necessary for only 10% of patients. Shvarts et al.²³ data showed that 18% of patients treated by RN and up to 30% of patients treated by PN needed a blood transfusion which is higher than in our study.

The incidence of re-operations following PN was 1.03%, without reoperations in the RN group. Literature data shows

that reoperation rate is very low after RN (0–3.1%)^{22–24}. Lau et al.¹⁸, found that one out of 164 patients in the PN group had undergone nephrectomy after preservation surgery due to postoperative bleeding. In three patients with urinary fistula, only one patient underwent nephrectomy because of a perirenal abscess. In the RN group, there was no need for reoperations just like in our study¹⁸.

There is a higher incidence of complications in patients treated by PN. The majority of these complications are minor and are presented as elevated body temperature and blood loss that needed blood transfusions. In both groups, complications were solved in a conservative manner. Only in one patient, a reoperation was necessary due to postoperative bleeding.

Conclusion

Based on our data in selected patients with RCC up to 7 cm (stage T1), PN can be a proper and safe choice. If the urologist has no experience in performing PN and there is a possibility for complications the patient should be referred to a specialized center. A patient must be involved in making the definitive decision of modalities of surgical treatment. However, multicenter studies are needed for justification of our experience.

REFERENCES

- Jamal A, Siggel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5): 277–300.
- Vas Pappal H, Da Poggio L, Almetti W, Matsui V, Bono A, Barkowski A et al. 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; 59(4): 543–52.
- Rubow CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963; 89: 37–41.
- Ljansberg B, Almdarfi FI, Holmberg G, Graefers T, Drost M. Radical nephrectomy is still preferable in the treatment of localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1998; 33(1): 79–85.
- Cogez JM, Tallala M. Open partial nephrectomy in renal cancer: A feasible gold standard technique in all hospitals. *Adv Urol* 2008; 916463.
- Shuch B, Lam JS, Balkguz AS. Open partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2006; 7(1): 31–8.
- Nostik AC, Campbell SC. Tumores renales. In: *Wahab PC, Ratzik AB, Vaughan ED, Wain AJ*, editors. *Campbell Urology*. Buenos Aires, Spain: Editorial Panamericana; 2005. p. 2911–79.
- Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51(2): 203–5.
- Fergany AF, Hafez KF, Nostik AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow up. *J Urol* 2000; 163(2): 442–5.
- Mod V, Bacht E, Ziegler M. Kidney preserving surgery in renal cell tumors: Indications, techniques and results in 152 patients. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 319–23.
- Ljansberg B, Cowan NG, Hansbury DC, Hora M, Kozick MA, Merzburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010; 58(3): 398–406.
- Pyjalot M, Hapertan V, Compant E, Renard-Prenon R, Vassien C, Coiro P, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009; 181(1): 35–41.
- Huang WC, Leng AS, Seto AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 735–40.
- Pempangkaul S, Lisk RE, Su LM, Romero FR, Bagga HS, Pankash CP, et al. Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *J Urol* 2007; 177(2): 580–5.
- Xu H, Ding Q, Jiang HW. Fewer complications after laparoscopic nephrectomy as compared to the open procedure with the modified Clavien classification system—a retrospective analysis from southern China. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 242.
- Yang CM, Chung HJ, Huang YH, Liu TP, Liu AT, Chen KK. Standardized analysis of laparoscopic and robotic-assisted partial nephrectomy complications with Clavien classification. *J Chin Med Assoc* 2014; 77(12): 637–41.
- Sapichon AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol* 2004; 171(1): 130–4.
- Lau WK, Blitt ML, Wauer AL, Torres VE, Zinke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(12): 1236–42.
- Cornae JM, Penson DE, Hsu K, Klari SF, Dally J, Henderson W, et al. Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *BJU Int* 2000; 86(7): 782–9.

20. *Leige K, Jostias S, Francis K, Van Poppel H.* Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol* 2007; 51(3): 614–20.
21. *Van Poppel H, De Peggé L, Albers W, Matos V, Bano A, Bokkani A, et al.* 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; 59(4): 543–52.
22. *Uggo RG, Naitik AC.* Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001; 166(1): 6–18.
23. *Shurtz O, Tsai KH, Smith RB, Kerison JB, Bellónese A.* Blood loss and the need for transfusion in patients who undergo partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 164(4): 1160–3.
24. *Campbell SC, Naitik AC, Struss SB, Klein E, Liche M.* Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol* 1994; 151(5): 1177–80.

Received on October 17, 2015.

Revised on December 27, 2015.

Accepted on January 27, 2016.

Online First September, 2016.



Difference in recurrence frequencies of non-muscle-invasive-bladder tumors depending on optimal usage of intravesical immunotherapy of bacillus Calmette-Guérin

Razlika u učestalosti recidiviranja mišično-neinvazivnih tumora mokraćne bežike zavisno od optimalne primene intravezikalne imunoterapije bacilom *Calmette-Guérin*

Radovan Milošević¹, Novak Milošević¹, Predrag Aleksić¹, Miodrag Lazić¹, Snežana Cerović², Vladimir Bančević³, Branko Košević⁴, Predrag Marić¹, Aleksandar Spasić¹, Dejan Simić¹, Božidar Kovačević¹

¹Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia; ²Clinic of Urology, ³Institute for Pathology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; ⁴Department of Urology, Hospital Dr Dragiša Mišović, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. The therapy with intravesical installation of bacillus Calmette-Guérin (BCG) after transurethral resection (TUR) of the tumor is the gold standard of treatment of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). The aim of this study was to compare the frequencies of recurrence between a group of patients submitted to TUR + BCG therapy (group I) and a group of patients submitted only to TUR (group II). **Methods.** The patients with NMIBC, a total of 899, treated in our Institution from January 1, 2007 to March, 2013, were included in this study and divided into two groups: group I and group II. These two groups were divided into three subgroups: solitary first diagnosed tumor ≤ 3 cm (SFDGT), solitary first diagnosed tumor > 3 cm and multiple first diagnosed tumors (MFDGT), and recidive tumors (RCT). Statistical analysis was performed by using χ^2 -test and Kolmogorov-Smirnov test. **Results.** In the group I a total of 133 cases had recurrence contrary to 75 in the group II, making a statistically highly significant difference. Analysis of recurrences through the subgroups revealed: in the group I SFDGT recurrence occurred in 27 of the cases vs 9 cases in the group II; in the group I MFDGT recurrence occurred in 49 of the cases vs 31 in the group II ($p < 0.001$), and finally, in the group I RCT recurrence occurred in 57 cases vs 35 cases in the group II ($p < 0.001$). **Conclusion.** The obtained results indicate no difference in the frequency of recurrence between the group I and group II regarding SFDGT, but a very high significant difference regarding those with MFDGT and RCT. These results should be taken into consideration in everyday clinical practice.

Key words:

urinary bladder, neoplasms; carcinoma in situ; immunotherapy; mycobacterium bovis; recurrence.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Intravezikalna imunoterapija bacilom Calmette-Guérin (BCG) smatra se zlatnim standardom u lečenju mišičnonneinvazivnih tumora mokraćne bežike (NMIBC) nakon transuretralne resekcije (TUR) tumora. Cilj istraživanja bio je uporediti učestalost recidiviranja tumora između bolesnika podvrgnutih terapiji TUR + BCG (grupa I) i samo terapiji TUR (grupa II). **Metode.** Bolesnici sa NMIBC lečeni u našoj instituciji od 1. 1. 2007. do 3. 3. 2013. (n = 899), bili su uključeni u istraživanje. Dve grupe bolesnika podeljene su u tri podgrupe: bolesnike sa solitarnim novootkrivenim tumorima ≤ 3 cm (SFDGT), bolesnike sa solitarnim novootkrivenim tumorima > 3 cm i multiplnim novootkrivenim tumorima (MFDGT), i bolesnike sa recidivnim tumorima (RCT). Statistička analiza obavljena je primenom χ^2 -testa i Kolmogorov-Smirnov testa. **Rezultati.** U grupi I došlo je do recidiva kod 133 bolesnika, nasuprot 75 u grupi II, što je statistički visokoznačajna razlika. Ako se analizira učestalost recidiviranja uzimajući u obzir formirane podgrupe nađeno je da se u grupi I SFDGT recidiv javio kod 27 bolesnika, nasuprot 9 bolesnika u grupi II ($p > 0,05$) u grupi I MFDGT recidiv se desio kod 49 bolesnika nasuprot 31 u grupi II ($p < 0,001$) kao i da se u grupi I RCT recidiv javio kod 57 bolesnika nasuprot 35 u grupi II ($p < 0,001$). **Zaključak.** Dobijeni rezultati ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiviranja kod podgrupe SFDGT, ali je prisutna kod podgrupa MFDGT i RCT. Ovo može biti od značaja za svakodnevnu kliničku praksu.

Ključne reči:

mokraćna bežika, neoplazme; karcinom in situ; imunoterapija; bacillus calmetteguerin; recidiv.

Introduction

Urinary bladder cancer, transitional cell carcinoma (TCC) is one of the most common malignancies in the USA and Europe. Most bladder tumors are non-muscle invasive tumors (NMIBC) at the moment when they were diagnosed (75–85%)^{1,2}. After more than 30 years of research, intravesical installation of bacillus Calmette-Guérin (BCG) after transurethral resection of bladder tumor (TUR BT) remains the most effective intravesical treatment in NMIBC, but there still exists a room for improvement³. The key element of BCG anti-tumor activity resides in its ability to switch on a robust cellular immune response, although the precise mechanism of action is not yet fully understood. The complex immunologic cascade starts with the initial adherence of mycobacteria to the urothelial lining and proceeds through the secretion of cytokines from urothelial cells, a process that attracts a large array of inflammatory cells (neutrophils, monocytes). BCG immunotherapy requires robust immune system^{4,5}. BCG has currently become the most commonly used intravesical agent and is known to be superior to other intravesical agents for prevention of tumor recurrence^{5,6}. Standard BCG induction treatment consists of six weekly bladder installations. Many institutions give three to twenty one additional installations during the first three years to improve results⁷. Although this therapy has been proven to reduce significantly the incidence of stage progression and recurrence in NMIBC^{8,9} there was also registered that it has minor side effects occurring in 35–71% of patients and significant morbidity in 5–23% of patients due to systematic sepsis¹⁰. In our institution in compliance with international standards this therapy was applied. Regarding recurrence within one year of monitoring, frequency was consistent with published data, namely 15–20%, depending on the period of follow-up. The frequency and severity of adverse effects of the treatment were also in line with literature data. According to our experience, the most common side effects were chills, fever, micro and macrohematuria. Significantly less common were severe complications such as the development of tuberculosis (TBC) of urinary tract, miliary TBC of lung, bladder contracture, reduced bladder capacity, urethral stenosis. Most rare were complications such as TBC encephalitis and hepatitis. This therapy was applied in our institution regularly until the start of 2012 and after that due to the discontinuance of production of this medication (ImmuCyst[®], Sanofi-Aventis) and as no similar product has been registered so far for the Serbian market, TUR BT was the only treatment for patients suffering from NMIBC. Current situation, including side effects and costs of this therapy has imposed an idea to investigate the usage of this therapy necessary in all cases of this stadium of the illness. The aim of our investigation was to compare the frequency of recurrence between a group of patients submitted to therapy TUR + BCG (group I) and a group of patients submitted only to TUR (group II).

Methods

The study included patients with NMIBC treated and controlled in our institution in the period January, 2007 =

March 3, 2013. The study included 899 participants of both sexes [male 660 (73,4%), female 239 (26,6%)], of various ages, average 61.05 ± 10.52 years and different occupations. Whether respondents belonged to a risk group of developing bladder cancer and recurrence of the disease did not affect the possibility to be included in the study. The respondents, depending on the applied therapy, were divided into two groups: patients who underwent BCG intravesical therapy after TUR (TUR + BCG), the group I, 674 subjects, and a group in which TUR was the only treatment, the group II, 225 subjects. The patients with intravesical BCG therapy, received a single dose *per week* following the therapy, a total of six weeks. These two groups were divided into three subgroups: the solitary first diagnosed tumor ≤ 3 cm (SFDGT), the low risk of recurrence group according to the recommendations of the Guidelines of the European Association of Urologists (EAU)¹¹; solitary first diagnosed tumor > 3 cm and multiple first diagnosed tumors (MFDGT) subgroups; the recidive tumors (RCT) subgroups. The group I subgroup SFDGT included 363 subjects, the group I subgroup MFDGT 152 subjects, and the group I subgroup RCT 159 subjects. The group II subgroup SFDGT included 128 subjects, the group II subgroup MFDGT 51 subjects, and the group II subgroup RCT 46 subjects. All the formed groups and subgroups were homogeneous in terms of age and gender. After the therapy was conducted, all of the respondents were in regular quarterly controls that involved basic laboratory tests, ultrasonic examination and ureterocystoscopy. If and when there was a recurrence of the disease, progression in the grade and stage of the disease was estimated. The disease progress in terms of grade and stage was determined after the new TUR.

All the results in the text, tables and graphs are presented as the mean value \pm standard deviation (SD). The significance of the differences in frequency distributions of individual parameters was checked using χ^2 -test or the Kolmogorov-Smirnov test. The correlation of various parameters was investigated using parametric or nonparametric correlation analysis (Pearson). The three levels of statistical significance were determined: $p < 0.05$; $p < 0.01$ and $p < 0.001$. Data processing was performed using a commercial statistical software for PCs (Stat for Windows, R.4.5, Stat Soft, Inc., USA, 1993).

Results

The results obtained in this study suggest a highly statistically significant difference in incidence of recurrence between the groups I and II. Table 1 shows the incidence of the disease recurrence in the groups I and II.

Table 1
The incidence of recurrence in relation to the therapy

Therapy	Recurrences	
	Patients (n)	n (%)
TUR + BCG	674	133 (19,73)
TUR	225	75 (33,33)*
Total	899	208 (23,14)

TUR – transurethral resection; BCG – Bacillus Calmette-Guérin * $\chi^2 = 18,78$, $p < 0,001$ (χ^2 test).

The results shown in Table 1 clearly indicate the difference in the frequency of recurrence between the groups I and II confirming the importance of the application of intravesical BCG therapy in treatment of patients suffering from NMIBC.

Between the subgroups SFDGT in the group I and the group II, there was no statistically significant difference in the incidence of recurrence within one year of follow-up, while there was a statistically significant difference in the frequency of recurrence between the subgroups RCT and subgroups MFDGT.

Table 2 shows the frequency of the disease recurrence depending on the forms of cancer and the applied therapy.

As it is shown in Table 2, it is clear that in addition to the applied therapy a significant role in the incidence of recurrence is played by the shape of the tumor. So in the SFDGT subgroup which according to the Guidelines of EAU included low-risk tumors, no statistically significant differences in the frequency of recurrence was observed, while this significance was present in patients with high risk NIMBC.

Between the subgroups SFDGT there was no statistically significant difference during the period of the disease relapse.

Table 3 shows the period of the disease relapse in the SFDGT subgroups of both groups.

As shown in Table 3 in the patients with low-risk NIMBC there was no statistically significant difference in the relapse period depending on the applied therapy, while in all other shapes of NMIBC there was a statistically significant difference in relapse period due to the applied therapy (Tables 4 and 5). Kolmogorov - Smirnov test was used for statistical analysis of the results.

Between the MFDGT subgroups there was a statistically significant difference in the incidence of recurrence after 9 and 12 months of follow-up and between the subgroups RCT a statistical significance was present after 6 and 9 months of follow-up. Tables 4 and 5 show the period of relapse for these two subgroups of patients.

Disease progression in grade between the SFDGT subgroups was not present in a statistically significant extent,

Table 2 Frequency of recurrence depending on the forms of cancer and the applied therapy

Applied therapy	SFDGT		MFDGT		RCT	
	Number of patients	Number (%) of recurrences	Number (%) of patients	Number (%) of recurrences	Number (%) of patients	Number (%) of recurrences
TUR + BCG	363	27 (7.4)	152	49 (32.2)	159	57 (35.8)
TUR	128	9 (7.0)	51	31 (60.8)	46	35 (76.1)
χ^2 test	n.s.		$p < 0.001$		$p < 0.001$	

SFDGT – solitary first diagnosed tumors; MFDGT – multiple first diagnosed tumors; RCT – recidive tumors; TUR – transurethral resection; BCG – Bacillus Calmette-Guérin.

Table 3 Period of disease relapse in the subgroups of solitary first diagnosed tumors (SFDGT) of both groups of patients

Applied therapy	Number of patients	Number (%) of recurrences months				
		3	6	9	12	
TUR + BCG	363	1 (0.3)	11 (3.0)	2 (0.5)	13 (3.6)	
TUR	128	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (3.1)	
Kolmogorov-Smirnov test	n.s.		n.s.		n.s.	

TUR – transurethral resection; BCG – Bacillus Calmette-Guérin.

Table 4 Period of disease relapse in the solitary first diagnosed tumors > 3 cm and multiple first diagnosed tumors (MFDGT) subgroups of both groups of patients

Applied therapy	Number of patients	Number (%) of recurrences months				
		3	6	9	12	
TUR + BCG	152	7 (4.6)	11 (7.2)	13 (8.6)	18 (11.8)	
TUR	51	2 (3.9)	5 (9.8)	11 (21.6)	13 (25.5)	
Kolmogorov-Smirnov test	n.s.*		$p < 0.05^{\dagger}$		$p < 0.05^{\dagger}$	

TUR – transurethral resection; BCG – Bacillus Calmette-Guérin. * Kolmogorov-Smirnov test; χ^2 test.

Table 5 Period of disease relapse in RCT subgroups of both groups of patients

Applied therapy	Number of patients	Number (%) of recurrences months				
		3	6	9	12	
TUR + BCG	159	1 (0.6)	12 (7.5)	17 (10.7)	27 (17.0)	
TUR	46	2 (4.3)	9 (19.6)	12 (26.1)	12 (26.1)	
Kolmogorov-Smirnov test	n.s.*		$p < 0.05^{\dagger}$		n.s. [†]	

RCT – recidive tumors; TUR – transurethral resection; BCG – Bacillus Calmette-Guérin. * Kolmogorov-Smirnov test was performed; χ^2 test.

whereas the difference in grade progression between the MFDGT and RCT subgroups was at the level of statistical significance, as shown in Table 6.

The results in this Table indicate that BCG therapy, in the patients belonging to the low-risk group did not affect the progression of grade, whereas a significant difference in the progression of grade was present in the MFDGT and RCT subgroups, depending on the application of BCG therapy.

There was no significant statistical differences in the frequency of progression of the stadium of the disease between the SFDGT subgroups, while a statistically significant difference in the frequency of the stadium progression was present between the MFDGT and RCT subgroups, as shown in Table 7.

The most important parameter in monitoring and treating NIMBC is certainly the progression of NIMBC in infiltrative

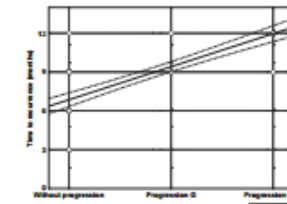


Fig. 1 – Correlation of time to recurrence and disease progression

G – grade of the disease
T – stadium of the disease
NMIBC – non-muscle invasive bladder cancer.

Table 6 Tumor progression from the grade 2 to the grade 3 in both groups of patients

Applied therapy	SFDGT		MFDGT		RCT	
	Number of patients	Number (%) of recurrences with grade progression	Number of patients	Number (%) of recurrences with grade progression	Number of patients	Number (%) of recurrences with grade progression
TUR + BCG	363	7 (1.9)	152	18 (11.8)	159	25 (15.7)
TUR	128	3 (2.3)	51	19 (37.2)	46	16 (34.8)
χ^2 test	n.s.*		$p < 0.001^{\dagger}$		$p < 0.01^{\dagger}$	

TUR – transurethral resection; BCG – Bacillus Calmette-Guérin; SFDGT – solitary first diagnosed tumors ≤ 3 cm; MFDGT – solitary first diagnosed tumors > 3 cm and multiple first diagnosed tumors; RCT – recidive tumors; * Kolmogorov-Smirnov test; χ^2 test.

Table 7 Progression from the stadium 1 to a higher stadium of the disease in both groups of patients

Applied therapy	SFDGT		MFDGT		RCT	
	Number of patients	Number (%) of recurrences with stadium progression	Number of patients	Number (%) of recurrences with stadium progression	Number of patients	Number (%) of recurrences with stadium progression
TUR + BCG	363	6 (1.6)	152	16 (10.5)	159	22 (13.8)
TUR	128	2 (1.6)	51	12 (23.5)	46	13 (28.3)
Kolmogorov-Smirnov test	n.s.*		$p < 0.05^{\dagger}$		$p < 0.05^{\dagger}$	

TUR – transurethral resection; BCG – Bacillus Calmette-Guérin; SFDGT – solitary first diagnosed tumors ≤ 3 cm; MFDGT – solitary first diagnosed tumors > 3 cm and multiple first diagnosed tumors; RCT – recidive tumors; * Kolmogorov-Smirnov test; χ^2 test.

tumor of the bladder. The results of this study, shown in Table 7, suggest that in the low-risk of NIMBC recurrence there is no significant difference in the progression of the disease, depending on the application of BCG therapy.

Table 8 shows the correlation of NIMBC progression and the time of recurrence according to the applied therapy.

A statistically highly significant correlation between NIMBC progression and the time of recurrence was present in the patients of the group II treated with TUR, as opposed to the group I in which no statistically significant correlation was established. This correlation is graphically shown in Figure 1.

Discussion

The role and significance of intravesical BCG immunotherapy after TUR BT in reducing the rate of recurrence was confirmed by numerous publications. In the study of Gontero et al.⁹ it was concluded that intravesical BCG therapy should be considered as the most effective form of intravesical therapy, but the role of this therapy in the progression of the disease in papillary tumors remains to be elucidated. Morales et al.¹¹ in their work from 1976, which initially included 10 patients, later reduced to 7 patients (1 died of other disease and

Table 8 Correlation of NIMBC progression and the time of recurrence according to the applied therapy

Applied therapy	Coefficient of correlation (r)	t-value	p
TUR + BCG	-0,1419	1,64	0,10
TUR	0,8131	11,93	0,001

TUR – transurethral resection; BCG – Bacillus Calmette-Guérin.

two had inadequate follow-up), announced that in 7 of these patients, in whom the intravesical BCG therapy was conducted, during 47 months of follow-up, no recurrence observed. Lamm et al.¹² published in 1980 results of a randomized prospective study on comparison, as in our study, the effects of two types of therapy: TUR and TUR + BCG. Their study included 37 patients, the follow-up period was, as with us, a year after completion of the therapy. Out of 19 patients treated with only TUR therapy in 8 (42%) recurrence developed within the follow-up period, and out of 18 patients treated with TUR + BCG therapy, patients, recurrence was registered in 3 (17%) patients. This difference is more pronounced than in our study, but our study included a much larger number of patients. Brandau et al.³ showed the effectiveness of this therapy based on 30 years of experience, and pointed out that there is still room for improvement in the application of this therapy, indicating thereby that although numerous studies have confirmed the superiority of BCG as adjuvant therapy yet are always possible improvements in the mode of application of this therapy. Vázquez-Lavista et al.⁴ showed the importance of this therapy and emphasized the role of BCG as an immunomodulator in patients with NMIBC. A history of the application of this therapy was described by Herr and Morales.⁵ About treatment strategy of high risk NMIBC wrote Sharma et al.⁵ The incidence and the treatment of complications of BCG therapy were described by Lamm et al.¹⁰ in their research in 1992. Rios et al.¹³ in their work amounts to conclusion that BCG is the most effective adjuvant for patients with NMIBC, especially in high risk patients. Our research verified the importance of this therapy in the same group of patients, MFDGT and RCT. The extent to which medicine has advanced in the application of this therapy, in patients with NMIBC was described by Jacobs et al.¹⁴ Shelley et al.¹⁵ published a systematic overview of randomized trials and meta-analyses that confirm the importance and place of this therapy in treatment of patients with NMIBC. An affirmative answer to the question of whether intravesical BCG instillation may reduce the rate of NMIBC recurrence, provided Han and Pan¹⁶ in their study. Recommendations for the treatment of patients with NMIBC in clinical practice were given by Lamm et al.¹⁷. In spite of the fact that BCG has become the most widespread and widely applied intravesical therapy in treating NMIBC², recommended by the guidelines of the European Association of Urologists, due to the side effects of this therapy, the critiques and questions whether this therapy is really necessary for all cases with NMIBC are inevitable.

REFERENCES

1. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes J, Bouffineau C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466–75.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Radosta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54(2): 303–14.
3. Brandau S, Suttman H. Thirty years of BCG immunotherapy for non-muscle invasive bladder cancer: a success story with room for improvement. *Biomed Pharmacother* 2007; 61(6): 299–305.
4. Vázquez-Lavista LG, Flores-Baladrón CH, Llorente L. The bacillus Calmette-Guérin as immunomodulator in bladder cancer. *Rev Invest Clin* 2007; 59(2): 146–52.
5. Sharma P, Old LJ, Allison JP. Immunotherapeutic strategies for high-risk bladder cancer. *Semin Oncol* 2007; 34(2): 165–72.
6. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: A

formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90–5.

7. Strick Y, Dorell L, Sandberg T, Gustafsson CK, Holmang S. Late bacille Calmette-Guérin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int* 2011; 107(10): 1592–7.

8. Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guérin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008; 179(1): 53–6.

9. Costero P, Böhle A, Malvestrum PU, O'Donnell MA, Olander M, Sylvester R, et al. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010; 57(3): 410–29.

10. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brannan SA, Catalana WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147(3): 596–600.

11. Morales A, Eslinger D, Brant AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116(2): 180–3.

12. Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stigdal VD, Radtke HM. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1980; 124(1): 38–40.

13. Rios GE, Martínez-Piñero LL, Martínez-Piñero CJ, de la Peña BJ. Immunotherapy in superficial bladder carcinoma. *Arch Esp Urol* 2000; 53(10): 879–92.

14. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(4): 244–72.

15. Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised

trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(3): 195–205.

16. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67(6): 1216–23.

17. Lamm DL, Colombi M, Pearsal R, Soloway M, Böhle A, Palsaf J. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2008; 7(10): 651–66.

18. Ojeda A, Nogueira JL, Salanova E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007; 52(5): 1398–406.

19. Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Salanova E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guérin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 1): 1242–7.

20. Bracci M, Collette L, Karth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41(5): 523–31.

Received on October 30, 2013.
Revised on December 31, 2013.
Accepted on January 28, 2014.
Online-First November, 2014.



Pheochromocytoma of the urinary bladder – A case report

Feohromocitom mokraćne bežike

Predrag Marić^a, Novak Milović^{a*}, Vladimir Bančević^{a*}, Branko Košević^a,
Predrag Aleksić^{a*}, Snežana Kuzmić Janković^b, Zoran Hajduković^c,
Boško Milev^d, Snežana Cerović^d

^aUrology Clinic, ^bEndocrinology Clinic, Clinic for General Surgery^d,

^cInstitute for Pathology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; ^cFaculty of
Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction. Pheochromocytoma of the urinary bladder is a rare tumor and presents less than 0.06% of all urinary bladder tumors. **Case report.** We presented a 49-year-old female patient with a history of daily paroxysmal hypertension accompanied with flushing of the face and upper chest, palpitations and excessive sweating prior to micturition. Ultrasonography reported a 3 cm bladder wall tumor. The ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) scan showed a pathological isotope accumulation in the projection of the bladder. The patient underwent a partial cystectomy. One year following the operation the patient was normotensive and without recurrence. **Conclusion.** The most efficient treatment option for bladder pheochromocytoma is surgical resection. The most important fact in the diagnosis is suspicion on this rare condition.

Key words:

pheochromocytoma; urinary bladder neoplasms; ultrasonography; radionuclide imaging; urologic surgical procedures.

Introduction

Pheochromocytoma of the urinary bladder is a rare tumor which presents less than 0.06% of all urinary bladder tumors and less than 1% of all pheochromocytomas^{1,2}. They are tumors of the chromaffin tissue of the sympathetic nervous system of the urinary bladder wall³. They are most frequently derived from the adrenal medulla and in approximately 10% of cases are extrarenal⁴. In the genitourinary tract the most frequent localization is the bladder (79.2%), urethra (12.7%), renal pelvis (4.9%) and the ureter (3.2%)⁵. Aside from the localization features the diagnosis and treatment of these tumors is not much different than pheochromocytomas of other localizations.

Apstrakt

Uvod. Feohromocitom mokraćne bežike je veoma redak i javlja se kod manje od 0,06% svih tumora mokraćne bežike. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo bolesnicu, staru 49 godina, sa svakodnevnom paroksizmalnom hipertenzijom praćenom crvenilom lica i gornjeg dela grudnog koša, lupanjem srca i premoćavanjem koji su prethodili aknu mokraenja. Ultrasonografiki, viđen je tumor mokraćne bežike, promera 3 cm. Metajod-benzil-guanidin (MIBG) sken pokazao je patološkim akumulacijom izotopa u projekciji mokraćne bežike. Bolesnica je uvinjena parcijalna cistektomijom. Godinu dana nakon operacije, bolesnica je bila normotenzivna, bez recidiva tumora u mokraćnoj bežici. **Zaključak.** Najefikasniji vid lečenja feohromocitoma mokraćne bežike je njegovo hirurško uklanjanje. Najvažnije u postavljanju dijagnoze je to da lekar posumnja na ovo retko oboljenje.

Ključne reči:

feohromocitom; mokraćna bežika, neoplazme; ultrasonografija; scintigrafija; hirurgija, urološka, procedure.

Case report

We presented a 49-year-old female patient with a history of daily paroxysmal hypertension (from 220/130 mmHg), accompanied with flushing of the face and upper chest, palpitations and excessive sweating. The paroxysmal hypertension was preceded by morning urination. Ten minutes following the attack there was a spontaneous decrease of the blood pressure. Similar lower intensity episodes which the patient subjectively better tolerated were reported occasionally during the day after voiding. The concentration of vanillylmandelic acid (VMA) in the 24 hour urine was in two occasions in normal range. Also, normal levels of epinephrine and norepinephrine were recorded.

Ultrasonography of the lower pelvis reported a 3.2 × 2.8 × 1.8 cm well vascularized, clearly defined tumor localized on the edge of the left lateral and anterior wall of the bladder (Figure 1). Computed tomography (CT) of the chest, abdomen and lower pelvis showed a round mass approximately 1 cm behind and under the main bronchi that can be by differential diagnosis a ganglion or lymph node. Also there was an oval well vascularized mass, 2.3 × 3.4 cm in diameter on

the margin of the anterior and left lateral wall (Figure 2). The ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan showed a pathological isotope accumulation in the projection of the bladder (Figure 3). The patient underwent partial cystectomy. The tumor was identified in the bladder wall covered by intact mucosa (Figure 4). During the operation a few hypertensive episodes occurred that were resolved. No intraoperative or postoperative complications were registered.



Fig. 1 – Ultrasonography shows a tumor mass at the edge of the bladder wall.



Fig. 2 – Computed tomography scan shows a tumor mass at the edge of the anterior and the left lateral bladder wall 2.5 × 3.5 cm in diameter.

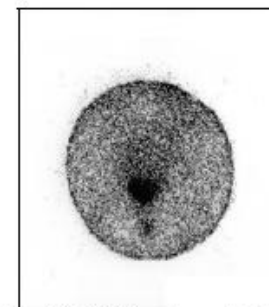


Fig. 3 – The ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan shows pathological isotope accumulation in bladder.

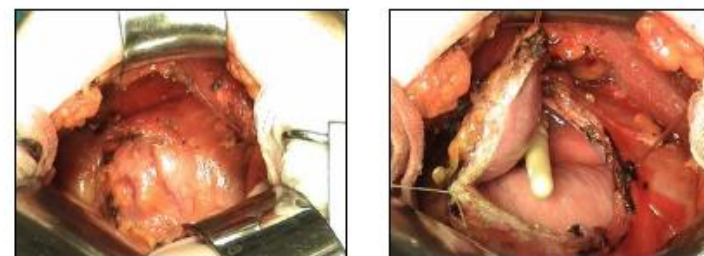


Fig. 4 – A) Urinary bladder; B) Resection of the urinary paraganglioma.

The patient was discharged on the day 9 after surgery. Pheochromocytoma of the urinary bladder was confirmed by pathological and immunochemical examination. One year following the operation the patient was normotensive and without recurrence. The MIBG scan showed no pathological accumulation of the isotope.

Discussion

The first case of pheochromocytoma of the bladder was published by Zimmerman et al.⁹ in 1953, and from that time about 200 cases have been published. Pheochromocytoma of the bladder can be diagnosed in children and the elderly, at the age of 10 to 80 years^{6,7}. It is more common in the female population⁶⁻¹⁰. The localization of these tumors differs in various studies. By some authors they are solitary tumors that most frequently arise on the dome or trigone of the bladder, while by other authors they are more often on the lateral bladder walls^{8,11}. Approximately 10% of urinary bladder pheochromocytomas are malignant². Some authors consider invasion into surrounding organs and tissues or lymph node involvement as a criteria for malignancy^{12,13}. The presence of necrosis, angiolymphatic invasion, increase of mitosis and DNA ploidy indicate the malignant potential of the pheochromocytoma^{1,5,14-19}. The current literature reported clinical signs range from the micturition attacks of headaches, palpitations, visual disturbances, tachycardia, sustained or paroxysmal hypertension, hematuria, dysuria, suprapubic pain or sweating after voiding^{20,21}. In around 17% of cases tumors are hormone inactive with practically no symptoms or can be presented only by pain or hematuria^{13,19,20}. Only 40% of cases are preoperatively diagnosed, and the majority got adequate diagnosis after bladder surgery²¹. The suspicion on bladder pheochromocytoma with the presence of the characteristic symptoms should be investigated using imaging techniques (ultrasonography, CT) measurement of hormonal metabolites, and visualization *via* cystoscopy²¹⁻²³. MIBG scan is highly recommended in determining the localization and diagnosis of pheochromocytoma. Its specificity

is very high (nearly 100%)²⁴. Biochemical measurements of urine/plasma catecholamine's and their metabolites are mandatory, such as measurement of norepinephrine 3 hours prior or after voiding^{15,21}. The most efficient treatment option for pheochromocytomas is surgical resection. The preoperatively confirmed diagnosis and adequate preparation facilitate the safety of surgical treatment²⁵. Partial cystectomy is the first choice option^{6,9,21,24}. There are studies where tumors were treated by transurethral resection with or without hypertension attacks and recurrence, especially tumors that were not preoperatively diagnosed as pheochromocytomas^{26,27}. Nowadays, these tumors are treated by laparoscopy or by robot assisted partial cystectomy with pelvic lymph node resection in the centers of excellence²⁸⁻³⁰.

In the follow-up for benign tumors it is recommended to do the biochemical measurements of urine/plasma catecholamine's and their metabolites every 3-6 months and ¹²³I-MIBG and CT scan annually¹⁵. Patients with malignant tumors should have a monthly check of catecholamine levels and imaging studies twice a year³¹. Long term follow-ups are necessary because there are published cases with local recurrence and development of metastasis decades following surgical treatment³².

Conclusion

Paraganglioma of the urinary bladder is a very rare tumor. When suspected the diagnosis can be reliably confirmed or excluded almost in all of the cases. Surgical resection is the standard treatment modality and requires the same preparation as in pheochromocytomas of different localizations. Almost all of the patients with benign tumors can be cured by surgery. The surgical mortality for all of the pheochromocytomas is around 2-3% with an experienced anesthesiologist and the surgeon. The histological confirmation of the tumor must be completed with immunohistochemical examination. Because of frequent recurrence, especially in malignant pheochromocytomas there must be a long term follow-up of these patients. The optimal treatment of these patients must be reserved for highly specialized medical centers.

REFERENCES

- Meliss MM. One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1926-1976: a clinicopathological analysis. *Cancer* 1977; 40(5): 1987-2004.
- Daloz P, Guibaud JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003; 44(6): 672-81.
- Ghaffar AU, Young L, Perez R, Khan RU, Mir K. Paraganglioma of urinary bladder: an unusual presentation, pitfalls in diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc* 2012; 62(1): 63-5.
- Managar IFM, Gifford RF. Diagnosis. In: Managar IFM, Gifford RF, editors. Clinical and experimental pheochromocytoma. 2nd ed. Cambridge: Blackwell Sci; 1996. p. 205-332.
- Zimmerman JJ, Bross RE, MacMahon EH. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *N Engl J Med* 1953; 249(1): 25-6.
- Janetter PM, Oh DA, Thompson NW. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *Surgery* 1991; 109(5): 677-81.
- Dauris P, Petraki K, Antonelli D, Papacharalampour N, Morakiti A, Zargo S. Urinary bladder paraganglioma (U.B.P.). *Pathol Res Pract* 1986; 181(1): 101-6.
- Cheng L, Leibovich BC, Costello JC, Rammam DM, Selby TJ, Neumann RM, et al. Paraganglioma of the urinary bladder: can biological potential be predicted. *Cancer* 2000; 88(4): 844-52.
- Dar S, Balaw NT, Lase P. Primary vesical pheochromocytoma. *Urology* 1983; 21(1): 20-5.
- Thraiber JB, Rajan RR, Perez LM, Humphrey PA, Anderson EE. Pheochromocytoma of urinary bladder: contemporary methods of diagnosis and treatment options. *Urology* 1993; 41(5): 435-9.
- Sabaté IF, Viggé E. Pheochromocytoma of the urinary bladder—a case report and review of the literature. *Urol Int* 1984; 39(4): 250-5.
- Filastjan RC, Witzmann RP, Hubs RG, Davis CJ. Malignant pheochromocytoma of urinary bladder. *Urology* 1980; 16(4): 386-8.

- Assari MS, Gool A, Gool S, Darainian LN, Sab A. Malignant paraganglioma of urinary bladder. A case report. *Int Urol Nephrol* 2001; 33(2): 343-5.
- Peng LG, Tao KC. Flow cytometric DNA analysis for determination of malignant potential in adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma or paraganglioma. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117(11): 1142-7.
- Onishi T, Sakata Y, Yonemura J, Sugimura Y. Pheochromocytoma of the urinary bladder without typical symptoms. *Int J Urol* 2003; 10(7): 398-400.
- Kato H, Suzuki M, Maki M, Aizawa S. Clinicopathological study of pheochromocytoma of the urinary bladder: Immunohistochemical, flow cytometric and ultrastructural findings with review of the literature. *Pathol Int* 1999; 49(12): 1093-9.
- Naito O, Grant CS, Slope SG, O'Fallon JR, Farnas GM, van Helden JA, et al. Prognostic profile for patients with pheochromocytoma derived from clinical and pathological factors and DNA ploidy pattern. *J Surg Oncol* 1992; 50(4): 258-62.
- Nosi G, Veggiot V, Amosi A, Mengozzi I, Sella C. Paraganglioma of the urinary bladder. *Urol Int* 1996; 56(4): 250-3.
- Raper A, Jesus E, Teeter JH, Gifford RF, Hatala S. Pheochromocytoma of the urinary bladder: A broad clinical spectrum. *Am J Cardiol* 1977; 40(5): 820-4.
- Tan SM, Chae ST. An undiagnosed pheochromocytoma of the urinary bladder. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30(5): 668-70.
- Liu Y, Dong SE, Dong Z, Mao X, Shi XY. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in urinary bladder. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8(6): 435-8.
- Seki N, Mataka S, Gamachi A, Migita T, Manda K, Ogata N. A case of bladder pheochromocytoma. *Urol Int* 2001; 66(1): 57-60.
- Karpmas E, Zsana P, Stoppacher R, Jackson TL. Pheochromocytoma of urinary bladder: update on new diagnostic modalities plus case report. *Ann Urol* 2000; 34(1): 13-9.
- Ma JK, Zhi RS, Yu JF, Ding CD, Jing CQ. The value of diagnosis of aberrant and (or) malignant pheochromocytoma with 131 I-MIBG imaging. *Chin J Nucl Med* 1996; 16: 101-2.
- Nagjub I, Roharyk M, Mub F A, Nazyf MJ, Sundam M, Amam AR. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *Singapore Med J* 2003; 46(7): 544-6.
- Bains C, Gaozza G, Valle R, Tizgari A. Bladder pheochromocytoma: a 3-year follow-up after transurethral resection (TURB). *Urol Int* 2000; 65(3): 176-8.
- Sagisquian MT, Fraile JR, Gutiérrez A, Canal ML, Naito J. Hypertensive crisis during a transurethral resection of the bladder: nondiagnosed bladder paraganglioma. *Anesth Analg* 2000; 90(3): 556-8.
- Janetzek G, Finkenzel G, Gasser R, Wabnitz UG, Pitsch R, Bartsch G, et al. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paraganglioma. *J Urol* 1998; 160(2): 330-4.
- Fernandez CL, Taura P, Saez A. Laparoscopic Approach to Pheochromocytoma: Hemodynamic Changes and Catecholamine Secretion. *World J Surg* 1996; 20(7): 762-8.
- Lavby A, Zarkin S, Tallig C. Robotic assisted partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for metastatic paraganglioma of the urinary bladder. *Can J Urol* 2012; 19(4): 6389-91.
- Cyblisowski K, Peimani P, Raszynski P, Ahtanavicius A, Barbalak G A. Pheochromocytoma of the urinary bladder presenting only with macroscopic hematuria. *Urol Int* 2000; 65(5): 173-5.
- Msaheb N, Baki K, Baki S, Koshka IF, Nisara Y, Maki A, et al. Paraganglioma of urinary bladder: report of two cases. *Tunis Med* 2007; 85(2): 163-5.

Received on November 15, 2014.

Accepted on April 9, 2015.

Online First March, 2016.



Kidney auto-transplantation due to upper and middle ureter defect after ureteroscopy injury

Autotransplantacija bubrega zbog defekta gornjeg i srednjeg uretera nakon povrede pri ureteroskopiji

Mirko D Jovanović*, Predrag Marić*, Vladimir Bančević*, Radovan Milošević*,
Ivica Nikolić*, Dejan Simić*, Aleksandar Spasić*, Novak Milović**

Military Medical Academy, *Urology Clinic, Belgrade, Serbia; University of Defence,
**Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction. Surgery complications during and after ureteroscopic procedures are rare, mostly temporary and require no special additional procedures. However, major complications, nevertheless their small incidence (less than 1–2%), can be very serious and they include ureter perforation and avulsion. Case report. We represented a patient with complicated ureter introgenic stenosis developed after ureteroscopic procedure of stone removal. After several hospitalizations, septic condition with retroperitoneal abscess and an attempt of endoscopic and open surgical solution, the kidney auto-transplantation was successfully done. Conclusion. There are a small number of complications with ureteroscopic procedures, but when ureter avulsion or perforation occurs, and when the mission is to preserve pair organs, kidney auto-transplantation has the advantage over other methods of ureter reconstruction.

Key words:

ureteroscopy; iatrogenic disease; ureteral obstruction; kidney; transplantation, autologous; treatment outcome.

Introduction

Surgical complications during and after ureteroscopic procedures are rare, mostly of temporary character and do not require special additional procedures¹. Most of them belong to a minor complications such as bleeding, mucosal laceration, and kidney colic, and all are successfully treated conservatively or endoscopically².

However, major complications, nevertheless their small incidence (less than 1–2%), can be very serious and cause significant morbidity. They include ureter perforation and avulsion³. All these complications are early and arise in the course of the surgical procedure or immediately after it (in

Apstrakt

Uvod. Hirurške komplikacije tokom i nakon ureteroskopskih procedura su retke, uglavnom su prolazne i ne zahtevaju posebne dodatne procedure. Međutim, velike komplikacije i pored male incidence (manje od 1–2%), mogu biti veoma ozbiljne i tu spadaju perforacija i avulzija uretera. Prikaz slučaja. U radu je prikazan bolesnik sa komplikovanom iatrogenom stenozom uretera koja se razvila nakon ureteroskopske procedure razbijanja kamena. Nakon brojnih hospitalizacija, pojave septičnog stanja sa retroperitonealnim apscesom i pokušaja endoskopskog i otvorenog hirurškog rešavanja, uspešno je urađena autotransplantacija bubrega. Zaključak. Ureteroskopske procedure imaju mali broj komplikacija, ali u slučaju avulzije ili perforacije uretera, u cilju očuvanja parnih organa, autotransplantacija bubrega je u prednosti u odnosu na druge metode rekonstrukcije uretera.

Cljučne reči:

ureteroskopija; iatrogena bolest; ureter; opstrukcija; bubreg; transplantacija, autologna; lečenje, ishod.

the first 24 hours). The complications are dealt with endoscopy or open surgery^{4,5}. Some of the most often late complications, that can arise from several weeks to several months after the primary treatment, are ureter stenoses⁶, that occur in 0–0.2% cases^{7,8}.

Ureteral stenoses lead to urin excretion obstruction and can be non-complicated or complicated by urinary infection, kidney insufficiency and kidney dysfunction. Complicated ureter stenoses require urinary tract decompression by placing “double J” ureteral stent or percutaneous nephrostomy catheter. With some patients there is a necessity for ureteral “double J” stent constant replacement on a three months basis. The consequence of these interventions is the stent bacte-

rial colonization, which can lead even to urosepsis. Other possible complications are hematuria, stent migration, and incrustation⁹. Carrying fixed percutaneous nephrostomy tube makes everyday patient’s activities harder, and some of the complications are hematuria, urinary infection, the catheter dislodgement. Due to all abovementioned problems, these are only temporary solutions until ensuring conditions for a permanent surgical solution.

The ways to permanently solve a complicated ureter stenosis are surgical, and the approach can be open or laparoscopic. As methods of surgical solutions for ureter stenosis, besides ureter reconstruction, the literature gives 4 most frequent ways: ureter interposition by ileum segment, Boari flap, psoas hitch and kidney auto-transplantation¹⁰. Using appendix for lower ureter parts reconstruction is also surgically feasible¹¹.

In the report we represented a patient with complicated iatrogenic ureter stenosis developed after ureteroscopic procedure of stone removal. After a number of hospitalizations, developed septic condition with retroperitoneal abscess and an attempt of endoscopic and open surgical solution, the kidney auto-transplantation was successfully carried out.

Case report

A patient of age 43 developed a chronic obstructive left kidney illness due to complicated left ureter stenosis that had occurred after ureteroscopic removal of the ureter stone and multiple successive endoscopic and open surgical procedures in attempt to solve the complications.

In January 2013 at the Urological Department of another institution, the patient was subjected to an ultrasound examination, due to left-sided kidney colic, when the left si-

de hydronephrosis was verified. The laboratory results showed normal values of erythrocyte sedimentation, blood cells count, serum biochemistry and urin sediments. Urin culture was sterile. Intravenous pielo-ureterography was carried out and showed the left kidney exclusion and a shadow of mineral intensity, size of about 8 mm at the lower edge of the 3rd lumbar vertebrae on the left (Figure 1).

Kidney function was normal estimated glomerular filtration rate (eGFR > 60%) and patient had no other diseases. His general condition was good (Kamofsky score > 90%) and besides periodical left flank pain with propagations to the left groin, the patient had no other disorders. At another institution the patient was subjected to an endoscopic ureterolithotripsy on the left side. At the course of the surgery, the left ureter proximal part was perforated together with complete transection of the ureter wall, which was a Grade III-b complication according to the Clavien-Dindo surgical complication classification system¹². An open ureterolithotomy and urethroraphy were immediately carried out and a JJ stent was placed (Figure 2).

The early postoperative course was complicated by arise of febrile state with clinical image of paralytic ileus and the patient was transported to a higher rank institution for further treatment. At the multisliced computed tomography (MSCT) an abscess retroperitoneal collection was identified at the left side that encompasses m. psoas and iliacus and the whole iliac cave, its size was 15×14×9 cm. The patient was operated on February 8th 2014 at a tertiary rank institution where a retroperitoneum exploration with abscess drainage and ureterolysis were done, together with placement of percutaneous nephrostomy catheter (PNS) into the left kidney. The postoperative course was good and the patient was sent off for home treatment and after a month the JJ stent was



Fig. 1 – Intravenous pielo-ureterography with exclusion of the left kidney and a shadow of mineral intensity, size of about 8 mm at the lower edge of the 3rd lumbar vertebrae.



Fig. 2 – Control kidney-ureter-bladder (KUB) radiography after an open surgical revision by lumbotomy, ureterolithotomy, ureteroraphy and JJ stent placement, at the same institution.

extracted, and PNS was dislodged three days before that. Six days after displacing JJ stent due to the septic condition, the patient was hospitalized again. The hydronephrosis was verified on the left side and the PNS was placed again. During the PNS placement, the pus content was evacuated, and after an antibiotic therapy, the patient's general condition was being stabilized.

A month after that, at the anterograde urography control, a total stenosis of the upper part of ureter was verified (2–3 cm below the ureteropyelic union), and the ureter wasn't fulfilled with contrast below the stenosis (Figure 3).

The patient was then sent to the Urology Clinic of the Military Medical Academy in Belgrade for further treatment. Because of the total high ureter stenosis verification and still completely functional left kidney (daily diuresis over PNS about 1500 mL urine per day), all possible methods of the surgical treatment were discussed and it was decided to do the auto-transplantation of the left kidney.

Because of the complete stenosis of the upper left ureter, the left kidney auto-transplantation was carried out at the Urology Clinic of the Military Medical Academy in Belgrade on June 28th, 2013. Intraoperatively there were identified a number of growths around the kidney and pylon, and the ureter virtually couldn't be distally identified out of the ureteropyelic union, and upper and middle ureter were transformed into a fibrous stripe.

The left kidney was placed in the right iliac cave by the "end to end" arterial anastomosis with internal iliac artery and "end to side" renal vein anastomosis with external iliac vein. The ureter was implanted into the bladder by a modified Lich Gregoir method with two parallel incisions¹³. The surgery lasted 230 minutes, and during that time the patient was given no blood. He was released from the hospital on the 15th postoperative day, in an afebrile condition with normal creatinine and urea values.



Fig. 3 – Control anterograde urography verifies a total stenosis of the upper ureter (2–3 cm below the ureteropyelic union).

Control *iv* pyeloureterography showed both kidneys concentrate well and urine excretion on time and there was no pielocaliceal system dilatation (Figure 4).

In this case the kidney auto-transplantation proved itself a safe alternative method in solving complex ureteral stenosis with the defect of 2/3 of the ureter.

Discussion

A kidney auto-transplantation was for the first time described in the literature in 1963 when Hardy and Erlan¹⁴ carried out a kidney reimplantation in the ipsilateral iliac cave of the same patient in case of an upper ureter injury. Since then this complex method has been used, but not so often and in several centers only, for surgical treatments of ureter injuries, kidney artery aneurysm, renovascular hypertension and kidney malignant tumors¹⁵.

Endoscopic or ureteroscopic stone removal (Ureterorenoscopic Lithotripsy – URSL), with different energy sources, in a number of cases represents a method of choice for active treatment of stone in the upper ureter part¹⁶. Due to a fast technology development of ureteroscopy in the last few years, active treatment of ureter stone has also been significantly improved, intervention successfulness rate has been increased, and at the same time complications percentage has been lowered¹⁷. The existing literature finds "stone free rate" even up to 99%, with complications rate from 9–11%, out of which ureter injuries (perforation and avulsion) occur in 1–4%^{2,3}. Ureter perforation is a complication which, depending on a ureter wall injury degree, can also be solved endoscopically by placing ureteral "double J" stent, but in cases of ureter wall transection for more than 50%, an open surgical revision is mainly necessary¹⁸. Scars and ure-



Fig. 4 – Control intravenous pyeloureterography showed both kidneys concentrate well and urine excretion on time and there was no pielocaliceal system dilatation.

ter stenoses arise as late complications of ureter wall perforation.

Our patient suffered a total ureter stenosis as a result of ureteroscopic lithotripsy and ureter perforation late complication. After the first reoperation when the ureterolotomy, ureterography and a JJ stent placement had been carried out, a retroperitoneal abscess has arisen because of an infection, which as an outer ("extrinsic") factor additionally has contributed to a high complicated ureter stenosis and a total defect of the upper and middle part of the ureter.

The upper ureter stenoses of a different etiology make a great challenge for urologists. Although there are a great number of options for their surgical treatment, there is no consensus about an optimal method. Generally, each patient's characteristics and the surgeon's experience mainly determine a treatment plan. Methods of surgical treatment of a complicated ureter stenosis or ureter defect are: ureteroureterostomy, transureterostomy, nephropexy, ureterocolicostomy, Bladder flap, psoas hitch, colonic segment interposition, kidney auto-transplantation and as a final option – nephrectomy¹⁹. Although the other kidney function in our patient was preserved, nephrectomy was rejected as a possibility because of the patient's age and a risk of arising calculosis on the other kidney. Preserving pair organs function makes a treatment option if there is no malignant disease, particularly with younger patients²⁰.

We considered all surgical possibilities for the urinary path reconstruction in our patient. Due to non-existence of the whole upper and middle part of the ureter, it was not possible to carry out above mentioned methods of ureter reconstruction or ureterocystostomy with Bladder flap or psoas hitch method. Colonic segment interposition as a possibility was rejected because of the expected surgical and late complications – urinary infection, electrolyte disbalance, anastomosis stenosis and kidney insufficiency²¹. In cases with complex ureter stenosis, when ureterocystostomy is not feasible, kidney auto-transplantation must be considered as an option²². Because of a great experience our clinic as a whole and its transplantation team had in the kidney transplantations area, and having in mind other methods of endoscopic and open surgical treatment had already been unsuccessfully carried out at another institution, the decision was made to do the left kidney auto-transplantation into the contralateral iliac cave.

According to some authors, in 40% patients that have been subjected to auto-transplantation, postoperative complications arise, which is why the kidney must be removed²³. In relation to

other surgical methods in treating complicated ureter stenosis, kidney auto-transplantation is rarely necessary and it should be an option only when other methods are impossible or contraindicated. Although earlier studies have shown a high percentage of perioperative kidney loss, recent series have shown excellent results made by experienced transplantation teams^{24,25}.

The principle of an auto-transplantation itself is a nephrectomy in the first act, an open or a laparoscopic one, where it is necessary to preserve kidney vein and artery at maximal length. After the nephrectomy, the kidney is being rinsed with the chilled electrolyte solution and placed in chopped up ice as a part of preparations for auto-transplantation ("bench preparation"). With the laparoscopic nephrectomy, the most frequent is Gibson's incision, and the auto-transplantation through the same cut is possible²⁶. The kidney is typically placed in the contralateral iliac cave because of the best vascular orientation, but in this procedure the contralateral ureter can be compromised²⁷.

In this case, a part of ureter 2–3 cm long beneath the ureteropyelic union was preserved and that was enough for non-tension anastomosis of ureter and bladder. In cases where there is a total defect of the ureter upper part or in patients with nephrolithiasis history, pyelovesicostomy is recommended²⁸, with previous stone removal.

Conclusion

Ureteroscopic procedures have a small number of complications, but in cases of ureter avulsion or perforation, the kidney loss is also a possibility. The solution of those cases requires a clear attitude and experience.

Kidney auto-transplantation should be considered in patients with extensive ureter defect where urinal diversion is not a method of choice. The success of this surgical procedure, besides strict selection and a choice of a patient, requires also experienced and well-trained transplantation team and previous patient's angiographic evaluation. It could be applied in other cases also, and most frequently in the surgical treatment of renovascular hypertension, renal artery aneurysm, kidney malignomas. If an injury or ureter stenosis happens, and with a failure of a primary ureter reconstruction, it has an advantage over colonic segment interposition due to a less late complications rate. With younger patients, where pair organs preservation is important, kidney auto-transplantation has an advantage over other ureter reconstruction methods.

REFERENCES

1. Binstar R, Gillenwater JY. Complications following ureteroscopy. *J Urol* 1986; 136(2): 380–2.
2. Gaudite P, Gargava D, Nijl G, Mintalova V, Cacci V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: A single-center experience. *J Endourol* 2006; 20(3): 179–85.
3. Johnson BD, Paele MS. Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am* 2004; 31(1): 157–71.
4. Gupta V, Sadaraki TC, Sharma KK, Yadav RG, Mathur R, Tomar V, et al. Complete Ureteral Avulsion. *Sci World J* 2005; 5: 125–7.
5. Alipont JM, Bratta E, Oliver F, Pontoux JL, Boronat F, Jimenez-Cruz JF. Ureteral avulsion as a complication of ureteroscopy. *Int Braz J Urol* 2003; 29(1): 18–23.
6. Hagler KS, Wolf SJ. Update on minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol* 2003; 17(7): 453–64.

7. Alami S, El-Ahda S.A, Salimani GM, Abu Farhas OM, Ramadan R.A, El-Tatary HH, et al. The development of ureteric strictures after ureteroscopic treatment for ureteric calculi: A long-term study at two academic centres. *Arab J Urol* 2014; 12(2): 168-72.
8. Burki FN, Santuz RA. Management of iatrogenic ureteral injury. *Theor Adv Urol* 2014; 6(3): 115-24.
9. Chau BH, Davidson M, Densit JD. New developments in ureteral stent design, materials and coatings. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3(3): 395-403.
10. Benson MC, Ring KS, Oduse CA. Ureteral reconstruction and bypass: Experience with ileal interposition, the Boari flap-psoas hitch and renal autotransplantation. *J Urol* 1990; 143(1): 20-3.
11. Milosic N, Jagic P, Banusic V, Kaprisovic S. Uretero-trans-appendix-cystostomy as a technique for the reconstruction of the lower part of the ureter. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(12): 932-3. (Serbian)
12. Clanton PA, Barkas J, de Oliveira ML, Vassily JN, Dixie D, Jahnke RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2): 187-96.
13. Grigat WF. The surgical treatment of congenital vesico-ureteral reflux. *Acta Chir Belg* 1964; 63: 431-9. (French)
14. Hardy JD, Eruslan S. Autotransplantation of the kidney for high ureteral injury. *J Urol* 1963; 90: 563-74.
15. Witkowski C, Libertino JA. Renal autotransplantation. *BJU Int* 2004; 93(3): 253-7.
16. Tinubu HG, Akerman D, Alkan P, Busk C, Cosort P, Galbraith M. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2001; 40(4): 362-71.
17. Matlaga BR, Jansen JP, Mackay LM, Byrne TF, Langeman JE. Treatment of ureteral and renal stones: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol* 2012; 188(1): 130-7.
18. Schoenthaler M, Buchholz N, Farin E, Aizer H, Bush C, Bush T, et al. The Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS): A multicenter video-based evaluation of inter-rater reliability. *World J Urol* 2014; 32(4): 1033-40.
19. Kajtch RB, Hadak SJ, Mory AF. Strategies for open reconstruction of upper ureteral strictures. *Urol Clin North Am* 2013; 40(3): 351-61.
20. Milosic N, Banusic V, Todorovic G. Ureterorenoscopy laser lithotripsy treatment of stones impacted in the left ureter 10 years after right kidney autotransplantation. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(10): 972-4.
21. Chung BL, Hamany KJ, Zisman LN, Libertino JA. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: Long-term results. *J Urol* 2006; 175(1): 179-85.
22. Sato JS, Phillips M, Cerqueira J, Haly WF. Renal Autotransplantation for Iatrogenic High-Grade Ureteric Stricture. *Case Rep Urol* 2012; 2012: 259527.
23. Witkowski C, Libertino JA. Renal autotransplantation. *BJU Int* 2004; 93(3): 253-7.
24. Webster J, Lemoine J, Seeger J, Lockhart J, Bowers V. Renal autotransplantation for managing a short upper ureter or after ex vivo complex renovascular reconstruction. *BJU Int* 2005; 96(6): 871-4.
25. Lauer I, Madan T, Pichas J, David J, Wagenhoffer R, Wahn P. Renal autotransplantation in irreversible ureteral injury. *Beitrag Lek Wiss* 2002; 103(11): 457-9.
26. Meag MV, Fries CE, Sailer ML. Expanded experience with laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe ureteral injury. *J Urol* 2003; 169(4): 1363-7.
27. Marshall VT, Wetzel J, McGovern JH, Mical BC. The practicality of renal autotransplantation in humans. *JAMA* 1966; 196(13): 1154-6.
28. Fichtner SM, Nobis M, Tseng HY, Coffman RL, Wee A. Renal autotransplantation and modified pyelovesicostomy for intractable metabolic stone disease. *J Urol* 2011; 186(5): 1910-5.

Received on July 28, 2015.
Accepted on April 26, 2016.
Online First May, 2016.



Abdominal localization of unicentric form of Castleman disease – A case report

Unicentrična forma Kastlemanove bolesti lokalizovane u stomaku

Boško Milev^{1*}, Borka Milev¹, Zoran Kostić^{1*}, Darko Mirković^{1*}, Nenad Perišić¹, Olga Tasić¹, Marija Elez¹, Aleksandar Radunović^{2*}, Milan Jovanović^{3*}, Predrag Marić⁴, Sanja Daišević⁵, Rade Prelević⁶, Maja Vulović⁶

*Clinic for General Surgery, ¹Clinic for Gastroenterology and Hepatology, ²Institute of Pathology and Forensic Medicine, ³Clinic for Hematology, ⁴Clinic for Orthopedic Surgery, ⁵Clinic for Urology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; ⁶Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia; ⁷Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia; ⁸Clinic for General and Thoracic Surgery, Kragujevac, Clinical Center Kragujevac, Serbia; ⁹Department of Anatomy and Forensic Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Abstract

Introduction. Castleman disease is a rare disease of the unknown etiology, occurring in two clinical forms: unicentric or multicentric. It is characterized by the hyperplasia of lymph glands. In literature the four pathohistological forms were described: hyaline vascular type, plasma cell type, mixed type and a recently recognized plasmablastic type. The most frequent changes are localized in the mediastinum, while the abdominal localization is with significantly rare occurrence, and that was the motive for presentation of this case. **Case report.** In a 41-year old male magnetic resonance (MR) enterography showed a change in the ileocecal area without the presence of subjective symptoms of digestive tract and without loss of body mass. Due to the suspicion of stromal tumor, surgical intervention was indicated. **Pathohistological findings:** showed Castleman lymphadenopathy *reactiva mesenterii* (plasma cell type) which was in the unicentric form. These were present only anemia and the increased value of sedimentation from the laboratory analyses. **Conclusion.** Abdominal localization of unicentric plasma cell form occurs rarely and the surgical method of treatment presents the golden standard as it was shown in the presented case.

Key words:

giant lymph node hyperplasia; cecum; diagnostic techniques and procedures; diagnosis, differential; lymph nodes; digestive system surgical procedures.

Introduction

Castleman disease (CD) is a rare, benign disease characterized by the lymph node hyperplasia. It was described

Apstrakt

Uvod. Kastlemanova bolest je retko oboljenje nepoznate etiologije koje se javlja u dve kliničke forme: unicentrična ili multicentrična. Očilnije se hiperplazijom limfnih žlezda. U literaturi su opisani četiri patohistološka oblika: hijalinosivastromalni tip, plazmotsitni tip, mešoviti tip i skoroje prepoznat plazmablastični tip. Promena su najčešće lokalizovane u mediastinum, dok se abdominalna lokalizacija znatno ređe javlja, što je i bio razlog za ovaj prikaz slučaja. **Prikaz bolesnika.** Kod muškarca, starog 41 godina, na magnetnoj rezonantnoj (MR) enterografiji noćem je promena u ileocekalnoj regiji bez prisutva subjektivnih simptoma iz digestivnog trakta kao i bez gubitka telesne mase. Zbog sumnje na stromalni tumor, indikovana je hirurška intervencija. **Patohistološki nalaz** je pokazao Kastlemanovu limfadenopatiju *reaktiva mesenterii* (plazma-ocelijski tip) u unicentričnoj formi. Od laboratorijskih analiza jedino su bile prisutne anemija i uzrovan sedimentacija eritrocita. **Zaključak.** Abdominalna lokalizacija unicentrične plazmotsitne forme Kastlemanove bolesti javlja se retko, a hirurška metoda lečenja predstavlja zlatni standard što je potvrđeno ovim prikazom.

Ključne reči:

kastlemanova bolest; cecum; dijagnostičke tehnike i procedure; dijagnoza, diferencijalna; limfne žlezde; hirurgija digestivnog sistema, procedure.

for the first time by Castleman and Towne¹ in 1954, but its etiology has not been completely solved yet. In literature other names for this disease were mentioned: giant lymph node hyperplasia, angiofollicular lymph node hyperplasia, lymph no-

de hamartoma, and benign lymph node lymphoma². CD occurs in four pathohistological forms: hyaline-vascular type, plasma-cell type, mixed type and recently recognized plasmablastic type³. Depending on the lymph node degree of affection, it could have two clinical forms: unicentric or multicentric. Changes are often localized in the mediastinum (85%) while in other parts their incidence is less: in the neck (16%), abdomen (12%), axilla (3%)^{4,5}. This paper presented a patient with abdominal localization of unicentric form of CD, analysis of clinical picture, diagnostic procedures and treatment.

Case report

A 41-year-old male submitted to diagnostic procedures for the last two years due to sideropenic anemia, was hospitalized at the Clinic for Gastroenterology and Hematology, Military Medical Academy, Belgrade, for the clarification of changes in the area of terminal ileum, seen at magnetic resonance (MR) enterography. The patient denied the presence of pain in abdomen, loss of body mass, as well as difficulties of the upper parts of digestive tract. By laboratory analyses the following values were determined: sedimentation rate of erythrocytes (SE) – 51 mm/h, C-reactive protein (CRP) – 24.9 mg/L, fibrinogen – 5.6 mg/dL, leukocytes (Le) – 6.41 × 10⁹/L, hematocrit (Hr) – 0.42, thrombocytes (Tr) – 287 × 10⁹/L. Physical findings of the abdomen were without pathological changes. Auscultatory findings in lungs with no abnormalities detected. There were no signs of peripheral lymphadenopathy. On MR imaging there was a circular, clearly limited, well vascularized solid change in the ileocecal area, 34 × 37 mm in diameter which was not clearly separated

from the ileum gyri. Other procedures performed were scintigraphy on Meckel diverticulum, colonoscopy, esophagogastroduodenoscopy (EGD) and radiography (RTG) of the lungs, showing no pathological changes. Echo of the abdomen showed calcuolosis of gallbladder. Due to the suspicion of stromal tumor of the abdomen, surgical intervention was indicated. After preoperative preparation, surgical intervention was performed: *Resectio intestini ilei terminalis cum ileo-caeco anastomosis latero-lateralis*, cholecystectomy, appendectomy. Intraoperative findings was as follows: in the area of *mezo* terminal ileum on roughly 35 cm from the valvula Bauhini, a ball-like, solid tumefaction, 7 × 6 cm in diameter, was found, performing compression to the part of ileum wall and narrowing its lumen. Tumor change on one side elevates the peritoneum and protrudes beneath the *mezo* terminal ileum surface, on the other side unclearly and restrictedly compresses it (Figures 1 and 2).

Directly under this tumor change the enlarged lymph gland was noticed, which together with the tumefaction was sent to pathohistological analysis. Postoperative course was normal, with the wound which healed *per primam* and established an intestinal passage.

Pathohistological findings indicated Castleman lymphadenopathy *reactiva mesenterii* (plasma cell type). Tumor-like enlarged lymph nodus in *mezo* ileum of the small intestine was thick with numerous follicles, irregularly large, reactive germinal centers (Bcl2), with the presence of IgD mantle cell zone, as well as many thin follicles of the involution appearance, of the concentric thin cell mantle zone, without visible hyalinosis of blood vessels in these germinal centers (except one) (Figures 3 and 4).



Fig. 1 – A removed part of the terminal ileum with a tumor in meso ileum – front view.



Fig. 2 – A removed part of the terminal ileum with a tumor in meso ileum – rear side.



Fig. 3 – CD 138, plasma cells interfollicular (CD 138 immunostain, x40).

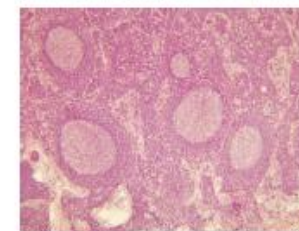


Fig. 4 – Primary follicular structures with interfollicular distension. Blood vessels and mass of plasma cell (HE, x40).

Interfollicularly, the massive plasmocytosis was present (CD138+Kappa+/lambda+) with numerous Russell bodies with rare individual CD20+PAX5+/-Bcl 6-, as well as the copious and noticeable vascular postcapillary proliferation of blood vessels with thickening of hyaline walls (Figures 5 and 6). An enlarged lymph node (the reactive lymphadenopathy) was found.

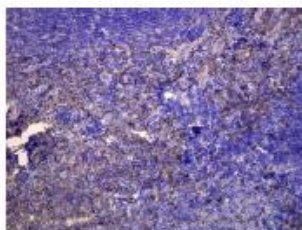


Fig 5 – Intracytoplasmic kappa light chains in plasma cells (Kappa staining reagent system, $\times 200$).

multicentric form the plasma cell type is dominant with the occurrence of plasmablastic characteristics³. Most recent recommendations of the American Cancer Society classify CD in 4 forms. Above mentioned researches showed that the unicentric plasma cell form occurred in 10–30% of patients and more often in younger patients (in the third and the fourth decade of life) and hyaline-vascular type, the most

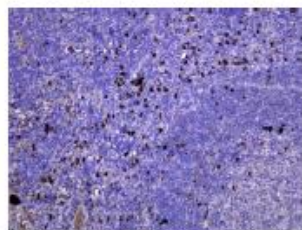


Fig 6 – Intracytoplasmic lambda light chains in plasma cells (Lambda staining reagent system, $\times 200$).

Discussion

Clinical manifestation and symptoms of CD are various depending on the disease type. They can be absent in some cases while in others they can be various and related to the infection, autoimmune disease or some tumor forms. In the localized, unicentric form, an enlarged lymph node if it is localized in the abdomen, could be asymptomatic and found by chance, as it was in the presented patient. Most often symptoms in unicentric, plasma cell form are anaemia, high value of SE, thrombocytopenia, hyperglobulinemia, splenomegaly, night perspiration, loss of weight, exhaustion^{5,6}. In the presented patient, as the dominant findings, a 2-year anaemia and increased SE were present, but other laboratory parameters were in the normal limits.

CD occurs in adult persons and children, more often in the unicentric form. The first case with this disease was described by Dr. Benjamin Castleman at patients with the hyperplastic mediastinal lymph node classifying it as the unicentric form¹.

The multicentric form is related to viral infections. Researches show the presence of human herpesvirus 8 (HHV-8) or Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV) in lymph nodes in patients with multicentric forms, and this form occurs most often in persons with HIV infection³.

The diagnosis of CD can be made by pathohistological findings. The first patient with CD, with the dominance of plasma cells, was operated in 1969, and classification of CD to the hyaline vascular and plasma cell histopathological type was done by Keller et al.⁷ in 1972. In some papers classification of pathological changes is performed based on the localization, i.e. spreading of changes, so the unicentric form includes the hyaline vascular and plasma cell variant while at

frequent, was described with the incidence of 70–90%^{1,8–10}. In the plasma cell form of the disease, pathohistological findings show the hyperplastic germinal center with a vascularized interfollicular part of the node and leaves of the polyclonal plasma cells. This histological findings are not specific only for CD, but it can be found also at hyperplastic reactive lymph nodes, for example at rheumatoid arthritis and viral lymphadenitis^{8,11}.

The most frequent localization of the unicentric form is the mediastinum, and in the abdomen and the pelvis it was described as the focal mass differently localized: as retroperitoneal mass, in the mesentery, porta hepatis and in the pancreas³.

CD treatment depends on the form of the disease and histological type. Surgical mode of unicentric form treatment is supposed to be the gold standard and it offers excellent results in over 90% of cases^{12–14}. When lymph nodes could not be completely removed or when the surgical intervention is contraindicated, radiotherapy is used³. In the presented patient, surgical procedure led to the restoration of health, taking into consideration that additional diagnostic methods like positron emission tomography (PET) scan of the thorax and abdomen, did not suggest any pathological changes. In the multicentric form other modes of treatment are also applied: chemotherapy, application of corticosteroids, antiviral and immunomodulatory therapy¹¹.

Conclusion

Abdominal localization of the unicentric plasma cell form of Castleman disease has a small incidence, and the surgical method of treatment represents the gold standard as it was confirmed by the presented patient.

REFERENCES

1. Castleman B, Towne VWF. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231. *N Engl J Med* 1954; 250(23): 1001–5.
2. Siroff P-A, Ferguson E, Edwards FH. Thoracoscopic resection of Castleman disease: Case report and review. *Chest* 2003; 123(1): 280–2.
3. American Cancer Society. 2014. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/castlemansdisease/detailedguide/index>
4. Bousali MM, Raju K, Venkateswarappa SM. Castleman's disease of the mesocolon: A rare case report. *Biomed Res Ther* 2014; 1(3): 93–7.
5. Green DM, Worsick RA. Castleman disease: An update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4): 236–46.
6. Messier TL, McLarny JK. CT features of Castleman disease of the abdomen and pelvis. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(1): 115–8.
7. Keller AR, Hochberger L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29(3): 670–83.
8. Dham A, Petrus B-A. Castleman disease. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(4): 354–9.
9. Capor C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: Translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005; 129(1): 3–17.
10. Shah D, Dayji P, Ladda S, Bolla S. Unicentric Castleman's disease of abdomen. *J Radiol Case Rep* 2013; 7(3): 26–33.
11. Saad-Abdin-Rahman I, Al-Amri AM. Castleman disease. *Korean J Hematol* 2012; 47(3): 163–77.
12. Tahir N, Balgawekar AP, Schulte K. Surgery in Castleman's disease: A systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* 2012; 255(4): 677–84.
13. Bucher P, Charvat G, Zufferey G, Riv F, Huber O, Morel P. Surgical management of abdominal and retroperitoneal Castleman's disease. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 33.
14. Herrada J, Cabanillas F, Riv L, Manning J, Fugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128(8): 657–62.

Received on September 15, 2015.

Revised on November 24, 2015.

Accepted on November 25, 2015.

Online First March, 2016.



Combined spinal-epidural technique: single-space vs double distant space technique

Kombinovana spinalno-epiduralna tehnika: izvođenje u jednom prostoru i u dva udaljena prostora

Zoran Slavković*, Duska M. Stamenković*, Veselin Gerić[†], Milić Veljović*,
Nebojša Ivanović[‡], Slobodan Todorović[‡], Predrag Marić*, Menelaos Karanikolas[§]

*Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; [†]Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia; [‡]Medical Center "Betanijka Kosa", Belgrade, Serbia; [§]Department of Anesthesiology, Washington University School of Medicine, Washington, USA

Abstract

Background/Aim. Several combined spinal-epidural (CSE) anesthesia techniques have been described. This study was designed to compare the single space ("needle-through-needle") technique (SST) and the double distant space technique (DDS) with regards to the time needed for the procedure, patient discomfort during the procedure and patient's preference technique. **Methods.** This prospective, randomized single-blind study included 156 patients undergoing colorectal surgery under general anesthesia and CSE. All neuraxial blocks were performed before general anesthesia induction. DDS group of patients had thoracic epidural catheter placed at T6–7 or T7–8, followed by subarachnoid injection at the L2–3 interspace. The SST group of patients had a single injection using the needle-through-needle technique (Espocan® needle) at L2–3. The epidural catheter was used for postoperative analgesia for 72 hours. Body habitus, spinal anatomy and spinal landmarks were assessed preoperatively. The number of epidural and spinal punctures, the feeling that the dura is perforated (dural perforation click) and the time needed to perform CSE were also recorded. Complications during epidural catheter placement and perioperative and postoperative epidural catheter function and patient prefer-

ence for the anesthetic procedure were recorded. **Results.** Epidural and subarachnoid spaces were successfully identified in all the patients. Duration of CSE procedure, the number of spinal punctures, dural click feeling and the effects of test dose did not differ between the groups. The patients in both groups (90% of DDS and 87% of SST) would choose CSE as preferred method in the future. The CSE procedure was painful for 16% of DDS vs 20% of SST patients. A significant correlation between time needed for CSE technique performance and body habitus ($r = 0.338, p < 0.001$), spinal landmarks ($r = 0.452, p < 0.001$) and anatomy ($r = 0.265, p < 0.05$) was found in the SST group. There was no correlation between the number of epidural/spinal punctures and epidural bacteriological findings. There was no correlation between the patients' choice of the CSE technique and the number of spinal punctures, duration of CSE procedure and epidural catheter stay. **Conclusion.** The two CSE techniques did not differ with regards to the procedure time and patient's preference. Procedure time correlated with body habitus, spinal landmarks and the anatomy in the SST group.

Key words: anesthesia, epidural; anesthesia, spinal; colorectal surgery; anesthesia, general.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Opisano je više tehnika izvođenja kombinovane spinalno-epiduralne anestezije (KSE). Ova studija je sprovedena sa ciljem da se uporede tehnike u jednom prostoru „igla-kroz-iglu“ (SST) i tehnika dva udaljena prostora (DDS) u smislu dužine trajanja procedure, bolnosti i izbora tehnike od strane bolesnika. **Metode.** Ova prospektivna, randomizovana, jednostruko slepa studija obuhvatila je 156 bolesnika koji su planirani za kolorektalnu hirurģiju. Svi neuroaksijalni blokovi su izvođeni pre uvođa u anesteziju. Ukoliko je izvođena DDS tehnika, prvo je postavljena epiduralni kateter (T6–

7 ili T7–8), a nakon toga izvedena subarahnoidna punkcija na nivou L2–3 (spinalna igla 25G). SST je izvođena upotrebom Espocan® igle specijalno konstruisane za izvođenje KSE u nivou L2–3. Nakon identifikacije epiduralnog prostora, vršena je subarahnoidna punkcija. Epiduralni kateter korišćen je za terapiju postoperativnog bola u periodu od 72 časa. Preoperativno, ispitana je telesna građa bolesnika, spinalna anatomija i spinalni anatomske znaci. Beleženi su broj spinalnih i epiduralnih punkcija, postojanje osećaja probijanja duze i vreme neophodno za izvođenje KSE, pojava parestezija kao i problemi smanjenja epiduralne test doze. Beležene su komplikacije u toku postavljanja epiduralnog katetera, perio-

pentivno i postoperativno funkcionisanje epiduralnog katetera i mišljenje bolesnika da li bi preferirao korišćenje iste tehnike za sledeći hirurģiki zahvat. **Rezultati.** Epiduralni i subarahnoidni prostori su uspešno identifikovani kod svih bolesnika. Nije bilo razlika između grupa u pogledu dužine trajanja KSE procedure, broja spinalnih punkcija, osećaja probijanja duze i smanjenja test doze. KSE tehnika bi bila procedura izbora za terapiju bola u obe grupe (DDS 90.4%, SST 87%). Izvođenje KSE tehnike bilo je bolno kod 16% DDS i 20% SST bolesnika. U SST grupi ustanovljena je značajna korelacija u vremenu neophodnom za izvođenje KSE, telesnoj građi ($r = 0.338, p < 0.01$), spinalnim znacima ($r = 0.452, p < 0.001$) i anatomiji ($r = 0.265, p < 0.05$). Nije nađena ko-

relacija između broja epiduralnih/spinalnih punkcija i pozitivnih bakterioloških kultura. Nije nađena korelacija između oduke za ponovni izbor tehnike i broja spinalnih punkcija, trajanja izvođenja KSE i dužine stajanja epiduralnog katetera. Zaključak: Nije nađena razlika u dužini trajanja između dve tehnike izvođenja KSE. U tehnici izvođenja KSE u jednom interspinalnom prostoru, dužina izvođenja procedure KSE bila je u korelaciji sa telesnom građom, spinalnim znacima i spinalnom anatomijom.

Ključne reči: anestezija, epiduralna; anestezija, spinalna; hirurģija, kolorektalna, procedure; anestezija, opšta.

Introduction

Combined spinal-epidural-general anesthesia (CSE-GA) offers several advantages over general anesthesia alone¹. Several CSE techniques are described², and several technical improvements have been proposed as attempts to improve the technique, and reduce the incidence of complications. According to previous studies, the separate needle technique is superior compared to the "needle-through-needle" techniques with regards to complications and effectiveness³.

Single space "needle-through-needle" technique (SST) is performed using a modified Touhy needle that has a back eye, i.e. a hole at the Touhy needle bevel for spinal needle guidance. The lower number of skin punctures with the SST technique may decrease pain during the procedure, and may also reduce the risk of infection at the puncture site, especially skin-borne infections and hematomas⁴.

Since special CSE kits became commercially available, the single space CSE technique has been the preferred technique, whereas the double space technique is rarely used, because it requires puncture at two different interspaces (one space for epidural catheter placement and a lower space for subarachnoid puncture). In this study we used the technique described in earlier publications, which includes epidural puncture for epidural catheter placement in the thoracic region, combined with spinal puncture and a single subarachnoid injection at a lumbar level (double distant space – DDS)^{4,5}.

The aim of a study was to compare the single space "needle-through-needle" technique (SST) with the double distant space technique (DDS). Our hypothesis was that the SST could offer shorter procedural time, less patient discomfort and better patient satisfaction as compared to the DDS. The time needed to perform the CSE procedure was the primary study outcome. Patient discomfort during the procedure and patient preference for the CSE as the technique of choice for postoperative pain management were designated as secondary outcomes.

Methods

This prospective, randomized, single blinded clinical trial was approved by the University Expert Council for Medical Science, and written informed consent was obtained

from all patients before they entered the study. In total, 160 the American Society of Anesthesiology (ASA) physical status 1–3 adult patients requiring rectal surgery for malignancy were recruited. Inclusion criteria were scheduled surgery for resection of rectal carcinoma, absence of metastatic disease, and the need for intraoperative and postoperative epidural analgesia. Exclusion criteria were: patient refusal to participate, significant cardiac, pulmonary, hepatic or renal comorbidity, preoperative opioid or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use, drug addiction, psychiatric disorders, spinal problems, neurological problems, allergy to medications used in the study, and any contraindication to neuraxial anesthesia. Preoperative preparation included patient education, in order to explain the goals of the study, and familiarize patients with the anesthesia technique. A computer-generated randomization schedule was provided to two independent investigators who performed all blocks: the investigator one performed all DDS procedures, while the investigator two performed all SST procedures. The patients were blinded to the group assignment.

All the patients received pre-medication with midazolam 2.5 mg *iv*, fluid preload with Hartman's solution 1 L, and antibiotic prophylaxis with ceftriaxone 2 g and metronidazole 500 mg. All neuraxial blocks were performed in the operating room with the patients awake, in the right lateral decubitus position. Strict aseptic technique was maintained during all procedures. In the DDS technique (Figure 1), an epidural catheter was inserted at the T6–7 or T7–8 interspace via a paramedian approach [Perifix (18G Touhy needle and 20G standard epidural catheter); B. Braun, Melsungen AG, Germany]. Lidocaine 2% combined with epinephrine 1 : 200,000, 3 mL total, were administered via the epidural catheter as test dose. In addition, all the patients received a subarachnoid injection of morphine 200 µg, fentanyl 25 µg and bupivacaine 2 mg (0.8 mL of 0.25% solution) at the L2–3 interspace via a 25 G spinal needle [Pencan (B. Braun, Melsungen AG, Germany)].

The SST was performed at the L2–3 interspace using an Espocan® needle (B. Braun Medical Inc., Bethlehem, PA, 18 Ga-Espocan Touhy needle, Perifix epidural catheter 0.85 × 0.45 mm, length 100 mm, 27-Ga Pencan Pencil Point spinal needle) (Figure 2). After epidural space identification, the spinal needle was advanced, and medications (morphine

Correspondence to: Zoran Slavković, Military Medical Academy, Cmotarska 17, 11 000 Belgrade, Serbia. E-mail: zoran.slavkovic@vma.mod.gov.rs

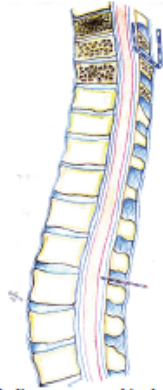


Fig. 1 – Double distant space combined spinal-epidural technique.

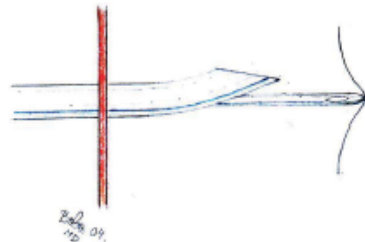


Fig. 2 – Single space technique using the needle-through-needle technique.

200 µg, fentanyl 25 µg and bupivacaine 2 mg (0.8 mL of 0.25% solution) were injected in the subarachnoid space. After the subarachnoid injection was completed, the spinal needle was withdrawn, and the epidural catheter was advanced. Lidocaine 2% with epinephrine 1:200,000 3 mL total was given via the epidural catheter as test dose to confirm appropriate catheter placement. After the subarachnoid injection, bupivacaine 0.25% 10 mL was administered through the epidural catheter, and sensory blockade level was measured by pinprick at the midclavicular line approximately 20 minutes later. At a minimum, sensory blockade from T6 to L1 was required before inducing general anesthesia. The epidural catheter was used for postoperative pain treatment for 72 hours.

Preoperatively, the patients' body habitus was assessed and classified as: 1 – normal, 2 – slim, 3 – muscular, 4 – obese. Spinal landmarks were classified as: 1 – good (processus spinosus easy to find), 2 – bad (it is difficult to pal-

pate processus spinosus), 3 – extremely bad (impossible to identify processus spinosus). Spinal anatomy was recorded as 1 – normal, 2 – deformity exists. We also recorded the number of epidural and spinal punctures, dura perforation click feeling, time needed for CSE procedure, paresthesias and problems with epidural test dose interpretation. The time needed for the CSE procedure was defined as the time from skin preparation until successful epidural catheter placement.

Complications during epidural catheter placement were recorded as: 1 – none, 2 – dural puncture (cerebrospinal fluid appearance in the hub of needle), 3 – blood vessel puncture (blood appearance in the hub of needle), 4 – epidural catheter placed in the subdural space, 5 – epidural catheter placed in the subarachnoid space, 6 – epidural catheter placed in epidural vein, 7 – paresthesias, 8 – impossible epidural catheter placement, 9 – other complications.

Perioperative and postoperative epidural catheter function was recorded as: 1 – no problems, 2 – difficult flow, 3 – epidural catheter kinking, 4 – epidural catheter fell out. Time of epidural catheter removal was recorded and reasons for epidural catheter removal were recorded as: 1 – finished treatment, 2 – long duration of therapy, 3 – epidural catheter fell out, 4 – complications, 5 – other reasons.

The patients were assessed daily and complications related to neuraxial anesthesia were recorded as follows: 1 – postdural puncture headache, 2 – catheter migration, 3 – neurologic complications, 4 – epidural hematoma, 5 – infection at skin puncture site, 6 – fistula, 7 – meningitis, 8 – epidural abscess, 9 – other complications. Following catheter removal, all epidural catheter tips were assessed for the presence of bacteria.

Patient's satisfaction regarding the anesthetic procedure was recorded seven days after the surgery using a two-point scale: 1 – good, if necessary I would choose this technique again, or 2 – bad, if necessary I would prefer a different technique⁶.

To ensure that sample size for the study is adequate, power analysis was conducted before the study started, using the sample size calculation described in the Norman and Streiner Statistics Book⁷, based on the following assumptions⁶: we wanted to detect a 5-minute difference in procedure times between the two groups, with a significance level (alpha) of 0.05 (two-tailed) and power 80%, when the Standard Deviation of observed procedure times is 10 minutes. Sample size calculation based on these assumptions showed that the study would need 64 patients per group, but we decided to increase the number of patients to 80 per group, in order to allow for possible patient attrition or missing data.

Depending on data distribution, data are presented as mean (± standard deviation) or median (range). Parametric and non-parametric statistical tests were applied as appropriate. Data were analyzed using *t*-test or χ^2 test as appropriate. Nominal data were analyzed using χ^2 . Correlation was assessed with Spearman's rho. The *p* values of the < 0.05 were considered significant for all tests. Data analysis was performed using the SPSS statistical software package, version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

A total of 156 patients were enrolled in the study. Patient characteristics did not differ significantly between the groups, except for body habitus: more patients in the SST group had normal body habitus (Table 1).

Complications during epidural catheter placement were sporadic, and included dural puncture, blood vessel puncture, paresthesia and dural puncture (SST vs DDT, *p* > 0.05; Table 4). The epidural catheter functioned well, without problems, in 95% of the patients in each group, and in most cases it was removed after 72 hours, at the completion of the study (Table

Table 1

Patient characteristics			
Patient characteristics	Double space (n=78)	Single space (n=78)	<i>P</i>
Age (years), $\bar{x} \pm SD$	58.55 ± 10.02	61.21 ± 10.03	ns
Weight (kg), $\bar{x} \pm SD$	69.01 ± 14.20	72.49 ± 14.00	ns
Height (cm), $\bar{x} \pm SD$	170.15 ± 8.91	171.95 ± 11.38	ns
ASA 1/2/3 (n)	15/54/9	15/54/9	ns
Body habitus, n (%)			
normal	21 (27)	37 (47)	<i>p</i> < 0.001
slim	24 (31)	10 (13)	
muscular	12 (15)	4 (5)	
obese	21 (27)	27 (35)	
Spinal signs, n (%)			
good	60 (77)	56 (72)	ns
bad	17 (22)	20 (26)	
extremely bad	1 (1)	2 (2)	
Spinal anatomy, n (%)			
normal	57 (73)	57 (73)	ns
deformity	21 (27)	21 (27)	

ASA – American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (1 – normal healthy patient; 2 – patient with mild systemic disease; 3 – patient with severe systemic disease); ns – no statistically significant difference.

The epidural and subarachnoid spaces were successfully identified in all the patients. There were no differences between the groups with regards to the duration of the CSE procedure, the number of spinal punctures, dural click feeling and test dose interpretation (Table 2).

The majority of patients clearly understood the explanation regarding the CSE technique, and most of them in both groups stated that the CSE technique would be the preferred procedure for pain management, if they ever need surgery again in the future (Table 3). The CSE technique was uncomfortable for 16% and 20% of the patients when DDS technique and SST technique were used, respectively (Table 3).

Overall, the epidural catheter stayed longer than 72 hours in the DDS group, but this was a random, not a planned event, and was not associated with any complication, but correlated with more frequent positive bacteriological cultures (*r* = 0.285; *p* < 0.05) (Table 4). Three months after the procedure, three patients in each group reported lumbar pain (Table 4).

In the SST group, a significant correlation was observed between the number of epidural punctures and body habitus (*r* = 0.431, *p* < 0.001), spinal landmarks (*r* = 0.431, *p* < 0.001) and the anatomy (*r* = 0.310, *p* < 0.01). Similarly, there was a significant correlation between the number of spinal punctures and body habitus (*r* = 0.243, *p* < 0.05) and spinal

Table 2

Technical problems related to the combined spinal-epidural anesthesia techniques:

Parameters	Double space (n=78)	Single space (n=78)	<i>P</i>
Number of epidural punctures, (%)	2.3(1.7)	1.7(1.2)	< 0.01
Number of spinal punctures, (%)	1.2(0.6)	1.1(0.5)	ns
CSE procedure duration (min), $\bar{x} \pm SD$	15.03±6.64	13.14±5.80	< 0.001
Dural click, n (%)	72(92)	64(82)	< 0.001
Difficulties in test dose, n (%)	1(1.3)	3(3.8)	ns

CSE – combined spinal epidural technique; ns – no statistically significant difference.

Table 3

Patients' opinion on combined spinal-epidural techniques

Patients' opinion	Double space (n=78)	Single space (n=78)	<i>P</i>
Explanation of CSE technique was clear, n (%)	37 (86)	30 (83)	ns
CSE technique was painful, n (%)	12 (16)	15 (20)	ns
CSE technique will be procedure of choice for pain management, n (%)	66 (90.4)	64 (87)	ns

ns – no statistically significant difference; CSE – combined spinal-epidural.

Table 4
Epidural catheter complications:

Parameters	Double space (n = 78)	Single space (n = 78)	p
Epidural catheter placement complications, n (%)			
no complications	68 (87.2)	64 (82.1)	
dural puncture	7 (9)	7 (9)	ns
blood vessel puncture	2 (2.6)	4 (5.1)	
paresis/paralysis	1 (1.3)	0	
dural puncture	0	2 (2.6)	
others	0	1 (1.3)	
Epidural catheter function, n (%)			
functional	74 (94.9)	74 (94.9)	
flow difficulties	3 (3.8)	0	ns
epidural catheter kinking	0	3 (3.8)	
epidural catheter accidentally removed	1 (1.3)	1 (1.3)	
Epidural catheter removal, n (%)			
treatment completed	70 (89.7)	68 (87.2)	
epidural catheter accidental removal	8 (10.3)	6 (7.7)	ns
complications	0	3 (3.8)	
others	0	1 (1.3)	
Epidural catheter stay (days), n (%)	4.5 (1.29)	3.56 (0.93)	p < 0.001
Complications, n (%)			
present	1 (1.3)	2 (2.6)	
absent	77 (98.7)	76 (97.4)	ns
Positive bacteriological culture, n (%)	17/76 (22.4)	19/64 (29.7)	ns
Lumbar pain, n (%)			
preoperative	0	1 (1.3)	
3 months after CSE	3 (3.8)	3 (3.9)	ns
6 months after CSE	1 (1.4)	0	

CSE – combined spinal-epidural; ns – no statistically significant difference.

landmarks ($r = 0.268, p < 0.05$). In addition, in the SST group there was a significant correlation between the time needed for the CSE procedure and body habitus ($r = 0.338, p < 0.01$), spinal landmarks ($r = 0.452, p < 0.001$) and anatomy ($r = 0.265, p < 0.05$). However, there was no significant correlation between CSE complications and body habitus, spinal signs or spinal anatomy in either group.

In the DDS group, a significant correlation was observed between paresis/paralysis and spinal landmarks ($r = 0.418, p < 0.001$), but there was no correlation between the number of epidural punctures and paresis/paralysis. In both groups the number of spinal punctures correlated with the appearance of paresis/paralysis (DDS: $r = 0.234, p < 0.05$; SST: $r = 0.235, p < 0.05$).

There was no correlation between epidural catheter stay and complications or a patient's choice of the CSE technique. In addition, there was no correlation between the number of epidural/spinal punctures and epidural bacteriological findings. Last, there was no correlation between patients' choice of the CSE technique and the number of spinal punctures, procedure time or duration of epidural catheter stay.

Discussion

The study was designed to evaluate the potential benefits of double space vs single space (needle-through-needle) CSE technique, and the time needed to perform the CSE procedure was the primary outcome. Both techniques were successful. In the SST group, body habitus, spinal landmarks and the anatomy influenced the number of epidural punctures. However, the time needed for the CSE procedure did not differ between the two techniques. In the SST group,

body habitus, spinal signs and anatomy influenced the time needed for the CSE procedure.

The single space "needle-through-needle" technique is the most frequently used CSE technique⁵. After identification of the epidural space, the spinal needle is passed through the epidural needle and beyond its tip until it punctures the dura. Then, after the subarachnoid injection is completed, the epidural catheter is inserted. The CSE kit used in this study includes an epidural needle with a small hole in the greater curvature of the tip, the so called "back-eye", which provides a straight route for the spinal needle. In the SST group, body habitus, spinal landmarks and anatomy influenced the time needed to perform the CSE procedure. Compared to the DDS group, the time needed to perform the CSE procedure was shorter in the SST group, but the difference was not statistically significant. This observed difference can be explained by the need for only one site puncture, and the greater number of patients with normal body anatomy in this group. Similarly, an earlier study comparing three different techniques (CSE set with an interlocking device between the spinal and epidural needle vs CSE set with a "back eye" at the epidural needle curve vs a double-segment technique) found no difference in the time needed to perform the block⁸. Moreover, one study found greater success with the double space technique⁹. Time to "readiness for surgery" is not as important when CSE is used in combination with general anesthesia, but becomes very important when CSE is used as the sole anesthetic method for surgical anesthesia.

The higher number of epidural punctures observed with the DDS technique can be explained by technically more challenging thoracic approach. However, in the DDS group, the number of epidural punctures, the number of spinal punctures

and the mean time to perform DDS was not affected by body habitus, spinal landmarks or the anatomy. We opted for thoracic epidural catheter placement because the thoracic epidural space is the most appropriate space for placing an epidural catheter when the surgery involves a longitudinal abdominal incision. To our knowledge, this is the first study to directly compare the SST and DDT CSE techniques.

In both patient groups, complications were rare and independent on body habitus, spinal landmarks or the anatomy, and we did not observe any serious complications from use of the CSE technique. This finding is in accordance with the current literature which states that "severe complications of central neuraxial blocks are rare"^{8,10}.

In agreement with previous studies^{4,11} paresis/paralysis during epidural and spinal puncture were rare in our study, and there was no difference between the two CSE techniques. Based on literature data, the incidence of paresis/paralysis is 0.9–11%¹¹.

Although we would expect that patients would prefer the SST method because it involves only one puncture site, this was not the case. The patients in both groups were asked what their choice would be, if they would undergo another surgical procedure in future, and their choice was independent of the number of spinal or epidural punctures, duration of CSE procedure or epidural catheter stay. In contrast, patients preferred the SST over the DDT in the Casati study⁶.

Because back pain is a serious public health problem, we recorded the incidence of back pain in our patients. Six months after the procedure, only one patient in the DDS group had back pain, and this is in agreement with published data: Persistent back pain after spinal anesthesia in non-obstetric patients has been reported to be 0.8% three months after spinal puncture¹².

The epidural catheter stayed longer in DDS group, but this was a random, not a planned event, and was associated with higher incidence of positive bacteriological cultures (Table 4). We could not find any relevant literature regarding the incidence of epidural catheter colonization and infection after CSE technique in non-obstetric patients. Positive cultures have been reported in 28–28.8% of patients with epidural catheters^{13,14}. However, the significance of these positive cultures is questionable. Results of the study undertaken by Simpson et al.¹⁴ suggested that a significant proportion of epidural catheter tips may be culture positive, but this finding represents colonization of the skin at the puncture site with subsequent contamination of the catheter tip on catheter removal, rather than infection, as well as that in most cases routine culture of epidural catheter tips is clinically irrelevant. In our study there was no correlation between the number of epidural or spinal punctures and epidural tip positive bacteriological findings. This is in agreement with an earlier study on bacterial contamination of epidural needles with multiple (two or more) skin passes¹⁵.

Conclusion

Our results suggest that there is no significant difference between the DDS and SST regarding the time needed to perform the CSE procedure. In the SST group, body habitus, spinal landmarks and the anatomy influenced the number of epidural punctures.

Acknowledgement

This study was supported solely by departmental funds. All the authors stated no conflicts of interest.

REFERENCES

- Eldor J. Combined spinal-epidural-general anesthesia. Med Hypotheses 1995; 45(1): 86–90.
- Cook TM. Combined spinal-epidural techniques. Anaesthesia 2000; 55(1): 42–64.
- Falby S, Juelsgaard P. Combined spinal and epidural anesthesia. Anesth Analg 1995; 80(4): 821–6.
- Sait NB, James K, Murphy M, Kahlil H. Continuous thoracic epidural analgesia versus combined spinal/thoracic epidural analgesia on pain, pulmonary function and the metabolic response following colonic resection. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40(6): 691–6.
- Stamenković DM, Getić V, Slavković Z, Rasković J, Djordjević M. Combined spinal-epidural analgesia vs. intermittent bolus epidural analgesia for pain relief after major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blind clinical trial. Int J Clin Pract 2008; 62(2): 255–62.
- Casati A, D'Ambrósio A, De NP, Favelli G, Tagariello V, Tarantini F. A clinical comparison between needle-through-needle and double-segment techniques for combined spinal and epidural anesthesia. Reg Anesth Pain Med 1998; 23(4): 390–4.
- Norman GR, Srinivas DL. Biostatistics: the bare essentials. 2nd ed. Hamilton: B.C. Decker; 2000.
- Podakka R, Piskonen MT, Rosenberg PH. Comparison of technical and block characteristics of different combined spinal and epidural anesthesia techniques. Reg Anesth Pain Med 2001; 26(1): 17–23.
- Baski JK, Shakh Z, Wilson R, Lyons GR. Combined epidural/spinal anesthesia: needle-through-needle or separate spaces? Eur J Anaesthesiol 2004; 21(11): 854–7.
- De TO, Caporaso A, Tagariello V. Neurological complications following central neuraxial blocks: are there predictive factors? Eur J Anaesthesiol 2002; 19(10): 705–16.
- Hoffmann VL, Verstraeten MP, Baczynski PW, Vanspringel GL. A new combined spinal-epidural apparatus: measurement of the distance to the epidural and subarachnoid spaces. Anaesthesia 1997; 52(3): 350–5.
- Schaub K, Hoff HB. Persistent back pain after spinal anaesthesia in the non-obstetric setting: incidence and predisposing factors. Br J Anaesth 2001; 86(4): 535–9.
- Kostopanagiotou G, Kyriaki S, Pantiaki D, Reka P, Danalatos A, Smyrnioti V, et al. Epidural catheter colonization is not associated with infection. Surg Infect (Larchmt) 2002; 3(4): 359–65.
- Simpson RS, MacIntyre PFE, Shaw D, Norton A, McCann JR, Thum EJ. Epidural catheter tip cultures: results of a 4-year audit and implications for clinical practice. Reg Anesth Pain Med 2000; 25(4): 360–7.
- Orlikowski C, Magill PM, Keil AD. Bacterial contamination of epidural needles after multiple skin passes. Br J Anaesth 2002; 89(6): 922–4.

Received on February 5, 2012.
Accepted on March 14, 2012.

