



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Др мед. Мирјана Мијушковић

**ДИЈАГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ПРОТЕИНА ОШТЕЋЕЊА БУБРЕГА-1 (KIM-1) И
АКВАПОРИНА 1 (AQP-1) КОД БОЛЕСНИКА КОЈИ БОЛУЈУ ОД КАРЦИНОМА
СВЕТЛИХ ЋЕЛИЈА БУБРЕГА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Крагујевац, 2015. год.

Током израде ове докпорске дисертације имала сам помоћ и подршку дивних људи, којима желим да се захвалим:

Неизмерну захвалност дугујем мом ментору, Проф. др Дејану Петровићу, који је са мном прошао пут од идеје до реализације докторског рада, дајући ми велику стручну и пријатељску помоћ и подршку

Велику захвалност дугујем Проф. др Новаку Миловићу, на пруженој шанси да се бавим пољем нефро-онкологије, увек пријатељској и колегијалној помоћи и подршци

Неизмерно хвала Проф. др Снежани Церовић, на великој стручној и пријатељској помоћи и увек корисним саветима током израде докторског рада

Неизмерну захвалност дугујем Проф. др Данилу Војводићу, који ми је пружио огромну стручну и пријатељску помоћ и подршку и чији савети су ми били од непроцењиве вредности током израде докторског рада

Искрену захвалност дугујем Мр сц мед. Ивану Станојевићу и особљу Лабораторије за клиничку и експерименталну имунологију ВМА, Зорану Радуловићу, Верици Смиљанић и Ирени Мартиновић, без чије помоћи и подршке овај докторски рад не би био могућ

Искрену захвалност дугујем Мр пх Тамари Анђелић, на стручној и пријатељској помоћи и подршци

Хвала Др Божидару Ковачевићу на колегијалној и срдечној помоћи током израде докторског рада

Искрену захвалност дугујем Проф. др Драгану Јовановићу и колективу Клинике за нефрологију на стручној и пријатељској подршци

Велику захвалност дугујем особљу Клинике за урологију на помоћи и подршци током израде докторског рада

Искрену захвалност дугујем Симони Огњановић и господину Саши Милосављевићу, без чије пријатељске помоћи израда докторског рада не би била могућа

Велику захвалност дугујем Проф. др Снежани Живанчевић Симоновић, на стручној и колегијалној помоћи

Неизмерно хвала мојим родитељима, који су ми пружили велику љубав и увек били уз мене,

Огромну захвалност дугујем мојој породици, чије су ми велика љубав, подршка и разумевање били подстрек и инспирација током израде докторског рада

својој ћерки Ани

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Историјат	1
1.2. Епидемиологија.....	2
1.3. Патофизиологија и молекуларна биологија карцинома светлих ћелија бубрега	3
1.4. Подела карцинома бубрега	3
1.4.1. Карцином светлих ћелија бубрега	5
1.4.2. Папиларни карцином бубрега	6
1.4.3. Хромофобни карцином бубрега.....	7
1.4.4. Мутилокуларни цистични карцином бубрега.....	7
1.4.5. Транслокациони карциноми бубрега.....	7
1.4.6. Муцинозни тубуларни и вретенасти карцином бубрега.....	8
1.4.7. Карцином Белинијевих сабирних каналића.....	8
1.4.8. Медуларни карцином бубрега.....	8
1.4.9. Карцином бубрега удружен са стеченом цистичном болести бубрега	8
1.4.10. Светлоћелијски папиларни карцином бубрега	9
1.4.11. Тубулоцистични карцином бубрега	9
1.4.12. Карцином бубрега удружен са неуробластомом	9
1.4.13. Некласификовани карцином бубрега	9
1.5. КЛИНИЧКА СЛИКА	10
1.5.1. Ендокрине манифестације паранеопластичног синдрома	10
1.5.2. Неендокрине манифестације паранеопластичног синдрома	12
1.6. ДИЈАГНОЗА	14
1.7. Молекуларни маркери значајни за дијагнозу карцинома светлих ћелија бубрега.....	15
1.7.1. Протеин-1 оштећења бубрега.....	15
1.7.2. Аквапорин 1 (<i>AQP-1</i>).....	20
1.8. ЛЕЧЕЊЕ	21
1.8.1. Терапијски приступи у лечењу локализоване болести	21
1.8.2. Терапијски приступи у лечењу метастатске болести.....	22
1.9. Прогностички фактори.....	23
1.9.1. Анатоомски прогностички фактори	23
1.9.2. Хистолошки прогностички фактори	24
1.9.3. Клиничкипрогностички фактори.....	25
1.9.4. Молекуларни прогностичкимаркери.....	26
2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	27
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	29
3.1. Подаци о испитаницима и анализираним узорцима	29
3.1.1. Клиничке карактеристике групе оболелих	29
3.1.2. Клиничке карактеристике контролне групе	30

3.1.3.Одређивање концентрације <i>KIM-1</i> у урину	30
3.1.4. Одређивање концентрације <i>AQP-1</i> у урину.....	31
3.1.5. Одређивање крвне слике и биохемијских параметара крви.....	31
3.1.6. Макроскопска и микроскопска обрада ткива бубрега са тумором.....	33
3.1.7.Имунохистохемијско одређивање експресије <i>TIM-1/KIM-1/HAVCR</i> у ткивним пресецима	36
3.2. Статистичка обрада података	37
4. РЕЗУЛТАТИ	38
4.1. Опште карактеристике испитиваних група	38
4.2. Карактеристике испитиване групе оболелих од светлоћелијског карцинома бубрега.....	38
4.2.1. Клиничке карактеристике групе оболелих	38
4.2.2. Биохумарални параметри крви и урина у групи оболелих-пре и после операције.....	40
4.2.3. Патохистолошке карактеристике тумора у групи оболелих	47
4.3. Компарација концентрација <i>KIM-1</i> и <i>AQP-1</i> између испитиваних група.....	53
4.3.1. Компарација уринарне концентрације <i>KIM-1</i> између испитиваних група	53
4.3.2. Компарација уринарне концентрације <i>AQP-1</i> између испитиваних група	57
4.4. Компарација преоперативних вредности <i>iKIM-1</i> и <i>iAQP-1</i> и патохистолошких карактеристика тумора у групи оболелих.....	59
4.4.1. Компарација преоперативних вредности <i>iKIM-1</i> и патохистолошких карактеристика тумора.....	59
4.4.2. Испитивање повезаности преоперативних вредности <i>iAQP-1</i> и патохистолошких карактеристика тумора	70
4.5. Испитивање повезаности <i>iKIM-1</i> и <i>iAQP-1</i> и врсте оперативног лечења у групи оболелих.....	80
4.5.1. Испитивање повезаности <i>iKIM-1</i> и врсте оперативног лечења.....	80
4.5.2. Испитивање повезаности <i>iAQP-1</i> и врсте оперативног лечења	83
4.6. Испитивање повезаности туморске експресије <i>KIM-1</i> са концентрацијом <i>iKIM-1</i> и патохистолошким карактеристикама тумора у групи оболелих	85
4.6.1. Испитивање повезаности експресије <i>KIM-1</i> у туморском ткиву са концентрацијом <i>iKIM-1</i> пре операције.....	85
4.6.2. Испитивање повезаности туморске експресије <i>KIM-1</i> са патохистолошким карактеристикама тумора	86
4.7. Испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних вредности <i>iKIM-1</i> и <i>iAQP-1</i> за карцином светлих ћелија бубрега	90
4.7.1. Испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних вредности <i>iKIM-1</i> за карцином светлих ћелија бубрега.....	90
4.7.2. Испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних вредности уринарне концентрације <i>AQP-1</i> за карцином светлих ћелија бубрега	92
4.7.3. Компарација дијагностичких потенцијала иницијалних вредности <i>iKIM-1</i> и <i>iAQP-1</i> за карцином светлих ћелија бубрега	95
5. ДИСКУСИЈА	97
5.1. Клиничке карактеристике, фактори ризика и симптоми паранеопластичног синдрома испитиване групе оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега.....	97
5.2. Врста оперативног лечења и патохистолошке карактеристике тумора у групи оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега	101

5.3. Концентрација KIM-1 у урину оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега.....	105
5.4. Преоперативне вредности концентрације <i>KIM-1</i> у урину и патохистолошке карактеристике тумора у групи оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега	107
5.5. Концентрација <i>KIM-1</i> у урину пацијената лечених радикалном и парцијалном нефректомијом	110
5.6. Ткивна експресија <i>KIM-1</i> код карцинома светлих ћелија бубрега у групи оболелих	111
5.7. Преоперативне вредности <i>AQP-1</i> у урину и патохистолошке карактеристике тумора групи оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега.....	114
5.8. Дијагностички потенцијал преоперативних вредности уринарних концентрација <i>KIM-1</i> и <i>AQP-1</i> за карцином светлих ћелија бубрега.....	116
6. ЗАКЉУЧЦИ	118
7. ЛИТЕРАТУРА	119

1. УВОД

1.1. Историјат

Први рад о „тумору који настаје у бубрегу“ објавио је *Daniel Sennert* 1613. у часопису *Practicae Medicinae*. Значајно касније, *Miril* је 1810. описао први недвосмислен случај карцинома бубрега (КБ) код труднице старости 35 година. Прву хистолошку класификацију тумора бубрега на основу макроскопског изгледа објавио је *Koenig* 1826¹. Расправе о патогенеза епителних тумора бубрега условиле је су један од најдужих периода контроверзи у модерној хируршкој патологији, коју је иницирао *Paul Grawitz* који је 1883. објавио своја запажања о морфологији „малих, жутих тумора бубрега“, за које је *Paul Sudeck* 1893. установио да су малигни². *Otto Lubarch* је 1894. употребио термин „хипернефроидни тумор“ који је измењен у термин „хипернефром“ од стране *Felix Victor Birch-Hirschfeld*-а, који је први описао ове туморе. Ови тумори су називани „хипернефроми“ због хистолошке сличности са ћелијама надбубрежне жлезде. *Foot* и *Humphreys* су први употребили термин *renal celled carcinoma*, који је *Fetter* изменио у *renal cell carcinoma*-карцином ћелија бубрега. *Oberling* са сарадницима је 1959. описао ултраструктуру светлих ћелија карцинома бубрега или светлоћелијског карцинома бубрега (сКБ), чија цитоплазма садржи бројне митохондрије и депозите гликогена и масти, чиме је недвосмислено потврђено да ове ћелије воде порекло од епителних ћелија проксималног савијеног тубула³.

Осамдесетих година прошлог века откривени су нови подтипови КБ, као што су папиларни и хромофобни, чиме је створена основа за прву, *Mainz*-ову класификацију ових тумора установљену 1986. године. Овим класификационим системом ренални епителни тумори су били подељени на: светлоћелијски, хромофилни, хромофобни, КБ сабирног тубула и бенигне онкоцитоме. Класификација КБ се у великој мери заснивала на налазу светлосне микроскопије, где су ови тумори подељени у две главне групе, као тумори који поседују јасну светлоћелијску или несветлоћелијску „грануларну“ цитоплазму при бојењу хематоксилин-еозином⁴. Током наредних деценија установљене су главне цитогенетске карактеристике најчешћих типова КБ, што је потврђено Хајделбершком класификацијом ових тумора 1997. године, која је била основа за класификацију КБ од стране Светске здравствене организације 2004. године⁵. У скорије време је показано да постоји строга корелација између експресије одређених гена и подтипова КБ, чиме је додатно потврђена идеја да подтипови КБ представљају различите биолошке ентитете^{6,7}.

1.2. Епидемиологија

Карцином бубрега (КБ), чији су ранији називи били: аденокарцином реналних кортикалних ћелија, хипернефром, *Grawitz* тумор, представља заједнички назив за генетски хетерогену групу карцинома порекла епителних ћелија бубрежних тубула. Ова врста тумора чини приближно 3,8% од укупног броја малигнитета код одраслихи 90-95% свих неоплазми бубрега, чији је биолошки потенцијал висок и често са фаталним исходом⁸. Као клинички „неми“ малигнитет представља велики светски здравствени проблем чија је инциденца у константном порасту последњих 30 година и износи 2-4% на годишњем нивоу, чиме га сврстава у седми најчешћи малигни тумор код мушкараца и девети код жена. У поређењу са 1971. инциденца овог карцинома је пет пута већа, са двоструко већом смртношћу⁹. Објављена светска стопа инциденце овог карцинома се креће од 0,6 до 14,7 на 100.000 становника, при чему постоји разлика у инциденци према континентима¹⁰. Највиша стопа обољевања је регистрована у Европи и Северној Америци, а најнижа у Азији и Јужној Америци. У Европи се стопа обољевања креће од 2,9 на 100.000 становника у Србији до 15,2 на 100.000 становника у Републици Чешкој¹¹. Ретроспективном анализом *SEER (Surveillance Epidemiology End Results)* базе података за период од 1975 до 2006. показано је да стопа инциденце обољевања од КБ у САД у датом периоду порасла са 7,4 на 17,6 на 100.000 становника. У САД је током 2011. регистровано 60.920 новооболелих и 13.120 смртних исхода од КБ, што је чинило 2,3% од укупног броја смртних исхода од свих карцинома¹². Овај тип тумора се најчешће јавља код особа у периоду између пете и седме деценије живота, са просечном животном доби од 66 година у време дијагнозе и 70 година у време смртног исхода. Инциденца обољевања је два до три пута већа код особа мушког пола и нешто већа код особа црне расе¹³. Ови тумори се најчешће испољавају као солитарне промене, могу бити мултифокални у 6-25% случајева, а као билатерални тумори се дијагностикују код 4% пацијената¹⁴. Пацијенти млађи од 40 година имају повећан ризик од развоја КБ у другом бубрегу. До 30% пацијената у време дијагнозе има узнапредовалу болест, а око 40% оперисаних има рекуренцију болести током периода праћења¹⁵. Доказано је да су одређене генетске промене повезане са повећаном инциденцом обољевања од КБ. Први сродници оболелих од КБ имају два пута већи ризик обољевања, при чему фамилијарне форме болести чине мање од 5% свих случајева¹⁶. Поред непроменљивих, идентификована су три најчешћа променљива фактора ризика за настанак КБ: гојазност, пушење и артеријска хипертензија, који су присутни код више од 50% оболелих^{11,17,18}. Остали фактори ризика су: употреба диуретика, хиперпротеинска дијета, стечена цистична болест бубрега (енгл. скр. *ACKD-acquired cystic kidney disease*) код болесника на хемодијализи, трансплантација бубрега, ХИВ инфекција, дуготрајна изложеност токсичним материјама и јонизујућем зрачењу^{19,20, 21,22}.

1.3. Патофизиологија и молекуларна биологија карцинома светлих ћелија бубрега

Значајан напредак у разумевању биологије сКБ постигнут је 1993. године открићем *von Hippel-Lindau (VHL)* гена и разумевањем његове улоге у туморогенези карцинома бубрега²³. Карцином бубрега се може јавити као фамилијарна и спорадична форма болести. Фамилијарна форма сКБ удружена је са *VHL* (енгл. скр. *von Hippel-Lindau*) синдромом. То је аутозомно-доминантни наследни поремећај који се манифестује развојем: бубрежних цисти, ретиналних хемангиома, хемангиобластома церебелума и кичмене мождине, феохромоцитома, карцинома панкреаса и сКБ²⁴. Болест изазива мутација *VHL* гена локализованог на кратком краку хромозома 3 (на *3p25–p26* локусу), који је туморски супресор ген²⁵. Транслацијом *VHL* гена настаје *VHL* протеин (*pVHL*) који има значајну улогу у ћелијском одговору на хипоксију, који остварује посредством хипоксијом индукованог фактора (енгл. скр. *HIF-Hypoxia-Inducible Factor*). Овај фактор чине три α -субјединице (*HIF1 α* , *HIF2 α* , *HIF3 α*) и једна β -субјединица (*HIF1 β*)²⁶. *von Hippel-Lindau* протеин посредним путем изазива деградацију *HIF1 α* ²⁷. Особе са *VHL* синдромом се рађају са *germ-line* мутацијом на једном алелу и стеченом мутацијом или делецијом на другом алелу. Код особа са спорадичном, ненаследном формом сКБ, инактивација *VHL* гена путем метилације или делеције јавља се код 34% до 60% случајева, специфична је за сКБ и не налази се код осталих хистолошких типова КБ²⁸. Мутација овог гена доводи до стварања дисфункционалног *pVHL*, због чега не долази до разградње *HIF1 α* , већ до његовог везивања за *HIF1 β* и стварања хетеродимерног транскрипционог фактора који мигрира у ћелијско једро. У ћелијском једру овај транскрипциони фактор изазива активацију већег броја хипоксијом индукованих гена, при чему је један од најзначајнијих васкуларни ендотелни фактор раста (енгл. скр. *VEGF-vascular endothelial growth factor*). Овај фактор раста своје дејство остварује путем два рецептора тирозин киназе, *VEGF-R1* и *VEGF-R2*, који се налазе на васкуларним ендотелним ћелијама, што за последицу има ћелијску пролиферацију, ангиогенезу и смањену апоптозу^{29,30}. *Rivet* са сар. је доказао повећану експресију *VEGF* у туморском ткиву болесника са хистолошки доказаним сКБу поређењу са нетуморским ткивом, а *Schips* са сар. повећан ниво *VEGF* у серуму ових болесника^{31,32}.

1.4. Подела карцинома бубрега

Класификација реналних епителних неоплазми претрпела је значајне промене у последње три деценије. Томе је допринео напредак у разумевању морфологије, имунохистохемије, цитогенетике и молекуларне патологије, што је резуловало у препознавању нових туморских ентитета³³. Две значајне светске консензус конференције одржане у Хајделбергу 1996. и Рочестеру 1997., обезбедиле су у великој мери основу за последњу класификацију тумора бубрега Светске здравствене организације (СЗО) из 2004^{34,35}. Овој

класификацији је у последњој деценији додато неколико нових ентитета³⁶. Светско удружење за уролошку патологију је на консензус конференцији одржаној 2012. у Ванкуверу, дало препоруке за промену и побољшање постојеће класификације тумора бубрега³⁷.

У табели бр. 1. наведена је класификација КБ према СЗО из 2004. и инциденца појединих типова³⁵.

Табела бр. 1. Класификација и инциденца карцинома бубрега према СЗО (2004.)

Подтипови карцинома бубрега	Инциденца (%)
Карцином светлих ћелија бубрега	75
Папиларни карцином бубрега	10
Хромофобни карцином бубрега	5
Карцином Белинијевих сабирних каналића бубрега	1
Медуларни карцином бубрега	<1
Карцином бубрега удружен са неуробластомом	<1
Хр11 транслокациони карцином бубрега	<1
Муцинозни тубуларни и карцином вретенастих ћелија бубрега	<1
Мултилокуларни цистични карцином бубрега	<1
Некласификовани карцином бубрега	5-10

У табели бр. 2. наведен је предлог нових подтипова КБ, као и оних који су у фази формирања тј. привремене туморски ентитети према Ванкуверској класификацији³⁷.

Табела бр. 2. Нови епителни тумори и настајући/привремене туморски ентитети према Ванкуверској класификацији

Нови епителни тумори
Тубулоцистични карцином бубрега
Карцином бубрега удружен са стеченом цистичном болести
Светлоћелијски (тубуло) папиларни карцином бубрега
<i>MiT</i> фамилија транслокационих карцинома бубрега (укључујући <i>t</i> (6;11) карцином бубрега)
Карцином бубрега удружен са синдромом наследне лејомиоматозе
Настајући/привремене туморски ентитети
Тиреоидеи-налик фоликуларни карциноми бубрега
Карцином бубрега удружен са недостатком сукциничне Б дехидрогеназе
<i>ALK</i> -транслокациони карциноми бубрега

Према класификацији СЗО три најчешћа хистолошка типа карцинома бубрега су:

- Светлоћелијски карцином бубрега (сКБ)
- Папиларни карцином бубрега (пКБ)
- Хромофобни карцином бубрега (хКБ)

1.4.1. Карцином светлих ћелија бубрега

Карцином светлих ћелија бубрега или светлоћелијски карцином бубрега (сКБ) представља најчешћи хистолошки тип, чинећи 80% свих карцинома бубрега. По свом токује агресивнији у поређењу са папиларним и хромофобним подтипом и одговоран је за највећи број смртних исхода изазваних карциномом бубрега. Овај тип тумора се јавља као спорадична форма (више од 96% случајева) и као фамилијарна форма (мање од 4%) тумора³⁸. Скоро све фамилијарне форме последица су наследне мутације *VHL* тумор супресор гена локализованог на хромозому 3p, док мутација на другом алелу настаје током живота као последица делеције, хиперметилације или реаранжмана³⁹. Инактивација *VHL* тумор супресор гена је специфична за сКБ и не налази се код осталих хистолошких типова КБ. Око 2/3 особа са спорадичним обликом тумора има биалелну инактивацију *VHL* гена, док остали показују поинт мутацију или хиперметилацију промотора удружену са транскрипционом инактивацијом. Остаје нејасно да ли постоје облици сКБ са функционалним *VHL* геном или је то последица неоткривених мутација и осталих механизма инактивације овог гена^{40,41}.

Макроскопски ови тумори су добро ограничени, мада велики тумори показују инфилтративни раст и чешће немају капсулу. На пресеку су златно-жуте боје, са честим пољима некрозе и хеморагије. Хистолошки могу показивати алвеоларни, солидни, цистични и тубуларни облик. Ћелије су униформне, са израженом светлом цитоплазмом богатом у гликогену и мастима. Овакав изглед цитоплазме је карактеристичан за туморе са ниским малигнитетом, док се код облика са вишим степеном малигнитета види гранулирана цитоплазма⁴². Имунохистохемијски, неопластичне ћелије показују позитивност на виментин, угљену анхидразу 9 (*CA9*), маркер карцинома бубрега (*RCCMa*), *CD10*, *PAX2* и *PAX8*, а обично су негативне или фокално позитивне на цитокератин 7 (*CK7*), Е-кадхерин и кадхерин специфичан за бубрег⁴³. Карцином светлих ћелија бубрега много чешће показује високу експресију *CA9* у поређењу са осталим типовима карцинома бубрега⁴⁴.

Поред стандардних имунохистохемијских маркера, у дијагнози сКБ значајну улогу имају још два маркера: хумани протеин оштећења бубрега (енгл. скр. *hKIM-1-human kidney injury molecul-1*) и аквапорин 1 (*AQP-1*)^{45,46}.

Хумани протеин оштећења бубрега (*hKIM-1*) је тип 1 трансмембранског протеина који представља сензитиван и специфичан биомаркер проксималних реналних тубуларних ћелија које се налазе у процесу опоравка након исхемијског или токсичног оштећења⁴⁵. Доказана је висока експресија *hKIM-1* у туморском ткиву болесника са сКБ. У студији у којој су анализирана 264 ткивна узорка реналних епителних тумора и 221 ткивни узорак нереналних тумора, показана је висока експресија овог биомаркера код сКБ (74%), папиларног КБ (94%) и метастатског КБ (78%). Имунореактивност није детектована код хромофобног КБ (хКБ), а детектована је веома ниског интензитета код онкоцитома (9,75%). У групи нереналних ткивних узорака, имунореактивност је износила 11,8%, са

највећом експресијом (93,8%) код светлоћелијског карцинома јајника. На основу резултата наведене студије, закључено је да *hKIM-1* представља релативно специфичан и сензитиван маркер за потврду дијагнозе сКБ, пКБ, разликовање сКБ од хКБ и онкоцитома, као и дијагнозу карцинома светлих ћелија оваријума⁴⁷.

Светлоћелијски карцином бубрега представља један од најчешћих мимикријских тумора у хируршкој патологији. Теоретски, може дати метастазе у било ком делу тела, при чему показује значајно морфолошко преклапање са другим небубрежним неоплазмама и нормалним ткивима. У тим случајевима, специфични имунохистохемијски маркери имају значајну дијагностичку улогу. Новије студије указују да маркери као што су *PAX2*, *PAX8* и *hKIM-1*, представљају значајно сензитивније и специфичније маркере за дијагнозу метастатског сКБ у поређењу са *CD10* и *RCCMa*⁴⁸.

Аквапорин 1 (*AQP-1*) је један од транспортних протеина за воду који се екпримира на многим епителним ткивима, укључујући и проксимални тубул бубрега. Имунохистохемијска испитивања су показала да *AQP-1* представља високоспецифичан маркер за дијагнозу и прогнозу оболелих од сКБ. *Mazal* и сар.су поредили експресију *AQP-1*, *AQP-2* и *PAX-2* са стандардним маркерима, *CD10* и цитокератином 7 (*CK7*), на 202 ткивна узорка тумора бубрега које су чинили различити типови карцинома бубрега и онкоцитоми. Нађена је висока експресија *AQP-1* код сКБ (78%) и пКБ (75%), али није нађена његова експресија код хКБ и онкоцитома. Утврђена је инверзна експресија *AQP-1* и *PAX-2* са нуклерним градусом сКБ, а није било корелације са стадијумом тумора. Закључено је да *AQP-1* и *PAX-2* представљају поуздане маркере за дијагнозу сКБ нижег нуклеарног градуса (1 и 2 по *Fuhrman*-у), али не и вишег (3 и 4 по *Fuhrman*-у)⁴⁶.

Према Водичу америчког удружења уролога, независни поредиктори преживљавања оболелих од сКБ су: *Fuhrman*-ов нуклеарни градус, величина тумора, присуство туморске некрозе, микроваскуларна инвазија, саркоматоидне промене и захватање сабирног система⁴⁹.

1.4.2. Папиларни карцином бубрега

Папиларни карцином бубрега (пКБ) је други најчешћи хистолошки тип карцинома бубрега, чинећи 10-15% свих бубрежних неоплазми. Постоје два типа пКБ, тип 1 и тип 2, који се разликују по хистоморфолошким карактеристикама, генској алтерацији и прогнози. Оба типа се могу јављати као наследне и спорадичне форме⁵⁰. Настанак пКБ је најчешће удружен са тризомијом/тетразомијом хромозома 7, тризомијом хромозома 12, 16, 17 и/или 20 и губитком Y хромозома⁵¹. Микроскопски, пКБ су добро ограничени тумори који могу имати псеудокапсулу. На пресеку су жуте или браон боје у зависности од преминације пенушавих макрофага или хеморагије. Микроскопски, тип 1 ових тумора чине мале неопластичне ћелије са оскудном базофилном цитоплазмом и ниског су нуклеарног градуса. Тип 2 се састоји од колумнарних ћелија са еозинофилном цитоплазмом и високим нукларним градусом. Код овог типа се често виђа

псеудостратификација, која је одсутна код типа 1⁵². Имунохистохемијски, пКБ карактерише позитивност на цитокератин *CK7*, чешће код типа 1, као и на *AMACR*, *CD10*, *RCCMa*, *PAX-2* и *PAX8*⁴⁶. Прогноза овог тумора зависи од нуклерног градуса, стадијума и присуства саркоматоидних промена.

1.4.3. Хромофобни карцином бубрега

Хромофобни карцином бубрега (хКБ) је трећи најчешћи тип, који чини око 5% свих карцинома бубрега⁵³. Назив је добио због прозачног изгледа ћелија при бојењу хематоксилин-еозином. Настаје као последица хиплодиплоидије и губитка хромозома 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21⁵⁴. Херидитарна форма овог тумора јавља се у склопу *BHD* синдрома (енгл. скр. *Birt-Hogg-Dube*) који настаје као последица *germline* мутације гена за фоликулин, лоцираног на хромозому 17p11.2⁵⁵. Макроскопски ови тумори су добро демаркирани од околног ткива и немају капсулу. На пресеку су смеђе или светлебоје. Микроскопски, ови тумори се могу поделити у две категорије. У типичној варијанти туморске ћелије се преобладајуће састоје од бледих ћелија са фином ретикуларном цитоплазмом и јасно ограниченом ћелијском границом. У еозинофилној варијанти, преобладајуће су еозинофилне ћелије и чине више од 80% ћелија. Мембрана једра је неправилна, а често се види бинуклеација и перинуклеарни халоо⁵⁶. Имунохистохемијски, туморске ћелије показују дифузну мембранску позитивност на *CK7*, *CD82*, палвалбумин, *CD117*, Е-кадхерин, а негативност на *CA9*, *CD10* и *RCCMa*^{57,58}. Овај тип тумора карактерише спори раст и добра прогноза, мада тумори са саркоматоидним променама и екстензивном некрозом могу показивати агресиван клинички ток⁵⁹.

1.4.4. Мултилокуларни цистични карцином бубрега

Овај облик тумора чини 4% свих карцинома светлих ћелија бубрега. Генетске студије су показале јасну повезаност између мултилокуларног цистичног КБи сКБ. Делеција хромозома 3p је нађена код 74% ових тумора, а мутација *VHL* гена код 25%. Као и код сКБ, туморске ћелије у већини случајева показују јаку позитивност на *PAX2* и *CA9*⁶⁰.

1.4.5. Транслокациони карциноми бубрега

Транслокациони карциноми бубрега се углавном јављају код деце и младих одраслих особа, те се у педијатријској литератури означавају као „јувенилни карциноми”. У настанак транслокационих карцинома је у већини случајева (око 90%) укључен транскрипциони фактор Е3 (*TFE3*) лоциран на *Xp11.2* локусу⁶¹.

1.4.5.1. Карцином бубрега удружен са *Xp11.2* транслокацијом/*TFE3* фузијом гена

Овај тип карцинома бубрега се чешће јавља у педијатријској популацији и код младих одраслих особа женског пола. Чини око 1% свих бубрежних неоплазми и може имати агресиван клинички ток. Представља један од скорије индентификованих подтипова КБ, који је ушао у класификацију тумора бубрега према СЗО 2004. године. Овај тип карцинома чини 1% до 4% свих карцинома бубрега код одраслих⁶².

1.4.5.2. Карцином бубрега са транслокацијом t(6;11)(p21;q12)

Овај тип тумора се углавном јавља код деце и младих одраслих особа и до сада је описано око 30 генетски доказаних случајева овог типа карцинома бубрега у свету. Овај тип тумора карактерише t(6;11)(p21;q12), што резултује у *Alpha-TFEB* фузији гена⁶³.

1.4.6. Муцинозни тубуларни и вретенасти карцином бубрега

Овај редак тип карцинома бубрега је први пут уврштен у актуелну класификацију *WHO*. Јавља се 3 до 4 пута чешће код особа женског пола, најчешће је асимптоматски, мада може бити удружен и са нефролитијазом⁶⁴. Ови тумори имају најчешће индолентан клинички ток јер су ниског степена малигнитета (*pT1*, *pT2*) у време дијагнозе, али су недавно описани и случајеви са агресивним током⁶⁵.

1.4.7. Карцином Белинијевих сабирних каналића

Инциденца овог тумора износи мање од 1%, али је његова прогноза лоша, са смртним исходом код 2/3 пацијената унутар 2 године од дијагностиковања јер се најчешће испољава у T3 и T4 стадијуму. Према резултатима досадашњих истраживања, не постоји специфична генетска абнормалност за овај тип тумора, при чему постоје потешкоће у његовој диференцијацији у односу на уротелни карцином⁶⁶.

1.4.8. Медуларни карцином бубрега

Ова тип карцинома је први пут описан од стране *Davis* и сар. 1995. године^{67,68}. Јавља се скоро искључиво у дечјој популацији и код младих одраслих особа са српастом анемијом. Ови тумори често показују рабдоидне цитолошке карактеристике због чега су агресивног и већином леталног тока. Оболели од овог подтипа КБ показују повећану експресију *HIF1α*, мада још није утврђена јединствена хромозомска или молекуларна абнормалност код овог типа карцинома⁶⁹.

1.4.9. Карцином бубрега удружен са стеченом цистичном болести бубрега

Овај тип тумора се искључиво јавља код пацијената са стеченом цистичном болести бубрега (енгл. скр. *ACKD-Acquired Cystic Kidney Disease*). Стечена цистична болест

бубрега се јавља се код болесника на дијализи и карактерише се развојем бројних цисти испуњених течношћу. Преваленца *АСКД* износи 30% до 90% и расте са дужином дијализног стажа, при чему је тачан разлог за настанак цисти непознат. Ови пацијенти имају и до 100 пута већи ризик за развој КБ у односу на општу популацију. *ACD-RCC* (енгл. скр. *acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma*) чини 36% свих тумора код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом. Овај тип тумора има релативно добро прогнозу јер се открива у раном стадијуму током редовних праћења ових болесника, али је агресивнијег тока у односу на остале типове карцинома бубрега код ових болесника, посебно форме са саркоматоидним и рабдоидним карактеристикама^{70,71}.

1.4.10. Светлоћелијски папиларни карцином бубрега

Овај тип тумора се јавља код пацијената са терминалним стадијумом бубрежне слабости али и код пацијената без бубрежног обољења. Његов клинички ток је генерално индолентантан, због често ниског стадијума болести. Макроскопски, ови тумори су јасно ограничени капсулом и цистичног облика⁷².

1.4.11. Тубулоцистични карцином бубрега

Укупно је до сада у литератури објављено мање од 70 случајева овог подтипа карцинома бубрега, који се седам пута чешће јавља код особа мушког пола. Најчешће је асимптоматски, радиолошки се најчешће манифестује као комплексна циста и хистолошки је углавном ниског степена малигнитета⁷³.

1.4.12. Карцином бубрега удружен са неуробластомом

Овај редак тип карцинома бубрега јавља се у дечјем узрасту, код особа лечених од неуробластомаПрви пут је уврштен у класификацију карцинома бубрега СЗО 2004. године⁷⁴.

1.4.13. Некласификовани карцином бубрега

Некласификовани карцином бубрега је назив за тип тумора који се не може уклопити ни у један хистолошки тип карцинома бубрега. Овај тип карцинома бубрега јавља се у 4-6% свих тумора бубрега. Промене које указују на постојање овог типа карцинома бубрега су:

- постојање елемената познатих хистолошких типова
- чиста саркоматоидна морфологија без препознатљивих епителних карактеристика
- продукција муцина
- ретка комбинација епителних и стромалних елемената
- непознатљиви типови ћелија

Резултати досадашњих испитивања, који су лимитирани малим бројем студија и испитаника, указују да неklasификовани КБ представља агресивну форму карцинома бубрега који се открива у узнaпредовалом стадијуму, као и да није било значајне разлике у преживљавању у односу на оболеле од cKB⁷⁵.

1.5.КЛИНИЧКА СЛИКА

Пацијенти са cKB могу се клинички презентовати различитим, често неспецифичним симптомима, при чему већина остаје асимптоматска до стадијума узнaпредовале болести. Само 5-10% пацијената има класичну Вирховљеви тријаду клиничких симптома, коју чине: лумбални бол, макроскопска хематурија и палпабилна туморска маса⁷⁶. Код осталих пацијената могу се јавити неспецифични симптоми, као што су: губитак апетита, умор, губитак у телесној маси и повишена телесна температура⁷⁷. Карцином бубрега је један од малигнитета који даје најизраженији паранеопластични синдром (ПНС)⁷⁸. Учесталост ПНС у овој групи пацијената износи 10% до 40% и присутан је или у време дијагнозе или током болести⁷⁹. Дефинише се као постојање системских симптома код оболелих пацијената, који потичу од самог тумора, а нису последица метастатских промена, нити примењене терапије⁸⁰. Већина симптома је последица протеина које лучи сам тумор или секундарно имунски систем. И поред тога, детаљан механизам настанка ПНС је недовољно познат. Сматра се да у основи његовог настанка стоји повећано лучење цитокина, као што је интерлеукин-6 (*IL-6*)⁸¹. Интерлеукин-6 је цитокин повезан са инфламаторним процесом и одговоран је за инфламаторни синдром у оквиру ПНС као што су: повишена температура, Стауфер-ов синдром, убрзана седиментација, анемија и тромбоза⁸². Постоји више од 15 различитих манифестација ПНС насталог у склопусKB, који се могу поделити у две основне групе: ендокрину и неендокрину. У ендокрину групу спадају: хиперкалцемија, хипертензија, полицитемија, неметастатска хепатична дисфункција (Стауфер-ов синдром), галактореја, Кушинг-ов синдром и поремећај у метаболизму глукозе. У неендокрину групу се убрајају: амилоидоза, анемија, неуромиопатија, васкулопатија, нефропатија, коагулопатија и повећање простагландина⁸³. Већина симптома ПНС је повезана са лошом прогнозом оболелих, при чему су само неки од њих повезани са стадијумом или градусом тумора.

1.5.1. Ендокрине манифестације паранеопластичног синдрома

Хиперкалцемија

Хиперкалцемија представља најчешћи знак ПНС и јавља се код 13% до 20% пацијената са КБ⁸⁴. Може се поделити на: метастатску и неметастатску хиперкалцемију. Хиперкалцемија изазвана литичким ефектом коштаних метастаза назива се метастатска и не припада ПНС. Неметастатска хиперкалцемија искључује хиперкалцемију изазвану

коштаним метастазама и узрокована је лучењем паратиреоидног хормона (*PTH*) и паратиреоидном хормону сличног пептида (енгл. скр. *PTHrP-parathyroid hormone-related peptide*) од стране туморских ћелија⁸⁵. Клинички се може манифестовати различитим симптомима као што су: летаргија, умор, слабост, мучнина, конфузија и констипација. Овај тип хиперкалцемије се може успешно лечити применом различитих палијативних метода (течност, диуретици Хенлеове петље, бифосфонати) али нефректомија представља најефикаснији вид лечења⁸⁶.

Хипертензија

Хипертензија представља другу најчешћу манифестацију ПНС-а, чија инциденца износи и до 40%. Типично се јавља код сКБ ниског степена малигнитета. Могући механизми развоја хипертензије код ових пацијената су: повећана секреција ренина, уретерална или паренхимска компресија, постојање артериовенске фистуле и полицитемија⁸⁷.

Полицитемија

Полицитемија је последица повећане секреције еритропоетина (ЕПО) од стране туморских ћелија због инактивације *VHL* гена и јавља се код 1% до 5% пацијената⁸⁸. Продукција ЕПО код ових пацијената одвија се у највећем проценту ектопично, од стране туморских ћелија. Показано је да пацијенти са позитивном експресијом ЕПО у туморским ћелијама имају два пута већи морталитет у односу на пацијенте без експресије ЕПО⁸⁹. Мада две трећине пацијената имају повећану концентрацију ЕПО, око 8% оболелих развије еритроцитозу, што би могло бити последица лучења неактивне форме ЕПО од стране туморских ћелија⁹⁰.

Неметастатска дисфункција јетре

Стауфер је 1961. године описао постојање дисфункције јетре код пацијента са дијагнозом сКБ, без метастаза у јетри, те је постојање ове манифестације ПНС добило назив Стауфер-ов синдром⁹¹. Јавља се код 3% до 20% оболелих. Механизам настанка овог синдрома је недовољно разјашњен. Сматра се да тумор секретује хепатотоксине или лизозомалне ензиме који активирају хепатичне катепсине или фосфатазе, које доводе до оштећења хепатоцита. Према другој теорији тумор секретује хепатотоксине који доводе до оштећења хепатоцита преко активације имунског система и продукције антитела на антигене јетре⁹². Клинички се испољава губитком телесне масе, повишеном телесном температуром и умором и представља лош прогностички знак. Повишене вредности серумских трансминаза, као лабораторијски параметри хепатичне дисфункције, губе се након нефректомије, а њихова поновна појава може указивати на локалну рекуренцију болести или појаву удаљених метастаза.

Конституционални симптоми

Код приближно једне трећине оболелих, симптоми као што су: повишена телесна температура, губитак телесне масе и умор, представљају прве симптоме сКБ⁹³. Наведени конституционални симптоми су последица повећаног лучења одређених цитокина, као што су *TNF- α* , *IL-6* и *IL-1*^{82,94}. У студији *Tsukamoto* и сар., код 18 од укупно 71 пацијента доказана је повишена концентрација *IL-6*, а 78% оних са повишеним нивоом *IL-6* имало је повишену температуру⁹⁵. Повишена телесна температура присутна је код 20% пацијената. Сматра се да некроза и хеморагија у тумору могу бити узрок повишене температуре, при чему је виша температура последица повећане апсорпције некротичних супстанци. Обично је интермитентна и праћена ноћним знојењем, губитком телесне масе и умором. Нађена је значајна корелација између повишене температуре и узрапредовалог стадијума болести⁹⁶.

Остале ендокрине абнормалности

Код пацијената оболелих од сКБ могу се испољити различите ендокрине абнормалности које се манифестују повишеним вредностима серумских концентрација одређених хормона, као што су: хумани хорионски гонадотропин (*HCG*) и адренкортикотропни хормон (*ACTH*) или као клинички синдроми као што су галактореја, Кушинго-ов синдром и хипер/хипогликемија⁹⁷.

Повишена вредност β -*HCG* нађена је код приближно 6% оболелих, при чему није нађена повезаност између концентрације β -*HCG*, стадијума болести и преживљавања⁹⁸. Поремећај у метаболизму глукозе је описана код оболелих од КБ, а хормони као што су глукагон и инсулин изоловани су из туморског ткива оболелих и то у значајно вишој концентрацији у поређењу са контролама⁹⁹.

Група научника је 1961. године први пут описала повезаност између КБ и Кушингов-ог синдрома¹⁰⁰. Ова манифестација КБ настаје секундарно због претварања про-опиомеланокортина у *ACTH* од стране тумора, са последичном повећаном секрецијом кортизола и дифузном хиперплазијом надбубрежних жлезда. Манифестације овог синдрома се повлаче након нефректомије и парцијалне адреналектомије, а поновни пораст *ACTH* може указивати на прогресију болести¹⁰¹. Галактореја и повишене вредности серумског пролактина описани су код два пацијента оболела од КБ. Имунолошким испитивањима на туморским ћелијама идентификована је супстанца која показује укрштenu реакцију са антипролактинским антителима¹⁰².

1.5.2. Неендокрине манифестације паранеопластичног синдрома

Неке неендокрине манифестације ПНС као што су амилоидоза, неуромиопатија, коагулопатија, васкулопатија или нефропатија која је изазвана таложењем лакних ланаца, јављају се ретко код оболелих од сКБ. Неуромиопатија је описана код неметастатских

тумора. Клинички се може манифестовати неспецифичним миалгијама до билатералне парализе френичког нерва, а описан је и случај развоја амиотрофичке латералне склерозе¹⁰³. Амилоидоза се јавља код 3% до 8% оболелих. Сматра се да је последица продужене стимулације имунског система изазване растом тумора или туморском некрозом. Манифестује се неспецифичним симптомима као што су слабост, губитак телесне масе и појава синкопе, а специфични знаци зависе од захватања одређених органа, као што су срце, бубрег, гастроинтестинални тракт¹⁰⁴.

Анемија се чешће јавља код ових пацијената и може се испољити неколико месеци пре дијагнозе сКБ. Учесталост појаве анемије износи од 29% па до 88% код узнапредовалог стадијума болести. Често је диспропорционална у односу на стадијум болести, нормоцитна или микроцитна, често повезана са сниженом серумском концентрацијом гвожђа, инфламацијом, тумор-индукованом еритропоетинском инактивношћу и смањеним одговором на еритропоетин. Означава се као анемија хроничне болести.

Остали симптоми и знаци последица су инвазије суседних структура или постојања удаљених метастаза. Хематурија се јавља у случајевима туморске инвазије сабирног система бубрега. Развој варикоцеле код пацијената мушког пола, чешће левострано, последица је присуства туморског тромба у левој реналној вени или доњој шупљој вени или њихове спољне компресије од стране тумора, са последичним поремећајем враћања крви из гонадалних вена. Захватање доње шупље вене може узроковати развој различитих клиничких манифестација као што су: оток доњих екстремитета, асцитес, јетрена дисфункција и плућна тромбоемболија⁸³.

Познато је да постоји уска повезаност између инфламације и карцинома. Индукција перитуморске инфламације резултује у повећаној синтези реактанта акутне фазе упале, *C* реактивног протеина (*CRP*) од стране хепатоцита. Системски имуни одговор домаћина на тумор, локална ткивна инфламација или продукција проинфламаторних протеина од стране туморских ћелија су неки од могућих објашњења за високу вредност *CRP*-а код пацијената са вишим стадијумом сКБ¹⁰⁵. Велики број студија је потврдио независни прогностички значај вредности *CRP*-а пре хируршког лечења, као и опсег концентрација од 0,4 до 2,3 *mg/dl*, али ниједна студија није одредила потенцијално најбољи праг вредности овог маркера. Тромбоцитоза се ретко јавља и представља лош прогностички знак. Сматра се да је последица повећане туморске продукције *IL-6*^{106,107}. Синдром налик полимијалгији реуматици може се јавити код оболелих од сКБ. Клинички се испољава јутарњом укоченошћу и болом у раменим зглобовима, куковима, вратној кичми и мишићном слабошћу. За разлику од идиопатске форме болести, не долази до побољшања симптома на примену кортикостероидне терапије али се они често губе након нефректомије¹⁰⁸.

1.6. ДИЈАГНОЗА

Највећи број тумора бубрега открива се током ултрасонографије (УС) или компјутеризоване томографије (КТ) абдомена из других медицинских разлога. Туморска промена на бубрегу се открије током 13 до 27% радиолошких прегледа абдомена¹⁰⁹. Већина ових промена су мале, обичне цисте које не показују појачање након примене контрастног средства, док се у мањем броју случајева ради о постојању солидних или комплексних цистичних промена. Повећање дензитета за више од 15 *HU* (*HU*-енгл. скр. *Hounsfield units*) након примене контраста указује на постојање солидне туморске промене¹¹⁰. Компјутеризованом томографијом абдомена добијају се информације о функцији и морфологији контралатералног бубрега, екстрареналном ширењу примарног тумора, увећању локорегионалних лимфних жлезда, захватању венских крвних судова и стању надбубрежних жлезда и јетре¹¹¹. Уколико су пацијенти алергични на контрастно средство, имају бубрежну слабост или се ради о трудницама, индикуван је преглед абдомена магнетном резонанцом (МР)¹¹². Овим прегледом се могу добити додатне информације о природи солидних нодуларних промена у комплексним цистама, локално узнапредовалој болести и захватању венских крвних судова, ширење тумора у доњу шупљу вену и стварање малигног тромба^{113,114}. КТ преглед грудног коша представља најпрецизнији метод за утврђивање стадијума болести и присуство метастатских промена у плућима¹¹⁵. Сцинтиграфију скелета, као и КТ или МР преглед главе, не треба радити уколико не постоје специфични клинички или лабораторијски знаци за њихово постојање¹¹⁶.

Перкутана иглена биопсија туморске промене на бубрегу користи се у следећим индикацијама: постављање дијагнозе радиолошки недовољно дефинисане туморске промене, хистолошке дијагнозе случајно откривених промена на бубрегу код пацијената који нису кандидати за хируршко лечење, већ за активно праћење или аблативну терапију и ради утврђивања оптималне циљне терапије за метастатски КБ. Ова дијагностичка процедура праћена је минималним ризиком од компликација, а има високу сензитивност (80-92%) и специфичност (83-100%) за детекцију КБ^{117,118}.

Упркос примени савремених дијагностичких процедура, једна трећина пацијената у време дијагнозе има метастатску болест. С обзиром да сКБ представља најчешћу метастатску и агресивну форму карцинома бубрега, неопходни су нови и поуздани дијагностички тестови за откривање болести у преметастатском периоду. Рана дијагноза у фази орган-ограничене болести удружена је са добром прогнозом, али се овај тип карцинома карактерише одсуством раних симптома и знакова болести, као и лабораторијских абнормалности. Ограничене могућности за рану дијагнозу тумора бубрега указале су на неопходност развоја сензитивних биомаркера за скрининг и праћење туморских промена у бубрегу, а који би могли да укажу на природу промене и начин њеног лечења. Биомаркери по дефиницији представљају лако мерљиве супстанце које се могу користити за праћење како нормалних, тако и абнормалних биолошких функција организма. Нажалост, још увек

не постоји идеалан биомаркер за дијагнозу карцинома бубрега, нити начин за популациони скрининг ове болести¹¹⁹.

Поуздан уринарни тест за карцином бубрега могао би да има значај у скринингу пацијената са високим ризиком за обољевање од ове врсте тумора и потенцијално као додатни маркер за одговор на терапију и пост-терапијско праћење¹²⁰. Показано је да у туморском ткиву сКБ постоји повећана експресија одређених протеина. На основу потенцијала за уринарну екскрецију ових усходно регулисаних протеина, испитивано је неколико потенцијалних биомаркера од значаја за дијагнозу сКБ: *NGAL*, *KIM-1*, *AQP-1*, адипофилин (*ADPF*). Међу наведеним биомаркерима су се по својој сензитивности и специфичности за дијагнозу сКБ издвојили *KIM-1* и *AQP-1*¹²¹.

1.7. Молекуларни маркери значајни за дијагнозу карцинома светлих ћелија бубрега

1.7.1. Протеин-1 оштећења бубрега

Протеин-1 оштећења бубрега (енгл. скр. *KIM-1–kidney injury molecule-1*) је тип 1 трансмембранског протеина, који је први пут изоловао и описао *Ischimura* и сар. 1998. године¹²². Означава се још и као *HAVCR-1* (енгл. скр. *Hepatitis A Virus Cellular Receptor–1*), јер се експримира на хепатоцитима, олакшавајући улаз вируса у ћелију и као *TIM-1* (енгл. скр. *T cell immunoglobulin mucin domains-1*) јер се експримира у ниском нивоу и на субпопулацији активираних Т ћелија. Ген за *KIM-1* је лоциран на хромозому 5q и кодира тип 1 ћелијског мембранског гликопротеина, кога чине екстрацелуларни или ектодомен, трансмембрански домен и цитоплазматски домен, чија молекулска тежина износи 104 kDa. Под дејством ензима металопроотеиназе долази до цепања његовог екстрацелуларног домена и секреције у урин, где се може детектовати као 90 kDa тежак солубилни протеин, означен као уринарни *KIM-1* (*uKIM-1*)¹²³. *KIM-1* се не експримира у здравом бубрежном ткиву. У стањима исхемијског или токсичног бубрежног оштећења долази до његове рапидне експресије на апикалној мембрани проксималних тубула. Селективна експресија *KIM-1* на оштећеним тубулским епителним ћелијама представља сигуран подстицај за употребу *KIM-1* као маркера бубрежног оштећења, при чему ниво *uKIM-1* строго корелира са његовом експресијом у бубрежном ткиву¹²⁴.

Постоји неколико карактеристика *KIM-1* због чега се верује да би овај протеин могао бити идеални биомаркер бубрежног оштећења: одсуство експресије *KIM-1* у здравом бубрегу, његова значајна усходна регулација и везивање на апикалној мембрани проксималног тубула, перзистирање на епителним ћелијама до њиховог комплетног опоравка, рапидно и значајно цепање ектодомена и његова стабилност *ex vivo* на собној температури и чињеница дани један други орган не експримира *KIM-1* у мери која би могла да утиче на његову бубрежну екскрецију^{125,126}.

Концентрација *KIM-1* у урину одређује се из свежег узорка урина или узорка замрзнутог на -80°C, максимално 4 часа након узорковања. Додатак инхибитора протеазе или центрифугирање нису неопходни. Једном замрзнут узорак може се чувати најмање 1,5

годину без утицаја на смањење концентрације *KIM-1* у њему¹²⁷. Добијена концентрација се изражава у *ng/ml* као апсолутна вредност и као коригована вредност према концентрацији креатинина у узорку урина и изражава у *ng/mg* креатинина. Нормализација вредности се врши у циљу корекције према клиренсу креатинина и волумену излученог урина¹²⁸.

Одређивање концентрације *uKIM-1* представља неинвазивни и сензитивни метод за процену бубрежног оштећења и за праћење терапијских ефеката. У студији испитивања нефротоксичности, ниво *uKIM-1* је значајно раније растао у поређењу са серумским концентрацијама урее и креатинина. Слични резултати су добијени у моделу исхемијско/реперфузионог оштећења, при чему 10-минутно излагање исхемији изазива сигнификантан пораст *uKIM-1*, без промене у концентрацији серумског креатинина, клиренска креатинина и протеинурије¹²⁹. У експериментима на животињама повећана експресија *KIM-1* на проксималним тубулима нађена је након исхемијско-реперфузионог оштећења, излагања токсичном дејству јодних контрастних средстава, кадмијума, цисплатине, ванкомицина, гентамицина, живе и олова, код полицистичне болести бубрега, протеинурије преливања^{130,131,132}. У хуманој популацији усходна регулација *KIM-1*, за кога се претпоставља да би могао бити адхезиони молекул епителних ћелија, нађена је код пацијената са: карциномом бубрега, *IgA* нефропатијом, уратном нефропатијом, акутном и хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, акутним и хроничним тубулским оштећењима, алогофт нефропатијом^{133,134}.

1.7.1.1. *KIM-1* и акутно бубрежно оштећење

Мада серумски кретинин представља стандардни маркер за детекцију бубрежног оштећења, показало се да је он недовољно сензитиван за његову рану дијагнозу. Резултати студија су показали да неколико протеина из урина, укључујући и *KIM-1*, могу представљати ране маркере акутног оштећења бубрега¹³⁵. У студији *Liangos* и сар. доказано је да су пацијенти са акутним бубрежним оштећењем и највишом вредношћу *KIM-1* у урину, имали 3,2 пута већу стопу развоја смртог исхода или потребе за лечењем дијализом у односу на пацијенте са најнижом концентрацијом *KIM-1* у урину¹³⁶. *In situ* хибридизацијом и имунохистохемијским испитивањима, показано је да се *KIM-1* експримира на дедиференцираним и регенерисаним проксималним тубуларним епителним ћелијама након исхемијског или токсичног оштећења. Показано је да се *KIM-1* експримира заједно са бромдеоксиуридином, маркером пролиферације и еластином, маркером дедиференцијације, због чега може имати улогу у процесу регенерације тубулских епителних ћелија. Структурно, *KIM-1* представља адхезиони молекул који учествује у ћелијском кретању, пролиферацији и дедиференцијацији, при чему је свака транзиција нормалних епителних ћелија у дедиференциране удружена са значајном усходном експресијом *KIM-1*¹³⁷. Недавна открића *Ichimura* и сар. указују да *KIM-1* представља рецептор за фосфатидилсерин, што епителним ћелијама даје карактеристике фагоцитних ћелија. Функционално, *KIM-1* је способан да фагоцитије апоптотичне и некротичне ћелије

из лумена тубула, чиме супримира аутоимуни одговор и продукцију проинфламаторних цитокина. Сматра се да на тај начин *KIM-1* учествује у процесима опоравка и замене епитела¹³⁸.

1.7.1.2. *KIM-1* и хронична бубрежна болест

За разлику од доказане протективне функције *KIM-1* код акутног бубрежног оштећења, постоје бројни докази о његовој улози у хроничном оштећењу код хроничне бубрежне болести (ХББ). *KIM-1* се експримира на дедиферентованим тубуларним епителним ћелијама као и у акутном бубрежном оштећењу, указујући на његову улогу у тубулској фибрози. Показано је да његова експресија корелира са нивоом ткивног остеопонтинина и α -глаткомишићног актина, који представљају маркере тубулоинтерстицијског оштећења¹³⁹. У студији *VanTimmeren* и сар. показана је позитивност на *KIM-1* на дедиферентованим проксималним тубулским ћелијама, што је корелирало са тубуло-интерстицијском фиброзом и инфламацијом. Концентрација *KIM-1* у урину је корелирала са његовом ткивном експресијом¹⁴⁰. Анализом пацијената са недијабетесном бубрежном болести, показано је да ниво *KIM-1* расте са протеинуријом а смањује се на примену антипротеинуричке терапије, што указује на повезаност протеинурије са проксималним тубулским оштећењем, што је квантификовано одређивањем концентрације *KIM-1* у урину¹⁴¹.

1.7.1.3. *KIM-1* и трансплантиран бубрег

Исхемијско/реперфузионо оштећење је неизбежан догађај у трансплантираном бубрегу и праћен је тубулским оштећењем и повећаним ризиком од акутног одбацивања. Експресија *KIM-1* у ткиву бубрежног алографта је сензитивнији маркер за детекцију раног тубулског оштећења у поређењу са хистолошким налазом. Позитивност на *KIM-1* у проксималним тубулима корелира са степеном оштећења и представља меру губитка функције алографта. Ниво експресије *KIM-1* у биоптираном ткиву алографта може указивати на потенцијал за опоравак бубрежне функције у првих 18 месеци након трансплантације. Међутим, дугорочним праћењем ових болесника доказано је да је висока уринарна концентрација *KIM-1* била удружена са нижим клиренсом креатинина, већом протеинуријом и старијом животном доби донора и да представља независни предиктор лоше прогнозе и губитка графта¹⁴². *Zhang* и сар. је показао да при протоколарним биопсијама у 28% случајева нађена је фокална позитивност на *KIM-1*, без хистолошких показатеља тубулског оштећења, а у 100% биопсија бубрежног графта пацијената са сниженом бубрежном функцијом и хистолошким променама које указују на тубулско оштећење. *KIM-1* експресија је била је у директној корелацији са нивоима серумске урее и креатинина, а у инверзној корелацији са стопом гломерулске филтрације¹⁴³.

1.7.1.4. *KIM-1* и карцином бубрега

Светлоћелијски карцином бубрега је удружен са проксималном тубулском ћелијском дедиференцијацијом и високом експресијом *KIM-1*. И у случајевима када су туморске ћелије негативне на *KIM-1*, суседне тубулске ћелије могу показивати његову експресију. Сматра се да ове ћелије могу бити компримоване од стране туморских ћелија и последично попримити дедиферентован фенотип или могу постати исхемичне. С обзиром да је *KIM-1* укључен у имунски одговор, а да је КБу основи имуногени тумор, могуће је да *KIM-1* има улогу у модулацији туморске имуногености¹⁴⁴.

До сада су објављени резултати неколико проспективних студија о улози и значају *KIM-1* за дијагнозу сКБ. Прва таква студија *Han* и сар. објављена је 2005. године. Студија је спроведена на 42 пацијента са примарним тумором бубрега код којих је након оперативног лечења патохистолошком анализом потврђена дијагноза карцинома бубрега. Истовремено је код свих болесника узет узорак урина за одређивање уринарне концентрације *KIM-1* и то пре операције, постоперативно и 4 до 6 недеља након оперативног лечења. Контролну групу чинило је 30 здравих испитаника са нормалном бубрежном функцијом и без ранијих бубрежних болести. Извршено је имунохистохемијско бојење на присуство хуманог *KIM-1* (*hKIM-1*) код 40 узорака ткива бубрежног карцинома, док је контролну групу чинило 484 ткивна узорка нереналних тумора. Експресија *KIM-1* је доказана у 91% случајева сКБ. И у случајевима када туморске ћелије нису показивале позитивност на *KIM-1* антитело, суседне тубулске ћелије су обично биле позитивне. Нађена је експресија *KIM-1* у метастази тумора у лимфном чвору код 2 пацијента. Присуство *KIM-1* није доказано у гломерулима, као ни у неканцерском тубулоинтерстицијском ткиву. У контролној групи нереналних тумора, позитивност на *KIM-1* нађена је само код једног од два узорка хепатоцелуларног карцинома. *ELISA* методом одређена је концентрација *KIM-1* у урину и доказана статистички значајно виша концентрација код пацијената сасКБ у поређењу са осталим типовима реналног карцинома, као и у контролној групи здравих. Постојала је јака позитивна корелација између величине тумора и концентрације *uKIM-1*¹⁴⁵.

Morrissey и сар.су 2011. објавили резултате проспективне студије која је испитивала сензитивност и специфичност 2 уринарна биомаркера за дијагнозу карцинома бубрега, *uKIM-1* и за желатиназу неутрофила везан липокалин (*uNGAL*). Испитивање је спроведено на 54 пацијента са хистолошки доказаним сКБ и 13 пацијената са пКБ. Узорци урина су узети пре нефректомије и при контролном прегледу 1-3 месеца након оперативног лечења. Контролну групу чинило је 55 пацијената код којих су спроведене ортопедске операције, а узорци урина су узети преоперативно и 1-3 месеца након оперативног лечења. Концентрација *uNGAL*-а код 67 пацијената са карциномом бубрега била је сигнификантно виша у поређењу са контролном групом. Није нађена сигнификантна корелација између концентрације *uNGAL*-а и величине тумора. За разлику од *NGAL*-а, постојала је позитивна корелација између концентрације *uKIM-1* и стадијума болести и величине тумора, као и сигнификантно виша концентрација овог биомаркера у поређењу са контролном групом.

Сензитивност и специфичност *uKIM-1* износила је 0,75 изражено преко *ROC* криве. Закључено је да су концентрације *uKIM-1* али не и *uNGAL*, биле статистички значајно више код пацијената са сКБ и пКБ у поређењу са контролном групом¹⁴⁶.

Студија *Shalabi* и сар. обухватила је испитивање 46 пацијената код којих је учињена нефректомија, од којих 39 са примарним тумором бубрега и 9 са афункционалним бубрегом. Код свих пацијената пре операције је узет узорак урина за одређивање *uKIM-1* и *uNGAL*. Након оперативног лечења пацијенти су сврстани у групу са хистолошки доказаним карциномом бубрега (31 испитаник), док су контролну групу чинили пацијенти са бенигним туморским лезијама и афункционалним бубрегом (15 испитаника). Пацијенти са карциномом бубрега су подељени у 3 групе према хистолошком типу: сКБ-14 пацијената, хКБ-3 и пКБ-4 пацијента. Циљ студије је био да се испита повезаност концентрација *uKIM-1* и *uNGAL* као биомаркера за одређивање хистолошких карактеристика радиографски откривених туморских промена. Концентрација *uNGAL* у групи са карциномом бубрега није била сигнификантно различита у поређењу са контролном, при чему је највиша концентрација нађена у групи са папиларним карциномом. Концентрација *uKIM-1*, такође се није значајно разликовала између две групе. Највиша концентрација *uKIM-1* добијена је у групи пацијената са сКБ у поређењу са осталим хистолошким подтипovima, што је доказано и у студијама *Han* и *Morrissey*. Ова студија није показала корелацију концентрације *uKIM-1* са величином тумора и хистолошким градусом, што је објашњено чињеницом да је у овој студији већина пацијената имала мање туморске промене ($4.57 \pm 0.37 \text{ cm}$)¹⁴⁷.

Zhang и сар. су у својој студији анализирали 19 пацијената, које су према имунохистохемијској позитивности на *KIM-1* поделили у две групе: *KIM-1* позитивна група у којој је било 12 пацијената (8 са дијагнозом сКБ и 4 са дијагнозом пКБ) и *KIM-1* негативна група у којој је било 7 пацијената (2 са дијагнозом хКБ и 5 са бенигним реналним лезијама). Поређењем ове две групе испитаника добијено је значајно снижење *uKIM-1* након операције у поређењу са преоперативним вредностима само у *KIM-1* позитивној групи. Резултат ове студије је показао да *uKIM-1* може бити додатни маркер за дијагнозу сКБ, чиме се смањује излагање ових пацијената зрачењу приликом понављаних радиолошких испитивања, смањује психолошки стрес и превенира касна детекција прогресије болести¹⁴⁸.

На основу резултата наведених студија, може се закључити да одређивање уринарне концентрације *KIM-1* представља сензитиван маркер за дијагнозу сКБ, при чему је његов значај показан у мањем броју проспективних студија и на релативно малом броју испитаника.

1.7.2. Аквапорин 1 (*AQP-1*)

Аквапорини (*AQP*) су фамилија малих мембранских транспортних протеина, тежине приближно 30 *kDa*/мономеру, који се налазе на ћелијским мембранама у форми тетрамера и имају улогу пора селективних за воду, вршећи осмотски транспорт воде кроз мембрану. До сада је откривено 13 типова аквапорина који су снажно експримирани и функционално значајни у бубрегу, централном нервном систему, оку, кожи и ендокриним жлездама¹⁴⁹. У бубрегу се експримира 7 типова аквапорина: *AQP-1*, *AQP-2*, *AQP-3*, *AQP-4*, *AQP-6*, *AQP-7* и *AQP-11*. *AQP-1* се експримира на ћелијама проксималних тубула, танком десцендентном краку Хенлеове петље и ендотелним ћелијама *vasa recta*, *AQP-2* на апикалној мембрани сабирних каналића, док се *AQP-3* и *AQP-4* експримирају на базолатералној мембрани епителних ћелија сабирних каналића. Наведени типови аквапорина имају централну улогу у бубрежној регулацији екскреције соли и воде путем урина. Дефицијенција функције *AQP-1* има за последицу оштећену апсорпцију изоосмоларне течности из проксималног тубула, док дефицијенција *AQP-2*, *AQP-3* и *AQP-4* доводи до оштећења вазопресином посредоване регулације пропустљивости воде у сабирним каналићима. Смањена експресија *AQP-2* има за последицу развој стечене форме нефрогеног инсипидног дијабетеса. *AQP-7* је локализован на апикалној мембрани *S3* сегмента проксималних тубула и учествује у транспорту воде и глицерола. *AQP-6* и *AQP-11* се налазе интрацелуларно, при чему *AQP-6* има примарну улогу у анјонском транспорту, док *AQP-11* учествује у транспорту воде. Недостатак *AQP-11* повезан је са развојем полицистичне болести бубрега^{150,151,152}.

Откриће о учешћу *AQP* у процесу туморске ћелијске пролиферације и миграције, указује да аквапорини имају значајну улогу у биологији тумора. Постоје два механизма којима се може објаснити начин на који *AQP* убрзавају ћелијску миграцију. Према првој теорији, аквапорини омогућавају рапидни пролаз воде кроз плазма мембрану. Овај рапидни трансмембрански транспорт последица је промене у осмолалности настале због инфлукса јона и деполимеризације актина. Према другој теорији, долази до протрузије мембране и стварања тзв. ламелиподиа као последица повећаног хидростатског притиска због рапидног трансмембранског уласка воде. Убрзано ћелијско кретање последица је стварања ових ирегуларно обликованих екстрацелуларних наставака. Експресија *AQP* доводи до повећања броја и облика ламелиподиа¹⁵³.

Аквапорин 1 (*AQP-1*) је откривен 1985. године на мембрани еритроцита од стране *Beng* и сар. и представља први идентификовани мембрански транспортни протеин за воду. Ген за *AQP-1* се налази на кратком краку хромозома 7 (*7p14*). *AQP-1* је локализован на апикалној и базолатералној мембрани проксималног тубула и танком нисходном краку Хенлеове петље и одговоран је за реапсорпцију 75% воде из гломеруларног филтрата, чиме представља главни чинилац у механизму концентрације урина. Експресија *AQP-1* на гломеруларним ендотелним ћелијама је значајно повећана у многим гломерулским

болестима као што су: болест минималних промена, хронични мезангиопрлиферативни гломерулонефритис, рапидно-прогресивни гломерулонефритис, лупус нефритис, тубулоинтерстицијски нефритис и нефросклероза¹⁵⁴.

Патохистолошка студија *Huang* и сар. показала је високу експресију *AQP-1* код сКБ и пКБ, оба порекла проксималног тубула. Нађена је значајно већа експресија *AQP-1* код пацијената са туморима мањих димензија, нижег стадијума болести и хистолошког градуса, без микроваскуларне инвазије туморским ћелијама. Ови пацијенти су имали значајно бољу стопу преживљавања у поређењу са оним који су имали ниску експресију овог биомаркера. Ови подаци указују да би *AQP-1* као маркер туморске експресије, могао бити поред дијагностичког и користан прогностички маркер код пацијената са сКБ¹⁵⁵. И друге патохистолошке студије су показале обрнуту повезаност између ткивне експресије *AQP-1* и градуса сКБ^{156,157}. Податак да се аквапорини могу секретовати у урин, као што је случај са *AQP-1* у случају оштећења проксималног тубула, а узимајући у обзир да сКБ настаје дедиференцијацијом епителних ћелија проксималног тубула, послужило је истраживачима да испитају његов значај као уринарног биомаркера за сКБ¹⁵⁸. До сада су објављени резултати 4 студије које су показале статистички значајно вишу концентрацију *AQP-1* у урину пацијената оболелих од сКБ пре операције у поређењу са концентрацијом овог биомаркера у урину здравих испитаника. Постоперативно је дошло до статистички значајног снижења његове концентрације у поређењу са преоперативним вредностима, чиме је потврђено туморско порекло протеина^{121,159,160,161}. Доказана је повезаност између концентрације овог биомаркера у урину и величине и хистолошког стадијума тумора, али не и градуса тумора. У свим студијама концентрација *AQP-1* у урину одређена јеспецифичним *Western blot* тестом, уз закључак аутора да је тест гломазан, због чега је неопходно одређивање *AQP-1* у урину применом сензитивног и специфичног *ELISA* теста. На тај начин омогућило би се боље квантитативно одређивање овог уринарног биомаркера.

1.8. ЛЕЧЕЊЕ

Терапијски приступи у лечењу карцинома бубрега разликују се у зависности од тога да ли је болест орган-ограничена гј. локализована или метастатска.

1.8.1. Терапијски приступи у лечењу локализоване болести

Терапијски приступи у лечењу локализованог КБ могу бити: активно праћење, парцијална нефректомија (ПН) и радикална нефректомија (РН). Активно праћење се дефинише као праћење величине тумора бубрега применом различитих радиолошких техника за преглед абдомена (УС, КТ или МР), са одлагањем лечења до тренутка када тумор покаже клиничку прогресију. Примењује се код старијих пацијената са бројним коморбидним стањима и високим оперативним ризиком^{162,163}.

Деценијама је РН била златни стандард у оперативном лечењу тумора бубрега. Осамдесетих година прошлог века овај приступ је измењен применом ПН код пацијената са солитарним бубрегом, а последњих 10-так година она постаје стандард у лечењу малих туморских промена. Величина тумора се више не сматра ограничавајућим фактором за ПН, те се овај вид хирушког лечења предлаже кадгод је то могуће и изводљиво¹⁶⁴. Према препорукама Водича за карцинома бубрега Европског удружења уролога, ПН је индикована: код пацијената са ниским стадијумом болести (*T1a*) и код солитарних тумора бубрега дијаметра до 7 *cm*, кад год је то технички могуће⁴⁹. Оперативне технике ПН могу бити: отворена ПН, лапароскопска ПН и робот-асистирана ПН^{165,166}. Радикална нефректомија је стандардна хирушка процедура за лечење пацијената са тумором бубрега у *T2* стадијуму болести, као и оних туморских промена које се не могу лечити применом ПН⁴⁹. Оперативне технике РН могу бити: отворена РН, стандардна лапароскопска РН, ручно-асистирана лапароскопска РН и робот-асистирана лапароскопска РН¹⁶⁷.

1.8.2. Терапијски приступи у лечењу метастатске болести

Хирушко лечење метастатског КБ

У хирушком лечењу метастатског КБ примењују се: тумор или циторедуктивна нефректомија и метастазектомија. За већину пацијената са метастатском болешћу, циторедуктивна нефректомија је палијативна метода лечења, уз неопходну примену системске терапије¹⁶⁸. Метастазектомија може бити комплетна и парцијална^{169,170}. Примењује се када су: промене ресектабилне, а пацијент има добар општи статус и код пацијената са заосталим и ресектабилним метастатским променама, након примене имунотерапије и/или друге системске терапије⁴⁹.

Системска терапија метастатског КБ

Терапија метастатског карцинома бубрега (мКБ) је значајно напредовала, претварајући потенцијално смртоносно стање у хроничну болест. До средине прошле деценије, имунотерапија са интерлеукином-2 (*IL-2*) или интерфероном-алфа (*IFN-α*) била је стандардна терапија у лечењу пацијената са мКБ^{171,172}. Значајан напредак у терапији мКБ постигнут је након расветљавања молекуларне биологије КБ, што је довело до примене циљне терапије. Две основне групе лекова који се примењују у циљној терапији мКБ су: инхибитори тирозин киназа и *mTOR* (енгл. скр. *mammalian target of rapamycin*) инхибитори. Следећи циљни лекови из групе тирозин киназа одобрени су у Европи и САД за лечење мКБ: Сорафениб, Сунитиниб, Пазопаниб, Акситиниб и Бевацизумаб^{173,174,175,176}. Изузев Бевацизумаб-а који је моноклонско анти-*VEGF* антитело, остали лекови су инхибитори различитих тирозин киназа и примењују се у пероралном облику. Од *mTOR* инхибитора у примени су два, темсиролимус и еверолимус^{177,178}.

У табели бр. 3. дат је алгоритам примене терапије код пацијената са мКБ¹⁷⁹.

Табела бр.3. Алгоритам терапије код пацијената са метастатским карциномом бубрега

Терапија	Стање	Ниво доказа I	Ниво доказа II
Прва линија терапија	Добра прогноза	<i>Sunitinib</i>	<i>Sorafenib</i>
	Умерен ризик	<i>Bevacizumab/Interferon Pazopanib</i>	<i>Високе дозе IL-2</i>
	Лоша прогноза	<i>Temsirolimus</i>	<i>Sunitinib Sorafenib</i>
Друга линија терапије	Рефрактерност на цитокинску терап.	<i>Sorafenib Pazopanib Sunitinib</i>	
	Резистенција на ТКИ	<i>Axitinib Everolimus</i>	<i>Sorafenib</i>
	Пре <i>mTor</i> инхибитора		<i>Sunitinib</i>

ТКИ:инхибитори тирозин киназе

1.9. Прогностички фактори

Фактори који утичу на прогнозу пацијената оболелих од КБ могу се поделити на: анатомске, хистолошке, клиничке и молекуларне.

1.9.1. Анатомски прогностички фактори

Анатомски фактори односе се на: величину тумора, туморску инвазију венских крвних судова, бубрежне капсуле, захватање надбубрежних жлезда, лимфних чворова и постојање удаљених метастаза. Сви наведени фактори су обједињени у јединствени, најшире коришћени, *TNM* (енгл. скр. *Tumor-Node-Metastasis*) класификациони систем. Од 1.01.2010. у употреби је седма *TNM* класификације за КБ^{180,181}. (Табела бр. 4.)

Табела бр. 4. Седма TNM класификација карцинома бубрега

Т-примарни тумор			
Tx	Није могућа процена примарног тумора		
T0	Нема знакова примарног тумора		
T1	Тумор < 7 cm у највећем промеру, ограничен на бубрег T1a-Тумор ≤ 4 cm у највећем промеру, ограничен на бубрег T1b-Тумор > 4 cm али ≤ 7 cm у највећем промеру		
T2	Тумор > 7 cm у највећем промеру, ограничен на бубрег T2a-Тумор > 7 cm али ≤ 10 cm у највећем промеру T2b-Тумори > 10 cm, ограничени на бубрег		
T3	Тумор се пружа у главне вене или перинефритичко ткиво али се не шири у ипсилатералну надбубрежну жлезду и изван Герота фасције T3a-Тумор се шири у реналну вену или њене сегментне, мишићне гране или тумор захвата периренално и/или масно ткиво бубрежног синуса али не изван Герота фасције T3b-Тумор је проширен у доњу шупљу вену испод дијафрагме T3c-Тумор је проширен у доњу шупљу вену изнад дијафрагме или захвата зид вене кафе		
T4	Тумор се шири изван Герота фасције (укључујући континуирано ширење у ипсилатералну надбубрежну жлезду)		
N-регионални лимфни чворови			
NX	регионални лимфни чворови нису доступни за анализу		
N0	без метастаза у регионалним лимфним чворовима		
N1	метастаза у једном регионалном лимфном чвору		
N2	метастаза у више од 1 лимфног чвора		
M-удаљене метастазе			
M0	без удаљених метастаза		
M1	удаљене метастазе		
TNMстадијуми			
Стадијум I	T1	N0	M0
Стадијум II	T2	N0	M0
Стадијум III	T1-2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
Стадијум IV	T4	N2	M0
	T (било који)	N (било који)	M1

1.9.2. Хистолошки прогностички фактори

Хистолошки фактори се односе на: *Fuhrman*-ов нуклеарни стадијум, хистолошки подтип, саркоматоидне промене, микроваскуларну инвазију, туморску некрозу и инвазију сабирног система.

Fuhrman-ов систем одређивања стадијума карцинома бубрега на основу величине и изгледа једра туморских ћелија и изражајности нуклеолуса, широко је прихваћен у патолошкој пракси и представља независни предиктор преживљавања ових пацијената.

Описан је први пут 1982. од стране *Susan Fuhrman* и надаље представља најчешће коришћен систем за утврђивање градуса карцинома бубрега¹⁸² (Табела бр. 5).

На основу наведених критеријума карцином бубрега се дели у 4 стадијума:

Табела бр. 5. Хистолошки нуклеарни стадијуми по *Fuhrman*-у

Нуклеарни стадијуми по <i>Fuhrman</i> -у	Изглед једара малигнух ћелија
Градус 1 (G1)	једра туморских ћелија су мала (<10 µm), хиперхроматска, униформна, округла (подсећају на зреле лимфоците), без видљивих нуклеолуса
Градус 2 (G2)	једра туморских ћелија су већа (15 µm), са грануларним, слободним хроматином и малим, неупадљивим нуклеолусима
Градус 3 (G3)	једра туморских ћелија су већа (20 µm), могу бити овалног облика, са грубо грануларним хроматином и лако уочљивим, униформним нуклеолусима
Градус 4 (G4)	видљиве су митозе, једра су бизарна, плеоморфна, са слободним хроматином или хиперхроматска, са једним или више макронуклеолуса

Резултати недавно спроведених студија су показали да је класичан *Fuhrman*-ов систем комплексан и да се може модификовати. Модификација *Fuhrman*-овог система подразумева да се стадијуми 1 и 2 због малих разлика изражавају као један стадијум, док стадијуми 3 и 4 остају одвојени. Утврђено је да овако модификован *Fuhrman*-ов систем представља независни предиктор преживљавања и позитивно корелира са рекуренцијом болести. Потребне су додатне проспективне студије које би потврдиле дате претпоставке¹⁸³. Хистолошке карактеристике типова карцинома бубрега, дијагностички критеријуми и прогноза, наведени су у поглављу о подели карцинома бубрега.

1.9.3. Клиничкипрогностички фактори

Клинички фактори укључују опште стање пацијента, локалне симптоме, постојање кахексије, анемију и број тромбоцита. У литератури су описани различити прогностички номограми или скоринг системи који комбинују различите клиничке, патолошке и молекуларне маркере у циљу утврђивања прогнозе локализованих, локално узапредовалих и метастатских карцинома бубрега. Најчешће коришћени су: интегрисани стадијум систем Универзитета у Калифорнији (енгл. скр. *UISS-University of California Integrated Staging System*), стадијум, величина, градус и некроза скор Мејо клинике (енгл.скр. *SSIGN-the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis Score*) и *Memorial Sloan-Kettering* номограм карцинома бубрега (енгл. скр. *MSKCC- Memorial Sloan-Kettering Renal Cell Carcinoma Nomogram*)¹⁸⁴. У клиничкој пракси најчешће је коришћен *MSKCC* номограм који је установљен од стране *Motzer* и сар. Он укључује пет фактора ризика: вредност хемоглобина испод доње границе нормалне вредности, коригована вредност серумског калцијума виша од 2,5mmol/l, вредност лактат дехидрогеназе повишена 1,5 пут у односу на горњу нормалну вредност, Карнофски статус мањи од 80% и време од дијагнозе до

терапије краће од једне године. На основу збира наведених фактора ризика пацијенти оболели од КБ могу се поделити у групе са: добром (није присутан ниједан од фактора ризика), умерено лошом (присутна су 1 или 2 фактора ризика) и лошом прогнозом (присутна су 3 или више фактора ризика)¹⁸⁵.

1.9.4. Молекуларни прогностички маркери

Бројни молекуларни маркери су испитивани у циљу утврђивања њиховог значаја за прогнозу оболелих од КБ, укључујући: угљену анхидразу IX, *VEGF*, *HIF*, *Ki-67*, *E*-кадхерин, *CRP*, адхезиони молекул *CD44*. За сада, ни један испитивани молекуларни маркер није показао предиктивну вредност за прогнозу оболелих од КБ, те не постоји препорука за њихову рутинску употребу¹⁸⁶.

2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу података изнетих у уводу, постављене су следеће радне хипотезе:

- Концентрације *KIM-1* и *AQP-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега су значајно више преоперативно у односу на њихове концентрације после операције
- Концентрације *KIM-1* и *AQP-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега су значајно више у поређењу са њиховим концентрацијама у урину здравих особа
- Концентрације *KIM-1* и *AQP-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега сразмерне су *TNM* стадијуму болести и *Furhman*-овом градусу
- Концентрација *KIM-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега сразмерна је његовој експресији у туморском ткиву
- Постоперативно одржавање повишених концентрација *KIM-1* у урину пацијената са парцијалном нефректомијом је последица исхемијског оштећења
- Одређивање концентрације *KIM-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега представља сензитиван али недовољно специфичан биомаркер за дијагнозу болести
- Одређивање концентрације *AQP-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега представља сензитиван и специфичан биомаркер за дијагнозу болести

Ради провере радне хипотезе, поставили смо следеће циљеве истраживања:

- Анализирати пацијенте према полу, годинама живота, индексу телесне масе (БМИ), навикама у пушењу, бубрежној функцији и присуству симптома паранеопластичног синдрома
- Одредити концентрације *KIM-1* и *AQP-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега на дан оперативног лечења, 7. и 30. дана након операције
- Корелирати концентрацију *KIM-1* и *AQP-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега пре и постоперативно са њиховим концентрацијама у урину здравих особа
- Корелирати концентрацију *KIM-1* и *AQP-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега на дан оперативног лечења са величином, градусом, *pT*, *TNM* стадијумом болести и лимфно-васкуларном инвазијом
- Корелирати преоперативне и постоперативне концентрације *KIM-1* и *AQP-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега у зависности од типа оперативног лечења, парцијална или радикална нефректомија
- Корелирати концентрацију *KIM-1* у урину пацијената са карциномом светлих ћелија бубрега на дан оперативног лечења са експресијом *KIM-1* у туморском ткиву

ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

- Корелирати експресију *KIM-1* у туморском ткиву са величином, градусом, *pT*, *TNM* стадијумом болести и лимфно-васкуларном инвазијом
- Одредити дијагностички потенцијал уринарне концентрације *KIM-1* и *AQP-1* за дијагнозу карцинома светлих ћелија бубрега

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Подаци о испитаницима и анализираним узорцима

3.1.1. Клиничке карактеристике групе оболелих

Истраживањем је обухваћен 41 пацијент са ултразвучно и мултислајсним скенерским прегледом абдомена (*MSCT*) дијагностикованом туморском променом на бубрегу и постављеном индикацијом за оперативно лечење. Сви пацијенти су оперативно лечени применом отворене транслумбалне радикалне или парцијалне нефректомије у Клиници за урологију ВМА у периоду од маја 2012. до септембра 2013. Код свих пацијената је у Институту за патологију ВМА патохистолошком анализом одстрањеног туморског ткива дијагностикован карцином светлих ћелија бубрега и одређен патохистолошки стадијум тумора према седмој *TNM* међународној класификацији карцинома бубрега¹⁸⁰. Контролну групу чинило је 40 здравих испитаника. Није било статистички значајне разлике између група према полу, годинама живота и бубрежној функцији.

Током истраживања код свих испитаника у групи оболелих одређено је следеће:

- Основни подаци о пацијентима: пол, животна доб, телесна маса, телесна висина и индекс телесне масе (енгл. скр. *BMI-body mass index*). Индекс телесне масе је одређен према формули: телесна тежина / (телесна висина)² и изражено у kg/m^2 . Пацијенти су према вредности *BMI* подељени у 4 групе:
 1. потхрањени ($BMI < 18,5$),
 2. нормално ухрањени ($BMI 18,5-24,9$),
 3. умерено гојазни ($BMI 25-29,9$)
 4. гојазни ($BMI \geq 30$).
- Анамнестички и подаци из историје болести о постојању акутних или хроничних бубрежних болести, артеријске хипертензије, шећерне болести, навика у пушењу и постојању породичног оптерећења за тумор бубрега.
- Анамнестички подаци о присуству/одсуству симптома и знакова паранеопластичког синдрома: лумбални бол, макроскопска хематурија, губитак у телесној маси, повишена телесна температура.
- Узорак крви за одређивање основног хематолошког и биохемијског профила: комплетна крвна слика, уреа, креатинин, гликемија, албумини, калијум, калцијум
- Ултразвучни преглед абдомена и мултислајсни скенерски преглед абдомена и грудног коша ради одређивања величине тумора и одсуство/присуство локалних и удаљених метастатских промена.
- Одређен је клиренс креатинина применом *CKD-EPI* формуле: $(GFR = 141 \times \min(S_{cr} / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{ж. доб} \times 1.018$ [ако је особа женског пола]) и изражен у $ml/min/1,73 m^2$ ¹⁸⁷.

- Узет је узорак првог јутарњег урина пре операције, 7. и 30. дана након операције и у року од 4 сата од тренутка узимања замрзнут на -80°C ради одређивања концентрације креатинина, *KIM-1* и *AQP-1*.
- Одређен је стадијум болести према *TNM* класификацији тумора бубрега из 2010. године¹⁸⁰.
- Одређен је нуклеарни градус тумора према *Furhmanov*-ој класификацији карцинома бубрега¹⁸².
- Утврђена је имунохистохемијска експресија *KIM-1* у туморском ткиву

Укључујући критеријуми за испитивање били су:

1. патохистолошки постављена дијагноза карцинома светлих ћелија бубрега
2. потписан формулар информисаног пристанка

Искључујући критеријуми за испитивање су били:

1. клиренс креатинина мањи од $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ израчунати применом *CKD-EPI* формуле
2. податак да се пацијент лечи или је раније лечен од неког бубрежног обољења и малигне болести
3. податак да пацијент болује од шећерне болести тип 1 или 2
4. податак да је пацијент 10 дана и краће пре узимања узорка урина за *KIM-1* и *AQP-1* имао контрастно снимање
5. пацијенткиње које у историји болести имају податак да су лечене од карцинома светлих ћелија јајника
6. повреда протокола студије.

3.1.2. Клиничке карактеристике контролне групе

Контролну групу чинило је 40 одраслих, здравих особа, који су потписали информисани пристанак за учешће у студији. Од свих особа узет је један узорак крви за одређивање урее, креатинина, гликемије, албумина, калијума и калцијума и један узорак урина за одређивање *KIM-1*, *AQP-1* и креатинина.

3.1.3. Одређивање концентрације *KIM-1* у урину

За одређивање концентрације *KIM-1*, код свих пацијената је пре операције, 7. и 30. дана након операције узет узорак првог јутарњег урина, исцентрифугиран на 1800 g у трајању од 10 минута и одстрањен талог. Течни део је одливен у епендорфе запремине $1,5 \text{ ml}$ и до момента анализе замрзнут на -80°C . Концентрација *KIM-1* одређена је применом *ELISA* комерцијалног имуноензимског теста (*ELISA, TIM-1/KIM-1/HAVCR, R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, USA*). Добијене вредности су изражене у апсолутној концентрацији

(*ng/ml*) и коригованој према концентрацији креатинина у датом узорку урина и изражене у *ng/mgU_{Cr}*. Концентрација креатинина у урину је одређена модификованом *Jaffe* методом¹⁸⁸. Тест се заснива на квантитативној сендвич ензим имуноесеј техници. У тесту су коришћене полистиренске плоче са 96 бунарчића. Дно сваког бунарчића је обложено мишијим моноклонским антителима специфичним за *KIM-1*. Прво је додат Дилуент *RD1-82* у сваки бунарчић микроплоче, а затим рекомбинантни хумани *KIM-1* и узорци урина. Присутни *KIM-1* је везан имобилизираним антителима. Након испирања, у сваки простор микроплоче додат је коњугат кога су чинила поликлонска антитета везана за пероксидазу рена специфичну према *KIM-1*. Поступак испирања је поновљен и додат је супстрат. Интезитет развијене боје био је пропорционалан количини везаног *KIM-1* у првом кораку. Реакција је прекинута додавањем раствора за стопирање. Минимална концентрација *KIM-1* која је могла бити детектована у урину применом овог теста износила је 0,003-0,046 *ng/ml*. Абсорбанца је мерена на спектрофотометру, на таласној дужини од 450 *nm* трајању од 30 минута. Концентрација *KIM-1* је у сваком узорку исказана у апсолутној концентрацији (*ng/ml*) и коригованој концентрацији према вредности креатинина у датом узорку урина и исказана у *ng/mgU_{Cr}*. Концентрација креатинина у урину је одређена модификованом *Jaffe* методом¹⁸⁸.

3.1.4. Одређивање концентрације *AQP-1* у урину

Анализа је рађена на предходно узетим узорцима урина који су до момента анализе били замрзнути на -80°C. Аквапорин 1 је одређен применом *ELISA* комерцијалног имуноензимског теста (*AQP1 (Human) ELISA Kit, Abnova, Heidelberg, Germany*). Тест је заснован на квантитативној сендвич ензим имуноесеј техници. У тесту су коришћене полистиренске плоче са 96 бунарчића. Дно свакогбунарчића обложено је антителима специфичним за *AQP-1*. У сваки бунарчић микроплоче обложен биотин-коњугованим поликлонским антителима специфичним за *AQP-1* и Авидином који је коњугован са пероксидазом рена, додат је узорак урина. Присуство *AQP-1* у узорку урина изазвало је промену боје. Ензим-супстрат реакција је прекинута додавањем раствора сумпорне киселине, а промена боје је мерена спектрофотометријски на таласној дужини од 450 *nm*. Минимална концентрација *AQP-1* која се могла детектовати у урину применом овог теста износила је 0,04 *ng/ml*. Концентрација *AQP-1* је у сваком узорку исказана у апсолутној концентрацији (*ng/ml*) и коригованој концентрацији према вредности креатинина у датом узорку урина и исказана у *ng/mgU_{Cr}*.

3.1.5. Одређивање крвне слике и биохемијских параметара крви

Крвна слика

Параметри крвне слике су анализирани из вакутајнера са љубичастом бојом чепа (пуна крв), који као атикоагуланс садрже К2ЕДТА (1,8 мг К2ЕДТА по *ml* крви). Крвна слика је одређена методом проточне цитометрије (*flow cytometry*) за ћелијске елементе, док је

хемоглобин одређен фотометријски. Испитивање је вршено на хематолошком бројачу Advia 120, произвођача *Siemens*.

Референтна вредност хемоглобина за жене је износила: 115-165 *mg/dl* и за мушкарце: 130-180 *mg/dl*. Под анемијским синдромом се подразумевала свака вредност хемоглобина мања од 115 *mg/dl* за жене, тј мања од 130 *mg/dl* за мушкарце.

Уреа, креатинин, албумин, калијум и калцијум су анализирани из серума, након центрифугирања узорка пуне крви.

Уреа

Квантитативно одређивање уреје је вршено спектрофотометријском УВ методом са уреазом и глутамат-дехидрогеназом, на апарату *Dimension RxL Max*, произвођача *Siemens*. Референтне вредности су износе 2,5-7,5 *mmol/L*.

Креатинин

Вредности креатинина у серуму пацијената су одређиване модификованом *Jaffe* методом, на апарату *Dimension RxL Max*, произвођача *Siemens*. Референтне вредности су различите у зависности од пола и износе 44 до 88 $\mu\text{mol/L}$ код жена и 53 до 106 $\mu\text{mol/L}$ код мушкараца.

Албумин

Анализа албумина у серуму испитиваних група извођена је спектрофотометријски са бром-крезол љубичастим, на апарату *Dimension RxL Max*, произвођача *Siemens*. Референтне вредности износе 32-50 *g/L*.

Калијум

Анализа концентрације калијума у серуму испитиваних група урађена је методом индиректне потенциометрије, на апарату *Dimension RxL Max*, произвођача *Siemens*. Референтне вредности су од 3,5 до 5,1 *mmol/L*.

Калцијум

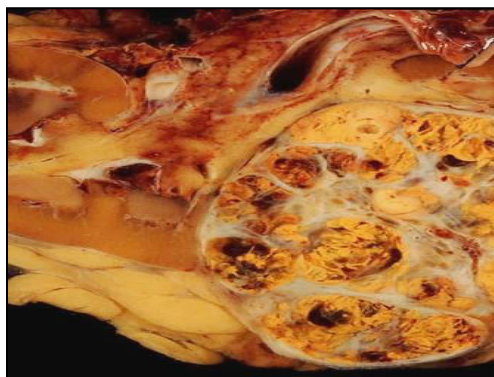
Одређивање концентрације калцијума у серуму испитиваних пацијената је вршено спектрофотометријски са о-крезолфталеином, на апарату *Dimension RxL Max*, произвођача *Siemens*. Референтне вредности су од 2,15 до 2,55 *mmol/L*. Под хиперкалцемијом смо подразумевали сваку вредност кориговане концентрације калцијума која је виша од горње границе референтне вредности.

Коригована концентрација калцијума у серуму је добијена из формуле: (40-концентрација албумина) \times 0,025+концентрација калцијума у серуму.

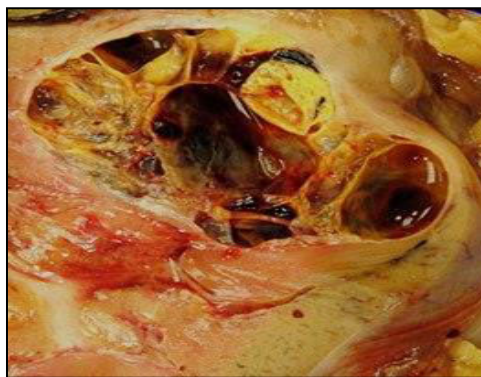
3.1.6. Макроскопска и микроскопска обрада ткива бубрега са тумором

У макроскопској и микроскопској анализи оперативног материјала из парцијалних или радикалних нефректомија коришћене су препоруке седмог издања онколошких протокола за карцином бубрега интернационалних удружења (АЈСС/УИСС) из 2010.године који је у потпуности прилагођен међународној *TNM* класификацији¹⁸⁰. Према протоколу макроскопске и микроскопске анализе одређени су: врста, подтип, градус карцинома бубрега и постоперативни стадијум. Ткивни узорци су фиксирани 5% пуферисаним неутралним формалином, дехидрисани, просветљени и прожети парафином у апарату за аутоматску фиксацију ткивних узорака *ASP 300* и укалупљени у парафин.

У макроскопској обради код материјала из радикалне нефректомије, осим података о маси бубрега и величини и локализацији тумора, обавезни део извештаја представљали су и параметри појединачног пречника или збирних пречника тумора и његових карактеристика као што су боја и конзистенција (Слика 1.), као и дегенеративних промена попут цистичне дегенерације или некрозе (Слика 2.).

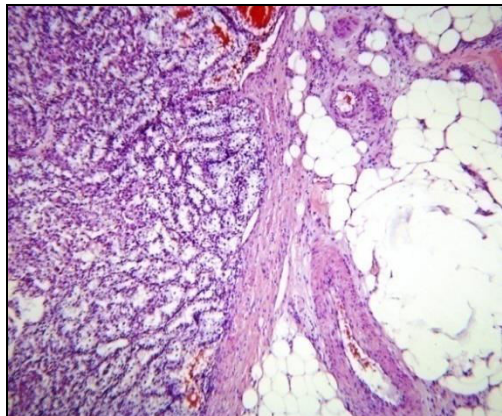


Слика 1. Солидна поља КБ са уобичајеном жућкасто-сивомбојом.

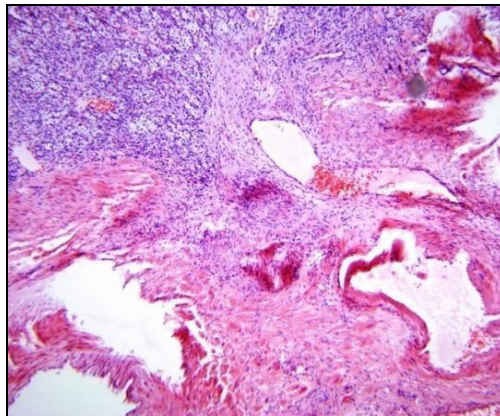


Слика 2. Цистична и хеморагијска дегенерација у КБ

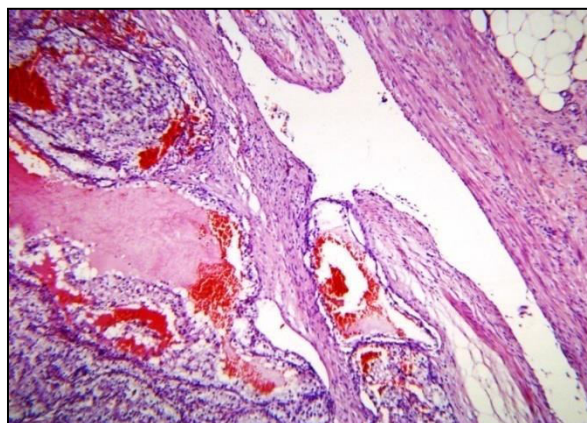
Посебно је анализиран однос делова тумора према хилусном или периреналном масном ткиву и крвним судовима (реналне артерије и вене до места хируршког пресека)-микрофотографије 3, 4 и 5.



Слика 3. Минимална ивица микроскопског дела псеудоинфилтрације масног ткива светлоћелијским КБ, Н&Е, х40.

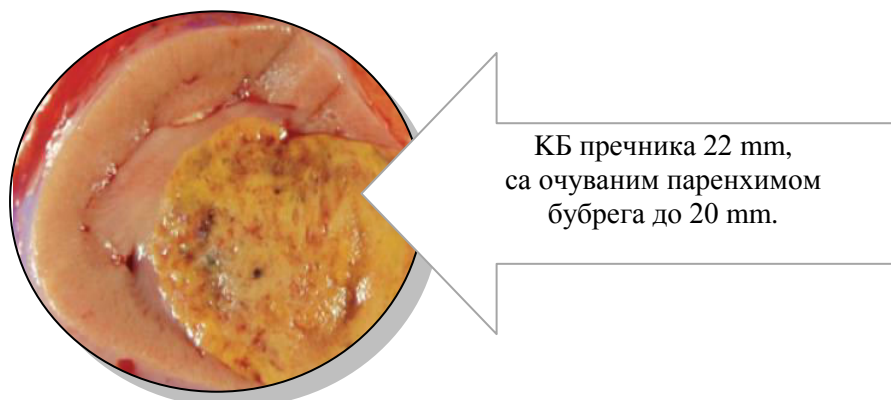


Слика 4. Инфилтрација зидова реналне артерије и вене туморским ткивом, без формирања тромба у лумену. Н&Е, х40.



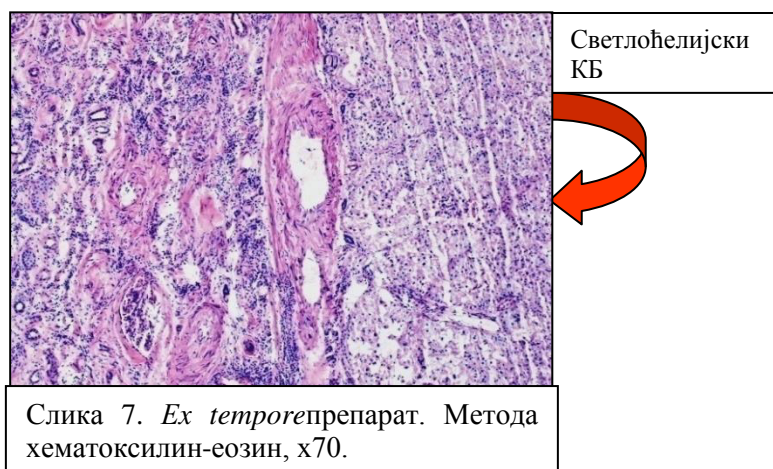
Слика 5. Туморски тромб у бубрежној вени. Н&Е, х100

Материјал из парцијалне нефректомије, учињене код 8 пацијената, анализиран је и применом интраоперативне или *ex tempore*, као и на стандардним препаратима хематоксилин-еозин методом бојења. У макроскопском изгледу парцијално ресекваног дела бубрега са тумором обавезно је одређена ширина очуваног бубрежног паренхима (слика 6.). Као посебна ресекциона ивица из остатка материјала достављан је још један узорак.

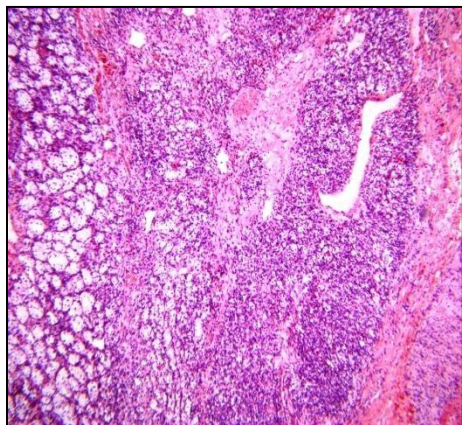


Слика 6.

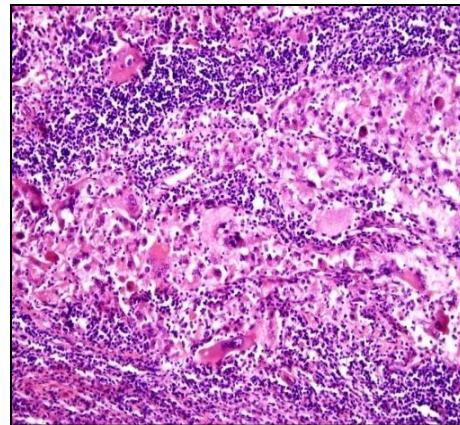
На слици 7. налази се узорак туморског и очуваног дела бубрега применом *ex tempore* методе.



За одређивање градуса КБ примењен је *Fuhrman*-ов систем са утврђивањем 4 степена диференцијације. Микроскопски су праћени основни морфолошки критеријуму на којима се овај градус систем заснива као што су величина и облик нуклеуса, дистрибуцији хроматина, појави нуклеолуса и целуларност туморског ткива. Ови параметри праћени су на одговарајућим увећањима светлосног микроскопа од 100 и 400 пута. Уобичајена хетерогеност градуса КБ у разним узорцима ткива дефинитивно је одређена кроз поља са највишим градусом (слика 8.). Митотски индекс и процена анаплазије кроз детекцију митотских фигура, мултинуклеарних, бизарних или туморских ћелија саркоматоидног изгледа одговарала су градусу 4 (слика 9.).



Слика 8. Поља КБ са диференцијацијом од G1 до G3, H&E, x40.



Слика 9. Инфилтрација зидова реналне артерије и вене туморским ткивом, без формирања тромба у лумену. H&E, x40.

3.1.7. Имунохистохемијско одређивање експресије *TIM-1/KIM-1/HAVCR* у ткивним пресецима

Обрада ткива из узорака туморског и здравог дела ткива бубрега обухватила је стандарну процедуру фиксације и светлосно-микроскопске анализе примарно на хематоксилин-еозин бојење. Према протоколу макроскопске и микроскопске анализе одређена је: врста, подтип, градус карцинома бубрега и постоперативни стадијум. Ткивни узорци су фиксирани 5% пуферисаним неутралним формалином, дехидрисани, просветљени и прожети парафином у апарату за аутоматску фиксацију ткивних узорака *ASP 300* и укалупљени у парафин. Парафински калупи су исечени на аутоматском ротационом микротому *Leica RM 2135* на резове дебљине 4 μ . Пресеци су хватани на *Superfrost+* предметна стакла. Демаскирање епитопа је урађено у раствору за демаскирање епитопа *pH 6.0, DAKO*, кат.бр. *S 1700* у микроталасној пећници. За имунохистохемијску анализу користили смо као примарно антитело моноклонско мишије анти хумано антитело *TIM-1/KIM-1/HAVCR* (клон 219211), фирме *R&D Systems*, кат.бр. *MAB 1750*, у концентрацији од 25 μ g/ml. Као систем за визуелизацију коришћен је *EnVision TM+Kit, HRP, Mouse, AEC+*, *DAKO*, кат.бр. *K 4004*. Цитоплазматска и/или мембранска реакција представљали су очекивани имунохистохемијски резултат за *KIM-1*. У стандардној дијагностици и процени имунохистохемијских реакција учествовала су два искусна патолога у уропатологији. Резултати су одређени семиквантитативно као: негативна реакција = одсуство бојења; 1+ = до 10% имунореактивних туморских ћелија; 2+ = од 11% до 50% туморских ћелија са реакцијом; 3+ = више од 50% реактивних туморских ћелија^{145,148}. Степен интензитета реакција процењиван је као: слаб=светлобраон, гранулирано бојење мембранозно и/или цитоплазматско и јак= тамнобраон, изразита мембранозна и/или цитоплазматска реакција.

Стандардне биохемијске анализе крви и урина урађене су у Институту за биохемију ВМА. Одређивање *KIM-1* и *AQP-1* у урину урађено је у Одељењу за клиничку и експерименталну имунологију Института за медицинска истраживања ВМА. Хистопатолошка и имунохистохемијска анализа узорака туморског ткива урађена је у Институту за патологију и судску медицину ВМА.

3.2. Статистичка обрада података

За опис параметара од значаја, а у зависности од њихове природе, коришћене су мере дескриптивне статистике: фреквенције, проценти, аритметичка средња вредност (просек), медијана, стандардна девијација (СД) и опсег (распон). За ниво статистичке значајности усвојена је вредност $\alpha=0.05$. У случају вишеструког тестирања над истим сетом података, коришћена је *Bonferroni* корекција α -вредности ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$; $\alpha_2=0.05/6=0.0083$). За тестирање значајности разлика између поновљених мерења (иницијално *vs* I постоперативна контрола *vs* II постоперативна контрола) параметара од значаја унутар групе оболелих, коришћен је *Fridman*-ов тест, *Wilcoxon signed rank* тест и *Wilcoxon signed rank* тест са континуираном корекцијом. За тестирање разлика између група (оболели *vs* здрави), а у зависности од природе испитиваних параметара, коришћени су: *Pearson*-ов χ^2 -тест; *Fisher*-ов *exact* тест; *Kruskal Wallis*-ов тест; *Wilcoxon rank sum* тест и *Wilcoxon rank sum* тест са континуираном корекцијом. За испитивање линеарне повезаности параметара од значаја, коришћен је *Spearman's rank* коефицијент корелације, а за модел њихове везе коришћена је линеарна регресија. За испитивање дијагностичког потенцијала иницијалних вредности *KIM1.0*, *KIM1.0*. кориг, *AQP1.0* и *AQP1.0*. кориг. за дихотомни исход (0-здрави; 1-оболели) коришћена је методологија *ROC* криве (енгл. скр. *Receiver-Operating-characteristic Curve*). За одређивање површине испод *ROC* криве и одговарајуће 95% интервале поверења (95% CI) коришћен је *DeLong* метод. За тестирање значајности дијагностичког потенцијала (*AUC ROC*) параметара од значаја (*KIM1.0*, *KIM1.0*. кориг, *AQP1.0* и *AQP1.0*. кориг) за дихотомни исход (0-здрави; 1-оболели), коришћена је логистичка регресиона анализа и *Likelihood Ratio* тест. За најбољу граничну вредност параметара са значајним дијагностичким потенцијалом изабрана је вредност за коју је постигнута максимална сензитивност и специфичност. За испитивање значајности разлике између дијагностичких потенцијала (*AUC ROC*) парова зависних параметара (*KIM1.0*, *KIM1.0*. кориг; *AQP1.0*; *AQP1.0*. кориг) за дихотомни исход (0-здрави; 1-оболели), коришћени су *DeLong* и *Bootstrap* тест. Анализа података је рађена у статистичком програму *R version 3.1.1* (2014-07-10) "*Sock it to Me*" Copyright (C) 2014 *The R Foundation for Statistical Computing Platform: i386-w64-mingw32/i386(32-bit)* (преузето: 22.10.2014.). За графички приказ података коришћен је *Microsoft Office Excel 2007*.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Опште карактеристике испитиваних група

Испитивањем су биле обухваћене две групе испитаника, група оболелих и контролна група здравих испитаника. Дескриптивни подаци клиничких карактеристика испитиваних група приказани су у табели бр. 6.

Табела бр. 6. Дескриптивни подаци клиничких карактеристика испитиваних група и резултати тестирања

Карактеристике	Испитиване групе		Тест
	Оболели	Здрави	
Пол			
Жене	15 (36.59%)	16 (40%)	<i>Pearson-ов χ^2 тест</i> $\chi^2_2 = 10.1$; $p = 0.077$
Мушкарци	26 (63.41%)	24 (60%)	
Старост			
Просек (<i>SD</i>)	56.24 (11.73)	60.33 (16.85)	<i>Wilcoxon rank sum</i> <i>тест with continuity</i> <i>correction</i> $W = 583$; $p = 0.21829$
Медијана	54 (35-77)	62 (23-84)	
Креатинин ($\mu\text{mol/l}$)			
Просек (<i>SD</i>)	78.59 (14.84)	75.71 (14.84)	<i>Wilcoxon rank sum</i> <i>тест with continuity</i> <i>correction</i> $W = 346.5$; $p = 0.157$
Медијана	79 (49-110)	73 (45-100)	
GFR (ml/min/1.73 m^2)			
Просек (<i>SD</i>)	87.49 (16.46)	87.35 (17.94)	<i>Wilcoxon rank sum</i> тест <i>with continuity correction</i> $W = 482.5$; $p = 0.903$
Медијана	89.7 (60-118.2)	86.55 (61-126.8)	

Групу оболелих чинио је 41 пацијент, 15 (36,59%) особе женског и 26 (63,41%) особе мушког пола, старости од 35 до 77 година (медијана 54). Контролну групу чинило је 40 здравих испитаника, 16 (40%) особа женског пола и 24 (60%) особа мушког пола, старости од 23 до 84 године (медијана 62). Као што се из табеле бр. 6. види групе су биле хомогене по полу, старости и бубрежној функцији исказаној преко концентрације серумског креатинина и стопе гломерулске филтрације.

4.2. Карактеристике испитиване групе оболелих од светлоћелијског карцинома бубрега

4.2.1. Клиничке карактеристике групе оболелих

У табели бр.7. приказане су основне карактеристике групе оболелих.

Табела бр. 7. Дескриптивни подаци клиничких карактеристике групе оболелих

Карактеристике	N (%)
Пол	
Жене	15 (36.59%)
Мушкарци	26 (63.41%)
Старост	
Просек (SD)	54.24 (11.73)
Медијана (опсег)	54 (35-77)
Старост-категирије	
<50 година	12 (29.27%)
>50 година	29 (70.73%)
Индекс телесне масе (БМИ)	
Просек	25.59 (5.18)
Медијана (опсег)	24 (18.5-46.2)
БМИ-категирије	
18.5-24.9	23 (56.1%)
25-29.9	12 (29.27%)
≥30	6 (14.63%)
Укупно	41 (100%)

Испитивањем је био обухваћен 41 пацијент, 15 (36,59%) особе женског и 26 (63,41%) особе мушког пола. Просек старости је износио 54,24 (11,73), са опсегом од 35 до 77 година (медијана 54 године). У старосној категорији млађих од 50 година било је 12 (29,27%), а старијих од 50 година 29 (70,73%) пацијената. У групи оболелих пре операције 23 (56,1%) су били нормално ухрањени (BMI 18,5-24,9), 12 (29,27%) су имали прекомерну телесну тежину (BMI 25-29,9), а 6 (14,63%) су били гојазни ($BMI \geq 30$). Најнижа вредност BMI износила је 18,5, највиша 46,2 (медијана 24), док је просек BMI износио 25,59 (5,18). У групи оболелих испитивано је постојање три позната потенцијална фактора ризика за развој карцинома светлих ћелија бубрега и то: гојазност, пушење и артеријска хипертензија, а добијени дескриптивни подаци су приказани у табели бр. 8.

Табела бр. 8. Дескриптивни подаци испитиваних фактора ризика за развој карцинома светлих ћелија бубрега у групи оболелих

Фактори ризика	Присутан	Одсутан
	N (%)	N (%)
Гојазност	18 (43.9%)	23 (56.1%)
Пушење	25 (60.98%)	16 (39.02%)
Артеријска хипертензија	23 (56,1%)	18 (43,9%)

РЕЗУЛТАТИ

Од укупног броја оболелих, 23 (56,1%) су били нормално ухрањени (ВМИ 18,5-24,9), а 18 (43,9%) пацијената су били гојазни. У групи оболелих, 25 (60,98%) су били пушачи, а 16 (39,02%) никада нису били пушачи. Артеријска хипертензија је била присутна код 23 оболела (56,1%), а 18 (43,9%) су имали нормалан крвни притисак.

У групи оболелих испитивано је постојање симптома и знакова паранеопластичког синдрома, а добијени резултати су приказани у табели бр. 9.

Табела бр.9. Дескриптивни подаци испитиваних параметара паранеопластичког синдрома у групи оболелих

Параметри паранеопластичког синдрома	Присутан N (%)	Одсутан N (%)
Лумбални бол	7 (17,07%)	34 (82,93%)
Хематурија	7 (17,07%)	34 (82,93%)
Губитак у тел. маси	2 (4,88%)	39 (95,12%)
Повишена тел. температура	0 (0%)	41 (100%)
Анемија	13 (31,70%)	28 (68,30%)
Хиперкалцемија	0 (0%)	41 (100%)

Лумбални бол и хематурија су били присутни код истог броја оболелих, 7 (17,07%), а 34 (82,93%) оболела нису имали ни лумбални бол, ни хематурију. Губитак у телесној маси је био присутан само код 2 (4,88%) оболела, док њих 39 (95,12%) није имало губитак у телесној маси. Ниједан оболели није имао повишену телесну температуру, као ни повишену концентрацију серумског калцијума. У групи оболелих анемија је била присутна код 13 (31,70%) оболелих, а 28 (68,30%) су имали нормалну вредност серумског хемоглобина.

4.2.2. Биохумарални параметри крви и урина у групи оболелих-пре и после операције

4.2.2.1. Биохуморални параметри крви

У табели бр. 10. наведени су биохемијски параметри крви који су одређивани пре оперативног лечења у групи оболелих.

Табела бр. 10. Дескриптивни подаци испитиваних биохемијских параметара у групи оболелих

Биохуморални параметри крви	Просек (SD)	Медијана (опсег)
Број еритроцита	4.76 (0.47) $\times 10^{12}$	4.84 (3.6-5.5) $\times 10^{12}$
Конц. хемоглобина (mg/dl)	137.1 (15.68)	140 (94.5-163.5)
Конц. калцијума (mmol/l)	2.32 (0.12)	2.33 (2.05-2.58)
Конц. коригованог калцијума (mmol/l)	2.34 (0.1)	2.34 (2.16-2.58)
Конц. креатинина ($\mu\text{mol/l}$)	78.59 (14.73)	79 (49-110)
Клиренс креатинина (ml/min/1,73 m ²)	87.49 (16.46)	89.7 (60-118.2)

4.2.2.2. Уринарна концентрација *KIM-1*

У групи оболелих одређена је апсолутна концентрација *uKIM-1*(ng/ml) пре операције, на првој и другој постоперативној контроли, а њихове вредности приказане су у табели бр.11.

Табела бр. 11. Дескриптивни подаци свих апсолутних концентрација *uKIM-1*(ng/ml) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Дескриптивни подаци	Вредности <i>uKIM-1</i> (ng/ml)		
	Иницијалне	I постоп. контрола	II постоп. контрола
N(%)	40 (97.56%)	36 (90%)	23 (57.5%)
Просек (СД)	1.02 (1.49)	0.29 (0.26)	0.14 (0.2)
Медијана (опсег)	0.34 (0.038-5)	0.215 (0-0.939)	0.088 (0.039-0.98)

У табели бр. 11. се види да је вредности *uKIM-1*(ng/ml) највиша иницијално тј. пре операције. Постоперативно његова вредност пада и најнижа је на другој постоперативној контроли.

Од интереса за истраживање било је и поређење парова вредности *uKIM-1*(ng/ml) опсервираних у сва 3 мерења, што је било могуће учинити код пацијената који су имали све потребне податке.

Дескриптивни подаци *uKIM-1*(ng/ml) и резултати тестирања парова приказани су у табели бр.12.

Табела бр. 12. Дескриптивни подаци и резултати тестирања *uKIM-1* (ng/ml) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Парови мерења <i>uKIM-1</i> (ng/ml)	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
иницијално vs I постоп. контрола	36	0.97 (1.52) 0.26 (0.26)	0.312 (0.038-5) 0.215 (0-0.939)	Wilcoxon signed rank тест V= 461; p= 0.044
иницијално vs II постоп. контрола	23	1.09 (1.69) 0.14 (0.2)	0.307 (0.038-5) 0.088 (0-0.98)	Wilcoxon signed rank тест; V= 239; p= 0.0013
I постоп. контрола vs II постоп. контрола	20	0.23 (0.18) 0.16 (0.21)	0.215 (0-0.625) 0.108 (0.042-0.98)	Wilcoxon signed rank тест; V= 152; p= 0.0825

На основу података из табеле бр. 12. може се закључити да долази до значајног пада вредности *uKIM-1*(ng/ml) опсервираних на I и II постоперативној контроли у односу на иницијалне јер:

- код 36 пацијената који су имали податке *uKIM-1*(ng/ml) о иницијалним вредностима и вредностима на I постоперативној контроли, вредности опсервиране на I постоперативној контроли су статистички значајно ниже у односу на иницијалне вредности
- код 33 пацијента који су имали податке *uKIM-1*(ng/ml) о иницијалним вредностима и вредностима на II постоперативној контроли, вредности опсервиране на II

постоперативној контроли су статистички значајно ниже у односу на иницијалне вредности.

- код 20 пацијената који су имали податке о вредностима *uKIM-1*(ng/ml) на I и II постоперативној контроли, вредности опсервиране на II постоперативној контроли су ниже у односу на вредности опсервиране на I постоперативној контроли, али без статистичке значајности.

Од интереса за истраживање било је и поређење вредности *uKIM-1*(ng/ml) опсервираних у сва 3 мерења. То је било могуће учинити код 20 пацијената који су имали све потребне податке (Табела бр. 13.)

Табела бр. 13. Дескриптивни подаци и резултати тестирања у групи оболелих који имају податке *uKIM-1* (ng/ml) у свим мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола)

Мерења <i>uKIM-1</i>	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
<i>иницијално</i>	20	1.07 (1.75)	0.29 (0.038-5)	<i>Friedman</i> -ов тест $\chi^2_2 = 9.3$; $p = 0.009$
<i>I постоп. контрола</i>	20	0.23 (0.18)	0.215 (0-0.625)	
<i>II постоп. контрола</i>	20	0.16 (0.21)	0.108 (0.042-0.98)	

Из табеле бр. 13. се види да постоји статистички значајна разлика у вредностима *uKIM-1* (ng/ml) између мерења. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 14.

Табела бр. 14. Резултати тестирања између парова мерења у групи оболелих који имају податке *uKIM-1* (ng/ml) у свим мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола)

Парови мерења <i>uKIM-1</i>	Тест
<i>иницијално vs I постоп. контрола</i>	<i>Wilcoxon signed rank</i> тест; $V = 461$; $p^* = 0.202$
<i>иницијално vs II постоп. контрола</i>	<i>Wilcoxon signed rank</i> тест; $V = 239$; $p^* = 0.006$
<i>I постоп. контрола vs II постоп. контрола</i>	<i>Wilcoxon signed rank</i> тест; $V = 152$; $p^* = 0.082$

**Bonferroni* корекција: $0.05/3 = 0.0167$

Као што се види из табеле бр. 14., вредности *uKIM-1* (ng/ml) опсервиране на II постоперативној контроли су статистички значајно ниже у односу на иницијалне вредности.

У истраживању је у групи оболелих, поред апсолутне, одређена и концентрација *uKIM-1* коригована према концентрацији креатинина у узорку урина и изражена у *uKIM-1* (ng/mg U_{cr}). Вредности коригованих концентрација *uKIM-1* су одређене пре операције, на првој и другој постоперативној контроли, а њихове вредности приказане су у табели бр. 15.

Табела бр. 15. Дескриптивни подаци свих коригованих концентрација $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Дескриптивни подаци	Вредности $uKIM-1$		
	Иницијалне	I постоп. контрола	II постоп. контрола
N(%)	40 (100%)	36 (90%)	23 (57.5%)
Просек (СД)	0.9 (1.84)	0.33 (0.22)	0.17 (0.1)
Медијана (опсег)	0.364 (0.076-9.8)	0.278 (0.072-0.814)	0.150 (0.05-0.456)

Из табеле бр. 15. се види да је вредност $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) највиша иницијално тј. пре операције. Постоперативно, његова вредност пада и најнижа је на другој постоперативној контроли.

Поређењем парова коригованих вредности $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) опсервираних у сва 3 мерења било је могуће учинити код пацијената који су имали све потребне податке. Дескриптивни подаци $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) и резултати тестирања парова приказани су у табели бр. 16.

Табела бр. 16. Дескриптивни подаци и резултати тестирања $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Парови мерења $uKIM-1$	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
иницијално vs I постоп. контрола	36	0.92 (1.93)	0.364 (0.076-9.8)	Wilcoxon signed rank тест V= 417; p= 0.189
иницијално vs II постоп. контрола	23	1.18 (2.4)	0.327 (0.076-9.8)	Wilcoxon signed rank тест; V= 234; p= 0.0001
I постоп. контрола vs II постоп. контрола	20	0.31(0.21)	0.279 (0.072-0.775)	Wilcoxon signed rank тест; V= 156; p= 0.003

На основу података из табеле бр. 16. може се закључити да долази до значајног пада вредности $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) опсервираних на II постоперативној контроли у односу на иницијалне и вредности опсервиране на I постоперативној контроли јер:

- код 36 пацијената који су имали податке $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) о иницијалним вредностима и вредностима на I постоперативној контроли, вредности опсервиране на I постоперативној контроли су ниже у односу на иницијалне вредности, али без статистичке значајности.
- код 33 пацијента који су имали податке $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) о иницијалним вредностима и вредностима на II постоперативној контроли, вредности опсервиране на II постоперативној контроли су статистички значајно ниже у односу на иницијалне вредности.
- код 20 пацијената који су имали податке о вредностима $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) на I и II постоперативној контроли, вредности опсервиране на II постоперативној контроли

су биле статистички значајно ниже у односу на вредности опсервиране на I постоперативној контроли.

Од интереса за истраживање било је и поређење вредности опсервираних у сва 3 мерења. То је било могуће учинити код 20 пацијената који су имали све потребне податке (Табела бр. 17.)

Табела бр. 17. Дескриптивни подаци и резултати тестирања у групи оболелих који имају податке $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) у свим мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола)

Мерења $uKIM-1(ng/mgU_{cr})$	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
иницијално	20	1.28 (1.75)	0.337 (0.076-9.8)	Friedman-ов тест $\chi^2_2 = 11.789$; $p = 0.003$
I постоп. контрола	20	0.31 (0.21)	0.279 (0.072-0.775)	
II постоп. контрола	20	0.18 (0.1)	0.154 (0.05-0.456)	

Из табеле бр. 17. се види да постоји статистички значајна разлика у вредностима $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) између мерења. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 18.

Табела бр. 18. Резултати тестирања између парова мерења у групи оболелих који имају податке $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) у свим мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола)

Парови мерења $uKIM-1$	Тест
иницијално vs I постоп. контрола	Wilcoxon signed rank тест; $V = 461$; $p^* = 0.169$
иницијално vs II постоп. контрола	Wilcoxon signed rank тест; $V = 239$; $p^* = 0.0003$
I постоп. контрола vs II постоп. контрола	Wilcoxon signed rank тест; $V = 152$; $p^* = 0.0035$

*Bonferroni корекција: $0.05/3 = 0.0167$

Као што се из табеле бр. 18. види, вредности $uKIM-1(ng/mgU_{cr})$ опсервиране на другој постоперативној контроли су статистички значајно ниже у односу на иницијалне вредности.

4.2.2.3. Уринарна концентрација $AQP-1$

У групи оболелих одређена је апсолутна концентрација $uAQP-1(ng/ml)$ пре операције, на првој и другој постоперативној контроли, а њихове вредности приказане су у табели бр. 19.

Табела бр. 19. Дескриптивни подаци свих апсолутних концентрација $uAQP-1$ (ng/ml) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Дескриптивни подаци	Вредности $uAQP-1$ (ng/ml)		
	Иницијалне	I постоп. контрола	II постоп. контрола
N(%)	39 (95.12%)	37 (90.24%)	23 (57%)
Просек (СД)	0.1 (0.04)	0.1 (0.03)	0.2 (0.2)
Медијана (опсег)	0.086 (0-0.287)	0.091 (0-0.149)	0.166 (0-0.79)

У табели бр.19. се види да су вредности $uAQP-1$ (ng/ml) најниже иницијално тј. пре операције, а да постоперативно њихова вредност расте и највиша је на другој постоперативној контроли.

Од интереса за истраживање било је и поређење парова вредности $uAQP-1$ (ng/ml) опсервираних у сва 3 мерења, што је било могуће учинити код пацијената који су имали све потребне податке. Дескриптивни подаци $uAQP-1$ (ng/ml) и резултати тестирања парова приказани су у табели бр. 20.

Табела бр. 20. Дескриптивни подаци и резултати тестирања $uAQP-1$ (ng/ml) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Парови мерења $uAQP-1$ (ng/ml)	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
иницијално vs I постоп. контрола	36	0.1 (0.05)	0.086 (0-0.287)	Wilcoxon signed rank тест V= 296; p= 0.566
иницијално vs II постоп. контрола	23	0.1 (0.04)	0.08 (0.073-0.287)	Wilcoxon signed rank тест; V= 166; p= 0.4028
I постоп. контрола vs II постоп. контрола	20	0.09 (0.03)	0.093 (0-0.148)	Wilcoxon signed rank тест; V= 126; p= 0.2196

На основу података из табеле бр. 20. може се закључити да не долази до статистички значајне промене у вредности $uAQP-1$ (ng/ml) на првој и другој постоперативној контроли у односу на иницијалне, као и између прве и друге постоперативне контроле.

Од интереса за истраживање било је и поређење вредности $uAQP-1$ (ng/ml) опсервираних у сва 3 мерења. То је било могуће учинити код 20 пацијената који су имали све потребне податке (Табела бр. 21.)

Табела бр. 21. Дескриптивни подаци и резултати тестирања у групи оболелих који имају податке *uAQP-1* (ng/ml) у свим мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола)

Мерења <i>uAQP-1</i> (ng/ml)	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
иницијално	20	0.1 (0.05)	0.085 (0.073-0.287)	Friedman-ов тест $\chi^2 = 0.987$; p= 0.6104
I постоп. контрола	20	0.09 (0.03)	0.093 (0-0.148)	
II постоп. контрола	20	0.08 (0.04)	0.085 (0-0.211)	

Из табеле бр. 21. се види да не постоји статистички значајна разлика у вредностима *uAQP-1* (ng/ml) између мерења.

У истраживању је у групи оболелих, поред апсолутне, одређена и вредност кориговане концентрације *uAQP-1* (ng/mgU_{cr}). Вредности коригованих концентрација *uAQP-1* су одређене пре операције, на првој и другој постоперативној контроли, а њихове вредности приказане су у табели бр. 22.

Табела бр. 22. Дескриптивни подаци свих коригованих концентрација *uAQP-1* (ng/mgU_{cr}) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Дескриптивни подаци	Вредности <i>uAQP-1</i> (ng/mgU _{cr})		
	Иницијалне	I постоп. контрола	II постоп. контрола
N(%)	39 (95.12%)	37 (90.24%)	23 (57%)
Просек (СД)	0.11 (0.09)	0.15 (0.16)	0.2 (0.2)
Медијана (опсег)	0.079 (0-0.412)	0.104 (0-0.925)	0.166 (0-0.79)

У табели бр. 22. се види да су вредности *uAQP-1* (ng/mgU_{cr}) најниже иницијално тј. пре операције, а да постоперативно њихова вредност расте и највиша је на другој постоперативној контроли.

Од интереса за истраживање било је и поређење парова вредности *uAQP-1* (ng/mgU_{cr}) опсервираних у сва 3 мерења, што је било могуће учинити код пацијената који су имали све потребне податке. Дескриптивни подаци *uAQP-1* (ng/mgU_{cr}) и резултати тестирања парова приказани су у табели бр. 23.

Табела бр. 23. Дескриптивни подаци и резултати тестирања *uAQP-1* (ng/mgU_{cr}) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Парови мерења <i>uAQP-1</i> (ng/mgU _{cr})	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
иницијално vs I постоп. контрола	35	0.12 (0.09)	0.08 (0-0.412)	Wilcoxon signed rank тест V= 224; p= 0.1382
иницијално vs II постоп. контрола	23	0.13 (0.13)	0.09 (0.023-0.412)	
I постоп. контрола vs II постоп. контрола	23	0.2 (0.2)	0.166 (0-0.79)	Wilcoxon signed rank тест; V= 90; p= 0.1511
I постоп. контрола vs II постоп. контрола	20	0.16 (0.2)	0.094 (0-0.925)	Wilcoxon signed rank тест; V= 58; p= 0.1418
II постоп. контрола vs II постоп. контрола	20	0.2 (0.22)	0.124 (0-0.79)	

На основу података из табеле бр. 23. се може закључити да долази до пораста вредности $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr}) на првој и другој постоперативној контроли у односу на иницијалне, као и између прве и друге постоперативне контроле али разлике у вредности нису статистички значајне.

Од интереса за истраживање било је и поређење вредности $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr}) опсервираних у сва 3 мерења. То је било могуће учинити код 20 пацијената који су имали све потребне податке (Табела бр. 24.)

Табела бр. 24. Дескриптивни подаци и резултати тестирања у групи оболелих који имају податке $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr}) у свим мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола)

Мерења $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr})	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
иницијално	20	0.14 (0.1)	0.097 (0.026-0.412)	<i>Friedman</i> -ов тест $\chi^2 = 3.26$; $p = 0.1954$
I постоп. контрола	20	0.16 (0.2)	0.094 (0-0.925)	
II постоп. контрола	20	0.2 (0.22)	0.124 (0-0.79)	

Из табеле бр. 24. се види да не постоји статистички значајна разлика у вредностима $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr}) између мерења.

4.2.3. Патохистолошке карактеристике тумора у групи оболелих

У табели бр. 25. наведени су дескриптивни подаци патохистолошких карактеристика оперативно одстрањених карцинома светлих ћелија у групи оболелих.

Табела бр. 25. Дескриптивни подаци патохистолошких карактеристика оперативно одстрањених карцинома светлих ћелија бубрега у групи оболелих

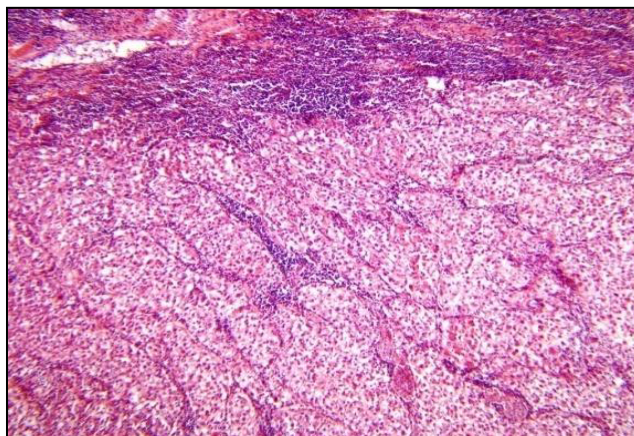
Патохистолошке карактеристике карцинома светлих ћелија	N (%)
Димензије тумора	
Просек (СД)	5.44 (2.99)
Медијана (опсег)	4.4 (2-13)
Хистолошки градус	
G1	0 (0%)
G2	31 (65,1%)
G3	9 (21,95%)
G4	1 (2,44%)
<i>pT</i> стадијум	

РЕЗУЛТАТИ

<i>1a</i>	13 (31,71%)
<i>1b</i>	10 (24,39%)
<i>2a</i>	3 (7,32%)
<i>3a</i>	15 (36,59%)
<i>LV</i> стадијум	
<i>LOV0</i>	7 (17,07%)
<i>LIV0 (LOV1)</i>	13 (31,71%)
<i>LIV1</i>	21 (51,22%)
Постоперативни <i>TNM</i> стадијум	
<i>T1</i>	23 (56,10%)
<i>T2</i>	3 (7,32%)
<i>T3</i>	13 (31,71%)
<i>T4</i>	2(4,88%)
<i>KIM-1</i> туморска експресија	
<i>10-50% (2+)</i>	16 (39,02%)
<i>>50% (3+)</i>	23 (56,10%)
Укупно	41 (100%)

pT-патолошки стадијум; *LV*- лимфно-васкуларна инвазија

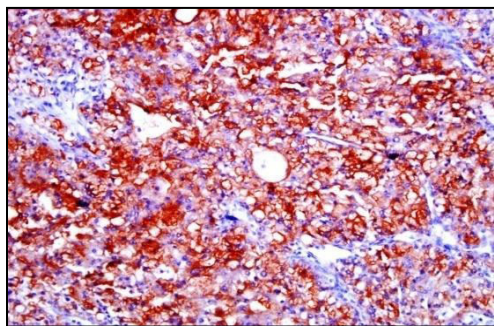
Оперативно је лечен 41 пацијент, од чега је код 8 (19,51%) примењена отворена транслумбална парцијална нефректомија, а код 33 (80,49%) отворена транслумбална радикална нефректомија и код свих одстрањених тумора постављена је патохистолошка дијагноза сКБ. У узорцима тумора код 2 пацијента постојала је онкоцитна ћелијска компонента у оквиру средње диферентованог сКБ (слика 10.).



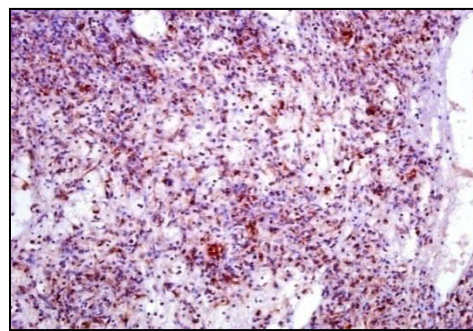
Слика 10. Значајна заступљеност онкоцитне форме у оквиру сКБ са богатом инфламаторном компонентом, Н&Е, x40.

Постоперативни просек димензија одстрањених тумора износио је 5,44 *cm* (2,99), са медијаном 4,4*cm*, опсег од 2 *cm* до 13 *cm*. Највећи број одстрањених тумора био је *G2* хистолошког градуса по *Furhman*-у, 31(65,1%) и *G3* градуса, 9 (21,95%). Само један пацијент (2,44%) имао је *G4* градус тумора. Постоперативни стадијум *I* дијагностикован је код свих пацијената са учињеном парцијалном нефректомијом, као и *Furhman*-ов градус 2. Од секундарних промена у тумору, цистична дегенерација постојала је код 12 (29,3%) хистолошки обрађена узорка. Највећи број тумора је био патолошког стадијума 3а, укупно 15 (36,59%) и 1а,13 (31,71%), док је нешто мањи број, њих 10 (24,39%) било 1б патолошког стадијума. Најмањи број тумора, 3 (7,32%) било је 2а патолошког стадијума. Највећи број тумора, 21 (51,22%) показивао је знаке лимфноваскуларне инвазије, 13 (31,71%) имало је или лимфну или васкуларну инвазију, док 7 (17,07%) тумора није показивало знаке лимфноваскуларне инвазије. Од укупног броја оболелих, 23 (56,10%) било је у *TNM I* постоперативном стадијуму, 13 (31,71%) у *TNM III* стадијуму, 3 (7,32%) у *TNM II* и 2(4,88%) у *TNM IV* постоперативном стадијуму.

Туморска експресија *KIM-1* већа од 50% (3+) била је присутна код 23 (56,10%) тумора, а код 16 (39,02%) била је присутна туморска експресија 10-50% (2+) (слике 11. и 12.). Код 2 (4,88%) пацијента није постојао податак о туморској експресији *KIM-1*.



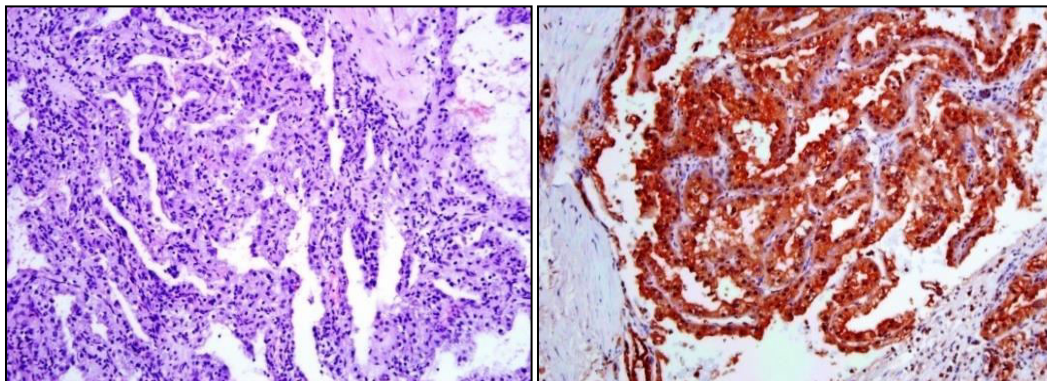
Слика 11. Дифузна цитоплазматска имунореактивност 3+ за *KIM-1* у туморским ћелијама сКБ. АЕС, x100.



Слика 12. Реакција 3+ у узорку са сКБ градуса 2 и градуса 3. АЕС, x100.

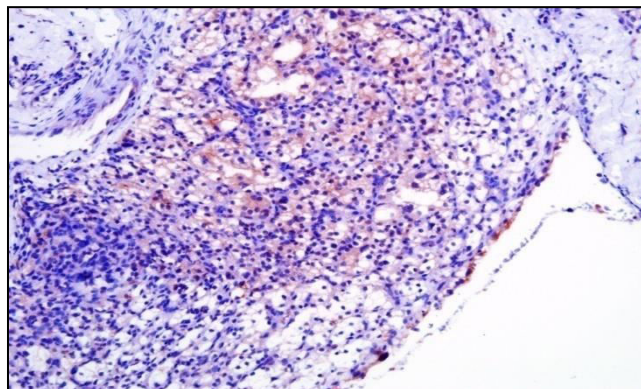
У узорцима 7 од 8 пацијената са сКБ или 87,5%, код којих је учињена парцијална нефректомија, нађена је изразито позитивна реакција за *KIM-1*.

Код једног сКБ, у микроскопској слици нађена су и поља тумора са сликом папиларног подтипа 1 КБ и са изразитом позитивном цитоплазматском реакцијом за *KIM-1* – слике 13. и 14.



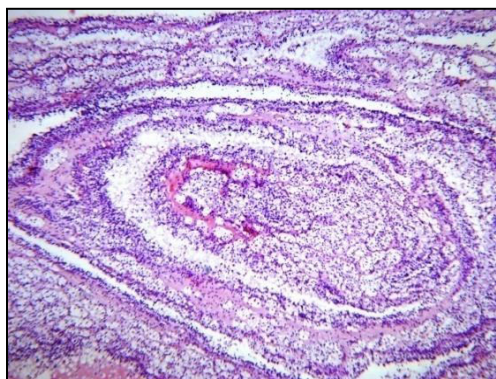
Слике 13. и 14. Папиларни подтип у оквиру сКБ градуса 2 (лево-хематоксилин еозин), са изразитом *KIM-1* експресијом (десно).

Код 16 (39,02%) била је присутна туморска експресија 10-50% (2+)—слика 15.

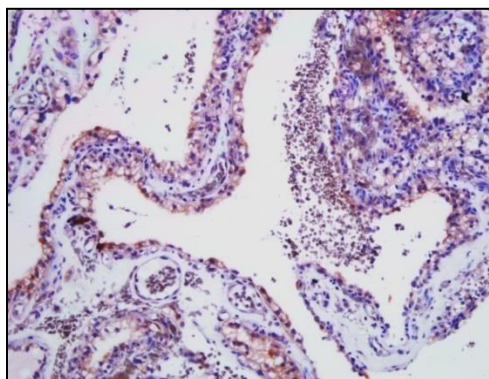


Слика 15. Средње изражена реакција за *KIM-1* у узорку са сКБ са захватањем лимфних и васкуларних простора. АЕС, х40.

Само у једном од 8 сКБ из парцијалне нефректомије или 12,5%, нађена је цистична дегенерација у средње диферентованом КБ. Имунохистохемијски, утврђена је дифузна и интензивна реакција за *KIM-1* (слике 16. и 17.).

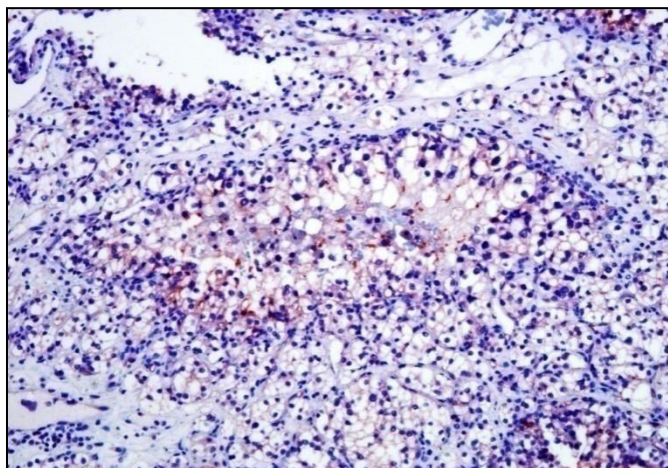


Слика 16. Средње диферентовани сКБ са цистичном дегенерацијом, Н&Е, х100.



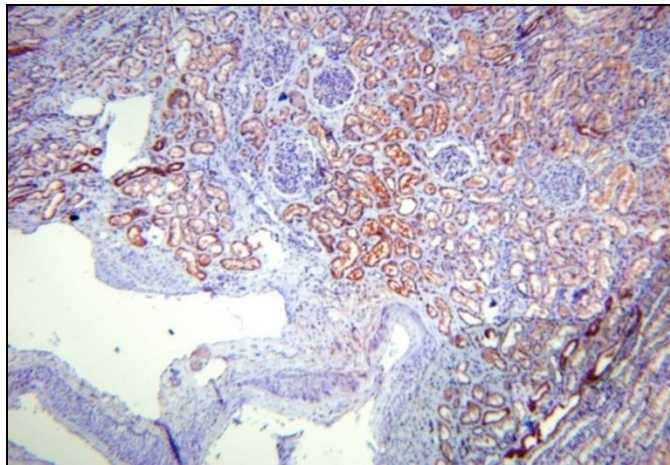
Слика17. *KIM-1* 3+ у истом узорку, АЕС, х40.

Цистична дегенерација је постојала у око 33% узорака тумора добијених радикалном нефректомијом. Фокална, средње изражена и претежно мембранска реакција за *KIM-1* уочена је у овим деловима сКБ, али није уочена у пољима уобичајеног алвеоларног изгледа (слика 18.).



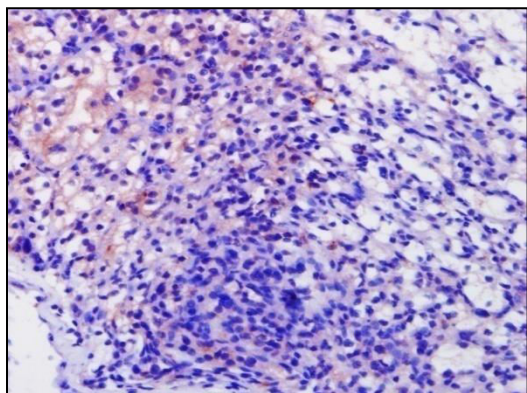
Слика18. Средње изражена *KIM-1* експресија у централном делу сКБ. АЕС, х100.

У епителу сабирних каналића одстрањених бубрега, из нетуморског ткива, пример средње изражене имунореактивности-слика 19.

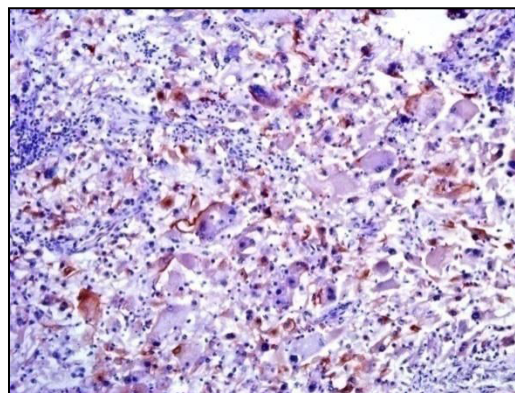


Слика 19. Контролна, позитивна реакција за *KIM-1* у нетуморском делу бубрега. АЕС, x40.

У узорцима ткива КБ градуса 3, уочена је цитоплазматска имунореактивност означена као 2+. Код саркоматоидне форме КБ, само у деловима тумора са рабодним изгледом, уочена је мембранска имунореактивност средњег интензитета (слике 20. и 21.).



Слика 20. Фокална реактивност, 2+, *KIM-1*. АЕС, x200.



Слика 21. Мембранска и фокална реактивност, 2+, *KIM-1*. АЕС, x200.

4.3. Компарација концентрација *KIM-1* и *AQP-1* између испитиваних група

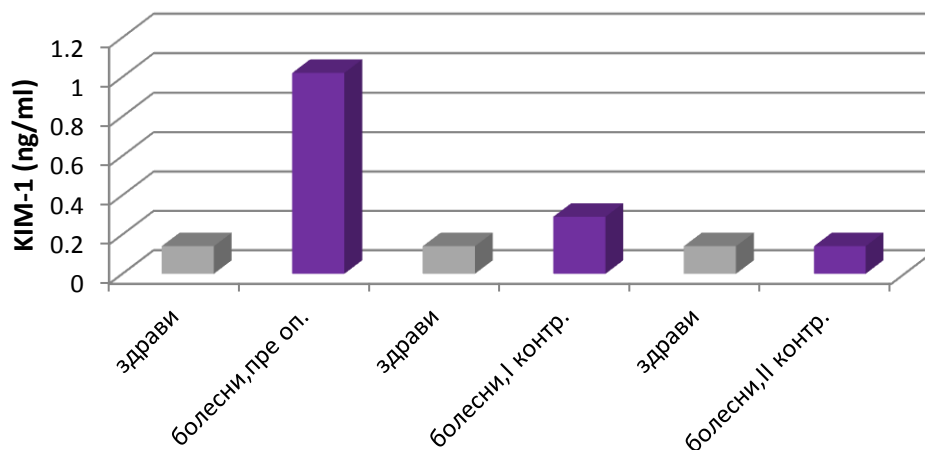
4.3.1. Компарација уринарне концентрације *KIM-1* између испитиваних група

У истраживању је спроведено поређење вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* (*ng/ml*) у групи здравих и *uKIM-1* (*ng/ml*) по мерењима (иницијално или преоперативно, прва и друга постоперативна контрола) у групи оболелих. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 26.

Табела бр. 26. Дескриптивни подаци и резултати тестирања *uKIM-1* (*ng/ml*) у групи здравих и *uKIM-1* (*ng/ml*) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Парови мерења <i>uKIM-1</i> (<i>ng/ml</i>)	Дескриптивни подаци			Wilcoxon signed rank тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	with continuity correction
<i>Здрави vs</i> <i>Болесни (иницијална в.)</i>	40	0.14 (0.08)	0.122 (0.036-0.281)	V= 150.5 p= 5.034*10 ⁻⁶
<i>Здрави vs</i> <i>Болесни (I пост. кон.)</i>	40	0.14 (0.08)	0.122 (0.036-0.281)	V= 298.5 p= 0.045
<i>Здрави vs</i> <i>Болесни (II пост. кон.)</i>	40	0.14 (0.08)	0.122 (0.036-0.281)	V= 340 p= 0.176
	23	0.14 (0.2)	0.088 (0.039-0.98)	

Из табеле бр. 26. се види да је иницијална вредност апсолутне концентрације *uKIM-1* (*ng/ml*) у групи оболелих статистички значајно виша у односу на њену вредност у групиздравих ($p=5.034*10^{-6}$). На првој постоперативној контроли вредност *uKIM-1* (*ng/ml*) у групи оболелих пада и достиже најнижу вредност на другој постоперативној контроли. На првој постоперативној контроли постоји статистички значајна разлика између група ($p= 0.045$). На другој постоперативној контроли не постоји статистички значајна разлика између група ($p=0.176$). На графикону бр. 1. приказане су вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* (*ng/ml*) у групи здравих и *uKIM-1* (*ng/ml*) по мерењима (иницијално или преоперативно, прва и друга постоперативна контрола) у групи оболелих.



Графикон бр.1. Приказ $uKIM-1$ (ng/ml) у групи здравих и $uKIM-1$ (ng/ml) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

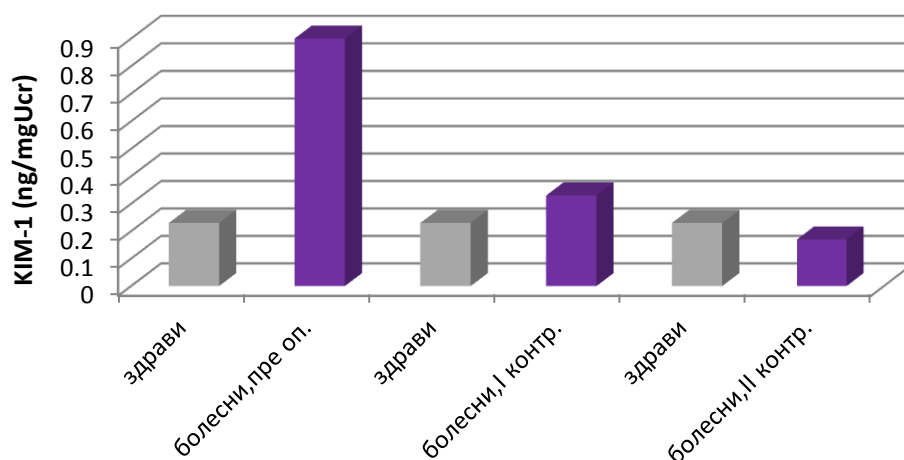
Дескриптивни подаци и резултати тестирања између групе здравих и групе оболелих спроведени су и за кориговану вредност $uKIM-1$ (ng/mg U_{cr}) и приказани су у табели бр. 27.

Табела бр. 27. Дескриптивни подаци и резултати тестирања $uKIM-1$ (ng/mg U_{cr}) у групи здравих и $uKIM-1$ (ng/mg U_{cr}) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Парови мерења $uKIM-1$ (ng/ml)	Дескриптивни подаци			Wilcoxon signed rank тест with continuity correction
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
Здрави vs Болесни (иницијална в.)	40	0.23 (0.15)	0.18 (0.043-0.604)	V= 250 p= 0.0015
Здрави vs Болесни (I постоп. кон.)	40	0.23 (0.15)	0.18 (0.043-0.604)	V= 305 p= 0.056
Здрави vs Болесни (II постоп. кон.)	36	0.33 (0.22)	0.278 (0.072-0.814)	V= 323.5 p= 0.194

Као што се из табеле бр. 27. може видети, иницијална вредност кориговане концентрације $uKIM-1$ (ng/mg U_{cr}) у групи оболелих статистички је значајно виша у односу на њену вредност у групи здравих (p=0.0015). На првој постоперативној контроли вредност $uKIM-1$ (ng/mg U_{cr}) у групи оболелих пада и достиже најнижу вредност на другој постоперативној контроли. На првој и другој постоперативној контроли не постоји статистички значајна разлика између група.

На графикону бр. 2. приказане су вредности кориговане концентрације $uKIM-1$ (ng/mg U_{cr}) у групи здравих и $uKIM-1$ (ng/mg U_{cr}) по мерењима (иницијално или преоперативно, прва и друга постоперативна контрола) у групи оболелих



Графикон бр. 2. Приказ $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) у групи здравих и $uKIM-1$ (ng/mgU_{cr}) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Од интереса за истраживање било је да се пореди вредност апсолутне концентрације $uKIM-1$ (ng/ml) према категорији величине тумора у групи оболелих и уринарне концентрације $KIM-1$ у групи здравих. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 28.

Табела бр. 28. Дескриптивни подаци и резултати тестирања $uKIM-1$ (ng/ml) према категорији величине тумора у групи оболелих и $uKIM-1$ (ng/ml) у групи здравих

$uKIM-1.0$	Оболели-катеорије величине тумора			Здрави	Kruskal-Wallis-ов тест
	≤ 4 cm (1)	4.1-7 cm (2)	> 7 cm (3)		
N (100%)	18 (100%)	10 (90%)	12 (100%)	40 (100%)	
Просек (СД)	0.46 (0.59)	0.52 (0.6)	2.28 (2.13)	0.14 (0.08)	$\chi^2_2=28.74$; $p=2.53*10^{-6}$
Медијана (опсег)	0.29 (0.038-2.1)	0.24 (0.075-2)	1 (0.147-5)	0.12 (0.036-0.281)	
Без података	-	1 (10%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 28. види, постоји статистички значајна разлика између вредности $uKIM-1$ (ng/ml) према категорији величине тумора у групи оболелих и $uKIM-1$ (ng/ml) у групи здравих ($p=2.53*10^{-6}$). Додатним тестирањем парова здрави са категоријама величине тумора у групи оболелих, добијени подаци су приказани у табели бр. 29.

Табела бр. 29. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0* (ng/ml) по паровима здрави и категорије величине тумора у групи оболелих

Парови категорија вел. тумора и здрави	Wilcox rank sum test with continuity correction
≤4 cm vs здрави	W= 336.5; p*= 0.002
4.1-7 cm vs здрави	W= 193; p*= 0.006
> 7cm vs здрави	W= 280 ; p*= 5.342*10 ⁻⁶

*Bonferroni korekcija: 0.05/3=0.0167

Као што се види из табела бр. 28. и 29. види, вредност апсолутне концентрације *uKIM-1*(ng/ml) у свим категоријама величине тумора у групи оболелих, статистички је значајно већа у односу на вредност *uKIM-1*(ng/ml) у групи здравих.

Исти облик поређења спроведен је и за вредност кориговане концентрације *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}).

Табела бр. 30. Дескриптивни подаци и резултати тестирања *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) према категорији величине тумора у групи оболелих и *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) у групи здравих

<i>uKIM-1</i>	Оболели-категирије величине тумора			Здрави	Kruskal-Wallis-ов тест
	≤4cm (1)	4.1-7 cm (2)	>7 cm (3)		
N (%)	18 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	40 (100%)	
Просек (СД)	0.37 (0.32)	0.28 (0.16)	2.2 (3.02)	0.23 (0.15)	χ ² ₂ =28.57; p= 8.03*10 ⁻⁵
Медијана (опсег)	0.28 (0.109-1.40)	0.22 (0.076-0.56)	0.66 (0.34-9.8)	0.18 (0.04-0.604)	
Без података	-	1 (10%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 30. види, постоји статистички значајна разлика између вредности кориговане концентрације *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) према категорији величине тумора у групи оболелих и *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) у групи здравих (p=8.03*10⁻⁵). Додатним тестирањем парова здрави са категоријама величине тумора у групи оболелих, добијени подаци су приказани у табели бр. 31.

Табела бр. 31. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0* (ng/mgU_{cr}) по паровима здрави и категорија величине тумора у групи оболелих

Парови категорија вел. тумора и здрави	Wilcox rank sum test with continuity correction
≤4 cm vs здрави	W= 291; p*= 0.058
4.1-7 cm vs здрави	W= 150; p*= 0.270
> 7cm vs здрави	W= 269; p*= 3.215*10 ⁻⁶

*Bonferroni korekcija: 0.05/3=0.0167

Као што се из табела бр. 30. и 31. види, преоперативна вредност кориговане концентрације *uKIM-1.0* (ng/mgU_{cr}) већа је у свим категоријама величине тумора у групи оболелих у

односу на вредност кориговане концентрације $uKIM-1.0$ (ng/mgU_{cr}) у групи здравих, али је статистички значајно виша тек у категорији тумора већих од 7 cm.

4.3.2. Компарација уринарне концентрације $AQP-1$ између испитиваних група

У истраживању је спроведено поређење вредности апсолутне концентрације $uAQP-1$ (ng/ml) у групи здравих и $uAQP-1$ (ng/ml) по мерењима (иницијално тј. преоперативно, прва и друга постоперативна контрола) у групи оболелих. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 32.

Табела бр. 32. Дескриптивни подаци и резултати тестирања $uAQP1$ (ng/ml) у групи здравих и $uAQP1$ (ng/ml) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Парови мерења $uAQP1$ (ng/ml)	Дескриптивни подаци			Wilcoxon signed rank тест
	N	Просек (SD)	Медијана (опсег)	with continuity correction
Здрави vs Болесни (иницијална в.)	40	0.09 (0.05)	0.088 (0-0.27)	V= 465 p= 0.9717
Здрави vs Болесни (I постоп. кон.)	40	0.09 (0.05)	0.088 (0-0.27)	V= 362 p= 0.2285
Здрави vs Болесни (II постоп. кон.)	40	0.09 (0.05)	0.088 (0-0.27)	V= 306 p= 0.5297

Из табеле бр. 32. се види да не постоји статистички значајна разлика у вредности $uAQP1$ (ng/ml) и то како иницијалних, тако и вредности на првој и другој постоперативној контроли у групи оболелих у односу на вредности $uAQP1$ (ng/ml) у групи здравих.

Исти вид тестирања између групе здравих и групе оболелих спроведен је и за кориговану вредност $uAQP1$ (ng/mgU_{cr}). Дескриптивни подаци и резултати тестирања и приказани су у табели бр. 33.

Табела бр. 33. Дескриптивни подаци и резултати тестирања $uAQP1$ (ng/mgU_{cr}) у групи здравих и $uAQP1$ (ng/mgU_{cr}) по мерењима (иницијално, I и II постоп. контрола) у групи оболелих

Парови мерења $uAQP1$ (ng/mgU_{cr})	Дескриптивни подаци			Wilcoxon signed rank тест
	N	Просек (SD)	Медијана (опсег)	with continuity correction
Здрави vs Болесни (иницијална в.)	40	0.18 (0.16)	0.140 (0-0.717)	V= 621 p= 0.0309
Здрави vs Болесни (I постоп. кон.)	40	0.18 (0.16)	0.140 (0-0.717)	V= 490 p= 0.3855
Здрави vs Болесни (II постоп. кон.)	40	0.18 (0.16)	0.140 (0-0.717)	V= 256.5 p= 0.6858

Као што се из табеле бр. 33. може видети, иницијална вредност кориговане концентрације $uAQP1$ (ng/mgU_{cr}) у групи оболелих статистички је значајно нижа у односу на њену вредност у групи здравих ($p=0.031$). На првој постоперативној контроли вредност $uAQP1$ (ng/mgU_{cr}) у групи оболелих расте и достиже највишу вредност на другој постоперативној контроли, при чему на првој и другој постоперативној контроли не постоји статистички значајна разлика у вредности $uAQP1$ (ng/mgU_{cr}) између група.

Од интереса за истраживање било је да се пореди преоперативна вредност апсолутне концентрације $uAQP-1.0$ (ng/ml) према категорији величине тумора у групи оболелих и уринарне концентрације $AQP-1$ (ng/ml) у групи здравих. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 34.

Табела бр. 34. Дескриптивни подаци и резултати тестирања $uAQP-1.0$ (ng/ml) према категорији величине тумора у групи оболелих и $uAQP-1$ (ng/ml) у групи здравих

$uAQP-1.0$	Оболели-категије величине тумора			Здрави	Kruskal-Wallis-ов тест
	≤ 4 cm (1)	4.1-7 cm (2)	> 7 cm (3)		
N (%)	17 (94.12%)	10 (90%)	12 (100%)	40 (100%)	
Просек (СД)	0.1 (0.06)	0.08 (0.03)	0.1 (0.04)	0.09 (0.05)	$\chi^2=0.995$; $p=0.8023$
Медијана (опсег)	0.085 (0.073-0.287)	0.087 (0-0.097)	0.087 (0.077-0.207)	0.088 (0-0.207)	
Без података	1 (5.88%)	1 (10%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 34. види, не постоји статистички значајна разлика између преоперативних вредности $uAQP-1$ (ng/ml) према категорији величине тумора у групи оболелих и $uAQP-1$ (ng/ml) у групи здравих. Додатним тестирањем парова здрави сакатегоријама величине тумора у групи оболелих, добијени подаци су приказани у табели бр. 35.

Табела бр. 35. Резултати тестирања вредности $uAQP-1.0$ (ng/ml) по паровима здрави и категорије величине тумора у групи оболелих

Парови категорија вел. тумора и здрави	Wilcox rank sum test with continuity correction
≤ 4 cm vs здрави	$W=211$; $p^*=0.863$
4.1-7 cm vs здрави	$W=102$; $p^*=0.508$
> 7 cm vs здрави	$W=158$; $p^*=0.650$

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се види из табела бр. 34. и 35., не постоји статистички значајна разлика у преоперативној вредности апсолутне концентрације $uAQP-1$ (ng/ml) ни у једној од категорија величине тумора у групи оболелих у односу на вредност $uAQP-1$ (ng/ml) у групи здравих.

Дескриптивни подаци и резултати тестирања за преоперативну кориговану вредност концентрације $uAQP-1.0$ (ng/mgU_{cr}) према категорији величине тумора у групи оболелих и уринарне концентрације $AQP-1$ (ng/mgU_{cr}) у групи здравих приказани су у табели бр. 36.

Табела бр. 36. Дескриптивни подаци и резултати тестирања $uAQP-1.0$ (ng/mgU_{cr}) према категорији величине тумора у групи оболелих и $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr}) у групи здравих

$uAQP-1.0$	Оболели-категије величине тумора			Здрави	Kruskal-Wallis-ов тест
	$\leq 4cm$ (1)	4.1-7 cm (2)	>7 cm (3)		
N (%)	17 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	40 (100%)	
Просек (СД)	0.14 (0.12)	0.07 (0.04)	0.1 (0.07)	0.18 (0.16)	$\chi^2_2=7.47$; $p=0.058$
Медијана (опсег)	0.093 (0.023-0.412)	0.062 (0-0.144)	0.077 (0.037-0.248)	0.140 (0-0.717)	
Без података	1 (6%)	1 (10%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 36. види, вредности $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr}) у групи здравих је виша у односу на преоперативну вредност $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr}) у све три категорије величине тумора у групи оболелих, али без статистичке значајности.

Додатним тестирањем парова здрави са категоријама величине тумора у групи оболелих, добијени подаци су приказани у табели бр. 37.

Табела бр. 37. Резултати тестирања вредности $uAQP-1$ (ng/mgU_{cr}) по паровима здрави и категорије величине тумора у групи оболелих

Парови категорија вел. тумора и здрави	Wilcox rank sum test with continuity correction
≤ 4 cm vs здрави	W=171; $p^*=0.389$
4.1-7 cm vs здрави	W= 55.5; $p^*=0.015$
> 7 cm vs здрави	W= 88.5 ; $p^*=0.065$

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се из табеле бр. 37. види, постоји статистички значајна разлика у вредности преоперативне кориговане концентрације $uAQP-1$ између здравих и категорије величине тумора 4.1-7 cm ($p^*=0.015$).

4.4. Компарација преоперативних вредности $uKIM-1$ и $uAQP-1$ и патохистолошких карактеристика тумора у групи оболелих

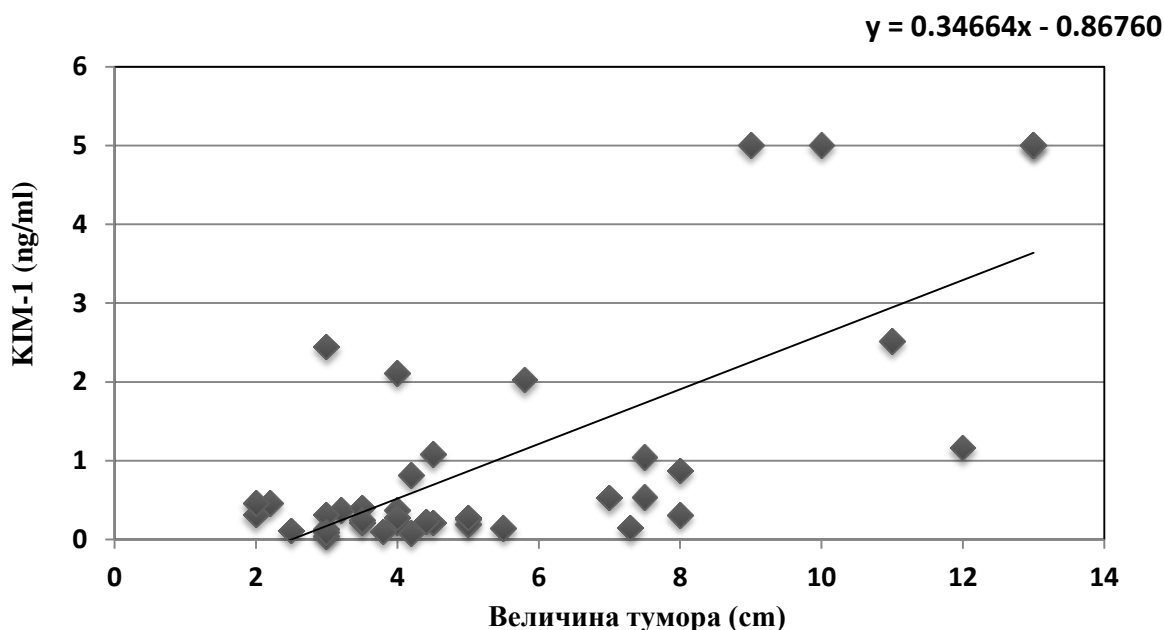
4.4.1. Компарација преоперативних вредности $uKIM-1$ и патохистолошких карактеристика тумора

У табели бр. 38. наведени су дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности величине тумора (cm) и вредности апсолутне концентрације $uKIM-1$ (ng/ml) у групи оболелих.

Табела бр. 38. Дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности величине тумора (cm) и *uKIM-1*(ng/ml)

Параметри	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
Величина тумора (cm)	41	5.46 (3.02)	4.3 (2-13)	<i>Spearman's rank correlation</i> $\rho=0.498$; $p=0.001$
<i>uKIM-1</i> (ng/ml)	41	1.02 (1.49)	0.34 (0.038-5)	

Из табеле бр. 38. се види да постоји статистички значајна позитивна умерена корелација између величине тумора и апсолутне концентрације *uKIM-1*(ng/ml) ($\rho=0.498$), што се може видети и из графика бр. 3.



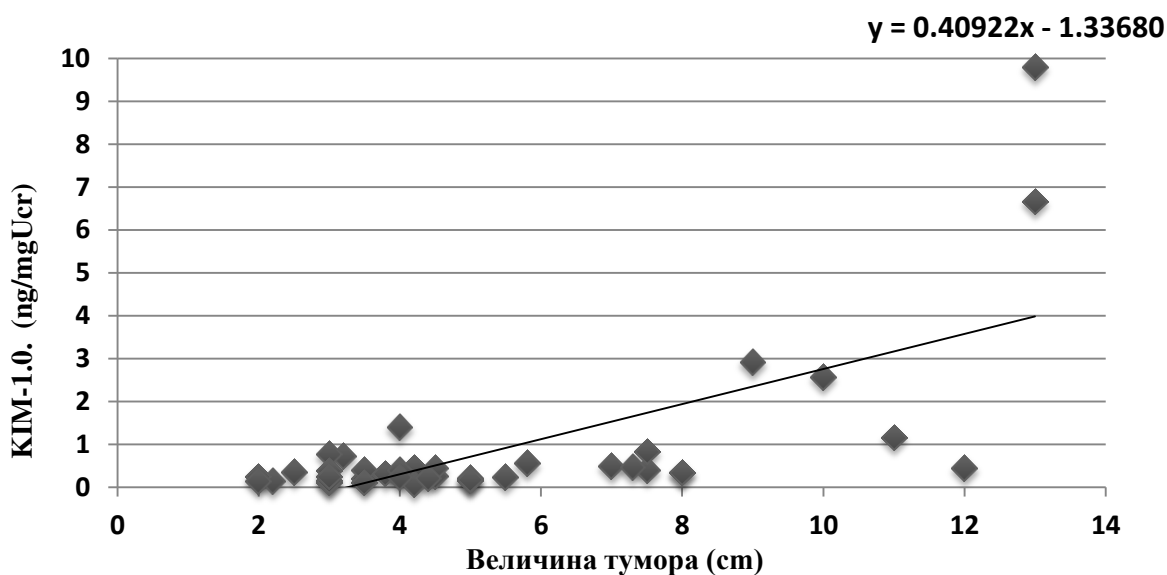
Графикон бр.3. Корелација величине тумора и апсолутне преоперативне концентрације *uKIM-1*(ng/ml)

У табели бр. 39. наведени су дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности величине тумора (cm) и вредности кориговане концентрације *uKIM-1*(ng/mg U_{cr}) у групи оболелих.

Табела бр. 39. Дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности величине тумора (cm) и *uKIM-1*(ng/mgU_{cr})

Параметри	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
Величина тумора (cm)	41	5.46 (3.02)	4.3 (2-13)	<i>Spearman's rank correlation</i> $\rho=0.541$; $p=0.003$
<i>uKIM-1</i> (ng/mgU _{cr})	41	0.9 (1.84)	0.364 (0.076-9.8)	

Из табеле бр. 39. се види да постоји статистички значајна умерена до добра корелација између величине тумора и кориговане концентрације *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) ($\rho=0.541$), што се може видети и из графика бр. 4.



Графикон бр.4. Корелација величине тумора и кориговане преоперативне концентрације *uKIM-1* (ng/mgU_{cr})

Од интереса за истраживање било је испитивање вредности апсолутне концентрације *KIM-1* у урину пре операције, означено као *uKIM-1.0* (ng/ml), у односу на категорије величине тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 40.

Табела бр.40. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.0* (ng/ml) у односу на категорије величине тумора и резултати тестирања

<i>uKIM-1.0</i>	Категорије величине тумора			<i>Kruskal Wallis-ов</i> тест
	≤4cm (1)	4.1-7 cm (2)	>7 cm (3)	
N (%)	18 (100%)	11 (100%)	12 (100%)	$\chi^2=11.34$; p= 0.003
Просек (СД)	0.46 (0.59)	0.52 (0.6)	2.28 (2.13)	
Медијана (опсег)	0.29 (0.038-2.106)	0.238 (0.075-2)	1 (0.147-5)	
Без података	-	1 (9.09%)	-	

Као што се из табеле бр. 40 види, постоји статистички значајна разлика (p=0.003) у вредностима *uKIM-1.0* између категорија величине тумора. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 41.

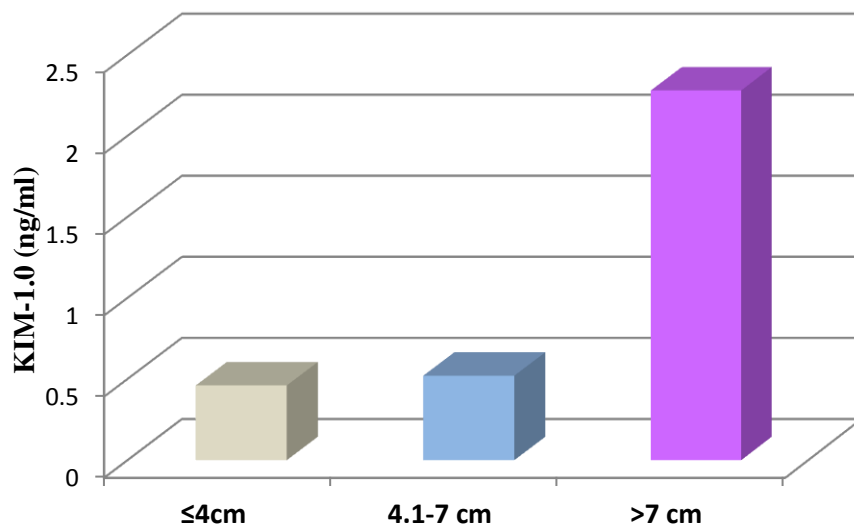
Табела бр. 41. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0* (ng/ml) по паровима категорија величине тумора

Парови категорија величине тумора	<i>Wilcox rank sum test with continuity correction</i>
≤4 cm vs 4.1-7 cm	W= 91.5; p*= 0.96
≤4 cm vs >7 cm	W= 32 ; p*= 0.0014
4.1-7 cm vs > 7cm	W= 22 ; p*= 0.013

*Bonferroni korekcija: 0.05/3=0.0167

Као што се види из табела бр. 40. и 41., вредности *uKIM-1.0* у групи тумора већих од 7 cm статистички су значајно више у односу на вредности *uKIM-1.0* у групи тумора величине 4.1-7 cm или мањих од 4 cm.

Вредности апсолутне преоперативне концентрације *uKIM-1* према категоријама величине тумора, приказане су на графикону бр.5.



Графикон бр.5. Вредности апсолутне концентрације uKIM-1.0 (ng/ml) у односу на категорије величине тумора

Поред апсолутних испитане су и кориговане концентрације uKIM-1 у урину пре операције, uKIM-1.0 (ng/mgU_{cr}), у односу на категорије величине тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 42.

Табела бр. 42. Дескриптивни подаци концентрације uKIM-1.0 (ng/mgU_{cr}) у односу на категорије величине тумора и резултати тестирања

uKIM-1.0	Категорије величине тумора			Kruskal Wallis-овтест
	≤4cm (1)	4.1-7 cm(2)	>7 cm(3)	
N (%)	18 (100%)	11 (100%)	12 (100%)	
Просек (SD)	0.37 (0.32)	0.28 (0.16)	2.2 (3.02)	$\chi^2_2=13.73$;
Медијана (опсег)	0.282 (0.109-1.404)	0.23 (0.076-0.565)	0.662 (0.337-9.8)	p= 0.001
Без података	-	1 (9.09%)	-	

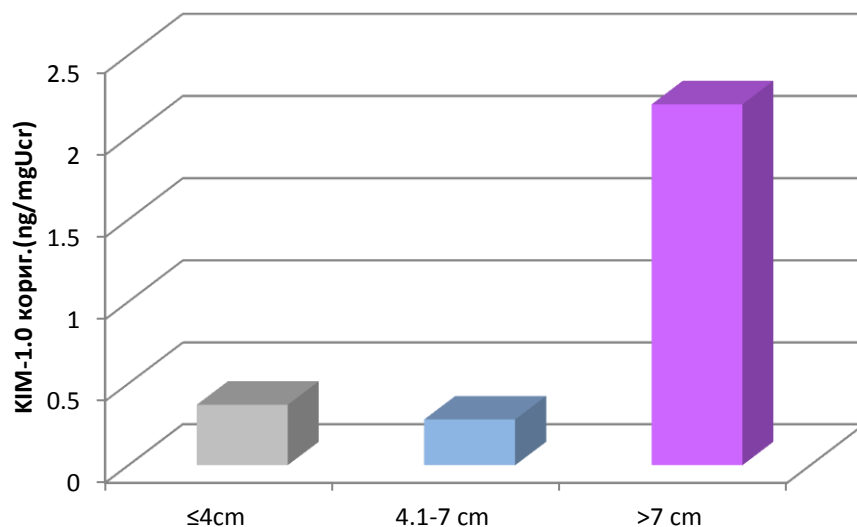
Као што се из табеле бр. 42. види, постоји статистички значајна разлика (p=0.001) у вредностима кориговане концентрације uKIM-1.0 између категорија величине тумора. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 43.

Табела бр. 43. Резултати тестирања вредности uKIM-1.0 (ng/mgU_{cr}) по паровима категорија величине тумора

Парови категорија величине тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
≤4 cm vs 4.1-7 cm	W= 98; p*= 0.719
≤4 cm vs >7 cm	W= 30 ; p*= 0.001
4.1-7 cm vs > 7cm	W= 13 ; p*= 0.001

*Bonferroni корекција: 0.05/3=0.0167

Као што се види из табела бр. 42. и 43., кориговане вредности *uKIM-1.0* у групи тумора већих од 7 cm, статистички су значајно више у односу на кориговане вредности *uKIM-1.0* у групи тумора величине 4.1-7cm или мањих од 4 cm. Вредности кориговане преоперативне концентрације *uKIM-1* према категоријама величине тумора, приказане су и на графикону бр. 6.



Графикон бр.6. Вредности кориговане концентрације *uKIM-1.0* (ng/mgU_{cr}) у односу на категорије величине тумора

У истраживању је спроведено испитивање вредности апсолутне концентрације *KIM-1* у урину пре операције, означено као *uKIM-1.0* (ng/ml), у односу на категорије патолошких стадијума тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 44.

Табела бр. 44. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.0* (ng/ml) у односу на категорије патолошких стадијума тумора и резултати тестирања

uKIM-1.0	Категорије патолошких стадијума тумора				Kruskal Wallis-ов тест
	pT1a (1)	pT1b (2)	pT2a (3)	pT3a (4)	
N (%)	13(100%)	10 (100%)	3 (100%)	14 (100%)	$\chi^2_2=13.73$; p= 0.0004
Просек (СД)	0.26 (0.14)	0.43 (0.59)	0.44 (0.38)	2.27 (1.94)	
Медијана (опсег)	0.27 (0.038-0.459)	0.23 (0.075-2)	0.31 (0.14-0.873)	1.5 (0.212-5)	
Без података	-	1 (9.09%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 44. види, постоји статистички значајна разлика (p=0.0004) у вредностима апсолутне концентрације *uKIM-1.0* између категорија патолошких стадијума тумора.

Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 45.

Табела бр. 45. Резултати тестирања вредности $uKIM-1.0$ (ng/ml) по паровима категорија патолошких стадијума тумора

Парови категорија патолошких стадијума тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
$pT1a$ vs $pT1b$	W= 70; $p^*= 0.784$
$pT1a$ vs $pT2a$	W= 15 ; $p^*= 0.611$
$pT1a$ vs $pT3a$	W= 12 ; $p^*= 0.0001$
$pT1b$ vs $pT2a$	W= 10 ; $p^*= 0.468$
$pT1b$ vs $pT3a$	W= 15.5; $p^*= 0.0015$
$pT2a$ vs $pT3a$	W= 5; $p^*= 0.0488$

*Bonferroni корекција: $0.05/6=0.0083$

Као што се види из табела бр. 44. и 45., преоперативне вредности $uKIM-1$ у групи тумора патолошког стадијума $pT3a$, статистички су значајно више у односу на преоперативне вредности $uKIM-1$ у групи тумора стадијума $pT1a$ и $pT1b$.

Поред апсолутних испитане су и кориговане концентрације $KIM-1$ у урину пре операције, $uKIM-1.0$ (ng/mg U_{cr}) у односу на категорије патолошког стадијума тумора, а дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 46.

Табела бр. 46. Дескриптивни подаци концентрације $uKIM-1.0$ (ng/mg U_{cr}) у односу на категорије патолошких стадијума тумора и резултати тестирања

$uKIM-1.0$	Категорије патолошких стадијума тумора				Kruskal Wallis-ов тест
	$pT1a$ (1)	$pT1b$ (2)	$pT2a$ (3)	$pT3a$ (4)	
N (%)	13(100%)	10 (100%)	3 (100%)	14 (100%)	
Просек (СД)	0.27 (0.11)	0.25 (0.15)	0.38 (0.08)	2.07 (2.8)	$\chi^2=22.38$; $p= 5.42*10^{-5}$
Медијана (опсег)	0.25 (0.109-0.401)	0.21 (0.07-0.56)	0.34(0.34-0.47)	0.8 (0.26-9.8)	
Без података	-	1 (9.09%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 46. види, постоји статистички значајна разлика ($p=5.42*10^{-5}$) у преоперативним вредностима коригованих концентрација $uKIM-1$ између категорија патолошких стадијума тумора. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 47.

Табела бр. 47. Резултати тестирања вредности $uKIM-1.0$ (ng/mg U_{cr}) по паровима категорија патолошких стадијума тумора

Парови категорија патолошких стадијума тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
$pT1a$ vs $pT1b$	W= 73.5; $p^*= 0.6197$
$pT1a$ vs $pT2a$	W= 10 ; $p^*= 0.2393$
$pT1a$ vs $pT3a$	W= 6 ; $p^*= 2.99*10^{-6}$
$pT1b$ vs $pT2a$	W= 5 ; $p^*= 0.1119$

РЕЗУЛТАТИ

<i>pT1b vs pT3a</i>	W=9; p*=9.89*10 ⁻⁵
<i>pT2a vs pT3a</i>	W= 6; p*= 0.0676

*Bonferroni корекција: 0.05/6=0.0083

Као што се види из табела бр. 46. и 47., добијене преоперативне кориговане вредности *uKIM-1* у групи тумора патолошког стадијума *pT3a*, статистички су значајно више у односу на преоперативне вредности *uKIM-1* у групи тумора стадијума *pT1a* и *pT1b*.

Од интереса за истраживање било је испитивање вредности апсолутне концентрације *KIM-1* у урину пре операције, означено као *uKIM-1.0 (ng/ml)*, у односу на категорије хистолошког градуса тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 48.

Табела бр. 48. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.0 (ng/ml)* у односу на категорије хистолошког градуса тумора и резултати тестирања

<i>uKIM-1.0</i>	Категорије хистолошког градуса тумора			Kruskal Wallis-ов тест
	G2 (1)	G3 (2)	G4 (3)	
N (%)	31 (100%)	8 (100%)	1 (100%)	$\chi^2_2=11.70$; p= 0.003
Просек (СД)	0.61 (0.99)	2.35 (2.21)	3 (-)	
Медијана (опсег)	0.273 (0.038-5)	1 (0.368-5)	3 (3-3)	
Без података	1 (3.12%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 48. види, постоји статистички значајна разлика (p=0.003) у преоперативним вредностима *uKIM-1.0* између категорија хистолошког градуса тумора. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 49.

Табела бр. 49. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0 (ng/ml)* по паровима категорија хистолошког градуса тумора

Парови категорија хистолошког градуса тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
<i>G2vs G3</i>	W= 33.5; p*= 0.0017
<i>G2 vs G4</i>	W= 1 ; p*= 0.1294
<i>G3 vs G4</i>	W= 3 ; p*= 0.8432

*Bonferroni korekcija: 0.05/3=0.0167

Као што се види из табела бр. 48. и 49., преоперативне вредности *uKIM-1* у групи тумора хистолошког градуса *G3* статистички су значајно више (p*= 0.0017) у односу на вредности *uKIM-1* у групи тумора градуса *G2*. Вредност *uKIM-1* код пацијента са тумором хистолошког градуса *G4* је виша у односу на вредност *uKIM-1* у групи тумора градуса *G2* и *G3*, али без статистичке значајности.

У истраживању су испитане и преоперативне кориговане концентрације *uKIM-1*, *uKIM-1.0(ng/mgU_{cr})*, у односу на категорије хистолошког градуса тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 50.

Табела бр. 50. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.0* (ng/mgU_{cr}) у односу на категорије хистолошког градуса тумора и резултати тестирања

<i>uKIM-1.0</i>	Категорије хистолошког градуса тумора			<i>Kruskal Wallis-ов тест</i>
	G2 (1)	G3 (2)	G4 (3)	
N (%)	31 (100%)	8 (100%)	1 (100%)	$\chi^2=12.40$; p= 0.002
Просек (СД)	0.42 (0.53)	2.74 (3.57)	1.16 (-)	
Медијана (опсег)	0.257 (0.076-2.92)	0.783 (0.342-9.8)	1.16 (1.16-1.16)	
Без података	1 (3.12%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 50. види, постоји статистички значајна разлика (p=0.002) у преоперативним коригованим вредностима *uKIM-1.0* између категорија хистолошког градуса тумора. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 51.

Табела бр. 51. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0* (ng/mgU_{cr}) по паровима категорија хистолошког градуса тумора

Парови категорија хистолошког градуса тумора	<i>Wilcox rank sum test with continuity correction</i>
<i>G2 vs G3</i>	W= 29; p*= 0.001
<i>G2 vs G4</i>	W= 2 ; p*= 0.1591
<i>G3 vs G4</i>	W= 3 ; p*= 0.8889

*Bonferroni korekcija: 0.05/3=0.0167

Као што се види из табела бр. 50 и 51., преоперативне кориговане вредности *uKIM-1* у групи тумора хистолошког градуса *G3* статистички су значајно више (p*= 0.001) у односу на вредности *uKIM-1* у групи тумора градуса *G2*. Коригована вредност *uKIM-1* код пацијента са тумором хистолошког градуса *G4* је нижа у односу на вредност *uKIM-1* у групи тумора градуса *G3*, али без статистичке значајности.

Од интереса за истраживање било је испитивање вредности апсолутне концентрације *KIM-1* у урину пре операције, означено као *uKIM-1.0*(ng/ml), у односу на категорије лимфно-васкуларне инвазије. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 52.

Табела бр. 52. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.0* (ng/ml) у односу на категорије лимфноваскуларне инвазије и резултати тестирања

<i>uKIM-1.0</i>	Категорије лимфно-васкуларне инвазије			<i>Kruskal Wallis-ов тест</i>
	L0V0 (1)	L0V1 (L1V0) (2)	L1V1 (3)	
N (%)	7 (100%)	13 (100%)	20 (100%)	$\chi^2=9.59$; p= 0.008
Просек (СД)	0.25 (0.16)	0.39 (0.5)	1.7 (1.85)	
Медијана (опсег)	0.256 (0.038-0.459)	0.247 (0.102-2)	0.936 (0.075-5)	
Без података	-	-	1 (4.76%)	

Као што се из табеле бр. 52. види, постоји статистички значајна разлика ($p=0.008$) у преоперативним вредностима *uKIM-1.0* између категоријалимфно-васкуларне инвазије.

Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 53.

Табела бр. 53. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0* (ng/ml) по паровима категорија лимфно-васкуларне инвазије

Парови категорија лимфно-васкуларне инвазије	Wilcox rank sum test with continuity correction
<i>LOV0</i> vs <i>LOV1</i> (<i>LIV0</i>)	W= 40; p*= 0.6992
<i>LOV0</i> vs <i>LIV1</i>	W= 26 ; p*= 0.0159
<i>LOV1</i> (<i>LIV0</i>) vs <i>LIV1</i>	W= 60.5; p*= 0.0109

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се види из табела бр. 52. и 53., апсолутне преоперативне вредности *uKIM-1* у групи са лимфно-васкуларном инвазијом (категирија *LIV1*) статистички су значајно више у односу на групу без лимфноваскуларне инвазије (категирија *LOV0*) и на групу са туморском лимфном или васкуларном инвазијом (категирија *LOV1*, односно *LIV0*).

Резултати тестирања кориговане концентрације *uKIM-1*, *uKIM-1.0* (ng/mg U_{cr}), у односу на категорије туморске лимфноваскуларне инвазије приказани су у табели бр. 54.

Табела бр.54. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.0* (ng/mg U_{cr}) у односу на категоријелимфно-васкуларне инвазије и резултати тестирања

<i>uKIM-1.0</i>	Категорије лимфноваскуларне инвазије			Kruskal Wallis-ов тест
	<i>LOV0</i> (1)	<i>LOV1</i> (<i>LIV0</i>) (2)	<i>LIV1</i> (3)	
N (%)	7 (100%)	13 (100%)	20 (100%)	
Просек (СД)	0.18 (0.05)	0.3 (0.13)	1.54 (2.46)	$\chi^2=16.99$;
Медијана (опсег)	0.154 (0.141-0.247)	0.318 (0.109-0.565)	0.482 (0.076-9.8)	p= 0.0002
Без података	-	-	1 (4.76%)	

Као што се из табеле бр. 54. види, постоји статистички значајна разлика ($p=0.0002$) у коригованим преоперативним вредностима *uKIM-1.0* између категорија лимфно-васкуларне инвазије. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 55.

Табела бр. 55. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0* (ng/mg U_{cr}) по паровима категоријалимфно-васкуларне инвазије

Парови категорија лимфно-васкуларне инвазије	Wilcox rank sum test with continuity correction
<i>LOV0</i> vs <i>LOV1</i> (<i>LIV0</i>)	W= 23.5; p*= 0.0883
<i>LOV0</i> vs <i>LIV1</i>	W= 8; p*= 0.0001
<i>LOV1</i> (<i>LIV0</i>) vs <i>LIV1</i>	W= 48; p*= 0.0019

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

РЕЗУЛТАТИ

Као што се види из табела 54. и 55., кориговане преоперативне вредности *uKIM-1* у групи са лимфно-васкуларном инвазијом (категорија *LIVI*) статистички су значајно више у односу на групу без лимфно-васкуларне инвазије (категорија *LOV0*) и на групу са туморском лимфном или васкуларном инвазијом (категорија *LOVI* односно *LIV0*).

У истраживању је спроведено испитивање вредности апсолутне концентрације *KIM-1* у урину пре операције, означено као *uKIM-1.0 (ng/ml)*, у односу на категорије постоперативног *TNM* стадијума. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 56.

Табела бр. 56. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.0 (ng/ml)* у односу на категорије постоперативног *TNM* стадијума и резултати тестирања

<i>uKIM-1.0</i>	Категорије постоперативног <i>TNM</i> стадијума				<i>Kruskal Wallis-ов тест</i>
	I (1)	II (2)	III (3)	IV(4)	
N (%)	22 (100%)	3 (100%)	13 (100%)	2 (100%)	$\chi^2=13.84;$ $p= 0.002$
Просек (СД)	0.34 (0.41)	0.44 (0.38)	2.03 (1.88)	2.76 (3.16)	
Медијана (опсег)	0.25 (0.038-2)	0.31 (0.147-0.873)	1 (0.144-5)	2.76 (0.529-5)	
Без података	1 (4.35%)	-	-	-	

Као што се из табеле бр. 56. види, постоји статистички значајна разлика ($p=0.002$) у вредностима концентрације *uKIM-1.0* између категорија постоперативног *TNM* стадијума. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 57.

Табела бр. 57. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0 (ng/ml)* по паровима категорија постоперативног *TNM* стадијума

Парови категорија патолошких стадијума тумора	<i>Wilcox rank sum test with continuity correction</i>
<i>I vs II</i>	$W= 25;$ $p^*= 0.5504$
<i>I vs III</i>	$W= 41.5;$ $p^*= 0.0006$
<i>I vs IV</i>	$W= 2;$ $p^*= 0.0289$
<i>II vs III</i>	$W= 7;$ $p^*= 0.1044$
<i>II vs IV</i>	$W=1;$ $p^*=0.4$
<i>III vs IV</i>	$W= 11.5;$ $p^*= 0.8634$

**Bonferroni* корекција: $0.05/6=0.0083$

Као што се види из табела бр. 56.и 57., добијене преоперативне апсолутне вредности *uKIM-1* у групи пацијената са трећим постоперативним *TNM* стадијумом, статистички су значајно више у односу на преоперативне вредности *uKIM-1* у групи пацијената који су били у првом *TNM* стадијуму.

Исти облик тестирања спроведен је и са коригованом концентрацијом *uKIM-1*, *uKIM-1.0* (ng/mgU_{cr}), у односу на категорије постоперативног *TNM* стадијума, а дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 58.

Табела бр. 58. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.0* (ng/mgU_{cr}) у односу на категоријепостоперативног *TNM* стадијума и резултати тестирања

uKIM-1.0	Категорије постоперативног <i>TNM</i> стадијума				Kruskal Wallis-ов тест
	I (1)	II (2)	III (3)	IV(4)	
N (%)	22 (100%)	3 (100%)	12 (100%)	2 (100%)	
Просек (СД)	0.26 (0.13)	0.38 (0.08)	1.45 (1.78)	5.15 (6.58)	$\chi^2_2=20.15$; p= 0.0001
Медијана (опсег)	0.22 (0.076-0.565)	0.34 (0.337-0.47)	0.77 (0.24-6.67)	5.15 (0.494-9.8)	
Без података	1 (4.35%)	-	1 (7.69%)	-	

Као што се из табеле бр. 58. види, постоји статистички значајна разлика (p=0.0001) у вредностима преоперативних коригованих концентрација *uKIM-1* између категорија постоперативног *TNM* стадијума. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 59.

Табела бр. 59. Резултати тестирања вредности *uKIM-1.0* (ng/mgU_{cr}) по паровима категорија постоперативног *TNM* стадијума

Парови категорија патолошких стадијума тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
<i>I vs II</i>	W= 15; p*= 0.1433
<i>I vs III</i>	W= 24; p*= 5.21*10 ⁻⁵
<i>I vs IV</i>	W= 4; p*= 0.0322
<i>II vs III</i>	W= 9; p*= 0.1893
<i>II vs IV</i>	W=4; p*=0.2
<i>III vs IV</i>	W= 8; p*= 0.4762

*Bonferroni корекција: 0.05/6=0.0083

Као што се види из табела бр. 58.и 59., добијене преоперативне кориговане вредности *uKIM-1* у групи пацијената са трећим постоперативним *TNM* стадијумом, статистички су значајно више у односу на преоперативне вредности *uKIM-1* у групи пацијената који су били у првом *TNM* стадијуму.

4.4.2. Испитивање повезаности преоперативних вредности *uAQP-1* и патохистолошких карактеристика тумора

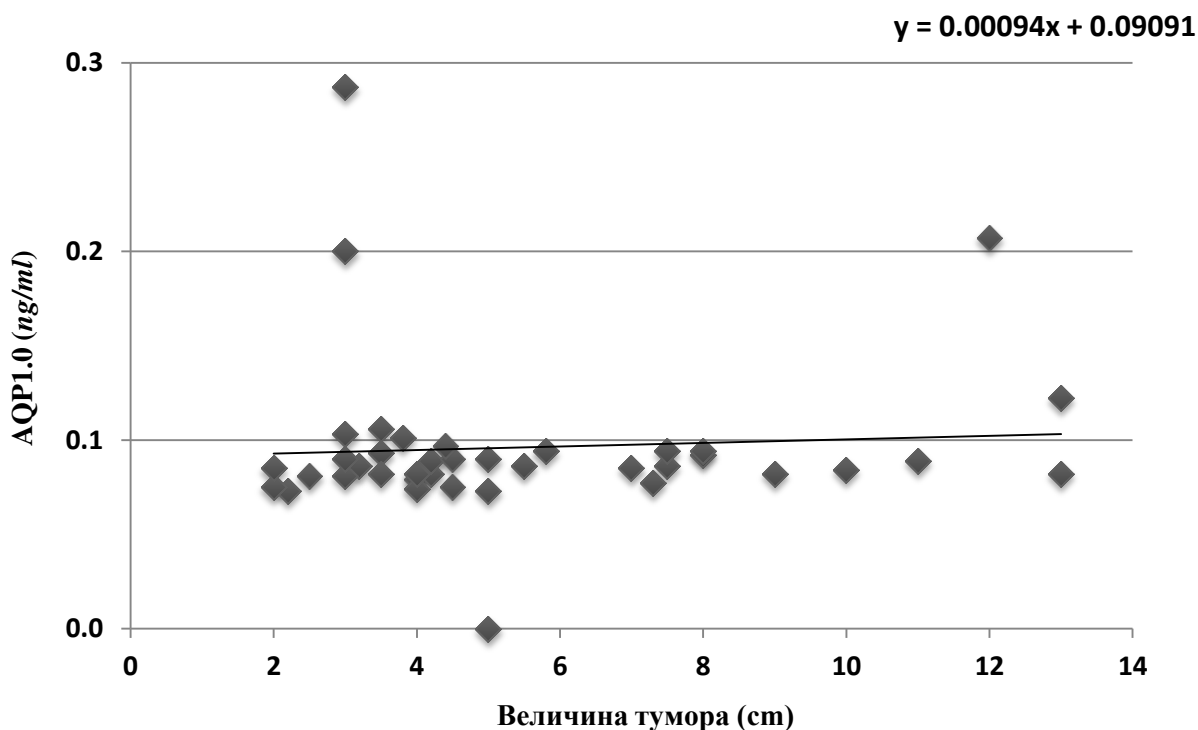
У табели бр. 60. наведени су дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности величине тумора (*cm*) и вредности апсолутне концентрације *uAQP-1* (ng/ml) у групи оболелих.

РЕЗУЛТАТИ

Табела бр. 60. Дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности величине тумора (cm) и *uAQP-1*(ng/ml)

Параметри	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
Величина тумора (cm)	39	5.5 (3.05)	4.4 (2-13)	<i>Spearman's rank correlation</i> $\rho=0.123$; $p=0.454$
<i>uAQP-1</i> (ng/ml)	39	0.1 (0.04)	0.086 (0-0.287)	

Из табеле бр. 60.се види да не постоји статистички значајна корелација између величине тумора и апсолутне концентрације *uAQP-1*(ng/ml), што се може видети и из графика бр. 7.



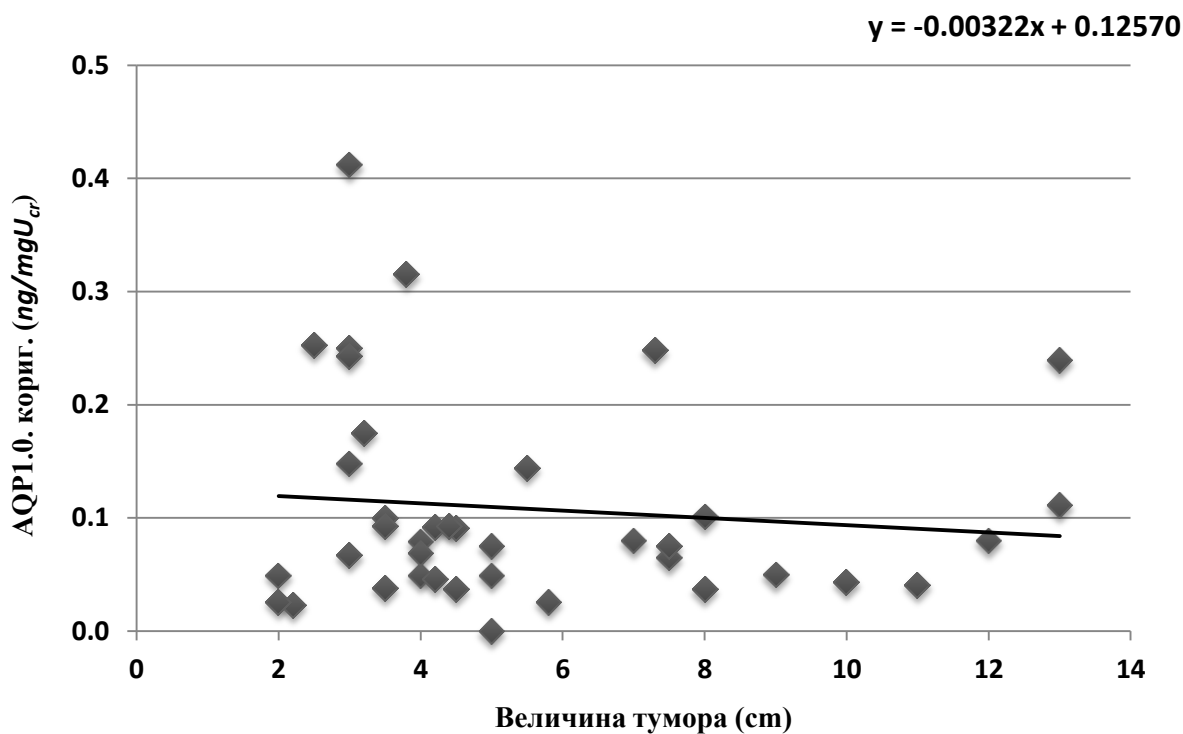
Графикон бр. 7. Корелација између величине тумора и апсолутне преоперативне концентрације *uAQP-1* (ng/ml)

У табели бр. 61. наведени су дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности величине тумора (cm) и вредности кориговане концентрације *uAQP-1*(ng/mg U_{cr}) у групи оболелих.

Табела бр. 61. Дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности величине тумора (cm) и $uAQP-1$ (ng/mg U_{cr})

Параметри	Дескриптивни подаци			Тест
	N	Просек (СД)	Медијана (опсег)	
Величина тумора (cm)	39	5.5 (3.05)	4.4 (2-13)	<i>Spearman's rank correlation</i> $\rho = -0.124$; $p = 0.453$
$uAQP-1$ (ng/mg U_{cr})	39	0.11 (0.09)	0.079 (0-0.412)	

Из табеле бр. 61. се види да не постоји статистички значајна корелација између величине тумора и вредности кориговане концентрације $uAQP-1$ (ng/mg U_{cr}), што је приказано на графикону бр. 8.



Графикон бр. 8. Корелација између величине тумора и кориговане преоперативне концентрације $uAQP-1$ (ng/mg U_{cr})

Од интереса за истраживање било је испитивање вредности апсолутне концентрације $AQP-1$ у урину пре операције, означено као $uAQP-1.0$ (ng/ml), у односу на категорије величине тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 62.

Табела бр. 62. Дескриптивни подаци концентрације $\mu\text{AQP-1.0}$ (ng/ml) у односу на категорије величине тумора и резултати тестирања

$\mu\text{AQP-1.0}$	Категорије величине тумора			Kruskal Wallis-ов тест
	$\leq 4\text{cm}$ (1)	4.1-7 cm (2)	>7 cm (3)	
N (%)	17 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	
Просек (СД)	0.1 (0.06)	0.08 (0.03)	0.1 (0.04)	$\chi^2_2=1.025$;
Медијана (опсег)	0.085 (0.073-0.287)	0.087 (0-0.097)	0,087 (0.077-0.207)	p= 0.599
Без података	1(5.56%)	1 (9.09%)	-	

Као што се из табеле бр. 62. види, не постоји статистички значајна разлика у вредностима $\mu\text{AQP-1.0}$ између категорија величине тумора. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 63.

Табела бр. 63. Резултати тестирања вредности $\mu\text{AQP-1.0}$ (ng/ml) по паровима категорија величине тумора

Парови категорија величине тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
≤ 4 cm vs 4.1-7 cm	W= 95.5; p*= 0.615
≤ 4 cm vs >7 cm	W= 85; p*= 0.464
4.1-7 cm vs >7 cm	W= 47; p*= 0.408

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се види из табеле бр. 63., тестирањем вредности $\mu\text{AQP-1.0}$ (ng/ml) по паровима категорија величине тумора није добијена статистички значајна разлика између парова. Поред апсолутних испитане су и кориговане концентрације $\mu\text{AQP-1}$ у урину пре операције, $\mu\text{AQP-1.0}(\text{ng/mgU}_{\text{cr}})$, у односу на категорије величине тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 64.

Табела бр. 64. Дескриптивни подаци концентрације $\mu\text{AQP-1.0}$ (ng/mgU_{cr}) у односу на категорије величине тумора и резултати тестирања

$\mu\text{AQP-1.0}$	Категорије величине тумора			Kruskal Wallis-ов тест
	$\leq 4\text{cm}$ (1)	4.1-7 cm (2)	>7 cm (3)	
N (%)	17 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	
Просек (СД)	0.14 (0.12)	0.07 (0.04)	0.1 (0.07)	$\chi^2_2=2.790$;
Медијана (опсег)	0.093 (0.023-0.412)	0.062 (0-0.144)	0.077 (0.037-0.248)	p= 0.248
Без података	1(5.56%)	1 (9.09%)	-	

Као што се из табеле бр. 64. види, не постоји статистички значајна разлика у вредностима кориговане концентрације $\mu\text{AQP-1.0}$ између категорија величине тумора. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 65.

Табела бр. 65. Резултати тестирања вредности $uAQP-1.0$ (ng/mg U_{cr}) по паровима категорија величине тумора

Парови категорија величине тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
≤ 4 cm vs 4.1-7 cm	W= 118; p*= 0.492
≤ 4 cm vs >7 cm	W= 118; p*= 0.493
4.1-7 cm vs > 7cm	W= 46; p*= 0.373

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се види из табеле бр. 65., тестирањем вредности коригованих концентрација $uAQP-1.0$ (ng/mg U_{cr}) по паровима категорија величине тумора није добијена статистички значајна разлика између парова.

У истраживању је спроведено испитивање вредности апсолутне концентрације $AQP-1$ у урину пре операције, означено као $uAQP-1.0$ (ng/ml), у односу на категорије патолошких стадијума тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 66.

Табела бр. 66. Дескриптивни подаци концентрације $AQP-1.0$ (ng/ml) у односу на категорије патолошких стадијума тумора и резултати тестирања

$uAQP-1.0$	Категорије патолошких стадијума тумора				Kruskal Wallis-ов тест
	1a (1)	1b (2)	2a (3)	3a (4)	
N (%)	13(100%)	10 (90.91%)	3 (100%)	13 (100%)	$\chi^2_2=1.315$; p= 0.725
Просек (СД)	0.09 (0.03)	0.08 (0.03)	0.09 (0.01)	0.11 (0.06)	
Медијана (опсег)	0.082 (0.073-0.2)	0.087 (0-0.097)	0.092 (0.077-0.094)	0.086 (0.075-0.287)	
Без података	-	1 (9.09%)	-	1 (7.14%)	

Као што се из табеле бр. 66. види, не постоји статистички значајна разлика у вредностима концентрације $uAQP-1.0$ између категорија патолошких стадијума тумора. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 67.

Табела бр. 67. Резултати тестирања вредности $uAQP-1.0$ (ng/ml) по паровима категорија патолошких стадијума тумора

Парови категорија патолошких стадијума тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
1a vs 1b	W= 66.5; p*= 0.950
1a vs 2a	W= 19; p*= 1
1a vs 3a	W= 60; p*= 0.218
1b vs 2a	W= 11.5; p*= 0.611
1b vs 3a	W= 54; p*= 0.513
2a vs 3a	W=19.5; p*=1

*Bonferroni korekcija: $0.05/6=0.0083$

РЕЗУЛТАТИ

Као што се види из табеле бр. 67., тестирањем вредности *uAQP-1.0 (ng/ml)* по паровима категорија патолошких стадијуматумора није добијена статистички значајна разлика између парова.

У табели бр. 68. приказане су кориговане концентрације *uAQP-1* у урину пре операције, *uAQP-1.0 (ng/mgU_{cr})* у односу на категорије патолошких стадијума тумора.

Табела бр. 68. Дескриптивни подаци концентрације *AQP-1.0 (ng/mgU_{cr})* у односу на категорије патолошких стадијума тумора и резултати тестирања

<i>uAQP-1.0</i>	Категорије патолошких стадијума тумора				<i>Kruskal Wallis-ов тест</i>
	1a (1)	1b (2)	2a (3)	3a (4)	
N (%)	13(100%)	10 (90.91%)	3 (100%)	13 (100%)	
Просек (СД)	0.14 (0.13)	0.08 (0.07)	0.13 (0.11)	0.1 (0.06)	$\chi^2_2=1.472$; p= 0.689
Медијана (опсег)	0.079 (0.023-0.412)	0.062 (0-0.243)	0.101 (0.037-0.248)	0.08 (0.037-0.239)	
Без података	-	1 (9.09%)	-	1(7.14%)	

Као што се из табеле бр. 68. види, не постоји статистички значајна разлика у вредностима кориговане концентрације *uAQP-1.0* између категорија патолошких стадијума тумора, а то је потврђено и тестирањем парова категорија патолошких стадијума тумора, што се може видети из табеле бр. 69.

Табела бр. 69. Резултати тестирања вредности *uAQP-1.0 (ng/mgU_{cr})* по паровима категорија патолошких стадијума тумора

Парови категорија патолошких стадијума тумора	<i>Wilcox rank sum test with continuity correction</i>
<i>1a vs 1b</i>	W= 83; p*= 0.277
<i>1a vs 2a</i>	W= 19; p*= 1
<i>1a vs 3a</i>	W= 92; p*= 0.719
<i>1b vs 2a</i>	W= 10; p*= 0.468
<i>1b vs 3a</i>	W= 53.5; p*= 0.495
<i>2a vs 3a</i>	W=22.5; p*=0.736

*Bonferroni корекција: $0.05/6=0.0083$

Од интереса за истраживање било је испитивање вредности апсолутне концентрације *AQP-1* у урину пре операције, означено као *uAQP-1.0 (ng/ml)*, у односу на категорије хистолошког градуса тумора. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 70.

Табела бр. 70. Дескриптивни подаци концентрације $\mu\text{AQP-1.0}(\text{ng/ml})$ у односу на категорије хистолошког градуса тумора и резултати тестирања

$\mu\text{AQP-1.0}$	Категорије хистолошког градуса тумора			Kruskal Wallis-ов тест
	G2 (1)	G3 (2)	G4 (3)	
N (%)	30 (100%)	8 (100%)	1 (100%)	
Просек (СД)	0.09 (0.05)	0.11 (0.04)	0.09 (-)	$\chi^2_2=2.107$;
Медијана (опсег)	0.0855 (0-0.287)	0.09 (0.082-0.207)	0.089 (0.089-0.089)	p= 0.349
Без података	2 (6.67%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 70. види, не постоји статистички значајна разлика у вредностима апсолутне концентрације $\mu\text{AQP-1.0}$ између категорија хистолошког градуса тумора. Тестирањем парова категорија хистолошких градуса тумора добијени су подаци приказани у табели бр. 71.

Табела бр. 71. Резултати тестирања вредности $\mu\text{AQP-1.0}(\text{ng/ml})$ по паровима категорија хистолошког градуса тумора

Парови категорија хистолошког градуса тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
G2 vs G3	W= 79.5; p*=0.151
G2 vs G4	W= 12.5; p*=0.1294
G3 vs G4	W= 4; p*=1

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се види из табеле бр. 71., тестирањем вредности $\mu\text{AQP-1.0} (\text{ng/ml})$ по паровима категорија хистолошког градуса тумора није добијена статистички значајна разлика између парова.

У табели бр. 72. приказане су кориговане концентрације $\mu\text{AQP-1}$ у урину пре операције, $\mu\text{AQP-1.0} (\text{ng/mgU}_{cr})$ у односу на категорије хистолошког градуса тумора.

Табела бр. 72. Дескриптивни подаци концентрације $\mu\text{AQP-1.0}(\text{ng/mgU}_{cr})$ у односу на категорије хистолошког градуса тумора и резултати тестирања

$\mu\text{AQP-1.0}$	Категорије хистолошког градуса тумора			Kruskal Wallis-ов тест
	G2 (1)	G3 (2)	G4 (3)	
N (%)	30 (100%)	8 (100%)	1 (100%)	
Просек (СД)	0.11 (0.1)	0.1 (0.07)	0.04 (-)	$\chi^2_2=1.206$;
Медијана (опсег)	0.077 (0-0.412)	0.08 (0.037-0.239)	0.041 (0.041-0.041)	p= 0.547
Без података	2 (6.67%)	-	-	

Као што се из табеле бр. 72. види, не постоји статистички значајна разлика у вредностима кориговане концентрације $\mu\text{AQP-1.0}$ између категорија хистолошког градуса тумора. Тестирањем парова категорија хистолошких градуса тумора добијени су подаци приказани у табели бр. 73.

Табела бр. 73. Резултати тестирања вредности $\mu AQP-1.0$ (ng/mg U_{cr}) по паровима категорија хистолошког градуса тумора

Парови категорија хистолошког градуса тумора	Wilcox rank sum test with continuity correction
$G2$ vs $G3$	W= 113; p*=0.816
$G2$ vs $G4$	W= 24; p*=0.342
$G3$ vs $G4$	W= 7; p*=0.331

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се види из табеле бр. 73., тестирањем вредности $\mu AQP-1.0$ (ng/mg U_{cr}) по паровима категорија хистолошког градуса тумора није добијена статистички значајна разлика између парова.

У истраживању је спроведено испитивање вредности апсолутне концентрације $AQP-1$ у урину пре операције, означено као $\mu AQP-1.0$ (ng/ml), у односу на категорије лимфно-васкуларне инвазије. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 74.

Табела бр. 74. Дескриптивни подаци концентрације $\mu AQP-1.0$ (ng/ml) у односу на категорије лимфно-васкуларне инвазије и резултати тестирања

$\mu AQP-1.0$	Категорије туморске лимфно-васкуларне инвазије			Kruskal Wallis-ов тест
	LOV0 (1)	LOV1 (LIV0) (2)	LIV1 (3)	
N (%)	7 (100%)	13 (100%)	19 (100%)	
Просек (СД)	0.07 (0.03)	0.1 (0.03)	0.1 (0.05)	$\chi^2_2=0.686$;
Медијана (опсег)	0.085 (0-0.103)	0.086 (0.073-0.2)	0.086 (0.074-0.287)	p= 0.709
Без података	-	-	2 (10.53%)	

Као што се из табеле бр. 74. види, не постоји статистички значајна разлика у вредностима апсолутне концентрације $\mu AQP-1.0$ између категорија лимфно-васкуларне инвазије. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 75.

Табела бр. 75. Резултати тестирања вредности $\mu AQP-1.0$ (ng/ml) по паровима категорија лимфно-васкуларне инвазије

Парови категорија лимфно-васкуларне инвазије	Wilcox rank sum test with continuity correction
$LOV0$ vs $LOV1$ (LIV0)	W= 37; p*= 0.525
$LOV0$ vs $LIV1$	W= 53; p*= 0.451
$LOV1$ (LIV0) vs $LIV1$	W= 118; p*= 0.847

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се види из табеле бр. 75., тестирањем вредности $\mu AQP-1.0$ (ng/ml) по паровима категорија туморске лимфно-васкуларне инвазије, није добијена статистички значајна разлика између парова.

РЕЗУЛТАТИ

Дескриптивни подаци и резултати тестирања кориговане концентрације *uAQP-1* у урину пре операције, *uAQP-1.0* (ng/mgU_{cr}), у односу на категорије лимфно-васкуларне инвазије приказани су у табели бр. 76.

Табела бр. 76. Дескриптивни подаци концентрације *uAQP-1.0* (ng/mgU_{cr}) у односу на категорије лимфно-васкуларне инвазије и резултати тестирања

<i>uAQP-1.0</i>	Категорије туморске лимфно-васкуларне инвазије			Kruskal Wallis-ов тест
	L0V0 (1)	L0V1 (L1V0) (2)	L1V1 (3)	
N (%)	7 (100%)	13 (100%)	19 (100%)	
Просек (СД)	0.12 (0.15)	0.11 (0.1)	0.1 (0.06)	$\chi^2_2=0.851$;
Медијана (опсег)	0.069 (0-0.412)	0.067 (0.026-0.315)	0.08 (0.037-0.248)	p= 0.653
Без података	-	-	2 (10.53%)	

Као што се из табеле бр. 76. види, не постоји статистички значајна разлика у вредностима кориговане концентрације *uAQP-1.0* између категорија туморске лимфно-васкуларне инвазије, што је потврђено и тестирањем парова категорија туморске лимфно-васкуларне инвазије (табела бр. 77.).

Табела бр. 77. Резултати тестирања вредности *uAQP-1.0* (ng/mgU_{cr}) по паровима категорија туморске лимфно-васкуларне инвазије

Парови категорија лимфно-васкуларне инвазије	Wilcox rank sum test with continuity correction
L0V0 vs L0V1 (L1V0)	W= 37.5; p*= 0.551
L0V0 vs L1V1	W= 49.5; p*= 0.340
L0V1 (L1V0) vs L1V1	W= 122; p*= 0.969

*Bonferroni korekcija: 0.05/3=0.0167

У истраживању је спроведено испитивање вредности апсолутне концентрације *uAQP-1* у урину пре операције, означено као *uAQP-1* (ng/ml), у односу на категорије постоперативног TNM стадијума. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 78.

Табела бр. 78. Дескриптивни подаци концентрације *uAQP-1* (ng/ml) у односу на категорије постоперативног TNM стадијума и резултати тестирања

<i>uAQP-1</i>	Категорије постоперативног TNM стадијума				Kruskal Wallis-ов тест
	I (1)	II (2)	III (3)	IV(4)	
N (%)	22 (100%)	3 (100%)	12 (100%)	2 (100%)	
Просек (СД)	0.09 (0.03)	0.09 (0.01)	0.11 (0.07)	0.1 (0.03)	$\chi^2_2=1.604$;
Медијана (опсег)	0.083 (0-0.2)	0.09 (0.077-0.094)	0.086 (0.075-0.287)	0.103 (0.085-0.122)	p= 0.658
Без података	1 (4.35%)	-	1 (7.69%)	-	

РЕЗУЛТАТИ

Из табеле бр. 78. се види да не постоји статистички значајна разлика у вредностима апсолутне концентрације *uAQP-1.0* између категорија постоперативног *TNM* стадијума. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 79.

Табела бр. 79. Резултати тестирања вредности апсолутне концентрације *uAQP-1.0*(ng/ml) по паровима категорија постоперативног *TNM* стадијума

Парови категорија патолошких стадијума тумора	<i>Wilcox rank sum test with continuity correction</i>
<i>I vs II</i>	W= 29.5; p*= 0.802
<i>I vs III</i>	W= 106.5; p*= 0.366
<i>I vs IV</i>	W= 11.5; p*= 0.295
<i>II vs III</i>	W= 19.5; p*= 0.885
<i>II vs IV</i>	W=2; p*=0.8
<i>III vs IV</i>	W=4; p*= 0.783

*Bonferroni корекција: 0.05/6=0.0083

Тестирањем парова категорија постоперативног *TNM* стадијума није добијена статистички значајна разлика између парова (табела бр. 79.). Дескриптивни подаци и резултати тестирања кориговане концентрације *uAQP-1* у урину пре операције, *uAQP-1.0* (ng/mgU_{cr}), у односу на категорије постоперативног *TNM* стадијума приказани су у табели бр. 80.

Табела бр. 80. Дескриптивни подаци кориговане концентрације *uAQP-1* (ng/mgU_{cr}) у односу на категорије постоперативног *TNM* стадијума и резултати тестирања

<i>uAQP-1</i>	Категорије постоперативног <i>TNM</i> стадијума				<i>Kruskal Wallis-ов тест</i>
	I (1)	II (2)	III (3)	IV(4)	
N (%)	22 (100%)	3 (100%)	12 (100%)	2 (100%)	
Просек (СД)	0.11 (0.11)	0.13 (0.11)	0.09 (0.05)	0.16 (0.11)	$\chi^2_2=1.136$; p= 0.768
Медијана (опсег)	0.072 (0-0.412)	0.101 (0.037-0.248)	0.077 (0.037-0.175)	0.159 (0.08-0.239)	
Без података	1 (4.35%)	-	1 (7.69%)	-	

Из табеле бр. 80. се види да не постоји статистички значајна разлика у вредностима кориговане концентрације *uAQP-1.0* између категорија постоперативног *TNM* стадијума. Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 81.

Табела бр. 81. Резултати тестирања вредности *uAQP-1.0* (ng/mgU_{cr}) по паровима категорија постоперативног *TNM* стадијума

Парови категорија патолошких стадијума тумора	<i>Wilcox rank sum test with continuity correction</i>
<i>I vs II</i>	W= 27; p*= 0.645
<i>I vs III</i>	W= 126.5; p*= 0.857
<i>I vs IV</i>	W= 14; p*= 0.433
<i>II vs III</i>	W= 20.5; p*= 0.773
<i>II vs IV</i>	W=3; p*=1
<i>III vs IV</i>	W=5.5; p*= 0.273

*Bonferroni корекција: 0.05/6=0.0083

Тестирањем кориговане концентрације $uAQP-1.0$ (ng/mgU_{cr}) по паровима категорија постоперативног TNM стадијума, није добијена статистички значајна разлика између парова (табела бр. 81.).

4.5. Испитивање повезаности $uKIM-1$ и $uAQP-1$ иврсте оперативног лечења у групи оболелих

4.5.1. Испитивање повезаности $uKIM-1$ и врсте оперативног лечења

Од интереса за истраживање било је испитивање повезаности преоперативне вредности $uKIM-1$, означено као $uKIM-1.0$ и типа нефректомије. У табели бр. 82. наведени су дескриптивни подаци о вредности апсолутне концентрације $uKIM-1.0$ (ng/ml) и типа нефректомије.

Табела бр. 82. Дескриптивни подаци концентрације $uKIM-1.0$ (ng/ml) у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности $uKIM-1.0$	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	8 (100%)	32 (100%)
Просек (СД)	0.26 (0.17)	1.21 (1.61)
Медијана (опсег)	0.261 (0.038-0.459)	0.37 (0.091-5)
Без података	-	1 (3%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W= 75; p= 0.076

Као што се види из табеле бр. 82., преоперативна вредност апсолутне концентрације $uKIM-1$ у групи пацијената код којих је спроведена радикална нефректомија је виша у односу на групу са парцијалном нефректомијом али без статистичке значајности ($p=0.076$).

Исти облик тестирања спроведен је и за кориговану концентрацију $uKIM-1$, $uKIM-1.0$ (ng/mgU_{cr}), а резултати су приказани у табели 83.

Табела бр. 83. Дескриптивни подаци концентрације $uKIM-1.0$ (ng/mgU_{cr}) у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности $uKIM-1.0$	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	8 (100%)	32 (100%)
Просек (СД)	0.2 (0.12)	1.07 (2.02)
Медијана (опсег)	0.148 (0.076-0.401)	0.403 (0.109-9.8)
Без података	-	1 (3%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W= 40; p= 0.003

РЕЗУЛТАТИ

Као што се види из табеле бр. 83., преоперативна вредност кориговане концентрације *uKIM-1.0* у групи пацијената код којих је спроведена радикална нефректомија статистички је значајно виша ($p=0.003$) у односу на његову концентрацију у групи пацијената са парцијалном нефректомијом.

У истраживању је спроведено испитивање вредности *uKIM-1* на првој постоперативној контроли, означено као *uKIM-1.1*, као и на другој постоперативној контроли и означено као *uKIM-1.2*. Концентрације *uKIM-1* су исказане у апсолутним и коригованим вредностима.

У табели бр. 84. наведени су резултати тестирања вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* на првој постоперативној контроли, *uKIM-1.1 (ng/ml)* и типа нефректомије.

Табела бр. 84. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.1 (ng/ml)* у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности <i>uKIM-1.1</i>	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	8 (100%)	32 (100%)
Просек (СД)	0.41 (0.31)	0.26 (0.24)
Медијана (опсег)	0.239 (0.118-0.893)	0.143 (0-0.939)
Без података	-	1 (3%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W= 137.5; p= 0.1557

Као што се види из табеле бр. 84., апсолутна концентрација *uKIM-1* на првој постоперативној контроли виша је у групи пацијената код којих је спроведена парцијална нефректомија у односу на групу код којих је спроведена радикална нефректомија, али без статистичке значајности ($p=0.156$).

У табели бр. 85. наведени су дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности кориговане концентрације *uKIM-1* на првој постоперативној контроли, *uKIM-1.1 (ng/mgU_{cr})*, и типа нефректомије.

Табела бр. 85. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.1 (ng/mgU_{cr})* у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности <i>uKIM-1.1</i>	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	8 (100%)	32 (100%)
Просек (СД)	0.33 (0.2)	0.33 (0.23)
Медијана (опсег)	0.277 (0.183-0.769)	0.279 (0.072-0.814)
Без података	-	1 (3%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W= 108; p= 0.8104

РЕЗУЛТАТИ

Као што се види из табеле бр. 85., не постоји статистички значајна разлика у вредности кориговне концентрације *uKIM-1* на првој постоперативној контроли између пацијената са парцијалном и радикалном нефректомијом.

У табели бр. 86. наведени су дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* на другој постоперативној контроли, *uKIM-1.2 (ng/ml)*, и типа нефректомије.

Табела бр. 86. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.2 (ng/ml)* у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности <i>uKIM-1.2</i>	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	8 (100%)	32 (100%)
Просек (СД)	0.16 (0.13)	0.14 (0.21)
Медијана (опсег)	0.117 (0.051-0.388)	0.077 (0.039-0.98)
Без података	-	1 (3%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=56.5; p= 0.4122

Као што се види из табеле бр. 86., на другој постоперативној контроли и даље се одржавају више вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* у групи пацијената са парцијалном нефректомијом у односу на групу са радикалном нефректомијом, али без статистичке значајности ($p=0.412$).

У табели бр. 87. наведени су дескриптивни подаци и резултати тестирања вредности кориговане концентрације *uKIM-1* на другој постоперативној контроли, *uKIM-1.2 (ng/mgU_{cr})*, и типа нефректомије.

Табела бр. 87. Дескриптивни подаци концентрације *uKIM-1.2 (ng/mgU_{cr})* у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности <i>uKIM-1.2</i>	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	8 (100%)	32 (100%)
Просек (СД)	0.22 (0.14)	0.16 (0.08)
Медијана (опсег)	0.167 (0.098-0.456)	0.145 (0.05-0.37)
Без података	-	1 (3%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=58; p= 0.245

Из табеле бр. 87. се види да се и даље одржавају више вредности кориговане концентрације *uKIM-1* у групи пацијената са парцијалном нефректомијом у односу на групу са радикалном нефректомијом, али без статистичке значајности ($p=0.245$).

4.5.2. Испитивање повезаности $\mu AQP-1$ и врсте оперативног лечења

Од интереса за истраживање било је испитивање повезаности преоперативне вредности $\mu AQP-1$, означено као $\mu AQP-1.0$, и типа нефректомије. У табели бр. 88. наведени су дескриптивни подаци о вредности апсолутне концентрације $\mu AQP-1.0$ (ng/ml) и типа нефректомије.

Табела бр. 88. Дескриптивни подаци концентрације $\mu AQP-1.0$ (ng/ml) у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности $\mu AQP-1.0$	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	8 (100%)	31 (100%)
Просек (СД)	0.09 (0.01)	0.1 (0.05)
Медијана (опсег)	0.083 (0.073-0.103)	0.086 (0-0.287)
Без података	-	2 (6.06%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=104; p= 0.4968

Као што се види из табеле бр. 88., не постоји статистички значајна разлика у преоперативној вредности апсолутне концентрације $\mu AQP-1.0$ (ng/ml) и типа нефректомије. Исти облик тестирања спроведен је и са коригованом концентрацијом $\mu AQP-1.0$ (ng/mg U_{cr}), а резултати су приказани у табели бр. 89.

Табела бр. 89. Дескриптивни подаци концентрације $\mu AQP-1.0$ (ng/mg U_{cr}) у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности $\mu AQP-1.0$	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	8 (100%)	31 (100%)
Просек (СД)	0.13 (0.14)	0.1 (0.08)
Медијана (опсег)	0.080 (0.023-0.412)	0.079 (0-0.315)
Без података	-	2 (6.06%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=119; p= 0.8756

Ко што се из табеле бр. 89. види, тестирањем преоперативне кориговане концентрације $\mu AQP-1.0$ (ng/mg U_{cr}) није добијена статистички значајна разлика у вредностима између пацијената са парцијалном и радикалном нефректомијом.

У истраживању је спроведено испитивање вредности $\mu AQP-1$ на првој постоперативној контроли, означено као $\mu AQP-1.1$, као и на другој постоперативној контроли и означено као $\mu AQP-1.2$. Концентрације $\mu AQP-1$ су исказане у апсолутним и коригованим вредностима.

РЕЗУЛТАТИ

У табели бр. 90. наведени су резултати тестирања вредности апсолутне концентрације $uAQP-1$ на првој постоперативној контроли, $uAQP-1.1$ (ng/ml), и типа нефректомије.

Табела бр. 90. Дескриптивни подаци концентрације $uAQP-1.1$ (ng/ml) у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности $uAQP-1.1$	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	7 (100%)	30 (100%)
Просек (СД)	0.08 (0.04)	0.1 (0.02)
Медијана (опсег)	0.089 (0-0.109)	0.091 (0.067-0.149)
Без података	1 (12.5%)	3 (9.09%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=84; p= 0.4261

Као што се види из табеле бр. 90., не постоји статистички значајна разлика у апсолутним вредностима $uAQP-1$ на првој постоперативној контроли и типа нефректомије.

У табели бр. 91. наведени су резултати тестирања вредности кориговане концентрације $uAQP-1$ на првој постоперативној контроли, $uAQP-1.1$ (ng/mg U_{cr}) и типа нефректомије.

Табела бр. 91. Дескриптивни подаци концентрације $uAQP-1.1$ (ng/mg U_{cr}) у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности $uAQP-1.1$	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	7 (100%)	29 (100%)
Просек (СД)	0.07 (0.05)	0.17 (0.03)
Медијана (опсег)	0.074 (0-0.129)	0.106 (0.05-0.925)
Без података	1 (12.5%)	4 (12.12%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=58; p= 0.0856

Као што се види из табеле бр. 91., вредности кориговане концентрације $uAQP-1$ на првој постоперативној контроли су више у групи са радикалном нефректомијом али без статистичке значајности у односу на групу пацијената са парцијалном нефректомијом.

У табели бр. 92. наведени су резултати тестирања вредности апсолутне концентрације $uAQP-1$ на другој постоперативној контроли, $uAQP-1.2$ (ng/ml) и типа нефректомије.

Табела бр. 92. Дескриптивни подаци концентрације $uAQP-1.2$ (ng/ml) у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности $uAQP-1.2$	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	5 (100%)	18 (100%)
Просек (СД)	0.09 (0.01)	0.08 (0.04)
Медијана (опсег)	0.086 (0.078-0.093)	0.083 (0-0.211)
Без података	3 (37.5%)	15 (45.45%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=46; p= 0.9702

Као што се види из табеле бр. 92. не постоји статистички значајна разлика у апсолутним вредностима $uAQP-1$ на другој постоперативној контроли и типа нефректомије.

Исти облик тестирања спроведен је и за вредност кориговане концентрације $uAQP-1$ на другој постоперативној контроли, $uAQP-1.2$ (ng/mg U_{cr}) и типа нефректомије. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 93.

Табела бр. 93. Дескриптивни подаци концентрације $uAQP-1.2$ (ng/mg U_{cr}) у односу на тип нефректомије и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности $uAQP-1.2$	
	Парцијална нефректомија	Радикална нефректомија
N(%)	5 (100%)	18 (100%)
Просек (СД)	0.16 (0.1)	0.21 (0.22)
Медијана (опсег)	0.123 (0.061-0.31)	0.166 (0-0.790)
Без података	3 (37.5%)	15 (45.45%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=41; p= 0.7941

Из табеле бр. 93. се види да се на другој постоперативној контроли и даље одржава повишена вредност кориговане концентрације $uAQP-1$ у групи са радикалном нефректомијом у односу на групу са парцијалном али без статистичке значајности.

4.6. Испитивање повезаности туморске експресије $KIM-1$ са концентрацијом $uKIM-1$ и патохистолошким карактеристикама тумора у групи оболелих

4.6.1. Испитивање повезаности експресије $KIM-1$ у туморском ткиву са концентрацијом $uKIM-1$ пре операције

У истраживању је спроведено испитивање вредности апсолутне концентрације $uKIM-1$ (ng/ml) пре операције и нивоа туморске експресије $KIM-1$. Дескриптивни подаци и резултати тестирања су приказани у табели бр. 94.

Табела бр. 94. Дескриптивни подаци преоперативне концентрације *uKIM-1*(ng/ml) у односу на ниво туморске експресије *KIM-1* и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности <i>uKIM-1</i> (ng/ml)	
	<i>KIM-1</i> експресија (10-50%)	<i>KIM-1</i> експресија (>50%)
N(%)	16 (100%)	22 (100%)
Просек (СД)	0.36 (0.26)	1.34 (1.69)
Медијана (опсег)	0.29 (0.038-1)	0.37 (0.075-5)
Без података	2 (12.5%)	3 (13.64%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=134; p= 0.219

Као што се види из табеле бр. 94., преоперативна вредност апсолутне концентрације *uKIM-1*(ng/ml) у групи тумора са експресијом *KIM-1* већом од 50% је већа у односу на вредност *uKIM-1*(ng/ml) у групи тумора са *KIM-1* експресијом 10-50% али та разлика није статистички значајна.

Дескриптивни подаци и резултати тестирања преоперативне вредности кориговане концентрације *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) и нивоа туморске експресије *KIM-1* приказани су у табели бр. 95.

Табела бр. 95. Дескриптивни подаци преоперативне концентрације *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) у односу на ниво туморске експресије *KIM-1* и резултати тестирања

Дескриптивни подаци	Вредности <i>uKIM-1</i> (ng/mgU _{cr})	
	<i>KIM-1</i> експресија (10-50%)	<i>KIM-1</i> експресија (>50%)
N(%)	16 (100%)	22 (100%)
Просек (СД)	0.28 (0.12)	1.28 (2.37)
Медијана (опсег)	0.252 (0.113-0.454)	0.422 (0.076-9.8)
Без података	2 (12.5%)	3 (13.64%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=106.5; p= 0.041

Као што се види из табеле бр. 95., коригована вредност преоперативне концентрација *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) у групи тумора са експресијом *KIM-1* већом од 50%, статистички је значајно виша (p=0.041) у односу на вредност *uKIM-1*(ng/mgU_{cr}) у групи тумора са *KIM-1* експресијом 10-50%.

4.6.2. Испитивање повезаности туморске експресије *KIM-1* са патохистолошким карактеристикама тумора

Од интереса за истраживање било је да се испита повезаност између величине тумора и туморске *KIM-1* експресије. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 96.

Табела бр. 96. Дескриптивни подаци величине тумора (cm) и експресије KIM-1 у туморском ткиву и резултати тестирања

Дескриптивни подаци величине тумора (cm)	KIM-1 туморска експресија	
	10-50% (2+)	>50% (3+)
N(%)	16 (100%)	23 (100%)
Просек (СД)	4.58 (2.61)	5.82 (3.19)
Медијана (опсег)	3.85 (2-12)	4.5 (2-13)
Без података	1(6.25%)	1(4.35%)

Wilcoxon rank sum test with continuity correction: W=135; p= 0.165

Као што се види из табеле бр. 96., тумори са KIM-1 експресијом >50% (3+) су већих димензија у односу на туморе са KIM-1 туморском експресијом 10-50% (2+), али та разлика није статистички значајна.

У истраживању је спроведено испитивање категорија KIM-1 туморске експресије у односу на категорије величине тумора и резултати тестирања су приказани у табели бр. 97.

Табела бр. 97. Дескриптивни подаци KIM-1 туморске експресије у односу на категорије величине тумора и резултати тестирања

KIM-1 туморска експресија	Категорије величине тумора			Fisher-ов Exact тест
	≤4cm (1) N (%)	4.1-7 cm (2) N (%)	>7 cm (3) N (%)	
10-50% (2+)	8 (44.44%)	5 (45.45%)	3 (25%)	p= 0.767
>50% (3+)	10 (55.56%)	6 (54.55%)	7 (58.33%)	
Без података	-	-	2 (16.67%)	

Као што се из табеле бр. 97. види, не постоји статистички значајна разлика у KIM-1 туморској експресији између категорија величине тумора, што је потврђено додатним тестирањем између парова категорија величине тумора (табела бр. 98.).

Табела бр. 98. Резултати тестирања KIM-1 туморске експресије по паровима категорија величине тумора

Парови категорија величине тумора	Fisher-ов Exact тест за парове
≤4 cm vs 4.1-7 cm	p*= 1
≤4 cm vs >7 cm	p*= 0.689
4.1-7 cm vs > 7cm	p*= 0.659

**Bonferroni korekcija: 0.05/3=0.0167*

РЕЗУЛТАТИ

У истраживању је спроведено испитивање категорија *KIM-1* туморске експресије у односу на категорије хистолошког градуса тумора и резултати тестирања су приказани у табели бр. 99.

Табела бр. 99. Дескриптивни подаци *KIM-1* туморске експресије у односу на категорије хистолошког градуса тумора и резултати тестирања

<i>KIM-1</i> туморска експресија	Категорије хистолошког градуса тумора			<i>Fisher-ов Exact</i> тест
	G2 (1) N (%)	G3 (2) N (%)	G4 (3) N (%)	
10-50% (2+)	15 (46.88%)	1 (12.5%)	0 (0%)	p= 0.205
>50% (3+)	16 (50%)	6 (75%)	1 (100%)	
Без података	1 (3.12%)	1 (12.5%)	-	

Као што се из табеле бр. 99. види, не постоји статистички значајна разлика у *KIM-1* туморској експресији између категорија хистолошког градуса тумора. То је потврђено и додатним тестирањем између парова категорија градуса тумора (табела бр. 100.)

Табела бр. 100. Резултати тестирања *KIM-1* туморске експресије по паровима категорија хистолошког градуса тумора

Парови категорија хистолошког градуса тумора	<i>Fisher-ов Exact</i> тест за парове
<i>G2</i> vs <i>G3</i>	p*= 0.203
<i>G2</i> vs <i>G4</i>	p*= 1
<i>G3</i> vs <i>G4</i>	p*= 1

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

У табели бр. 101. наведени су резултати тестирања категорија *KIM-1* туморске експресије у односу на категорије патолошког стадијума тумора.

Табела бр. 101. Дескриптивни подаци *KIM-1* туморске експресије у односу на категорије патолошких стадијума тумора и резултати тестирања

<i>KIM-1</i> туморска експресија	Категорије патолошких стадијума тумора				<i>Fisher-ов Exact</i> тест
	1a (1) N (%)	1b (2) N (%)	2a (3) N (%)	3a (4) N (%)	
10-50% (2+)	6 (46.15%)	5 (54.55%)	1 (33.33%)	3 (21.43%)	p= 0.545
>50% (3+)	7 (53.85%)	5 (45.45%)	2 (66.67%)	9 (64.29%)	
Без података	-	-	-	2 (14.29%)	

Као што се из табеле бр. 101. види, не постоји статистички значајна разлика у *KIM-1* туморској експресији између категорија патолошког стадијума тумора. Додатним тестирањем парова категорија патолошког стадијума тумора није показана статистички значајна разлика у *KIM-1* туморској експресији између парова (табела бр. 102.).

Табела бр. 102. Резултати тестирања KIM-1 туморске експресије по паровима категорија патолошких стадијума тумора

Парови категорија патолошких стадијума тумора	Fisher-ов Exact тест за парове
<i>Ia vs Ib</i>	p* = 1
<i>Ia vs 2a</i>	p* = 1
<i>Ia vs 3a</i>	p* = 0.411
<i>Ib vs 2a</i>	p* = 1
<i>Ib vs 3a</i>	p* = 0.214
<i>2a vs 3a</i>	p* = 1

*Bonferroni корекција: 0.05/6=0.0083

Сprovedено је испитивање категорија KIM-1 туморске експресије у односу на категорије постоперативног TNM стадијума, а дескриптивни подаци и резултати тестирања су приказани у табели бр. 103.

Табела бр. 103. Дескриптивни подаци KIM-1 туморске експресије у односу на категорије постоперативног TNM стадијума и резултати тестирања

KIM-1 туморска експресија	Категорије постоперативног TNM стадијума				Fisher-ов Exact тест
	I (1) N (%)	II (2) N (%)	III (3) N (%)	IV (4) N (%)	
10-50% (2+)	12 (52.17%)	1 (33.33%)	3 (23.08%)	1 (50%)	p = 0.375
>50% (3+)	11 (47.83%)	2 (66.67%)	9 (69.23%)	1 (50%)	
Без података	-	-	1 (7.69%)	-	

Из табеле бр. 103. се види да не постоји статистички значајна разлика у KIM-1 туморској експресији између категорија постоперативног TNM стадијума тумора.

Додатним тестирањем парова категорија постоперативног TNM стадијума тумора није показана статистички значајна разлика у KIM-1 туморској експресији између парова (табела бр. 104.).

Табела бр. 104. Резултати тестирања KIM-1 туморске експресије по паровима категорија постоперативног TNM стадијума

Парови категорија патолошких стадијума тумора	Fisher-ов Exact тест за парове
<i>I vs II</i>	p* = 1
<i>I vs III</i>	p* = 0.163
<i>I vs IV</i>	p* = 1
<i>II vs III</i>	p* = 1
<i>II vs IV</i>	p* = 1
<i>III vs IV</i>	p* = 1

*Bonferroni корекција: 0.05/6=0.0083

Од интереса за истраживање било је испитивање категорија KIM-1 туморске експресије у односу на категорије туморске лимфно-васкуларне инвазије. Дескриптивни подаци и резултати тестирања приказани су у табели бр. 105.

Табела бр. 105. Дескриптивни подаци KIM-1 туморске експресије у односу на категорије туморске лимфно-васкуларне инвазије

KIM-1 туморска експресија	Категорије туморске лимфно-васкуларне инвазије			Fisher-ов Exact тест
	L0V0 (1) N (%)	L0V1 (L1V0) (2) N (%)	L1V1 (3) N (%)	
10-50% (2+)	5 (71.43%)	7 (53.85%)	4 (19.05%)	p= 0.041
>50% (3+)	2 (28.57%)	6 (46.15%)	15 (71.43%)	
Без података	-	-	2 (4.88%)	

Као што се из табеле бр. 105. види, постоји статистички значајна разлика у KIM-1 туморској експресији између категорија туморске лимфно-васкуларне инвазије (p=0.041). Додатним тестирањем добијени су резултати приказани у табели бр. 106.

Табела бр. 106. Резултати тестирања KIM-1 туморске експресије по паровима категорија лимфно-васкуларне инвазије

Парови категорија хистолошког градуса тумора	Fisher-ов Exact тест за парове
L0V0 vs L0V1 (L1V0)	p*= 0.642
L0V0 vs L1V1	p*= 0.028
L0V1 (L1V0) vs L1V1	p*= 0.072

*Bonferroni korekcija: $0.05/3=0.0167$

Као што се из табеле бр. 106. види, тестирањем парова категорија лимфно-васкуларне инвазије, није показана статистички значајна разлика у KIM-1 туморској експресији између парова, мада се она приближава статистичкој значајности између између групе без и групе са лимфно-васкуларном инвазијом.

4.7. Испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних вредности uKIM-1 и uAQP-1 за карцином светлих ћелија бубрега

4.7.1. Испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних вредности uKIM-1 за карцином светлих ћелија бубрега

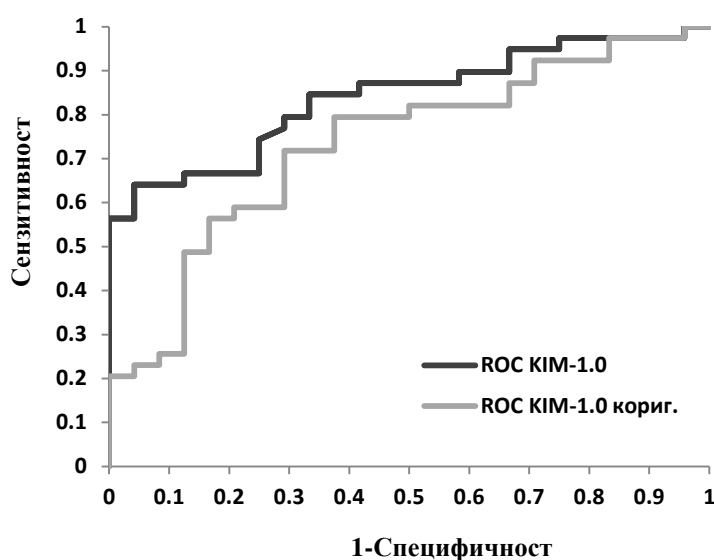
Од интереса за ово истраживање било је испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних вредности уринарне концентрације KIM-1 за карцином светлих ћелија бубрега. Резултати статистичке анализе су приказани у табели бр. 107. и на графикону бр. 9.

Табела бр. 107. Резултати испитивања дијагностичког потенцијала уринарне концентрације KIM-1.0 и KIM-1.0.кориг. за карцином светлих ћелија бубрега

Параметар	AUC ROC* са 95%CI	Likelihood ratio тест [#]
KIM-1.0	83.92% (74.33%-93.51%)	p = 2.192*10 ⁻⁷
KIM-1.0кориг.	73.29% (60.52%-86.06%)	p = 0.000876

*Area Under the Curve ROC (по методу DeLong-a)

[#]Испитивање значајности дијагностичког потенцијала параметра на исход од интереса (присуство карцинома светлих ћелија бубрега) представља испитивање значајности одговарајуће логистичке регресије (Likelihood ratio тест).



Графиконбр. 9. ROC криве KIM1.0 и KIM1.0.кориг. за присуство карцинома светлих ћелија бубрега

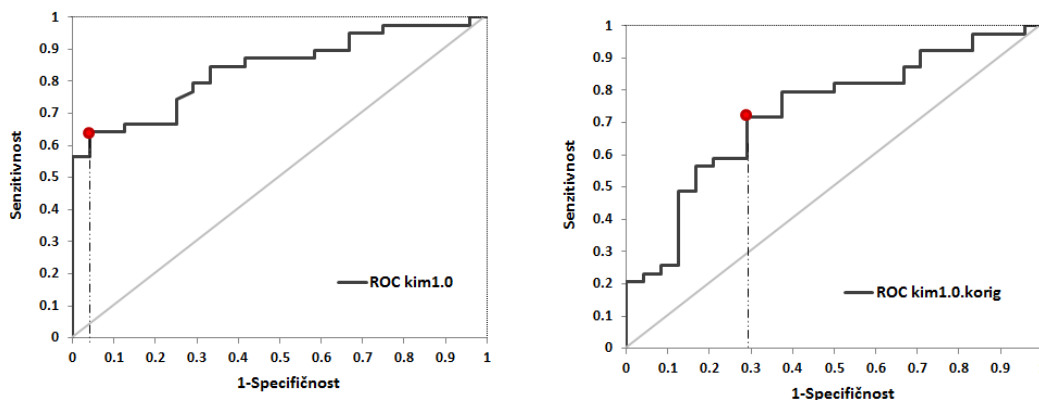
Као што се из табеле бр. 107. и графикана бр. 9. види, параметри KIM1.0 и KIM1.0 кориговано, имају статистички значајан дијагностички потенцијал за карцином светлих ћелија бубрега.

За иницијалне вредности уринарних концентрација KIM-1 и KIM-1 кориговано, испитиване су дискриминационе вредности за присуство карцинома светлих ћелија бубрега. У табели бр. 108. и на графикону бр. 10., приказани су добијени резултати.

Табела бр. 108. Најбоље граничне вредности испитиваних параметара за присуство карцинома светлих ћелија бубрега и припадајућа сензитивност и специфичност, са одговарајућим 95%CI

Параметар	Најбоља гранична вредност*	Сензитивност (95%CI) (%)	Специфичност (95%CI) (%)
<i>KIM-1.0</i>	0.255	64.1 (48.72-79.49)	95.83 (87.5-100)
<i>KIM-1.0</i> кориг.	0.226	71.79 (56.41-87.18)	70.83 (50.0-87.5)

*Вредност за коју је постигнута максимална сензитивност и специфичност



Графикон бр.10. Најбоље граничне вредности испитиваних параметара за присуство карцинома светлих ћелија бубрега (лево: *KIM-1.0*; десно: *KIM-1.0* кориговано)

Као што се из табеле бр. 108. и графикона бр. 10. види, иницијална некоригована вредност *KIM-1* за коју је постигнута максимална сензитивност (64,1%) и специфичност (95,83%) износи 0,255 *ng/ml*. Иницијална коригована вредност *KIM-1* за коју је постигнута максимална сензитивност (71,79%) и специфичност (70,83%) износи 0,226 *ng/mgUcr*.

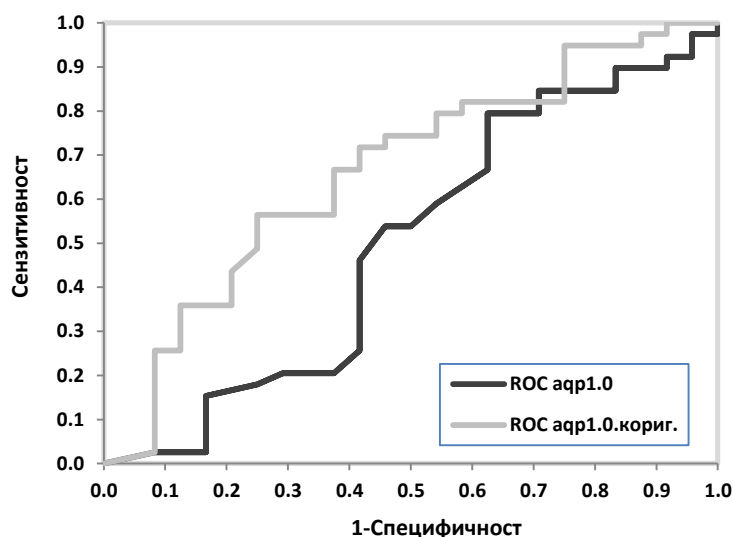
4.7.2. Испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних вредности уринарне концентрације *AQP-1* за карцином светлих ћелија бубрега

Од интереса за ово истраживање било је испитивање дијагностичког потенцијала иницијалних вредности уринарне концентрације *AQP-1* за карцином светлих ћелија бубрега. Резултати статистичке анализе су приказани у табели бр. 109. и на графикону бр. 11.

Табела бр. 109. Резултати испитивања дијагностичког потенцијала уринарне концентрације *AQP-1.0* и *AQP-1.0* кориг. за карцином светлих ћелија бубрега

Параметар	<i>AUC ROC</i> * са 95%CI	<i>Likelihood ratio test</i> [#]
<i>AQP-1.0</i>	49.68% (33.82%-65.54%)	p = 0.6797
<i>AQP-1.0</i> кориг.	66.35% (52.06%-80.64%)	p = 0.02741

*Area Under the Curve ROC (по методу DeLong-a)



Графикон бр. 11. ROC криве AQP1.0 и AQP1.0.кориг. за присуство карцинома светлих ћелија бубрега

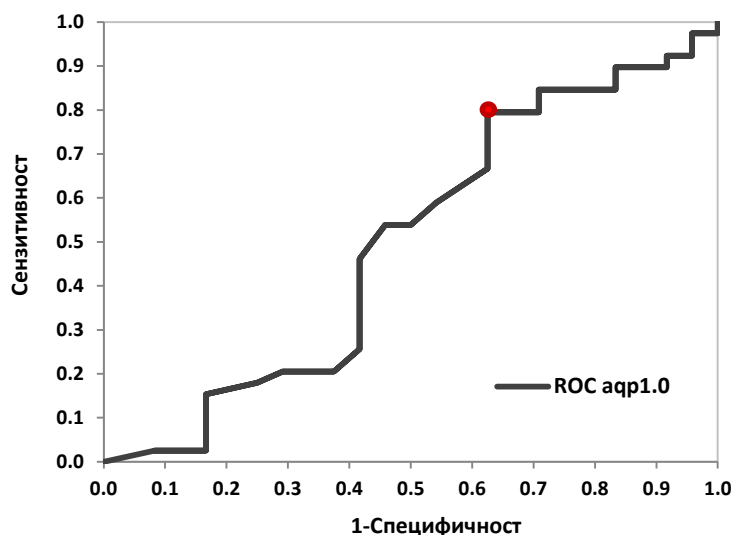
Као што се из табеле бр. 109. и графикона бр. 11 види, параметар *AQP-1.0* коригован има статистички значајан дијагностички потенцијал за карцином светлих ћелија бубрега. Испитивањем некориговане вредности *AQP-1.0* није добијен статистички значајан дијагностички потенцијал за карцином светлих ћелија бубрега.

За иницијалне вредности уринарних концентрација *AQP-1.0* и *AQP-1.0* кориговано, испитиване су дискриминационе вредности за присуство карцинома светлих ћелија бубрега. У табели бр. 110. и на графиконима бр. 12. и 13., приказани су добијени резултати.

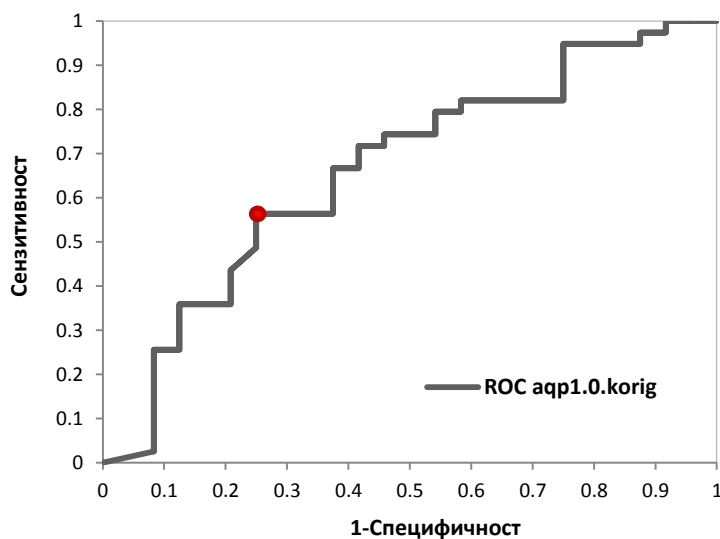
Табела бр. 110. Најбоље граничне вредности испитиваних параметара за присуство карцинома светлих ћелија бубрега и припадајућа сензитивност и специфичност, са одговарајућим 95%CI

Параметар	Најбоља гранична вредност*	Сензитивност (95%CI) (%)	Специфичност (95%CI) (%)
<i>AQP1.0</i>	0.094	79.49 (66.67-92.31)	31.75 (20.83-58.33)
<i>AQP1.0.кориг.</i>	0.081	56.41 (41.03-71.79)	75 (58.33-91.67)

*Вредност за коју је постигнута максимална сензитивност и специфичност



Графикон бр. 12. Најбоља гранична вредност апсолутне концентрације $AQP-1.0$ за присуство карцинома светлих ћелија бубрега



Графикон бр.13. Најбоља гранична вредност кориговане концентрације $AQP-1.0$ за присуство карцинома светлих ћелија бубрега

Као што се из табеле бр. 110. и графикона бр. 12. и 13. види, иницијална некоригована вредност $AQP-1$ за коју је постигнута максимална сензитивност (79,49%) и специфичност (31,75%) износи 0,094 ng/ml . Иницијална коригована вредност $AQP-1$ за коју је постигнута максимална сензитивност (56,41%) и специфичност (75%) износи 0,081 $ng/mgUcr$.

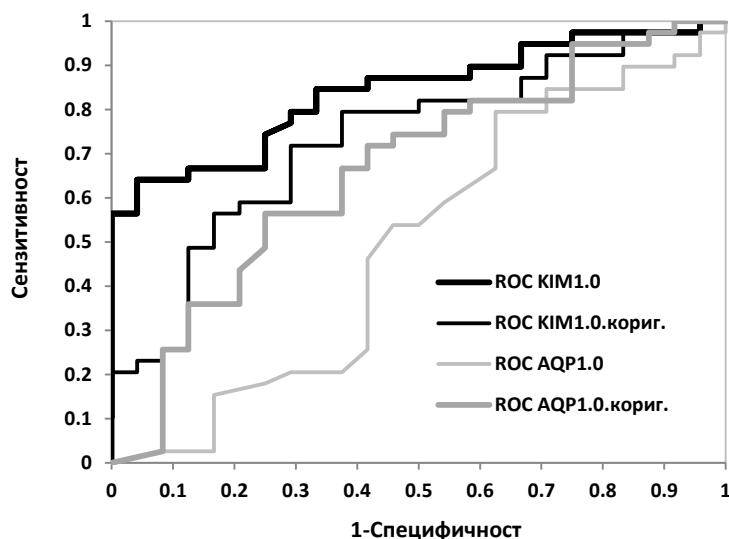
4.7.3. Компарација дијагностичких потенцијала иницијалних вредности *uKIM-1* и *uAQP-1* за карцином светлих ћелија бубрега

Од интереса за ово истраживање је било поређење дијагностичких потенцијала вредности уринарних концентрација *KIM-1* и *AQP-1* за присуство карцинома светлих ћелија бубрега. Резултати статистичке анализе су приказани у табели бр. 111. и на графикону бр. 14.

Табела бр. 111. Резултати поређења дијагностичког потенцијала уринарне концентрације *KIM-1.0*, *KIM-1.0.кориг.*, *AQP-1.0* и *AQP-1.0.кориг.* за карцином светлих ћелија бубрега

Парови параметара истог типа	<i>DeLong</i> тест*
<i>KIM-1.0</i> vs <i>KIM-1.0.кориг.</i>	$z = 1.613152$; $p = 0.1067$
<i>AQP-1.0</i> vs <i>AQP-1.0.кориг.</i>	$z = 1.991674$; $p = 0.0464$
Парови параметара различитог типа	<i>Bootstrap</i> тест*
<i>KIM-1.0</i> vs <i>AQP-1.0</i>	$D = 3.830071$; $p = 0.0001$
<i>KIM-1.0</i> vs <i>AQP-1.0.кориг.</i>	$D = 2.56633$; $p = 0.0103$
<i>KIM-1.0.кориг.</i> vs <i>AQP-1.0</i>	$D = 2.410762$; $p = 0.0160$
<i>KIM-1.0.кориг.</i> vs <i>AQP-1.0.кориг.</i>	$D = 0.6105273$; $p = 0.5415$

*За зависне узорке (тј. ROC криве за зависне узорке)



Графикон бр. 14. ROC криве *KIM-1.0*, *KIM-1.0.кориг.*, *AQP-1.0* и *AQP-1.0.кориг.* за карцином светлих ћелија бубрега

Као што се из табеле бр. 111. и графикона бр. 14. види, поређењем парова параметара истог типа није добијена статистички значајна разлика у дијагностичком потенцијалу између вредности некориговане и кориговане концентрације *KIM-1.0*. Поређењем

некориговане и кориговане концентрације *AQP-1.0* добијена је статистички значајна разлика у дијагностичком потенцијалу. Поређењем парова параметара различитог типа није добијена статистички значајна разлика у дијагностичком потенцијалу између коригованих вредности *KIM-1.0* и *AQP-1.0*. Поређењем осталих парова параметара различитог типа (*KIM-1.0* у поређењу са *AQP-1.0*, *KIM-1.0* у поређењу са *AQP-1.0* кориговано, *KIM-1.0* коригованоу поређењу са *AQP-1.0*) добијена је статистички значајна разлика у дијагностичком потенцијалу.

5. ДИСКУСИЈА

Инциденца КБ показује константан пораст последњих деценија, што је делом условљено повећаном применом радиолошких дијагностичких процедура и случајним открићем солидних туморских промена на бубрегу¹⁸⁹. Упркос примени савремених дијагностичких процедура и утврђивања прогностичких фактора, 10% до 30% локализованих тумора ће метастазирати унутар прве 3 године, смањујући 5-годишње преживљавање са 60% на мање од 10%¹¹. Рана дијагноза у фази орган-ограничене болести удружена је са добром прогнозом, али се овај тип карцинома карактерише одсуством раних симптома и знакова болести, као и лабораторијских абнормалности⁷⁷. Ограничене могућности за дијагнозу тумора бубрега указују на неопходност развоја сензитивних биомаркера за скрининг и праћење туморских промена у бубрегу, а који би могли да укажу на природу промене и начин њеног лечења. Још увек не постоји идеалан биомаркер за дијагнозу карцинома бубрега, нити начин за популациони скрининг ове болести. С обзиром да сКБ представља најчешћу метастатску и агресивну форму КБ, неопходни су нови и поуздани дијагностички тестови за откривање болести у преметастатском периоду⁹⁶. Поуздан уринарни тест за сКБ могао би да има значај у скринингу пацијената са високим ризиком за обољевање од ове врсте тумора и као додатни маркер за одговор на терапију и пост-терапијско праћење¹¹⁹. До сада спроведена испитивања показала су повећану експресију одређених протеина у туморском ткиву хируршки одстрањених сКБ. На бази потенцијала за уринарну екскрецију ових усходно регулисаних протеина, испитивано је неколико потенцијалних биомаркера од значаја за дијагнозу, а по својој сензитивности и специфичности издвојили су се протеин 1 оштећења бубрега (*KIM-1*) и аквапорин 1 (*AQP-1*).

5.1. Клиничке карактеристике, фактори ризика и симптоми паранеопластичног синдрома испитиване групе оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега

Карцином светлих ћелија бубрега или светлоћелијски карцином бубрега (сКБ) се најчешће јавља код особа у периоду између пете и седме деценије живота, са просечном животном доби од 66 година у време дијагнозе¹⁹⁰. Просечна животна доб оболелих у нашој групи испитаника била је мања и износила је у време дијагнозе 54,24 године, при чему је најмлађи пацијент имао 35 година, а најстарији 77 година. Већину пацијената, 29(70,73%) чиниле су особе старије од 50 година, а 12 (29,27%) оболелих су били млађи од 50 година. Инциденца обољевања од сКБ је два до три пута виша код особа мушког пола и нешто виша код особа црне расе¹¹. До сада спроведене студије показале су сличну дистрибуцију подтипова КБ према полу, са објављеним односом обољевања између мушког и женског пола 1,5:1 код оболелих од сКБ¹⁹¹. И у нашој групи оболелих добијена је сличан однос између полова. Већину оболелих чиниле су особе мушког пола, њих 26 (63,41%), док је

особа женског пола било 15 (36,59%), са односом 1,74:1 у корист мушког пола. Инциденца КБ, кога у 80% до 90% случајева чини сКБ, је у порасту широм света, са забележеном највишом стопом обољевања у Северној Америци и Европи¹⁹². Ово повећање се делом може објаснити повећаном инциденцом откривања тумора применом радиолошких дијагностичких процедура (ултразвук, скенер, магнетна резонанца), а делом повећаном преваленцом фактора ризика¹⁹³. Установљени фактори ризика за развој сКБ су: гојазност, артеријска хипертензија и пушење, при чему око 50% оболелих има најмање један фактор ризика^{194,195}. У студији *Benichou* и сар., артеријска хипертензија као фактор ризика била је присутна код 21% оболелих, исти проценат могао се приписати прекомерној телесној тежини као фактору ризика, док је код 18% оболелих фактор ризика било пушење¹⁹⁶. Резултати досадашњих испитивања су показали да гојазност представља значајан независни фактор ризика за развој сКБ. Студија која је анализирала резултате 22 независне клиничке студије спроведене у периоду од 1966. до 1998. показала је да постоји јача повезаност између повећања *BMI* и развоја сКБ код мушког пола у односу на женски, као и да релативни ризик за оба пола износи 1,07 за сваку јединицу повећања *BMI*¹⁹⁷. *Leiba* и сар. су у својој студији праћења показали да је прекомерна телесна тежина у касној адолесценцији била значајан фактор ризика за развој КБ¹⁹⁸. Једна од највећих епидемиолошких студија спроведена на 900.000 одраслих испитаника у САД у периоду праћења од 16 година, показала је повећан ризик за развој КБ и код мушакараца (до 1,7 пута) и код жена (до 4,75 пута) са прекомерном телесном тежином¹⁹⁹. Велика проспективна шведска студија у трајању од 19 година спроведена је на 365.552 особе мушког пола, показала је да су прекомерна телесна тежина или гојазност били удружени са статистички значајно већим обољевањем од КБ. Релативни ризик обољевања износио је 1,28 за особе са прекомерном телесном тежином и 1,82 за гојазне²⁰⁰. Сматра се да неколико механизма потенцијално може утицати на развој карцином бубрега код гојазних, а то су: ткивна хипоксија, инсулинска резистенција и последична хиперинсулинемија, поремећен ендокрини миље и продукција адипокина, гојазношћу-индукован инфламаторни одговор, липидна пероксидација и оксидативни стрес²⁰¹. Утврђено је да је висок *BMI* је посебно удружен са развојем сКБ. Студија *Lowrance* и сар. је показала да је за сваки 1 kg/m^2 повећања *BMI*, стопа обољевања од сКБ се повећавала за 4%, те су гојазни пацијенти имали 48% већу стопу обољевања од сКБ у поређењу са онима који су имали *BMI* мањи од 30 kg/m^2 ²⁰². *Donat* и сар. су такође показали да је $BMI \geq 30$ kg/m^2 био повезан са повећаним дијагностиковањем сКБ код пацијената лечених оперативно због тумора бубрега, при чему је у испитиваној групи, 75% пацијената имало прекомерну телесну тежину или су били гојазни²⁰³. У нашој групи оболелих, 12 (29,27%) пацијената су имали прекомерну телесну тежину, а 6 (14,63%) пацијената су били гојазни, док је већи број оболелих, 23 (56,1%) имао нормалну телесну тежину. Међу пацијентима који су имали прекомерну телесну тежину или гојазност, укупно 18 (43,9%), било је значајно више особа мушког пола, њих 16 (88,9%) док су само 2 (11,1%) биле особе женског пола. Можемо закључити и да је у нашој групи оболелих значајно мањи проценат

испитаника (43,9%) имао прекомерну телесну тежину или био гојазан у поређењу са студијом *Donat* и сар²⁰³. Закључак да хипертензија повећава ризик од појаве КБ потврђен је у већем броју клиничких студија. Студија спроведена у Шведској на популацији од 369.992 особа мушког пола, показала је директну повезаност између повишеног крвног притиска и повишеног ризика за развој КБ²⁰⁴. *Colt* и сар. су показали да хипертензија двоструко повећава ризик за развој овог карцинома²⁰⁵. Тачан механизам повезаности хипертензије и КБ је недовољно јасан, али се претпоставља да настаје као последица хроничне бубрежне хипоксије и липидне пероксидације са формирањем слободних кисеоничних радикала¹⁸. Новији подаци указују да дуготрајна примена диуретика у лечењу артеријске хипертензије такође повећава ризик за развој овог карцинома, посебно код особа женског пола²⁰⁶. У нашој групи испитаника, код већине оболелих, укупно 23 (56,1%) била је присутна артеријска хипертензија. Пушење цигарета као независан фактор ризика за појаву КБ, повећава ризик за око 50% код мушкараца и 20% код жена пушача у односу на особе које никада нису били пушачи. Механизам којим пушење цигарета повећава ризик од ове врсте карцинома је хронична ткивна хипоксија удружена са експозицијом угљен моноксиду и за пушење везана стања као што је обструктивна болест плућа²⁰⁷. Утврђено је да оболели од КБ који су пушачи имају хистолошки малигније туморе, лошије преживљавање и повећан ризик од мутације *p53*, која носи повећан ризик од рекуренције локализованих тумора и метастатског облика болести¹⁹⁵. У нашој групи оболелих, пушача је била више, укупно 25 (60,98%) у односу на оболеле који никада нису били пушачи, којих је било 16 (39,02%). Пацијенти са КБ могу се клинички презентовати различитим, често неспецифичним симптомима, при чему већина остаје асимптоматска до стадијума узрадровале болести. Само 5-10% пацијената има класичну Вирховљеу тријаду клиничких симптома, коју чине: лумбални бол, макроскопска хематурија и палпабилна туморска маса⁷⁶. Насупрот томе, познато је да је КБ један од малигнитета који даје најизраженији паранеопластични синдром (ПНС) који се дефинише као постојање системских симптома код оболелих пацијената који потичу од самог тумора, а нису последица метастатских промена, нити примењене терапије и чија учесталост износи 10% до 40%⁸⁰. Већина симптома је последица протеина које лучи сам тумор или секундарно имунски систем, а сматра се да у основи његовог настанка стоји повећано лучење цитокина, као што је *IL-6*⁸¹. У нашој групи оболелих испитивано је постојање следећих симптома ПНС: губитак у телесној маси, лумбални бол, макроскопска хематурија и повишена телесна температура. Бар један од испитиваних симптома био је присутан код 10 пацијената, што чини 24,39% оболела, док 31 пацијент или 75,61% није имао ниједан симптом паранеопластичког синдрома. Наши резултати се поклапају са резултатима студије *Schips* и сар. у којој је приближно исти проценат оболелих, 20,8%, имао симптоматску болест²⁰⁸. Насупрот томе, у студији *Ding* и сар., од 1.512 пацијената код 1.028 (67,98%) био је присутан бар један симптом ПНС, што је значајно више²⁰⁹. Губитак у телесној маси имала су само 2 пацијента, што чини 4,88% од укупног броја оболелих. Оба пацијента су имала туморе димензија преко 10 *cm*, високог хистолошког градуса по

Fuhrman-у (*G3* и *G4*), код једног пацијента је била присутна саркоматоидна и рабдоидна трансформација и оба пацијента су имала трећи стадијум болести по *TNM* класификацији. Наши резултати се поклапају са студијом *Takure* и сар. у којој је од 69 испитиваних пацијената, 4% имало губитак у телесној маси²¹⁰. У студији *Yap* и сар. губитак у телесној маси имао је значајно већи проценат оболелих, 39,7%²¹¹. Сличне резултате објавили су *Stenman* и сар., у чијој студији је 33% пацијената имало овај симптом болести. У великој ретроспективној студији на 1046 пацијената, губитак у телесној маси је био присутан код 22,9% оболелих. Лумбални бол је био присутан код 7 пацијената тј. 17,01% оболелих²¹². У студији *Takure* и сар. овај симптом је био присутан код 29% оболелих²¹⁰. Повишена телесна температура присутна је код око 20% пацијената и обично је интермитентна. Интерлеукин 6 (*IL-6*) је проучаван као могући пироген код оболелих од КБ, па је тако у студији *Tsukamoto* и сар., од укупно 71 болесника са дијагнозом КБ, код 18 је доказана повишена концентрација *IL-6*, а 78% оних са повишеним нивоом *IL-6* је имало повишену температуру⁹⁵. У студији малезијских аутора повишена телесна температура била је присутна код 13,2% пацијената²¹¹, док је у студији *Ding* и сар. овај симптом ПНС био присутан код 23,9%, односно 21,4% оболелих^{213,209}. У нашој групи оболелих ниједан пацијент није имао овај симптом болести. Макроскопска хематурија се јавља у случајевима туморске инвазије сабирног система бубрега и у нашој групи оболелих је била присутна код 7 пацијената, што чини 17,01% оболелих. Од пацијената са овим симптомом, њих 6 је имало туморе веће од 7 *cm*, а само 1 пацијент је имао тумор мањи од 4 *cm* који је вршио инвазију сабирног система бубрега. Овај симптом се јавља код око 35% оболелих што је потврђено и у студији *Yap* и сар²¹¹. У студији *Takure* и сар. овај симптом је био присутан код 18,8% оболелих²¹⁰. У нашој студији овај симптом се јавио у значајно мањем проценту. Може се закључити да је мања инциденца испитиваних симптома ПНС највероватније последица релативно малог броја испитаника у нашој студији.

Хиперкалцемија је најчешћа паранеопластична манифестација КБ, која се јавља код 13-20% оболелих²¹⁴. Присуство хиперкалцемије корелира са *VEGF* експресијом, а код метастатске болести са лошом прогнозом^{209, 215}. У студији *Ding* и сар. хиперкалцемија је била присутна код 6,7% оболелих од сКБ²¹³. У студији других аутора хиперкалцемија је била присутна код 11% оболелих²¹¹. У нашој групи оболелих ниједан пацијент није имао хиперкалцемију. Анаемија као знак ПНС је присутна код око 20% пацијената са КБ и по правилу је нормоцитна и нормохромна. Лош нутритивни статус и присуство хроничне болести су два главна разлога за настанак анемије, мада се сматра да она може настати секундарно као последица депресије коштане сржи или као последица туморске продукције гвожђе-везујућих протеина, као што су феритин и лактоферин²¹⁶. Не постоји повезаност између преоперативне анемије и стадијума болести. У нашој студији анемија је била присутна код 13 или 31,7% оболелих, што је скоро индентично резултатима студија других аутора, код којих је овај знак ПНС био присутан код 31,2%, односно 31,8% оболелих^{213, 209}.

5.2. Врста оперативног лечења и патохистолошке карактеристике тумора у групи оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега

Деценијама је радикална нефректомија (РН) била златни стандард у оперативном лечењу тумора бубрега. Осамдесетих година прошлог века овај приступ је измењен применом парцијалне нефректомије (ПН) код пацијената са солитарним бубрегом, а од 2007. године она постаје стандард у лечењу туморских промена мањих од 4 *cm* код пацијената са здравим контралатералним бубрегом (елективна индикација)⁴⁹. Разлог оваквог приступа је потреба за што бољим очувањем бубрежне функције, тј. спречавањем развоја хроничне бубрежне инсуфицијенције. Доказано је да настанак акутне бубрежне инсуфицијенције након РН представља снажан фактор ризика за развој хроничне бубрежне инсуфицијенције²¹⁷. Снижена бубрежна функција исказана преко клиренса креатинина који је мањи од 60 *ml/min* описана је код 45-70% пацијената након РН, док је потреба за замену бубрежне функције неким од облика дијализе код ових болесника износила 2-6,2%²¹⁸. Резултати досадашњих испитивања указују да развој хроничне бубрежне инсуфицијенције повећава кардиоваскуларни морбидитет и смањује очекивани животни век, чиме се пред хирурге поставља захтев за што већом презервацијом бубрежног паренхима. *Matsushita* и сар. су метаанализом 21 студије која је обухватила преко милион испитаника, показали да снижена бубрежна функција представља независан предиктор укупног и кардиоваскуларног морталитета²¹⁹. Једина до сада мултицентрична рандомизована студија спроведена на 547 пацијената лечених применом ПН (268 пацијената) и РН (273 пацијента), показала је да ПН смањује инциденцу умерене бубрежне инсуфицијенције, док је инциденца узнапредовалих стадијума бубрежне инсуфицијенције била веома слична или скоро индентична. Међутим, повољан ефекат ПН на бубрежну функцију није резултовао у побољшању преживљавања у посматраној групи пацијената у периоду праћења који је износио 9,3 године²²⁰. Сматра се да актуелно у САД има више од 300.000 пацијената који се прате након лечења карцинома бубрега. С обзиром на старију животну доб и често присутне кооморбидитете у овој групи пацијената као што су дијабетес и артеријска хипертензија, посебна пажња је усмерена на очување бубрежне функције као и лечење већ развијене хроничне бубрежне инсуфицијенције, у којој посебну улогу има нефролог²²¹.

Величина тумора се више не сматра ограничавајућим фактором за ПН, те се овај вид хируршког лечења предлаже кад год је то могуће и изводљиво¹⁶⁴. *Weight* и сар. су у студији спроведеној на 510 пацијената лечених ПН (212 пацијената) и РН (298 пацијената) због туморске промене димензија 4,1-7 *cm*, показали да се применом ПН постиже иста контрола болести, уз значајно боље укупно преживљавање²²². *Milonas* и сар. су на основу резултата студије спроведене на 354 пацијента лечена оперативно због туморске промене димензија 4-7 *cm*, дошли до закључка да ПН представља методу избора за лечење ових тумора²²³. *Roos* и сар. су у својој студији показали да оперативно лечење тумора димензија већих од 4 *cm* применом елективне ПН представља методу избора кад год је то технички изводљиво због сигнификантно нижег ризика за развој хроничне бубрежне

инсуфицијенције²²⁴. *Becker* и сар. су у ретроспективној студији спроведеној на 91 пацијенту са туморском променом димензија већих од 7 cm који су лечени применом ПН, показали да постоји прихватљива стопа компликација и компарабилно онколошко преживљавање у поређењу са пацијентима леченим применом РН¹⁶⁴. *Li* и сар. су мета-анализом 10 студија на укупно 10.174 пацијента са карциномом бубрега показали да је примена ПН резултовала у сигнификантно нижој стопи смртности у поређењу са пацијентима леченим РН, при чему није било сигнификантно значајне разлике у стопи рекуренције тумора и постоперативним компликацијама. Закључак студије је да ПН представља методу избора за лечење локализованог карцинома бубрега у T1 стадијуму (<7cm)²²⁵.

Мада резултати ових студија сугеришу примену ПН за локализоване туморске промене кад год је то могуће, независно од димензија тумора, она се и даље недовољно примењује. Та чињеница указује да одлука хирурга да примени ПН више зависи од локализације тумора, техничке могућности и искуства хирурга, а ређе од димензије тумора¹⁶⁴. У нашој студији оперативно је лечен 41 пацијент, при чему је код 33 (80,49%) пацијената примењена отворена транслумбална РН, а код 8 (19,51%) пацијената примењена је отворена транслумбална ПН. Код 29 (70,7%) пацијената тумори су били димензија мањих од 7cm, а код 12 (29,3%) пацијената тумори су били димензија већих од 7cm. Наши резултати се поклапају са резултатима студије *Dall'Oglio* и сар. који су имали сличну дистрибуцију тумора према димензијама (73,5% пацијената имало је туморе мање од 7cm, а 26,5% пацијената је имало туморе веће од 7cm), при чему је применом РН лечено 79,3% пацијената, а применом ПН 20,7%²²⁶. У нашој групи оболелих значајно већи број болесника лечен је радикалном нефректомијом. При томе, код пацијената са туморима мањим од 4 cm, 7 (38,9%) пацијената лечено је парцијалном нефректомијом, док је код осталих 11 (61,1%) примењена радикална нефректомија. Сви пацијенти који су лечени ПН имали су T1a патолошки стадијум болести, док је у групи пацијената који су лечени РН, само 3 пацијента имало T3a патолошки стадијум болести, а осталих 8 пацијената T1a патолошки стадијум. Разлог примене радикалне нефректомије код релативно великог броја пацијената са T1a стадијумом болести у нашој групи оболелих била је интраоперативна процена уролога да због положаја туморске промене није могуће учинити парцијалну нефректомију. За разлику од наших резултата, у ретроспективној студији *Thompson* и сар. спроведеној на 1533 пацијента лечена у периоду 2000-2007. године, 90% пацијената са T1a туморима лечено је парцијалном нефректомијом²²⁷. У групи пацијената са туморима димензија 4,1-7 cm, 9 пацијената је имало T1b патолошки стадијум болести, а 2 пацијента T3a патолошки стадијум. Од укупног броја, 1(9%) пацијент је лечен применом ПН, док је осталих 10 (91%) лечено применом РН. Парцијална нефректомија примењена је само код пацијента са рекурентним мултифокалним тумором на солитарном бубрегу. Наши резултати су слични резултатима студије *Milonas* и сар., у којој је од 354 пацијента са туморском променом димензија 4-7 cm, 90,3% лечено применом РН, а 9,7% применом ПН²²³. У нашој групи оболелих код свих 12 (100%)

пацијената са туморима већим од 7 cm примењена је радикална нефректомија. Постоперативна просечна димензија тумора одстрањених радикалном нефректомијом износила је $5,44 \pm 2,99$ (2-13) cm.

Fuhrman-ов систем одређивања стадијума карцинома бубрега на основу величине и изгледа једра туморских ћелија широко је прихваћен у патолошкој пракси и представља независни предиктор преживљавања ових пацијената¹⁸². У нашој студији је патохистолошки градус тумора у групи оболелих одређен применом класичног *Fuhrman*-овог система и изражен градусима: G1, G2, G3 и G4. Највећи проценат пацијената у нашој студији имао је G2 (78,05%) и G3 (19,51%) градус тумора, док је само један (2,44%) пацијент имао G4 градус. Ниједан од оболелих није имао G1 градус тумора. И у студијама других аутора са највећом учесталошћу јављају се тумори G2 и G3 градуса. *Kim* сар. су анализирали 657 болесника са сКБ, при чему је највећи проценат имао G2 (46,4%) и G3 (37,6%) градус тумора²²⁸. У студији *Zhang* сар. највећи проценат пацијената имао је G3 градус тумора (53,7%), док је са G1 или G2 градусом било 27,6% пацијената. У овој студији, пацијената са G4 стадијумом тумора било је 18,7%²²⁹. Значајно мањи проценат (2,44%) пацијената са G4 градусом у нашој студији највероватније је последица релативно малог броја испитаника и чињенице да је највећи број оболелих, њих 18 (43,9%), имао туморе промера мањег од 4 cm.

До сада спроведене студије показале су да постоји директна корелација између величине тумора и његовог малигног потенцијала. Студија *Zhang* и сар. спроведена на 1867 пацијената лечених хируршки због тумора бубрега, показала је да постоји директна корелација између величине тумора и нуклеарног градуса, стадијума и инвазивности тумора. Резултати ове студије су показали да дијаметар тумора од 4 cm представља граничну димензију тумора након чега долази до значајне промене у агресивности тумора, што се огледа у разлици у нуклеарном градусу. Такође, резултати овог испитивања су показали да са порастом димензије тумора расте вероватноћа постојања карцинома светлих ћелија бубрега²²⁹. *Thompson* и сар. спровели су ретроспективну студију на 2.675 пацијената са тумором бубрега, од чега је њих 2.365 (88%) имало КБ, док су остало били бенигни тумори. Анализирани су тумори дијаметра мањег од 1 cm, 1-7 cm и већи од 7 cm. Од укупног броја анализираних пацијената, 1.523 имало је сКБ. Показано је да само 16% сКБ мањих од 3 cm су имали висок нуклеарни градус (G3 и G4), у поређењу са 59% тумора који су били промера 7 cm и већи. И ова студија је показала да ризик од малигнитета и ризик од високог нуклеарног градуса расте са величином тумора²³⁰. Исте резултате добио је *Frank* и сар. ретроспективном нализом 2.770 пацијената. Показано је повећање од 32% тумора високог нуклеарног градуса за сваки 1 cm повећања величине тумора²³¹. *Suzuki* и сар. су у студији анализирали 338 пацијената који су имали T1a стадијум карцинома бубрега. Од укупног броја, највећи проценат чинили су пацијенти са G2 градусом тумора (71,6%), док јед други по учесталости био G1 (20,1%), потом G3 (6,2%) и G4 (2,1%) градус. Значајно нижи проценат тумора са G3 градусом у овој студији може се објаснити T1a стадијумом болести²³². И у нашој студији постојала је директна

корелација између величине тумора и нуклеарног градуса. Тако је у групи тумора дијаметра до 4 cm проценат тумора високог нуклеарног градуса (G3 и G4) износио 7,14%, у групи дијаметра 4 до 7 cm износио је 17,64%, док је у групи тумора дијаметра преко 7 cm, проценат оних са високим нуклеарним градусом износио 60%.

Лимфно-васкуларна инвазија (ЛВИ) се дефинише као присуство малигних ћелија у зиду крвног суда или неопластичких емболуса у лумену интратуморског крвног суда. У студијама које су испитивале прогностички значај ЛВИ, доказана је њена повезаност са вишим стадијумом и градусом тумора, као и већим ризиком од метастаза у лимфне чворове, као и удаљених метастаза²³³. Eisenberg и сар. су у својој студији показали да је ЛВИ била повезана са повећаним ризиком од развоја метастаза и смртним исходом код оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега²³⁴. Лимфно-васкуларна инвазија представља значајан прогностички фактор након радикалне нефректомије код клинички неметастатских карцинома бубрега. Утврђено је да се стопа прогресије креће од 29% до 39,2% код тумора са ЛВИ, на супрот 6,2% до 17% код оних без ЛВИ²³⁵. У нашој групи оболелих највећи проценат пацијената, 51,22% имао је знаке ЛВИ, 31,71% пацијената имао је знаке лимфне или васкуларне инвазије, док најмањи проценат, 17,07% није имао знаке ни лимфне, ни васкуларне туморске инвазије. Процент ЛВИ у нашој групи оболелих био је нешто виши у поређењу са резултатима других студија. У студији Sevinc и сар. ЛВИ је била присутна код 17% пацијената и корелира је са градусом и величином тумора²³⁵. У студији шпанских аутора спроведеној на 238 пацијената, код 79 (33,2%) била је присутна ЛВИ²³³. У студији Dall'Oglio и сар. ЛВИ је била присутна код 25,7% пацијената. Резултати студије су показали да присуство ЛВИ, заједно са величином тумора и Furhman-овим градусом, представља независан предиктор преживљавања код оболелих од карцинома бубрега²²⁶.

Упркос различитим имунохистохемијским и молекуларним прогностичким биомаркерима, класични постоперативни TNM (енгл. скр. TNM-tumour-node-metastasis) систем за утврђивање стадијума тумора бубрега на основу величине тумора, броја позитивних лимфних чворова и присуства удаљених метастаза, још увек представља златни прогностички стандард. Од јануара 2010. у употреби је седма TNM класификација карцинома бубрега¹⁸⁰. У нашој групи оболелих највећи број пацијената имао је TNM I стадијум болести, 23 (56,10%), и TNM III, њих 13 (31,71%). Најмањи број пацијената имао је TNM II стадијум, 3 (7,32%) пацијента, као и TNM IV стадијум болести, 2 (4,88%) пацијента. Од укупног броја оболелих само 2 (4,88%) пацијента имала су метастатску болест, док је осталих 39 (95,12%) пацијената имало локализован облик болести. Слична дистрибуција постоперативних TNM стадијума била је заступљена и у студијама других аутора^{228, 229}.

5.3. Концентрација KIM-1 у урину оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега

Карцином светлих ћелија бубрега удружен је са проксималном тубулском ћелијском дедиференцијацијом и високом експресијом *KIM-1*. Под дејством ензима металопротеиназе долази до цепања његовог ектодомена и секреције у урин, где се може детектовати као 90 *kDa* тежак солубилни протеин, означен као уринарни *KIM-1* (*uKIM-1*)¹²³. Већи број проспективних студија је показао сигнификантно вишу преоперативну концентрацију овог биомаркера у урину пацијената оболелих од сКБ, као и повезаност његове концентрације са патохистолошким карактеристикама тумора^{145, 146, 147, 148}.

У нашој студији су преоперативне вредности *uKIM-1* биле статистички значајно више у односу на постоперативне вредности ($p=0.044$). Постоперативно долази до снижења вредности *uKIM-1* и на првој и на другој постоперативној контроли, при чему је добијена статистички значајно нижа вредност и за апсолутну ($p^*=0.006$) и за кориговану ($p^*=0.0003$) концентрацију *uKIM-1* тек на другој постоперативној контроли. Разлог због чега на првој контроли није дошло до статистички значајног снижења *uKIM-1* је највероватније продукција *KIM-1* независна од тумора, а настала у склопу исхемијске лезије изазване привременим затварањем реналне артерије током парцијалне нефректомије. Наиме, показали смо да је у групи пацијената, укупно 8, који су били подвргнути парцијалној нефректомији, концентрација *uKIM-1* на првој постоперативној контроли била двоструко виша у односу на преоперативне вредности.

Поређењем преоперативне вредности апсолутне и кориговане концентрације *uKIM-1* између групе оболелих и контролне групе здравих, добијена је статистички значајно виша вредност *uKIM-1* у групи оболелих ($p=0.0015$). При томе, добијен је одређени степен преклапања у опсегу концентрација *uKIM-1* између групе оболелих (0.076-9.8 *ng/mgU_{cr}*) и групе здравих (0.043-0.604 *ng/mgU_{cr}*), што наводе и *Morrissey* и сар. у својој студији¹⁴⁶. На првој постоперативној контроли и даље су кориговане вредности *uKIM-1* више у групи оболелих али та разлика није статистички значајна ($p=0.056$). Поређењем апсолутних вредности добијена је иста динамика смањења, с тим да се на првој контроли још увек одржава статистички значајно виша концентрација *uKIM-1* у групи оболелих ($p=0.045$), да би на другој контроли средње вредности *uKIM-1* биле скоро индентичне у обе групе. Наши резултати се поклапају са резултатима студија других аутора. Студија *Han* и сар. је била прва студија која је на малом броју пацијената (укупно 5), који су имали пре и постоперативне вредности *uKIM-1*, показала да постоперативно долази до значајног смањења његове концентрације у урину¹⁴⁵. *Morrissey* и сар. су у својој студији показали да су преоперативне вредности *uKIM-1* код пацијената са сКБ статистички значајно више у односу на његову вредност у контролној групи здравих. Као и у нашој студији постојао је мањи степен преклапања у опсегу вредности *uKIM-1* између група. Постоперативно, такође долази до статистички значајног смањења концентрације *uKIM-1*. При том смањење је било непотпуно и концентрација *uKIM-1* на контролном прегледу 1-3 месеца

након операције остала је суштински већа у групи оболелих од сКБ¹⁴⁶. У студији *Han* и сар. аутори наглашавају да постоперативно није дошло до смањења *uKIM-1* на недетектабилне вредности, а као могући разлог за то наводе могућност постојања тумора у контралатералном бубрегу или недијагностиковано тубулоинтерстициско бубрежно оштећење¹⁴⁵. У нашој студији вредност *uKIM-1* на другој контроли, месец дана након операције, била је скоро индентична као у групи здравих. Резултати проспективне студије *Zhang* и сар. су показали да постоперативно долази до значајног смањења концентрације *uKIM-1* у групи тумора који су показивали *KIM-1* ткивну позитивност¹⁴⁸. За разлику од наших, као и резултата других аутора, једино су у студији *Shalabi* и сар. разлике у концентрацији *uKIM-1* у групи оболелих од сКБ биле дискретно више у односу на контролну групу тј. разлика није била статистички значајна¹⁴⁷.

Од интереса за наше истраживање је било да утврдимо при којој димензији тумора бубрега долази до лучења *uKIM-1* у концентрацији која је статистички значајно виша у односу на његову концентрацију у групи здравих. Када смо упоредили вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* према категорији величине тумора (≤ 4 cm, 4.1-7 cm и >7 cm) у групи оболелих и уринарне концентрације *KIM-1* у групи здравих, добијена је статистички значајно већа вредност *uKIM-1* у групи оболелих у односу на групу здравих ($p=2.53 \cdot 10^{-6}$). Поређењем апсолутне концентрације *uKIM-1* према категорији величине тумора, показали смо да његова концентрација сразмерна величини тумора. Од посебног значаја је да смо у нашем истраживању показали да је у урину пацијената са туморским променама промера до 4 cm, апсолутна концентрација *uKIM-1* статистички била значајно већа у односу на групу здравих. На тај начин одређивање апсолутне концентрације овог уринарног биомаркера представљало би значајно додатно дијагностичко средство у утврђивању природе малих туморских промена и одлуке о њиховом лечењу. Преоперативне кориговане концентрације *uKIM-1* у свим категоријама величине тумора у групи оболелих биле су веће у односу на кориговану концентрацију *uKIM-1* у групи здравих и та разлика је била статистички значајно већа ($p=8.03 \cdot 10^{-5}$). Међутим, поређењем преоперативне кориговане концентрације *uKIM-1* према категорији величине тумора у групи оболелих и кориговане концентрације *uKIM-1* у групи здравих, добијена је статистички значајно већа концентрација *uKIM-1* тек код тумора промера >7 cm. Наведене разлике су последица изражавања концентрације *KIM-1* у урину у апсолутним и коригованим вредностима.

На основу досадашњих испитивања, ни за једну од наведених начина изражавања концентрације *KIM-1* у урину не може се рећи да је идеална. При тумачењу апсолутних концентрација неког уринарног биомаркера, олигурија ће изазвати повећање, а полиурија снижење апсолутних концентрација биомаркера, уколико су стопе продукције и екскреције уринарног биомаркера константне. Нормализација концентрације уринарног биомаркера према концентрацији креатинина у урину узима у обзир разлике у волумену излученог урина. Међутим, при нормализацији морамо узети у обзир стопу екскреције креатинина од стране бубрега. При томе, вредности уринарне екскреције креатинина могу

варирати код исте особе на дневном нивоу, при чему је вредност серумског креатинина стабилна. Понављаним одређивањем концентрације креатинина у 24-h скупљеним волуменима урина, утврђено је да је интра-индивидуални коефицијент варијације износио 10,5 до 14,4%²³⁶. Остале студије су такође указале на дневне варијације у екскрецији креатинина у урину, као и варијабилност у екскрецији од часа до часа^{237,238}. Закључак досадашњих испитивања би био да апсолутне концентрације уринарног биомаркера могу бити нереалне због разлике у волумену излученог урина, док концентрације кориговане према концентрацији уринарног креатинина могу бити нереалне због разлике у стопи екскреције креатинина. Одређивање концентрације уринарног биомаркера који показује стабилност у концентрацији током периода прикупљања од 24-h, као што је доказано за *KIM-1*, обезбеђује најбољу процену стопе екскреције биомаркера и вероватно најбољи начин за поређење његове концентрације између различитих особа²³⁹. Међутим, постоје озбиљна практична ограничења за прикупљање 24-h урина, посебно у амбулантним условима. Закључак *Waikar* и сар. је да би истраживачи требало приликом тумачења нормализованих тј. коригованих вредности уринарних биомаркера да узму у обзир разлике у стопи екскреције креатинина у урину. Заправо, у неким случајевима нормализација може лажно повећати дијагностички значај биомаркера, а некритичко прихватање таквих вредности довести до погрешних закључака²⁴⁰.

Поређењем апсолутних и коригованих концентрација *uKIM-1* у нашој студији, показали смо да обе вредности имају дијагностички значај за детекцију сКБ, тј. обе вредности су биле статистички значајно више преоперативно у односу на постоперативне вредности, као и у односу на контролну групу здравих.

5.4. Преоперативне вредности концентрације *KIM-1* у урину и патохистолошке карактеристике тумора у групи оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега

У нашој студији смо показали да постоји статистички значајна позитивна умерена корелација ($\rho=0.498$, $p=0.001$) између величине тумора и апсолутне концентрације *uKIM-1*, односно умерена до добра позитивна корелација ($\rho=0.541$, $p=0.003$) између величине тумора и кориговане концентрације *uKIM-1*. Наши резултати се поклапају са резултатима других студија. *Han* и сар. су показали да постоји директна повезаност између концентрације *uKIM-1* и величине тумора¹⁴⁵. *Morrissey* и сар. су у својој студији доказали да постоји позитивна корелација између кориговане концентрације *uKIM-1* и величине тумора, при чему је коефицијент корелације био нешто већи него у нашој студији ($\rho=0.66$)¹⁴⁶. Наупрот томе, у студији *Shalabi* и сар. није показана повезаност између димензија тумора и концентрације *uKIM-1*, што је објашњено чињеницом да је у овој студији већина пацијената имала туморске промене мањих димензија ($4.57 \pm 0.37 \text{ cm}$)¹⁴⁷. *Zhang* и сар., такође нису нашли повезаност између концентрације *uKIM-1* и величине тумора, што се може објаснити малом групом пацијената, укупно 8, са дијагнозом сКБ¹⁴⁸.

Када смо упоредили преоперативне вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* према категорији величине тумора (≤ 4 cm, 4.1-7 cm и >7 cm) добијена је статистички значајна разлика између категорија величине тумора ($p=0.003$). Вредност апсолутне концентрације *uKIM-1* расла је са величином тумора, при чему није било статистички значајне разлике у концентрацији *uKIM-1* између групе тумора ≤ 4 cm и тумора димензија 4.1-7 cm. Заправо, разлика у средњој вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* у ове две категорије величине тумора у нашој групи оболелих била је минимална, чиме се повећава значај *uKIM-1* за дијагнозу малих туморских промена димензија до 4 cm. Добијена је статистички значајна разлика у концентрацији *uKIM-1* тек у категорији тумора >7 cm у односу на друге две категорије величине (≤ 4 cm и 4.1-7 cm). Када смо упоредили преоперативне вредности кориговане концентрације *uKIM-1* између категорија величине тумора добијена је статистички значајна разлика ($p=0.001$). Поређењем међусобно категорија величине тумора, такође је показана статистички значајно већа концентрација *uKIM-1* у категорији тумора >7 cm у односу на друге две категорије величине тумора. Интересантно је да је средња вредност кориговане концентрације *uKIM-1* у категорији тумора величине ≤ 4 cm била незнатно већа у односу на вредност у групи тумора величине 4.1-7 cm али без статистичке значајности. Ова разлика се може објаснити разликом у количини излученог *KIM-1* од стране тумора сличне величине и стадијума, тј. варијацијом у количини *KIM-1* које луче појединачне туморске ћелије, што је делом објашњено у студији Zhang и сар. Количина *KIM-1* може зависити од неколико фактора: продуктивности *KIM-1* од стране појединачних туморских ћелија, величине тумора и пута његовог лучења у урин. Постоје два начина којим *KIM-1* пореклом од ћелија карцинома светлих ћелија може бити излучен у урин. Један од њих је гломерулском филтрацијом, а други туморском инвазијом сабирног система. Теоретски, одцепљени солубилни *KIM-1* протеин, чија молекулска тежина износи 90 kDa и припада протеинима средње величине, може се делом филтрирати кроз гломерулску базалну мембрану, при чему једна количина филтрованог *KIM-1* може бити реапсорбована на нивоу проксималних тубула зависно од количине филтрата у условима очуване бубрежне функције. Још увек није јасно зашто неки карциноми бубрега луче мању, а неки већу количину *uKIM-1*, при чему су сличне величине и стадијума¹⁴⁸.

Највећи проценат пацијената у нашој студији имао је G2 (78,05%) и G3 (19,51%) градус тумора, док је само један (2,44%) пацијент имао G4 градус. Исти пацијент имао је знаке саркоматоидне и рабдоидне трансформације. Ниједан пацијент није имао G1 хистолошки градус. Поређењем преоперативних вредности апсолутних концентрација *uKIM-1* и хистолошког градуса тумора, добијена је директна повезаност, тј концентрација је расла са повећањем градуса тумора. Добијена је статистички значајна разлика ($p=0.003$) у преоперативним вредностима *uKIM-1.0* између категорија хистолошког градуса тумора. При томе, преоперативне вредности *uKIM-1* у групи тумора хистолошког градуса G3 биле су статистички значајно више ($p^*=0.0017$) у односу на вредности *uKIM-1* у групи тумора градуса G2. Поређењем коригованих вредности *uKIM-1* између G2 и G3 хистолошког градуса тумора, такође је добијена статистички значајно виша концентрација

($p^*=0.001$) *uKIM-1* у групи тумора *G3* хистолошког градуса. Вредност *uKIM-1* код пацијента са тумором хистолошког градуса *G4* била је виша у односу на вредност *uKIM-1* у групи тумора градуса *G3*, што није добијено за кориговану вредност *uKIM-1*. С обзиром да је само један пацијент имао *G4* хистолошки градус, налаз се не може сматрати релевантним. Резултати наше студије су показали да је концентрација *uKIM-1* сразмерна хистолошком градуу тумора. Други аутори нису нашли сигнификантну повезаност између концентрације *uKIM-1* и градуса тумора^{147, 148}. Аутори друге две студије нису испитивали повезаност између концентрације *uKIM-1* и градуса тумора^{145, 146}.

У нашој студији највећи проценат пацијената имао је *pT3a*, 34% и *pT1a* стадијум тумора 32%, *pT1b* био је заступљен код 27% оперисаних, а *pT2a* код 7% оперисаних. Остали патолошки стадијуми тумора нису били заступљени у нашој студији. Поређењем преоперативних апсолутних концентрација *uKIM-1* и патолошких стадијума тумора, добијена је статистички значајна разлика ($p=0.0004$) између категорија патолошких стадијума. Исти резултати добијени су и за кориговану вредност *uKIM-1* ($p=5.42 \cdot 10^{-5}$). Поређењем парова патолошких стадијума тумора, добили смо статистички значајно више преоперативне вредности и апсолутне и кориговане концентрације *uKIM-1* у групи тумора стадијума *pT3a* у односу на стадијуме *pT1a* и *pT1b*. С обзиром да на *pT3a* стадијум, поред димензија тумора утиче и ширење тумора у реналну вену или њене сегментне, мишићне гране или периренално и/или масно ткиво бубрежног синуса, можемо закључити да захватање наведених структура може бити повезано са значајно већом концентрацијом *uKIM-1*. Наши резултати се поклапају са резултатима *Morrissey* и сар., који су доказали да са повећањем патолошког стадијума тумора значајно расте концентрација *uKIM-1*¹⁴⁶. Аутори других студија нису испитивали поређење концентрације *uKIM-1* и патолошког стадијума тумора.

У нашем испитивању спровели смо поређење вредности апсолутне концентрације *uKIM-1* пре операције у односу на категорије лимфо-васкуларне туморске инвазије (ЛВИ) и доказали да постоји статистички значајна разлика ($p=0.008$) између категорија. Статистички значајна разлика ($p=0.0002$) добијена је и за кориговане концентрације *uKIM-1*. Поређењем апсолутних и коригованих концентрација *uKIM-1* између парова категорија ЛВИ, добијена је статистички значајно виша вредност ($p^*=0.0001$) у групи пацијената са ЛВИ (категирија *LIVI*) у односу на групу без ЛВИ (категирија *LOV0*) и на групу са туморском лимфном или васкуларном инвазијом (категирија *LOVI* односно *LIV0*).

Резултати наше студије су показали да је концентрација *uKIM-1* сразмерна постоперативном *TNM* стадијуму. Поређењем вредности апсолутне и кориговане концентрације *uKIM-1* пре операције у односу на категорије постоперативног *TNM* стадијума, доказали смо да постоји статистички значајна разлика у концентрацији *uKIM-1* између различитих *TNM* стадијума. Вредности концентрације *uKIM-1* расле су сразмерно повећању *TNM* стадијума, при чему је поређењем парова категорија *TNM* стадијума добијена статистички значајна разлика у преоперативним концентрацијама *uKIM-1* само између пацијената у првом и трећем *TNM* стадијуму. С обзиром да је мали број пацијената

у нашој студији, укупно 2, имао четврти *TNM* стадијум, није добијена статистички значајна разлика у концентрацијама између пацијената у првом и четвртом *TNM* стадијуму.

Према нашим сазнањима, не постоје студије које су поредиле концентрација *uKIM-1* са категоријама лимфно-васкуларне инвазије и *TNM* стадијума.

5.5. Концентрација *KIM-1* у урину пацијената лечених радикалном и парцијалном нефректомијом

Током хируршког извођења парцијалне нефректомије (ПН), због пролазног престанка дотока крви из реналне артерије, може доћи до исхемијског бубрежног оштећења и развоја акутне бубрежне инсуфицијенције²¹⁷. Испитивања су показале да време трајања исхемије током ПН представља један од најзначајнијих фактора за опоравак бубрежне функције у постоперативном периоду²⁴¹. Из тог разлога превенција оштећења функционалног ткива бубрега током ПН је од кључног значаја за преживљавање ових болесника. Тежина бубрежног оштећења може се квантитативно одредити мерењем уринарних протеина, који представљају ране и сензитивне предикторе развоја акутног бубрежног оштећења. Од посебног значаја су се издвојила два уринарна маркера, неутрофилна желатиназа удружена са липокалином (енгл. скр. *NGAL-neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) и *KIM-1*. У клиничким студијама је показано да су плазма или уринарне концентрације ових биомаркера порасле неколико часова након акутног бубрежног оштећења различите етиологије: срчана слабост, кардиопулмонални *by-pass*, примена нефротоксичних лекова или радио контрастних средстава^{242, 243, 244}.

Према нашим сазнањима, студија *Abassi* и сар. представља једину до сада објављену студију о поређењу концентрација *uKIM-1* код пацијената пре и у различитим временским интервалима након парцијалне нефректомије. У својој студији они су поредили уринарне концентрације *NGAL* и *KIM-1* пре операције, са њиховим концентрацијама 1, 3, 8, 24 и 72 сата након парцијалне нефректомије код 27 болесника са карциномом бубрега. Код свих болесника је забележен пораст уринарних концентрација *NGAL*-а и *KIM-1* након операције, изражен у апсолутним вредностима и коригован према концентрацији уринарног креатинина. Повећана концентрација уринарног *NGAL*-а забележена је 1 сат након исхемије бубрега и трајала је 72 сата. Насупрот њему, сигнификантан пораст уринарне концентрације *KIM-1* регистрован је 3 до 24 сата након исхемијског оштећења али не после 24 и 72 сата²⁴⁵.

У нашој студији поредили смо концентрације *uKIM-1* пре операције, на првом контролном прегледу, 7. постоперативног дана и на другом контролном прегледу, 30. постоперативног дана код 8 болесника са ПН и 32 болесника са радикалном нефректомијом (РН). Поређењем преоперативних апсолутних концентрација *uKIM-1* између пацијената са ПН и РН, добијена је виша вредност концентрације *uKIM-1* у групи са РН, али без статистичке значајности. На првој постоперативној контроли концентрација *uKIM-1* у групи са ПН расте у односу на преоперативне, а у групи са РН његова концентрација пада у односу на

преоперативне вредности. На првој постоперативној контроли вредност апсолутне концентрације *uKIM-1* је виша у групи пацијената са ПН у односу на групу пацијената са РН, али та разлика није статистички значајна. На другој постоперативној контроли концентрација *uKIM-1* пада у обе групе оперисаних, али је и даље виша у групи са ПН, без статистичке значајности. Поређењем коригованих концентрација *uKIM-1* добијена је иста динамика промене концентрације овог биомаркера, с тим да су преоперативне вредности *uKIM-1* у групи пацијената код којих је учињена РН биле статистички значајно више у односу на његове вредности у групи са ПН.

Резултати испитивања динамике концентрације *uKIM-1* у нашој групи оболелих показали су да је до значајног снижења и апсолутне и кориговане концентрације *uKIM-1* дошло само у групи пацијената лечених радикалном нефректомијом у обе постоперативне контроле, али не и у групи пацијената лечених парцијалном нефректомијом. Овакав резултат је очекиван и настао је као последица лучења *uKIM-1* након исхемијског бубрежног оштећења изазваног привременим затварањем реналне артерије током парцијалне нефректомије. Просечне вредности *uKIM-1* нису се значајно разликовале при другом контролном прегледу, без обзира на врсту учињене интервенције, што представља додатну, индиректну потврду акутног исхемијског бубрежног оштећења током ПН. У нашој студији смо показали да је исхемијско оштећење бубрега настало током ПН утицало на повећање концентрације *uKIM-1* седмог постоперативног дана и да се у даљем току његова концентрација смањивала, али непотпуно, утичући да на другој постоперативној контроли концентрација *uKIM-1* остане и даље виша у односу на концентрацију у групи са РН. С обзиром на константни тренд пада концентрације *uKIM-1* на обе постоперативне контроле у групи пацијената са РН, као и чињеницу да су преоперативне вредности овог биомаркера биле статистички значајно више у овој групи пацијената, можемо закључити да повишена концентрација *uKIM-1* након парцијалне нефректомије није туморског порекла.

5.6. Ткивна експресија *KIM-1* код карцинома светлих ћелија бубрега у групи оболелих

Протеин оштећења бубрега 1 (*KIM-1*) представља сензитивни маркер постојања оштећења тубулских епителних ћелија¹²⁴. Практично је недетектабилан у здравом бубрежном ткиву, а његова тубулска експресија повезана је са акутним и хроничним бубрежним болестима и сразмерна је степену тубулоинтерстицијског оштећења и инфламације¹⁴¹. У стањима исхемијског или токсичног бубрежног оштећења, долази до његове рапидне експресије на апикалној мембрани проксималних тубула, при чему ниво уринарне концентрације *KIM-1* корелира са његовом експресијом у бубрежном ткиву¹²⁴. Познато је да постоји строга повезаност између нивоа протеинурије и тубулоинтерстицијског оштећења. Резултати испитивања спроведеног на пацијентима са недијабетесном протеинуријом, показали су да постоји позитивна корелација између нивоа протеинурије и експресије *KIM-1* на нивоу оштећених тубулских епителних ћелија. Из тог разлога одређивање концентрације *KIM-1*

у урину представља значајан неинвазивни показатељ ефикасности ренопротективне терапије²⁴⁶. Експресија *KIM-1* у ткиву бубрежног алографта је сензитивнији маркер за детекцију раног тубулског оштећења у поређењу са хистолошким променама и представља прогностички маркер преживљавања графта^{140,143}. Светлоћелијски карцином бубрега удружен је са проксималном тубулском ћелијском дедиференцијацијом и високом експресијом *KIM-1*, која износи 60%²⁴⁷. Резултати до сада спроведених патохистолошких студија, показали су да *KIM-1* представља релативно сензитиван и специфичан маркер за дијагнозу: сКБ, пКБ, метастатског карцинома бубрега, разликовање сКБ од хКБ и онкоцитоме, као и за дијагнозу карцинома светлих ћелија јајника^{148,47}. *Sangoi* и сар. су показали да примена анти-*KIM-1* антитела доприноси разликовању адреналних кортикалних неоплазми од метастазе сКБ у надбубрежну жлезду²⁴⁸.

У нашој студији је резултат имунохистохемијског бојења са *KIM-1* антителом одређен семиквантитативно као: негативна реакција=одсуство бојења; 1+=до 10% имунореактивних туморских ћелија; 2+ =од 11% до 50% туморских ћелија са реакцијом; 3+ = више од 50% реактивних туморских ћелија. Исти вид скорирања *KIM-1* позитивних туморских ћелија користили су *Zhang* и сар. и *Han* и сар. у својим студијама, док је у студији *Cuadros* и сар. коришћен семиквантитативни имуно-хисто-скор, који се добија сабирањем процента имунореактивних туморских ћелија и интензитета бојења²⁴⁹. У нашој студији, имунохистохемијским бојењем са *KIM-1* добијена је позитивност у свим анализираним ткивним узорцима (100%). Сличну, високу имунореактивност на *KIM-1* добили су и други аутори. У студији *Zhang* и сар. од укупно анализираних ткива са сКБ, позитивност на *KIM-1* је била присутна у 82% анализираних тумора¹⁴⁸. У студији *Han* и сар. имунореактивност је била присутна код 91% анализираних туморских ткива сКБ, док код тумора који нису показивали имунореактивност, суседне тубулске ћелије су обично биле позитивне¹⁴⁵. У нашој студији, као и у студији *Han* и сар., везивање *KIM-1* није уочено у гломерулима, као и нетуморском тубулоинтерстицијском простору здравог ткива бубрега.

У нашој студији, од укупно броја анализираних тумора, код 23 (56,10%) тумора, *KIM-1* експресија је била присутна у више од 50% туморских ћелија (означено као 3+), док је код 16 (39,02%) тумора, имунореактивност била присутна у 11-50% туморских ћелија (означено као 2+). У нашој групи ниједан тумор није показивао експресију *KIM-1* мању од 11%. Доказали смо да је преоперативна апсолутна и коригована концентрација *KIM-1* у урину (*uKIM-1*) била сразмерна степену *KIM-1* туморске експресије. Поређењем апсолутних концентрација *uKIM-1* између две категорије *KIM-1* туморске експресије (11-50% и >50%), није добијена статистички значајна разлика, док је поређењем коригованих концентрација *uKIM-1* добијена статистички значајно виша концентрација *uKIM-1* у групи са *KIM-1* туморском експресијом већом од 50% ($p=0.041$). *KIM-1* туморска експресија је била сразмерна димензији тумора. У групи са *KIM-1* туморском експресијом 10-50%, просечна димензија тумора је износила 4.58 (2.61) *cm*, док је она била већа, 5.82 (3.19) *cm* у групи са *KIM-1* експресијом >50%, али та разлика није била статистички значајна. И у

студији *Han* и сар. концентрација *iKIM-1* била је сразмерна степену туморске експресије *KIM-1* и величини тумора¹⁴⁵.

У студији *Cuadros* и сар. *KIM-1* је био експримиран у туморском ткиву свих сКБ. Аутори ове студије су доказали да је цитоплазматска експресија *KIM-1* била у позитивној корелацији са градусом и клиничким стадијумом тумора, док је мембранска експресија била у обрнутој корелацији, тј. била је мање изражена код малигнијих тумора. Концепт по коме тумори високог хистолошког градуса (*Fuhrman* градус 3–4) имају ниску мембранску експресију, аутори објашњавају повећаним лучењем *KIM-1* у урин, с обзиром да је и у овој студији доказана позитивна корелација између концентрације *KIM-1* у урину и хистолошког градуса тумора²⁵⁰. И у нашем испитивању, код јединог пацијента који је имао саркоматоидну форму КБ, уочена је мембранска имунореактивност средњег интензитета. Наупрот томе, код тумора хистолошког градуса 3 уочена је изражена цитоплазматска реактивност.

Када смо поредили *KIM-1* туморску експресију са категоријама: величине тумора, хистолошког градуса, *pT* стадијума и постоперативног *TNM* стадијума, добијена је разлика у *KIM-1* експресији, али она није била статистички значајна између различитих категорија наведених хистолошких карактеристика тумора. Тумори димензија >7 cm показали су малу разлику у експресији *KIM-1* $>50\%$ (68,33%), насупротив туморима димензија ≤ 4 cm (55,56%), али уз чињеницу да од укупно 12 тумора димензија >7 cm, 2 туморска узорка (16,76%) нису била доступна за имунохистохемијску анализу са *KIM-1*. Тумори хистолошког градуса 3 показали су експресију *KIM-1* $>50\%$ у 75% анализираних туморских ткива, док је код тумора градуса 2 овај ниво *KIM-1* експресије био присутан код 50% тумора. Код тумора *pT3a* стадијума експресију *KIM-1* $>50\%$ показивало је 64% тумора, насупротив 54% код тумора стадијума *pT1a*. Поређењем постоперативног *TNM* стадијума, показано је да су тумори *TNM III* стадијума имали експресију *KIM-1* $>50\%$ у 69,23% тумора, насупротив 47,83% код тумора *TNM I* постоперативног стадијума.

Статистички значајна разлика у *KIM-1* туморској експресији добијена је само између различитих категорија ЛВИ ($p=0.041$). Лимфно-васкуларна инвазија (ЛВИ) се дефинише као присуство малигнух ћелија у зиду крвног суда или неопластичких емболуса у лумену интратуморског крвног суда. Доказана је повезаност ЛВИ са вишим стадијумом и градусом тумора, као и већим ризиком од метастаза у лимфне чворове, као и удаљених метастаза^{233, 234}. Код наших пацијената са присутном и лимфном и васкуларном туморском инвазијом, укупно 21, 14 пацијената је имало *pT3a* стадијум, хистолошки градус 3 имало је 9 пацијената, један пацијент хистолошки градус 4 и један пацијент је имао метастатску болест. Ни један пацијент није имао метастазу у лимфним чворовима. Тумори који су показивали и лимфну и васкуларну инвазију у значајно већем проценту (71,43%) имали су *KIM-1* имунореактивност већу од 50% у односу на туморе без лимфне и васкуларне инвазије (28,57%). Та разлика је постојала и у односу на туморе који су показивали лимфну или васкуларну инвазију (46,15%) али без статистичке значајности. У студијама

других аутора није испитивана повезаност између експресије *KIM-1* и лимфно-васкуларне инвазије.

С обзиром на податак да пКБ настаје као и сКБ дедиференцијацијом ћелија проксималног тубула, доказана је *KIM-1* позитивност и у овом подтипу КБ^{145,148}. У нашој студији је код једног пацијента патохистолошком анализом, поред сКБ дијагностикован је папиларни подтип 1 КБ који је показао изразито позитивну цитоплазматску имунореактивност на *KIM-1*.

Резултати наше студије су показали да *KIM-1* представља високо сензитиван ткивни маркер за потврду дијагнозе сКБ, који је са високим степеном имунореактивности доказан у ткивним узорцима свих пацијената са сКБ.

5.7. Преоперативне вредности *AQP-1* у урину и патохистолошке карактеристике тумора групи оболелих од карцинома светлих ћелија бубрега

Аквапорин1 (*AQP-1*) представља први идентификовани мембрански транспортни протеин за воду. *AQP-1* је локализован на апикалној и базолатералној мембрани проксималног тубула и танком нисходном краку Хенлеове петље и одговоран је за реапсорпцију 75% воде из гломеруларног филтрата, чиме представља главни чинилац у механизму концентрације урина. Експресија *AQP-1* на гломеруларним ендотелним ћелијама је значајно повећана у многим гломерулским болестима као што су: болест минималних промена, хронични мезангиопролиферативни гломерулонефритис, *crescentic* гломерулонефритис, лупус нефритис, тубулоинтерстицијски нефритис, нефросклероза¹⁵⁴. Недавно откриће о учешћу *AQP* у процесу туморске ћелијске пролиферације и миграције, указује да аквапорини имају значајну улогу у биологији тумора. Туморске ћелије експримирају аквапорине, а степен њихове експресије корелира са хистолошким степеном тумора. Недавно је откривено да се аквапорини могу секретовати у урин, као што је случај са *AQP-1* у случају оштећења проксималног тубула¹⁵⁸.

У нашој студији смо поређењем апсолутних и коригованих концентрација *AQP-1* у урину (*uAQP-1*) оболелих пре операције, на првој и другој постоперативној контроли, добили најнижу вредности овог уринарног биомаркера преоперативно. Након операције, концентрација *uAQP-1* расте и достиже највишу концентрацију на другој постоперативној контроли. Није добијена статистички значајна разлика у концентрацији *uAQP-1* пре и после операције, као и између прве и друге постоперативне контроле.

Преоперативна вредност кориговане концентрације *uAQP1* у нашој групи оболелих била је статистички значајно нижа у односу на њену вредност у групи здравих ($p=0.031$). Након операције концентрација *uAQP1* у групи оболелих расте и достиже највишу вредност на другој постоперативној контроли. Када смо упоредили преоперативну вредност кориговане концентрације *uAQP-1* према категорији величине тумора ($\leq 4\text{ cm}$, $4.1-7\text{ cm}$ и $>7\text{ cm}$) у групи оболелих, она је била нижа у свим категоријама величине у односу на концентрацију *uAQP-1* у групи здравих, без статистичке значајности, мада се приближава ($p=0.058$). Статистички значајна разлика ($p^*=0.015$) добијена је само између кориговане

концентрације *uAQP-1* у групи пацијената са туморима димензија 4.1-7 cm и *uAQP-1* у групи здравих. Када смо поредили апсолутну и кориговану концентрацију *uAQP-1* у групи оболелих са патохистолошким карактеристикама тумора и то: величином, нуклерним градусом, *pT* стадијумом, лимфно-васкуларном инвазијом и постоперативним *TNM* стадијумом, није добијена статистички значајна повезаност између *uAQP-1* и наведених хистолошких карактеристика тумора.

За разлику од наших резултата, други аутори су у својим студијама добили супротне налазе. *Morrissey* и сар. су у првој студији која је испитивали овај уринарни биомаркер нашли статистички значајно вишу преоперативну концентрацију *uAQP-1* у групи пацијената са сКБ у поређењу са контролном групом¹²¹. Такође, показана је директна корелација између концентрације *uAQP-1* и величине тумора. Исти аутор је три године касније објавио резултате студије у којима је испитивао сензитивност и специфичност *AQP-1* и адипофилина (*ADFP*) за дијагнозу карцинома бубрега. Резултати студије су показали да одређивање концентрације *uAQP-1* може указати на постојање сКБ или пКБ, без утицаја других најчешћих болести бубрега на његову концентрацију¹⁵⁹. *Morrissey* и сар. су крајем 2013. године објавили резултате своје последње студије, у којој је пацијентима са хистолошки дијагностикованим сКБ или пКБ, преоперативно и постоперативно одређивана концентрација *AQP-1* и перилипина (*PLIN2*). Студија је показала да сензитивност и специфичност *AQP-1* за дијагнозу сКБ и пКБ износи 100%, као и да преоперативна концентрација овог биомаркера корелира са величином и стадијумом тумора, али не и са градусом тумора¹⁶⁰. У наведеним студијама *Morrissey* и сар. за одређивање присуства *AQP-1* у урину коришћен је сензитивни и специфични *Western blot* тест. Закључак аутора да је тест гломазан, те је неопходно развити сензитиван и специфичан *ELISA* тест за одређивање *uAQP-1*. Слично наведеним ауторима, *Sreedharan* и сар. су *Western blot* техником одређивања *uAQP-1*, нашли строгу позитивну корелацију између преоперативне концентрације *uAQP-1* и хистолошке дијагнозе сКБ¹⁶¹. С обзиром на мали број анализираних пацијената, укупно 11, није вршена корелација између концентрације *uAQP-1* и патохистолошких карактеристика тумора.

За разлику од наведених студија у којима је концентрација *uAQP-1* одређивана *Western blot* техником, у нашој студији коришћен је комерцијални *ELISA* тест за квантитативно одређивање овог уринарног биомаркера. Претходно су узорци урина адекватно обрађени и замрзнути на -80°C до тренутка анализе. Према нама доступним подацима, ово је први пут да је комерцијални *ELISA* тест коришћен за одређивање концентрације *AQP-1* у урину.

Налаз снижене концентрације *uAQP-1* у нашој студији би се делимично могао објаснити резултатима имунохистохемијских студија о експресији *AQP-1* у ткиву сКБ. *Ticozzi-Valerio* и сар. су доказали смањење експресије *AQP-1* у ткиву сКБ од умерене до скоро комплетне, зависно од градуса тумора²⁵¹. Тумори високог хистолошког градуса показивали су већу редукцију ткивне експресије *AQP-1* у поређењу са здравим ткивом бубрега. *Mazal* и сар. су у својој студији доказали сигнификантно смањење или губитак експресије *AQP-1* код сКБ високог нуклеарног градуса у поређењу са оним ниског

градуса, док значајна корелација није нађена између pT стадијума и експресије $AQP-1$ ¹⁴⁶. У нашој студији нисмо одређивали ткивну експресију $AQP-1$ и њену повезаност са концентрацијом $AQP-1$ у урину.

С обзиром на резултате наше студије, можемо закључити да се *ELISA* тест није показао поузданим за одређивање $AQP-1$ у урину.

5.8. Дијагностички потенцијал преоперативних вредности уринарних концентрација $KIM-1$ и $AQP-1$ за карцином светлих ћелија бубрега

У нашој студији смо за испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних апсолутних и коригованих вредности уринарне концентрације $KIM-1$ ($uKIM-1$) за сКБ, одредили површину испод *ROC* криве. На основу површине испод *ROC* криве, добили смо да је дијагностички потенцијал апсолутне концентрације $uKIM-1$ за дијагнозу сКБ износио 0.84 (0.74-0.93), док је он за кориговану концентрацију $uKIM-1$ износио 0.73 (0.60-0.86). Добијен је статистички значајан дијагностички потенцијал за сКБ и за апсолутну ($p=2.192 \cdot 10^{-7}$) и за кориговану ($p=0.0008$) преоперативну вредност концентрације $uKIM-1$. Из резултата наше студије можемо закључити да одређивање апсолутне концентрације $uKIM-1$ има већи дијагностички потенцијал за детекцију сКБ у поређењу са коригованом концентрацијом, али та разлика није статистички значајна ($p=0.107$). *Morrissey* и сар.су у својој студији добили скоро индентичан дијагностички потенцијал за кориговану вредност $uKIM-1$ који је износио 0.75 ($p<0.001$) и означили су га као умерен¹⁴⁶. Аутори других студија нису испитивали дијагностички потенцијал за преоперативну детекцију сКБ.

За преоперативне вредности уринарних концентрација $KIM-1$ и $KIM-1$ кориговано, испитиване су дискриминационе вредности за присуство сКБ. Преоперативна апсолутна вредност $uKIM-1$ за коју је постигнута максимална сензитивност (64,1%) и специфичност (95,83%) износила је 0,255 ng/ml . Преоперативна коригована вредност $uKIM-1$ за коју је постигнута максимална сензитивност (71,79%) и специфичност (70,83%) износила је 0,226 ng/mgU_{cr} . Из резултата нашег испитивања можемо закључити да добијена гранична вредност апсолутне концентрације $uKIM-1$ има високу специфичност и умерену сензитивност, док коригована гранична вредност има умерену и сензитивност и специфичност за дијагнозу сКБ. У студији *Han* и сар., уринарни ниво $KIM-1$ већи од 0,1 имао је сензитивност од 82% и специфичност од 90%¹⁴⁵. *Zhang* и сар. су у својој студији добили значајно вишу граничну вредност за детекцију сКБ односу на наше вредности¹⁴⁸. Она је износила 1.0 ng/mgU_{cr} и имала је специфичност 100% и релативно ниску сензитивност која је износила 50%.

У нашој студији спровели смо испитивање дијагностичког потенцијала преоперативних апсолутних и коригованих вредности уринарне концентрације $AQP-1$ ($uAQP-1$) за дијагнозу сКБ. На основу површине испод *ROC* криве, добили смо да је дијагностички потенцијал апсолутне концентрације $uAQP-1$ за дијагнозу сКБ износио 0.50 (0.34-0.65), док је он за кориговану концентрацију $uAQP-1$ износио 0.66 (0.52-0.81). Добијен је

статистички значајан дијагностички потенцијал кориговане концентрације *uAQP-1* ($p=0.03$) за дијагнозу сКБ, док за апсолутну концентрацију *uAQP-1* није добијен статистички значајан дијагностички потенцијал ($p=0.680$). Поређењем дијагностичког потенцијала преоперативних апсолутних и коригованих концентрација *uAQP-1*, добијена је статички значајна разлика ($p=0.0464$). На основу резултата нашег испитивање може се закључити да само коригована концентрација *uAQP-1* има дијагностички потенцијал за детекцију сКБ. У студијама *Morrissey* и сар. концентрација *AQP-1* у урину одређена *Western blot* техником, имала је специфичност и сензитивност за дијагнозу сКБ од 99% до 100%¹⁶⁰. У нашој студији смо показали умерену сензитивност и специфичност (66%) кориговане концентрације *uAQP-1* за дијагнозу сКБ, док је она за апсолутну концентрацију била релативно ниска и износила је 50%. Наведене разлике у сензитивности и специфичности између нашег и раније спроведених испитивања су највероватније везане за начин одређивања концентрације *uAQP-1*. Према нама доступним подацима, у нашој студији је први пут примењен комерцијални *ELISA* тест за квантитативно одређивање овог уринарног биомаркера, док су аутори наведених студија користили сензитиван и специфичан *Western blot* тест произведен у сопственој лабораторији.

Преоперативна апсолутна вредност *uAQP-1* за коју је постигнута максимална сензитивност (79,49%) и специфичност (31,75%) износила је 0,094 *ng/ml*. Преоперативна коригована вредност *uAQP-1* за коју је постигнута максимална сензитивност (56,41%) и специфичност (75%) износила је 0,081 *ng/mgUcr*. Из резултата нашег испитивања можемо закључити да добијена гранична вредност апсолутне концентрације *uAQP-1* има умерену сензитивност али малу специфичност, док коригована гранична вредност има умерену и сензитивност и специфичност.

Када смо међусобно упоредили дијагностички потенцијал преоперативних апсолутних и коригованих вредности ова два уринарна биомаркера за детекцију сКБ, није добијена статистички значајна разлика у дијагностичком потенцијалу само између вредности коригованих концентрација *uKIM-1* и *uAQP-1*. Поређењем осталих парова параметара различитог типа (*uKIM-1* на супрот *uAQP-1*, *uKIM-1* на супрот *uAQP-1* кориговано, *uKIM-1* кориговано на супрот *uAQP-1*), добијена је статистички значајна разлика у дијагностичком потенцијалу. Резултати нашег испитивања су показали да апсолутна концентрација *uKIM-1* има статистички значајно већи дијагностички потенцијал за детекцију сКБ у односу и на апсолутну и на кориговану концентрацију *uAQP-1*, док коригована концентрација *uKIM-1* има статистички значајно већи дијагностички потенцијал само у односу на апсолутну вредност *uAQP-1*.

Према нашим сазнањима не постоје студије које су поредиле дијагностички потенцијал ова два уринарна биомаркера за дијагнозу сКБ, при чему је концентрација оба биомаркера одређена применом *ELISA* теста.

6.ЗАКЉУЧЦИ

На основу изнетих резултата могу се извести следећи закључци:

1. Одређивање концентрације *KIM-1* у урину код пацијената са клинички и морфолошки постављеном сумњом на постојање карцинома светлих ћелија бубрега, представља сензитиван и специфичан тест за преоперативну дијагнозу болести.
2. Концентрација *KIM-1* у урину статистички значајно корелира са стадијумом и градусом тумора.
3. Концентрација *KIM-1* у урину пацијената са туморском променом ≤ 4 cm је значајно виша у односу на његову концентрацију у урину здравих особа и предстаља додатни дијагностички тест за утврђивање природе малих туморских промена.
4. Поређењем концентрација *KIM-1* у урину израженим у апсолутним и коригованим вредностима, није показана статистички значајна разлика у дијагностичком потенцијалу.
5. Постоперативно повећање концентрације *KIM-1* у урину пацијената са парцијалном нефректомијом је последица исхемијског оштећења.
6. Ткивна експресија *KIM-1* статистички значајно корелира са стадијумом тумора и високо корелира са градусом тумора али без статистичке значајности.
7. Одређивање концентрације *AQP-1* у урину представља недовољно сензитиван и специфичан тест за дијагнозу карцинома светлих ћелија бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

- ¹Judd SE. Carcinoma of the renal cortex with factors bearing on prognosis. *Archives of Internal Medicine* 1929; 44: 746.
- ²Foot NC, Humphreys GA, Whitmore WF. Renal tumors: pathology and prognosis in 295 cases. *The Journal of urology* 1951; 66: 190–200.
- ³Oberling CH, Rivière M, Haguenaу FR. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their renal origin. *Nature* 1960; 186: 402.
- ⁴Delahunt B, Eble JN. History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clin Lab Med* 2005; 25: 231–46.
- ⁵Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997, 183 :131–3.
- ⁶Higgins JP, Shinghal R, Gill H, Reese JH, Terris M, Cohen RJ, et al. Gene expression patterns in renal cell carcinoma assessed by complementary DNA microarray. *Am J Pathol* 2003; 162: 925–32.
- ⁷Kanishka S, Priya R, Eric J, Federico MA, Pheroze T. Contemporary approach to diagnosis and classification of renal cell carcinoma with mixed histologic features. *Chin J Cancer* 2013; 32: 303-11.
- ⁸Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96.
- ⁹Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark.* 2011; 9: 461–73.
- ¹⁰Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827–41.
- ¹¹Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7(5): 245–57.
- ¹²NCI. 2011. National Cancer Institute. SEER (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>; accessed June 2011).
- ¹³Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628–31.
- ¹⁴Russo P. Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment. *Semin Oncol* 2000; 27: 160–76.
- ¹⁵Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 843–52.
- ¹⁶Hung RJ, Moore L, Boffetta P, Feng BJ, Toro JR, Rothman N, et al. Family history and the risk of kidney cancer: a multicenter case-control study in Central Europe. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2007; 16: 1287–90.
- ¹⁷Lowrance WT, Thompson RH, Yee DS, Kaag M, Donat SM, Russo P, et al. Obesity is associated with a higher risk of clear cell renal cell carcinoma than with other histologies. *BJU Int* 2010; 105: 16–20.
- ¹⁸Andreotti G, Boffetta P, Rosenberg PS, Berndt SI, Karami S, Menashe I, et al. Variants in blood pressure genes and the risk of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2010; 31:614–620.
- ¹⁹Purdue MP, Moore LE, Merino MJ, Boffetta P, Colt JS, Schwartz KL, et al. An investigation of risk factors for renal cell carcinoma by histologic subtype in two case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 132: 2640–7.
- ²⁰Russo P. End stage and chronic kidney disease: associations with renal cancer. *Front Oncol* 2012; 28: 1–7.
- ²¹Bhatnagar R, Alexiev BA. Renal cell carcinoma in end-stage kidneys: A clinicopathological study with emphasis on clear-cell papillary renal-cell carcinoma and acquired cystic kidney disease-associated carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2012; 20: 19–28.

- ²²Goh A, Vathsala A. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 86–92.
- ²³Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993; 260: 1317–20.
- ²⁴Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinico-pathologic and genetic aspects. *Adv Anat Pathol* 2008;15(3):165–171.
- ²⁵Kaelin WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 673–82.
- ²⁶Koul H, Huh JS, Rove KO, Crompton L, Koul S, Meacham RB, et al. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. *Am J Cancer Res* 2011; 1: 240–54.
- ²⁷Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell* 2008; 30: 393–402.
- ²⁸Wiesener MS, Maxwell PH, Eckardt KU. Novel insights into the role of the tumor suppressor von Hippel Lindau in cellular differentiation, ciliary biology, and cyst repression. *J Mol Med* 2009; 87: 871–7.
- ²⁹Jonasch E, Futreal A, Davis I, Bailey S, Kim WY, Brugarolas J, et al. State-of-the-science: An update on renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2012; 10: 859–80.
- ³⁰Morais C, Johnson DW, Vesey DA, Gobe GC. Functional significance of erythropoietin in renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2013; 13: 1–7.
- ³¹Rivet J, Mourah S, Murata H, Mounier N, Pisonero H, Mongiat-Artus P, et al. VEGF and VEGFR-1 are coexpressed by epithelial and stromal cells of renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112: 433–42.
- ³²Schips L, Dalpiaz O, Lipsky K, Langner C, Rehak P, Puerstner P, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin in renal cell carcinoma patients compared to a control group. *Eur Urol.* 2007; 51: 168–73.
- ³³Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986; 181: 125–43.
- ³⁴Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997; 183: 131–3.
- ³⁵Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC press; 2004.
- ³⁶Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006; 49: 798–805.
- ³⁷Srigley J, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469–89.
- ³⁸Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4: 381–93.
- ³⁹Pavlovich CP, Schmidt LS, Phillips JL. The genetic basis of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2003; 30: 437–54.
- ⁴⁰Beroukhi R, Brunet JP, Di Napoli A, Mertz KD, Seeley A, Pires MM, et al. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res* 2009; 69: 4674–81.
- ⁴¹Dagliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010; 463: 360–3.
- ⁴²Kuroda N, Tanaka A. Recent classification of renal epithelial tumors. *Med Mol Morphol* 2014 47(2): 68–75.
- ⁴³Troung LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasm. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 92–109.

- ⁴⁴Genega EM, Ghebremichael M, Najarian R, Genega EM, Ghebremichael M, Najarian R, et al. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms. Correlation with tumor type and grade. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 873–9.
- ⁴⁵Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237–44.
- ⁴⁶Mazal PR, Stichenwirth M, Koller A, Blach S, Haitel A, Susani M. Expression of aquaporins and PAX-2 compared to CD10 and cytokeratin 7 in renal neoplasms: a tissue microarray study. *Mod Pathol* 2005; 18: 535–40.
- ⁴⁷Lin F, Zhang PL, Yang XJ, Shi J, Blasick T, Han WK, et al. Human Kidney Injury Molecule-1 (hKIM-1): A Useful Immunohistochemical marker for diagnosing renal cell carcinoma and ovarian clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 377–93.
- ⁴⁸Ozcan A, de la Roza G, Ro JY, Shen SS, Troung LD. PAX2 and PAX8 expression in primary and metastatic renal tumors. A comprehensive comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1541–51.
- ⁴⁹Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2013.
- ⁵⁰Cheville JC, Lohse CM, Zincke BS. Comparison of outcome and prognostic feature among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 612–24.
- ⁵¹Jones TD, Eble JN, Cheng L. Application of molecular diagnostic techniques to renal epithelial neoplasms. *Clin Lab Med* 2005; 25: 279–303.
- ⁵²Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of papillary renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003; 18: 487–94.
- ⁵³Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2477–90.
- ⁵⁴Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schröck E, Ried T, Cremer T et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 1994; 145(2):356–364.
- ⁵⁵Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the birt-hogg-dube syndrome. *J Urol* 2005; 173: 1482–6.
- ⁵⁶Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of chromophobe renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003; 18: 165–71.
- ⁵⁷Martignoni G, Pea M, Chillossi M, Brunelli M, Scarpa A, Colato C, et al. Parvalbumin is constantly expressed in chromophobe renal carcinoma. *Mod Pathol* 2001; 14: 760–67.
- ⁵⁸Yusenko MV, Kovacs G. Identifying CD 82 (KAI1) as a marker for human chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology* 2009; 55: 687–95.
- ⁵⁹Volpe A, Novara G, Antonelli A, Billia M, Carmignani G, Cunico SC, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (rcc): Oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int* 2011; 110: 76–83.
- ⁶⁰Williamson SR, Halat S, Eble JN, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma. Similarities and differences in immunoproliferation compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1425–33.
- ⁶¹Argani P, Ladanyi M. Recent advances in pediatric renal neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2003; 10: 243–60.
- ⁶²Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1117–32.
- ⁶³Argani P, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Smith N, et al. Molecular confirmation of the t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinomas in archival paraffinembedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 1516–26.
- ⁶⁴Hes I, Hora M, Perez-Montiel DM, Suster S, Curik R, Sokol L, et al. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report on 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathology* 2002; 41: 549–55.

- ⁶⁵Pillay N, Ramdial PK, Cooper K, Batuule D. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma with aggressive histomorphology—a sarcomatoid variant. *Hum Pathol* 2008; 39: 966–9.
- ⁶⁶Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of collecting duct carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2002; 17: 1329–34.
- ⁶⁷Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1–11.
- ⁶⁸Cheng JX, Tretiakova M, Gong C, Mandal S, Krausz T, Taxy JB. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol* 2008; 21: 647–52.
- ⁶⁹Gupta R, Billis A, Shah R, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1265–78.
- ⁷⁰Pan CC, Chen YJ, Chang LC, Chang YH, Ho DM. Immunohistochemical and molecular genetic profiling of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histopathology* 2009; 55: 145–53.
- ⁷¹Kuroda N, Tamura M, Hamaguchi N, Mikami S, Pan CC, Brunelli M, et al. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma with sarcomatoid change and rhabdoid features. *Ann Diagn Pathol* 2011; 15: 462–6.
- ⁷²Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma. A distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1239–45.
- ⁷³Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Suin T, Enzan H. Review of mucinous tubular and spindle-cell carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2005; 20: 221–4.
- ⁷⁴Koyle MA, Hatch DA, Furness III PD, Lovell MA, Odom LF, Kurzrock EA. Long-term urological complications in survivors younger than 15 months of advanced stage abdominal neuroblastoma. *J Urol* 2001; 166: 1455–8.
- ⁷⁵Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, Blanca A, Algaba F, Scarpelli, et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *MBJU Int* 2012; 110: 786–93.
- ⁷⁶Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma: age and stage characterization and clinical implications, a study of 1092 patients (1982–1997). *Urology* 2000; 56: 58–62.
- ⁷⁷Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ Jr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology* 1976; 8: 201–6.
- ⁷⁸Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865–75.
- ⁷⁹Kim HL, Belldegrin AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: Implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170: 1742–6.
- ⁸⁰Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 2009; 83: 1–11.
- ⁸¹Koo AS, Armstrong C, Bochner B, Shimabukuro T, Tso CL, deKernion JB, et al. Interleukin-6 and renal cell cancer: Production, regulation, and growth effects. *Cancer Immunol Immunother* 1992; 35: 97–105.
- ⁸²Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Négrier S, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 72: 424–30.
- ⁸³Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002; 4(4):163–70.
- ⁸⁴Muggia FM. Overview of cancer-related hypercalcemia: Epidemiology and etiology. *Semin Oncol* 1990; 17: 3–9.
- ⁸⁵Ueno M, Tokonabe S, Kuroda I, Tsukamoto T, Deguchi N. Hypercalcemia upon recurrence of renal cell carcinoma producing parathyroid hormone-related protein. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 265–8.
- ⁸⁶Endo I, Inoue D. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin Calcium* 2006; 16(4): 373–9.
- ⁸⁷Handler J. Renal cell carcinoma and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 249–51.

- ⁸⁸Wiesener MS, Seyfarth M, Warnecke C, Jurgensen JS, Rosenberger C, Morgan NV, et al. Paraneoplastic erythrocytosis associated with an inactivating point mutation of the von Hippel-Lindau gene in a renal cell carcinoma. *Blood* 2002; 99: 3562–5.
- ⁸⁹Mihael A, Politi E, Havranek E, Corbishley C, Karapanagiotou L, Anderson C, et al. Prognostic significance of erythropoietin expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 100: 291–4.
- ⁹⁰Papworth K, Bergh A, Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T: Expression of erythropoietin and its receptor in human renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 2009, 30(2): 86–92.
- ⁹¹Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961; 40: 694.
- ⁹²Giannakos G, Papanicolaou X, Trafalis D, Michaelidis I, Margaritis G, Christofilakis C: Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2005; 12: 757–9.
- ⁹³Kim HL, Belldegrin AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: Implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170: 1742–6.
- ⁹⁴Altundag O, Altundag K, Gunduz E. Interleukin-6 and C-reactive protein in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1044.
- ⁹⁵Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Yanase M. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148: 1778–82.
- ⁹⁶Weiss RH, Lin PY. Renal cell carcinoma: identification of novel targets for therapy. *Kidney Int* 2006; 69: 224–32.
- ⁹⁷Kuida C, Braunstein GD, Shintaku P, Said JW. Human chorionic gonadotropin expression in lung, breast and renal carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 282–5.
- ⁹⁸McCloskey BG, O'Connor FA. Gonadotropin secreting carcinoma of the kidney. *Int J Med Sci* 1982; 151: 283–4.
- ⁹⁹Pavelic K, Popovic M. Insulin and glucagon secretion by renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981; 48: 98.
- ¹⁰⁰Riggs BL, Sprague RG. Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease. *Arch Intern Med* 1961; 108: 841–9.
- ¹⁰¹Stuart S, Chandran PK. Oncogenic Cushing's syndrome and nephrotic syndrome in the same patient. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(4): E28.
- ¹⁰²Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21(4): 877–901.
- ¹⁰³Turka HM, Ozetb A, Kuzhanb O, Komurcuc F, Arpacib F, Ozturkb B, et al. Paraneoplastic motor neuron disease resembling amyotrophic lateral sclerosis in a patient with renal cell carcinoma. *Med Princ Pract* 2009; 18: 73–5.
- ¹⁰⁴Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982; 73(3): 426–8.
- ¹⁰⁵Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M, Graham J, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. *Cancer* 2007; 109: 205–12.
- ¹⁰⁶Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86: 203–7.
- ¹⁰⁷O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol* 2002; 168:1378–80.
- ¹⁰⁸Sidhom OA, Basalaev M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2043–5.
- ¹⁰⁹Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008; 28(5): 1325–38.
- ¹¹⁰Birnbaum BA, Hindman N, Lee J, Babb JS. Renal cyst pseudoenhancement: influence of multi-detector CT reconstruction algorithm and scanner type in phantom model. *Radiology* 2007; 244: 767–75.
- ¹¹¹Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol* 2012; 187(1): 344–9.
- ¹¹²Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009; 74(3): 535–9.

- ¹¹³Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, Sanda MG, DeWolf WC. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology* 2008; 71(1): 47–51.
- ¹¹⁴Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010; 28(3): 253–61.
- ¹¹⁵Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004; 22(5): 307–15.
- ¹¹⁶Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996; 48(5): 692–5.
- ¹¹⁷Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008; 180: 1257–61.
- ¹¹⁸Lebret T, Poulain JE, Molinie V, Herve JM, Denoux Y, Guth A, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007; 178: 1184–8.
- ¹¹⁹Ngo TC, Wood CG, Karam JA. Biomarkers of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014; 32(3): 243–51.
- ¹²⁰Zhang PL, Mashni JW, Sabbisetti VS, Schworer CM, Wilson GD, Wolforth SC, et al. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(2): 379–88.
- ¹²¹Morrissey JJ, London AN, Luo J, Kharasch ED. Urinary biomarkers for the early diagnosis of kidney cancer. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5): 413–21.
- ¹²²Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Hession CA, Cate RL, Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135–42.
- ¹²³Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10): 2704–14.
- ¹²⁴Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 517–29.
- ¹²⁵Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(11): 3265–8.
- ¹²⁶Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant Rev* 2010; 24(3): 143–6.
- ¹²⁷Pennemans V, Rigo JM, Penders J, Swennen Q. Collection and storage requirements for urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1) measurements in humans. *Clin Chem Lab Med* 2011; 50(3): 539–43.
- ¹²⁸Chaturvedi S, Farmer T, Kapke GF. Assay validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. *Int J Biol Sci* 2009; 5: 128–34.
- ¹²⁹Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 1008–16.
- ¹³⁰Jost G, Pietsch H, Sommer J, Sandner P, Lengsfeld P, Seidensticker P, et al. Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats. *Invest Radiol* 2009; 44: 114–23.
- ¹³¹Hung CC, Yang SA. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 552–63.
- ¹³²Nijboer WN, Schuurs TA, Damman J, van Goor H, Vaidya VS, van der Heide JJ, et al. Kidney injury molecule-1 is an early noninvasive indicator for donor brain death-induced injury prior to kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 1752–9.
- ¹³³van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212: 209–17.

- ¹³⁴Peters HP, Waanders F, Meijer E, van den Brand J, Steenberg EJ, van Goor H, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11):3581–8.
- ¹³⁵Fontanilla J, Han WK. Kidney injury molecule-1 as an early detection tool for acute kidney injury and other kidney diseases. *Expert Opin Med Diagn* 2011; 5(2):161–73.
- ¹³⁶Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3): 904–12.
- ¹³⁷Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002; 277(42): 39739–48.
- ¹³⁸Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118(5): 1657–68.
- ¹³⁹Kramer AB, van Timmeren MM, Schuurs TA, Vaidya VS, Bonventre JV, van Goor H, et al. Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (Kim-1) over time. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296(5): F1136–45.
- ¹⁴⁰van Timmeren MM, Bakker SJ, Vaidya VS, Bailly V, Schuurs TA, Damman J, et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 Aug; 291(2): F456–64.
- ¹⁴¹Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(1): 16–25.
- ¹⁴²Van Timmeren MM, Vaidya VS, Van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gans R, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84(12): 1625–30.
- ¹⁴³Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, Blasick TM, Potdar S, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int* 2008; 73(5): 608–14.
- ¹⁴⁴Oosterwijk E, Brouwers A, Boerman OC, Larson SM, Old LJ, Mulders P, et al. Monoclonal antibody therapy of kidney cancer. *Cancer Treat Res* 2003; 116: 199–212.
- ¹⁴⁵Han WK, Alinani A, Wu CL, Michaelson D, Loda M, McGovern FJ, et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(4): 1126–34.
- ¹⁴⁶Morrissey JJ, London AN, Lambert MC, Kharasch ED. Sensitivity and specificity of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule -1 for the diagnosis of renal cell carcinoma. *Am J Nephrol*. 2011; 34:391.
- ¹⁴⁷Shalabi A, Abassi Z, Awad H, Halachmi S, Moskovitz B, Kluger Y, et al. Urinary NGAL and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2013; 31(6): 1541–5.
- ¹⁴⁸Zhang PL, Mashni JW, Sabbisetti VS, Schworer CM, Wilson GD, Wolforth SC, et al. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(2): 379–88.
- ¹⁴⁹Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, et al. Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542:3–16.
- ¹⁵⁰Walz T, Fujiyoshi Y, Engel A. The AQP structure and functional implications. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 190: 31–56.
- ¹⁵¹Noda Y, Sohara E, Ohta E, Sasaki S. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6: 168–78.
- ¹⁵²Terryn S, Ho A, Beauwens R, Devuyst O. Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812 (10): 1314–21.

- ¹⁵³Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporins and cell migration. *Pflugers Arch* 2008; 456(4): 693–700.
- ¹⁵⁴Benga G. The first discovered water channel protein, later called aquaporin 1: Molecular characteristics, functions and medical implications. *Mol Aspects Med* 2012; 33: 518–34.
- ¹⁵⁵Huang Y, Murakami T, Sano F, Kondo K, Nakaigawa N, Kishida T, et al. Expression of aquaporin 1 in primary renal tumors: a prognostic indicator for clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 56(4): 690–8.
- ¹⁵⁶Ticozzi-Valerio D, Raimondo F, Pitto M, Rocco F, Bosari S, Perego R, et al. Differential expression of AQP1 in microdomain-enriched membranes of renal cell carcinoma. *Proteomics Clin Appl* 2007; 1(6):588–97.
- ¹⁵⁷Mazal PR, Stichenwirth M, Koller A, Blach S, Haitel A, Susani M. Expression of aquaporins and PAX-2 compared to CD10 and cytokeratin 7 in renal neoplasms: a tissue microarray study. *Mod Pathol* 2005; 18(4): 535–40.
- ¹⁵⁸Verkman AS, Hara-Chikuma M, Papadopoulos MC. Aquaporins—new players in cancer biology. *J Mol Med* 2008; 86: 523–9.
- ¹⁵⁹Morrissey JJ, Kharasch DE. The specificity of urinary aquaporin-1 and adipophilin to screen for renal cell carcinoma. *JUrol* 2013; 189(5): 1913–20.
- ¹⁶⁰Morrissey JJ, Mobley J, Song J, Vetter J, Luo J, Bhayani S, et al. Urinary concentrations of aquaporin-1 and perilipin-2 in patients with renal cell carcinoma correlate with tumor size and stage but not grade. *Urology* 2014; 83(1): 256.e9–14.
- ¹⁶¹Sreedharan S, Petros JA, Master VA, Ogan K, Pattaras JG, Roberts DL, et al. Aquaporin-1 protein levels elevated in fresh urine of renal cell carcinoma patients: potential use for screening and classification of incidental renal lesions. *Dis Markers* 2014; 2014: 1–6.
- ¹⁶²Volpe 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.
- ¹⁶³Smaldone CM, Corcoran TA, Uzzo GR. Active surveillance of small renal masses. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 266–74.
- ¹⁶⁴Becker F, Van Poppel H, Hakenberg O W. Assessing the impact of ischemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009; 56: 625–35.
- ¹⁶⁵Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009; 55(5): 1171–8.
- ¹⁶⁶Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178(1): 41–6.
- ¹⁶⁷Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007; 177(3): 862–6.
- ¹⁶⁸Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171(3): 1071–6.
- ¹⁶⁹Ruys AT, Tanis PJ, Iris ND, van Duijvendijk P, Verhoef C, Porte RJ, et al. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(7): 1932–8.
- ¹⁷⁰Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2005; (431): 187–92.
- ¹⁷¹Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD001425.
- ¹⁷²Fossa S. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 187–93.
- ¹⁷³Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–34.
- ¹⁷⁴Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061–8.

- ¹⁷⁵Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061–8.
- ¹⁷⁶Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 427–34.
- ¹⁷⁷Del Bufalo D, Ciuffreda L, Trisciuglio D, Desideri M, Cognetti F, Zupi G, et al. Antiangiogenic potential of the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus. *Cancer Res* 2006; 66(11): 5549–54.
- ¹⁷⁸Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271–81.
- ¹⁷⁹Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2014; 16(12): 1043–50.
- ¹⁸⁰Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *AJCC staging manual*, 7th Ed. Philadelphia: Springer, 2009.
- ¹⁸¹Fujita T, Iwamura M, Yanagisawa N, Muramoto M, Okayasu I, Baba S, et al. Reclassification of the current tumor, node, metastasis staging in pT3 renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2008; 15: 582–6.
- ¹⁸²Fuhrman S, Lasky L, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655–63.
- ¹⁸³Qayyum T, McArdle P, Orange C, Seywright M, Horgan P, Oades G, et al. Reclassification of the Fuhrman grading system in renal cell carcinoma-does it make a difference? *Springer Plus* 2013; 2: 378–81.
- ¹⁸⁴Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55(2): 287–95.
- ¹⁸⁵Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 289–96.
- ¹⁸⁶Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, Sheinin Y, Kuntz SM, Eckel-Passow JE, et al. Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115(10): 2092–103.
- ¹⁸⁷Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–12.
- ¹⁸⁸Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31.
- ¹⁸⁹Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9–29.
- ¹⁹⁰King 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.
- ¹⁹¹Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009; 103:1496–500.
- ¹⁹²Weikert S, Ljungberg B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention. *World J Urol* 2010; 28: 247–52.
- ¹⁹³Millet I, Doyon FC, Hoa D, Thuret R, Merigeaud S, Serre I, et al. Characterization of small solid renal lesions: can benign and malignant tumors be differentiated with CT? *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 887–96.
- ¹⁹⁴Häggström C, Rapp K, Stocks T, Manjer J, Bjorge T, Ulmer H, et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma. *PLoS One* 2013; 8(2): e57475.
- ¹⁹⁵Kroeger N, Klatte T, Birkhäuser FD, Rampersaud EN, Seligson DB, Zomorodian N, et al. Smoking negatively impacts renal cell carcinoma overall and cancer-specific survival. *Cancer* 2012; 118(7):1795–802.

- ¹⁹⁶ Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF Jr. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 424–30.
- ¹⁹⁷ Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001, 85: 984–90.
- ¹⁹⁸ Leiba A, Kark JD, Afek A, Derazne E, Barchana M, Tzur D, et al. Adolescent obesity and paternal country of origin predict renal cell carcinoma: a cohort study of 1.1 million 16 to 19-year-old males. *J Urol* 2013, 189: 25–9.
- ¹⁹⁹ Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–38.
- ²⁰⁰ Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF Jr. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 2006;17(7): 901–9.
- ²⁰¹ Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 975–87.
- ²⁰² Lowrance WT, Thompson RH, Yee DS, Kaag M, Donat SM, Russo P. Obesity is associated with a higher risk of clear-cell renal cell carcinoma than with other histologies. *BJU Int* 2010; 105(1):16–20.
- ²⁰³ Donat SM, Salzhauer EW, Mitra N, Yanke BV, Snyder ME, Russo P. Impact of body mass index on survival of patients with surgically treated renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 46–52.
- ²⁰⁴ Liu H, Hemminki K, Sundquist J. Renal cell carcinoma as first and second primary cancer: etiological clues from the Swedish Family-Cancer Database. *J Urol* 2011;185: 2045–9.
- ²⁰⁵ Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology*. 2011; 22(6): 797–804.
- ²⁰⁶ Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R: Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 125–33.
- ²⁰⁷ Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114(1): 101–8.
- ²⁰⁸ Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, Salfellner M, Winkler S, Langner C, et al. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology* 2003; 62(6): 1024–8.
- ²⁰⁹ Ding GX, Feng CC, Song NH, Fang ZJ, Xia GW, Jiang HW, et al. Paraneoplastic symptoms: cachexia, polycythemia, and hypercalcemia are, respectively, related to vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in renal clear cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2013; 31(8): 1820–5.
- ²¹⁰ Takure AO, Shittu OB, Adebayo SA, Okolo CA, Sotunmbi PT. Renal cell carcinoma in Ibadan: a 5-year clinicopathologic review. *Afr J Med Med Sci* 2013; 42(3): 239–43.
- ²¹¹ Jap YN, Ng LK, Ong AT, Pailoor J, Gobe CG, Ooi CC, et al. Clinical prognostic factors and survival outcome in renal cell carcinoma patients—a Malaysian single centre perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12): 7497–500.
- ²¹² Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170(5): 1742–6.
- ²¹³ Ding GX, Song NH, Feng CC, Xia GW, Jiang HW, Hua LX, et al. Is there an association between advanced stage of renal cell carcinoma and paraneoplastic syndrome? *Med Princ Pract* 2012; 21(4): 370–4.
- ²¹⁴ Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 373–9.
- ²¹⁵ Karaca H, Lale A, Dikilitas M, Ozkan M, Er O. Recovery of paraneoplastic hypercalcemia by sunitinib treatment for renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Med Oncol* 2010; 27(3): 1023–6.
- ²¹⁶ Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 2009; 83(1): 1–11.

- ²¹⁷ Cho A, Lee JE, Kwon GY, Huh W, Lee HM, Kim YG, et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11): 3496–501.
- ²¹⁸ Klarenbach S, Moore RB, Chapman DW, Dong J, Braam B. Adverse renal outcomes in subjects undergoing nephrectomy for renal tumors: a population-based analysis. *Eur Urol* 2011; 59: 333–9.
- ²¹⁹ Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Chronic Kidney Disease Prognostic Consortium. Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
- ²²⁰ 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.
- ²²¹ Chang A, Finelli A, Berns JS, Rosner M. Chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(1): 91–5.
- ²²² Weight CJ, Larson BT, Gao T, Campbell SC, Lane BR, Kaouk JH, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology* 2010; 76(3): 631–7.
- ²²³ Milonas D, Skulcius G, Baltrimavicius R, Auskalnis S, Kincius M, Matjosaitis A, et al. Comparison of long-term results after nephron-sparing surgery and radical nephrectomy in treating 4- to 7-cm renal cell carcinoma. *Medicina (Kaunas)* 2013; 49(5): 223–8.
- ²²⁴ Roos FC, Brenner W, Thomas C, Jäger W, Thüroff JW, Hampel C, et al. Functional analysis of elective nephron-sparing surgery vs radical nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm. *Urology* 2012; 79(3): 607–13.
- ²²⁵ Li W, Cheng Y, Cheng Y, Ren H, Han N. Clinical efficacy of radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery on localized renal cell carcinoma. *Eur J Med Res* 2014; 19(1): 1–6.
- ²²⁶ Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Goncalves PD, et al. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 178(2): 425–8.
- ²²⁷ Thompson RH, Kaag M, Vickers A, Kundu S, Bernstein M, Lowrance W, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol* 2009; 181(3): 993–7.
- ²²⁸ Ku JH, Moon KC, Kwak C, Kim HH. Significance of nuclear grade and tumor size in Korean patients with chromophobe renal cell carcinoma: a comparison with conventional renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2011; 29(5): 487–91.
- ²²⁹ 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: E481–5.
- ²³⁰ Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, Tickoo SK, Kundu S, Katz D, et al. Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *J Urol* 2009; 181(5): 2033–6.
- ²³¹ Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003; 170: 2217–20.
- ²³² Suzuki K, Mizuno R, Mikami S, Tanaka N, Kanao K, Kikuchi E, et al. Prognostic significance of high nuclear grade in patients with pathologic T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(9): 831–5.
- ²³³ Santiago-Agredano B, Álvarez-Kindelán J, Font-Ugalde P, Blanca-Pedregosa A, López-Beltrán A, Requena-Tapia MJ. Prognostic value of microvascular invasion in predicting survival in renal cell carcinoma. *Actas Urol Esp* 2013; 37(8): 504–12.
- ²³⁴ Eisenberg MS, Cheville JC, Thompson RH, Kaushik D, Lohse CM, Boorjian SA, et al. Association of microvascular and capillary-lymphatic invasion with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2013; 190(1): 37–43.
- ²³⁵ Sevinc M, Kirkali Z, Yörükoglu K, Mungan U, Sade M. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000; 38(6): 728–33.

- ²³⁶ Singh R, Singh RK, Mahdi AA, Saxena SP, Cornélissen G, Halberg F. Circadian periodicity of urinary volume, creatinine and 5-hydroxyindole acetic acid excretion in healthy Indians. *Life Sci* 2000; 66(3): 209–14.
- ²³⁷ Greenberg GN, Levine RJ. Urinary creatinine excretion is not stable: a new method for assessing urinary toxic substance concentrations. *J Occup Med* 1989; 31: 832–8.
- ²³⁸ Curtis G, Fogel M. Creatinine excretion: diurnal variation and variability of whole and part-day measures. A methodologic issue in psychoendocrine research. *Psychosom Med* 1970;32:337–50.
- ²³⁹ Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5): 873–82.
- ²⁴⁰ Waikar SS, Sabbiseti VS, Bonventre JV. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2010; 78(5): 486–94.
- ²⁴¹ Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW. Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC Nephrol* 2014;15: 1–8.
- ²⁴² Park M, Vittinghoff E, Liu KD, Shlipak MG, Hsu CY. Urine biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) have different patterns in heart failure exacerbation. *Biomark Insights* 2013; 8:15–8.
- ²⁴³ Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(9): 1748–57.
- ²⁴⁴ Jost G, Pietsch H, Sommer J, Sandner P, Lengsfeld P, Seidensticker P, et al. Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats. *Invest Radiol* 2009;44(2):114–23.
- ²⁴⁵ Abassi Z, Shalabi A, Sohotnik R, Nativ O, Awad H, Bishara B, et al. Urinary NGAL and KIM-1: biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery. *J Urol* 2013;189(4):1559–66.
- ²⁴⁶ Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, et al. Effect of renin–angiotensin–aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53(1):16–25.
- ²⁴⁷ Vila MR, Kaplan GG, Feigelson D, Nadal M, Morote J, Porta R, et al. Hepatitis A virus receptor blocks cell differentiation and is overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Kidney Int* 2004; 65(5): 1761–73.
- ²⁴⁸ Sangoi AR, Fujiwara M, West RB, Montgomery KD, Bonventre JV, Higgins JP, et al. Immunohistochemical distinction of primary adrenal cortical lesions from metastatic clear cell renal cell carcinoma: a study of 248 cases. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(5): 678–86.
- ²⁴⁹ Detre S, Saclani Jotti G, Dowsett M. A “quickscore” method for immunohistochemical semiquantitation: validation for estrogen receptor in breast carcinomas. *J Clin Pathol* 1995;48:876–8.
- ²⁵⁰ Cuadros T, Trilla E, Vilà MR, de Torres I, Vilardell J, Messaoud NB, et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker of tumour progression. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 2034–47.
- ²⁵¹ Ticozzi-Valerio D, Raimondo F, Pitto M, Rocco F, Bosari S, Perego R, et al. Differential expression of AQP1 in microdomain-enriched membranes of renal cell carcinoma. *Proteomics Clin Appl* 2007; 1(6):588–97.

Идентификациона страница докторске дисертације

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Мирјана Мијушковић
Датум и место рођења: 8. 07. 1970. год., Чачак
Садашње запослење: лекар субспецијалиста у Клиници за нефрологију ВМА и асистент на предмету Интерна медицина на Медицинском факултету Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Дијагностички значај протеина оштећења бубрега-1 (КИМ-1) и аквапорина 1 (АQP-1) код болесника који болују од карцинома светлих ћелија бубрега
Број страница: 130
Број слика: 21, број табела: 111, број графикана: 14
Број библиографских података: 251
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија, Београд, Србија (Клиника за урологију, Одељење за клиничку и експерименталну имунологију Института за медицинска истраживања и Институт за патологију и судску медицину)
Научна област (УДК): Медицина (Клиничка и експериментална интерна медицина)
Ментор: Проф. др Дејан Петровић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 07.02.2013. год.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-4869/3-10 од 29.05.2013. год.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. Др Дејан Петровић Проф. Др Новак Миловић Проф. Др Снежана Церовић
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф. Др Снежана Живанчевић-Симоновић, председник Проф. Др Новак Миловић, члан Проф. Др Снежана Церовић, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. Др Снежана Живанчевић-Симоновић, председник Проф. Др Новак Миловић, члан Проф. Др Снежана Церовић, члан
Датум одбране дисертације:

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ, ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број	
Идентификациони број - ИБР	
Тип документације - ТД	Монографска публикација
Тип записа	Текстуални штампани материјал
Врста рада - ВР	Докторска дисертација
Аутор - АУ	Мирјана Мијушковић
Ментор - МН	Дејан Петровић
Наслов рада	Дијагностички значај протеина оштећења бубрега-1 (КИМ-1) и аквапорина 1 (АQP-1) код болесника који болују од карцинома светлих ћелија бубрега
Језик публикације - ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода - ЈИ	Српски / Енглески
Земља публикавања - ЗП	Србија
Уже географско подручје - УГП	Шумадија
Година - ГО	2015.
Издавач - ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса - МС	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физички опис рада - ФО	Дисертација има 130 страна, 7 поглавља, 111 табела, 14 графикана и 251 цитирану библиографску јединицу
Научна област - НО	Медицина
Научна дисциплина - ДИ	Клиничка и експериментална интерна медицина
Предметна одредница / кључне речи - ПО	Уринарни биомаркер, КИМ-1, АQP-1, дијагностички значај, карцином светлих ћелија бубрега

УДК

Чува се - ЧУ

Важна напомена - ВН

Извод - ИД

У библиотеци Медицинског Факултета Универзитета у
Крагујевцу, Србија

Карцином бубрега (КБ) чини приближно 3,8% од укупног броја малигнитета код одраслих, показујући константан пораст последњих 30 година. Најчешћи и најагресивнији подтип КБ је светлоћелијски карцином бубрега (сКБ), који се често карактерише одсуством раних симптома и знакова болести, као и лабораторијских абнормалности. Поуздан уринарни тест за сКБ могао би да има значај у преоперативној дијагнози овог тумора и као додатни маркер за одговор на терапију и пост-терапијско праћење. Спроведена испитивања су указала на повећану експресију одређених протеина у туморском ткиву сКБ. На основу потенцијала за уринарну екскрецију ових усходно регулисаних протеина, као и сензитивности и специфичности за дијагнозу сКБ, издвојили су се протеин 1 оштећења бубрега (*KIM-1*) и аквапорин 1 (*AQP-1*).

Циљ студије је био да се испита потенцијал *KIM-1* и *AQP-1* за дијагнозу сКБ, посебно туморских промена промера до 4 cm, као и повезаност њихове концентрације у урину са хистолошким карактеристикама тумора. У студију је био укључен 41 пацијент (26 мушкараца, 15 жена), код којих је након парцијалне или радикалне нефректомије постављена дијагноза сКБ. Контролну групу чинило је 40 здравих испитаника. Концентрација оба биомаркера у урину одређена је применом комерцијалног *ELISA* теста. Експресија *KIM-1* у туморском ткиву одређена је применом *TIM-1/KIM-1/HAVCR* антитела.

Резултати ове студије су показали да одређивање концентрације *KIM-1* у урину код пацијената са сумњом на постојање сКБ, представља сензитиван и специфичан тест за преоперативну дијагнозу болести и да значајно корелира са стадијумом и градусом тумора. Одређивање концентрације *KIM-1* у урину представља додатни дијагностички тест за утврђивање природе малих туморских промена промера до 4 cm. Поређењем концентрација *KIM-1* у урину израженим у апсолутним и коригованим вредностима, није показана статистички значајна разлика у дијагностичком потенцијалу. Ткивна експресија *KIM-1* статистички значајно корелира са стадијумом тумора и високо корелира са градусом тумора али без статистичке значајности. Концентрација *AQP-1* у урину је недовољно сензитиван и специфичан тест за дијагнозу карцинома светлих ћелија бубрега.

Датум прихватања теме од стране ННВ 29.05.2013.

Датум одбране - ДО

Чланови комисије - КО Проф. Др Снежана Живанчевић-Симоновић
Проф. Др Новак Миловић
Проф. Др Снежана Церовић

Председник Проф. Др Снежана Живанчевић Симоновић

Члан Проф. Др Новак Миловић

Члан Проф. Др Снежана Церовић

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC, FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession Number - ANO	
Identification number - INO	
Document type - DT	Monographic publication
Type of record – TR	Textual material, printed
Contens code - CC	PhDThesis
Author - AU	MirjanaMijušković
Menthor - MN	Dejan Petrović
Title - TI	Diagnostic value of kidney injury molecul -1 (KIM-1) and aquaporins 1 (AQP-1) in patients with clear renal cell carcinoma
Language of text - LT	Serbian
Language of abstract - LA	Serbian / English
Country of publication - CP	Serbia
Locality of publication - LP	Shumadia Municipality
Publication year – PY	2015.
Publicher-PB	Authors reprint
Publication place - PP	34000 Kragujevac, st.Svetozar Markovic 69
Physical description - PD	Thesis contains 130 pages, 7 chapters, 111 tables, 14 graphs and 251 citations
Scietific field - SF	Medicine
Scientific discipline - SD	Experimental and clinical internal medicine
Subjest / Key words - SKW	Urinary biomarker, KIM-1, AQP-1, diagnostic value, clear renal cell carcinoma
UDC	
Holding data - HD	Library of Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Serbia
Note - N	
Abstract - AB	Renal cell carcinoma (RCC) represents approximately 3.8% of all malignancies in adults, increasing permanently over the past 30 years. The most common and also the most aggressive subtype of RCC is clear renal cell carcinoma (cRCC), often characterized by lack of early symptoms, signs and laboratory abnormalities. A reliable urine test for cRCC could have importance in the preoperative diagnosis of this tumor as an additional marker for the monitoring of response to therapy and for the post-treatment surveillance, as well. Recent studies have shown the increased expression of certain proteins in tumor tissue of cRCC. Based on the potential for urinary excretion of these up-regulated proteins, as well as the sensitivity and specificity for the

diagnosis of cRCC, the kidney injury molecule 1 (KIM-1) and aquaporin 1 (AQP-1) have a special significance.

The aim of this study was to investigate the potential of KIM-1 and AQP-1 for the diagnosis of cRCC, especially lesion diameter up to 4 cm, and the linkage of their concentration in urine and histological characteristics of the tumor. The study involved 41 patients (26 men, 15 women), who underwent the partial or radical nephrectomy and diagnosed cRCC. The control group consisted of 40 healthy subjects. The concentration of both biomarkers in the urine was determined by commercially available ELISA kits. Expression of KIM-1 in the tumor tissue is determined by applying the TIM-1/KIM-1/HAVCR antibody. Results of this study showed that the determination of the concentration of KIM-1 in the urine of patients with suspected cRCC is sensitive and specific test for the preoperative diagnosis of the disease and significantly correlated with tumor stage and grade. Determination of KIM-1 in urine represented a further diagnostic test to determine the nature of small lesion sizes up to 4 cm. By comparing the concentration of KIM-1 in urine expressed in absolute and corrected values, we did not show statistically significant difference in the diagnostic potential. Tissue expression of KIM-1 is significantly correlated with tumor stage and highly correlated with tumor grade but without statistical significance. The concentration of AQP-1 in urine was insufficiently sensitive and specific test for diagnosis of cRCC.

Accepted by the Scientific Board on - 29.05.2013.

ASB

Defended on - DE

Thesis defended Board - DB

Prof. dr Snežana Živančević Simonović
Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac

Prof. dr Novak Milović
Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade

Prof. dr Snežana Cerović
Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade

Chairman Prof. dr Snežana Živančević Simonović

Member Prof. dr Novak Milović

Member Prof. dr Snežana Cerović

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Мирјана Мијушковић
број уписа 113/2009

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
Дијагностички значај протеина оштећења бубрега-1
(KIM-1) и аквапорина 1 (AQP-1) код болесника који болују
од карцинома светлих ћелија бубрега

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 8.07.2015.

М. Мијушковић

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Мирјана Мијушковић
Број уписа 113/2009
Студијски програм КЛИНИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ИНТЕРНА МЕД.
Наслов рада ДИЈАГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ПРОТЕИНА ОШТЕЂЕНОГ БУБРЕГА-1
Ментор (КИМ-1) И АКВАТОРИНА 1 (АСР 1) КОД БОЛЕСТИ КОЈИ БОЛУЈУ ОД КРИСТАЛИНА
СВЕТЛИХ БЕЛИЈА БУБРЕГА
МЕНТОР: ПРОФ. ДР ДЕЈАН ПЕТРОВИЋ
Потписани Мирјана Мијушковић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

у Крагујевцу, 8. 07. 2015.

M. Mijuskovic

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Дијагностички значај протеина оштебења БУБРЕГА-1 (KIM-1) и АКВАПОРЦИНА 1 (AQP-1) код БОЛЕСНИКА КОЈИ БОЛУЈУ ОД КАРЦИНОМА СВЕТЛИХ ПЕЉУКА БУБРЕГА
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 8. 07. 2015.



БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Име и презиме	Мирјана Мијушковић
Датум и место рођења	8. јул 1970., Чачак, Србија
Садашње запослење	Лекар субспецијалиста у Клиници за нефрологију ВМА
Контакти	Борска 82, 11 000 Београд, Србија Телефон: (011) 3593524 Електронска пошта: <i>mirjana.mijuskovic@gmail.com</i>
Основнестудије	Медицински факултет Универзитета у Београду, дипломирала 1995.
Специјалистичке студије из интерне медицине	Група интерних клиника Војномедицинске академије, специјалистички испит 2002.
Докторска дисертација	Дијагностички значај протеина оштећења бубрега ¹ (KIM-1) и аквапорина 1 (AQP-1) код болесника који болују од карцинома светлих ћелија бубрега
Области научног интереса и истраживања	Онко-нефрологија Примарне и секундарне гломерулопатије Трансплантациона нефрологија
Кретања у служби	2013. и даље, интерниста-нефролог II одељења Клинике за нефрологију ВМА 2010–2013. интерниста-нефролог у Одељењу за хемодијализу Клинике за нефрологију ВМА 2007-2010. интерниста-нефролог у Центру за трансплантацију солидних органа ВМА 2003-2005. лекар специјалиста интерне медицине I одељења Клинике за нефрологију ВМА 1998-2002. лекар на специјализацији из интерне медицине, Група интерних клиника, ВМА
Чланства и позиције	Удружење нефролога Србије Нефролошка секција Српског лекарског друштва Европско удружење за нефрологију, дијализу и трансплантацију

БИБЛИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

РАДОВИ ШТАМПАНИ У ЦЕЛИНИ У ДОМАЋИМ ЧАСОПИСИМА

1. Mijušković M, Stanojević I, Milović N, Cerović S, Petrović D, Jovanović D, et al. Urinary KIM-1 and AQP-1 in patients with clear renal cell carcinoma: a potential non-invasive biomarkers. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73 (3)–in press
2. Mijušković M, Milović N, Kovačević B, Jovanović D, Ignjatović Lj, Terzić B, et al. Acquired cystic disease and renal cell carcinoma in hemodialysis patients-a case report on three patients. *Vojnosanit Pregl* 2015; DOI: 10.2298/VSP140311027M.
3. Mijušković M, Vavić N, Rusović S, Ignjatović Lj, Obrenčević K, Radojević M, Kovačević Z, Čukić Z, Petrović M, Pilčević D, Pilčević Tadić J, Terzić B. Percutaneous transluminal renal angioplasty application effect on renal function in patients with renal artery stenosis – a case report on 4 patients *Vojnosanit Pregl* 2013; 70 (4): 411-6.
4. Dinić M, Zečević R, Hajduković Z, Mijušković M, Đurić P, Jović Z, et al. Psoriasis is independent factor for early atherosclerosis: a prospective study of cardiometabolic risk profile. *Vojnosanit Pregl*-in press
5. Terzić B, Maksić Đ, Škuletić V, Pilčević D, Mijušković M, Čukić Z, Obrenčević K, Petrović M, Tadić-Pilčević J, Petrović M. Myeloma multiplex with pulmonary dissemination. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(6): 596–9.
6. Ignjatovic Lj, Jovanovic D, Kronja G, Dujic A, Maric M, Ignjatovic D, Hrvacevic R, Kovacevic Z, Petrovic M, Elakovic D, Marenovic T, Lukic Z, Trkuljic M, Stankovic B, Maksic Dj, Butorajac J, Colic M, Draskovic-Pavlovic B, Kapulica-Kuljic N, Drackovic N, Misovic S, Stijelja B, Milovic N, Tosevski P, Filipovic N, Romic P, Jevtic M, Draskovic M, Vavic N, Paunic Z, Radojevic M, Bjelanovic Z, Tomic A, Aleksic P, Kosevic B, Mocovic D, Bancevic V, Magic Z, Vojvodic D, Balint B, Ostojic G, Tukic Lj, Murgic J, Pervulov S, Rusovic S, Sjenicic G, Bucan V, Milavic-Vujkovic M, Jandric D, Raicevic R, Mijuskovic M, et al. Living unrelated donor kidney transplantation-a fourteen-year experience. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67 (12):998-1002.
7. Ignjatović Lj, Kovačević Z, Jovanović D, Vavić N, Paunić Z, Radojević M, Rabrenović V, Obrenčević K, Mijušković M, Drašković-Pavlović B, Ostojić B, Balint B, Bokonjić D. Our first experiences in applying an original method for removal of ABO-isoagglutinins in ABO-incompatible kidney recipients. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66 (2): 117-122
8. Obrenčević K, Jovanović D, Kovačević Z, Hrvacević R, Ignjatović Lj, Mijušković M. Mikofenolat mofetil u kombinaciji sa kortikosteroidima: nova iskustva u terapiji idiopatske retroperitonealne fibroze. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64 (6): 385-90.

ПОГЛАВЉА У КЊИГАМА

1. Mijušković M, Maksić Đ, Jevtić M, Kovačević Z, Hrvачević R, Jovanović D. Mehaničke komplikacije peritoneumske dijalize. In: Maksić Đ, editor. Peritoneumska dijaliza. Beograd: Calibris, 2006: 437–51.

РАДОВИ ШТАМПАНИ КАО АПСТРАКТИ С ИНОСТРАНИХ КОНГРЕСА

1. Mijuskovic M, Stanojevic I, Cerovic S, Kovacevic B, Andjelic T, Jovanovic D, Terzic B, Petrovic D, Vojvodic D. Urinary kidney injury molcul-1 and aquaporin-1: a potential non-invasive biomarkers in patients with clear renal cell carcinoma. Nephrol Dial Transplant 2015; 30 (suppl 3): iii77-iii78.
2. Vojvodic D, Milovic N, Cerovic S, Stanojevic I, Kovacevic Br, Mijuskovic M. KIM-1 values in urine of clear cell renal carcinoma patients are associated with tumor size, TNM stage, Fuhrman gradus and therapy response. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 333.
3. Pilčević D, Maksić Dj, Pilčević D, Mijuskovic M, Petrovic M, IgnjatovicLj, Rabrenovic V, Terzic B, Jovanovic D. Cancer antigen 125 and protein level during CAPD peritonitis Nephrol Dial Transplant 2015; 30 (suppl 3): iii545.
4. Petrovic M, Petrovic D, Grdinic A, Pejovic J, Jovanovic D, Rabrenovic V, Terzic B, Mijuškovic M, IgnjatovicLj, Antic S. The correlation of BNP, NTpro- BNP, diastolic function and ejection fraction with the degree of renal failure. Nephrol Dial Transplant 2015; 30 (suppl 3): iii488.
5. Petrovic M, Obrencevic K, Tadic J, Pilcevic D, Jovanovic D, Maksić Đ, Ignjatovic Lj, Mijuskovic M. Hemorrhagic fever with renal syndrome - our experience. Nephrol Dial Transplant 2015; 30 (suppl 3): iii464-5.
6. Obrencevic K, Jovanovic D, Petrovic M, Ignjatovic Lj, Tadic J, Mijuskovic M, Maksić Đ, Vavic N, Pilcevic D. Successful treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with combined immunosuppressive therapy. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 113.
7. Pilcevic D, Kovacevic Z, Maksić Dj, Paunic Z, Tadic-Pilcevic J, Mijuskovic M, Petrovic M, Obrencevic K, Rabrenovic V, Ignjatovic Lj, Terzic B, Jovanovic D. Microbiological profile of CAPD peritonitis in our centre - our way to empirical therapy. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 438.

8. Mijušković M, Kovačević Z, Vavić N, Hrvačević R, Paunić Z, Jovanović D, Obrenčević K. Treatment of hemolytic uremic syndrome, review of 9 cases. Proceedings of the VIIIth Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs; 2007 Sept 16-19; Belgrade, Serbia
9. Ignjatović Lj, Balint B, Hrvačević R, Kovačević Z, Jovanović D, Drašković B, Vavić N, Paunić Z, Rabrenović V, Obrenčević K, Mijušković M, et al. One year experience in applying original method for removal of anti-donor blood group antibodies in kidney transplantation across blood group barrier. Proceedings of the VIIIth Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs; 2007 Sept 16-19; Belgrade, Serbia
10. Kandolf-Sekulovic L, Mijuskovic M, Rajovic M, Novakovic M, Stefanovic D, Zecevic R. Toxic epidermal necrolysis-like systemic lupus erythematosus. 8th EADV Spring Symposium, Carlsbad, 14-17 April 2011 (CR04.2).
11. Obrencevic K, M. Radojevic, J. Tadic-Pilcevic, Z. Kovacevic, D. Pilcevic, V. Rabrenovic, M. Mijuskovic, Z. Cukic. Cytomegalovirus infection, our experiences and analysis in renal transplatation. 10th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Chalkidiki, 13-15 October 2011 (PP 165).
12. Cukic Z, Vavic N, Mijuskovic M, Rabrenovic V, Kovacevic Z, Pilcevic D, Pilcevic Tadic J, Savic D, Petrovic M. Acute intermittent porphyria - diagnostic problem in nephrological practice, with a case report. 10th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Chalkidiki, 13-15 October 2011 (PP 173).
13. Cukic Z, Kovacevic Z, Mijuskovic M, Jovanovic D, Terzic B, Savic D, Pilcevic Tadic J, Pilcevic D, Ignjatovic Lj, Rabrenovic V. Arterial hypotension is most common acute complication during hemodialysis. 10th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Chalkidiki, 13-15 October 2011 (PP 175).
14. Rabrenovic V, Kovacevic Z, Ignjatovic Lj, Jovanovic D, Vavic N, Radojevic M, Petrovic M, Mijuskovic M, Pilcevic D, PilcevicTadicJ. Complications in patients with transplanted kidney who were previously treated by peritoneal dialysis: our 15 years experience (1996-2011). 10th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Chalkidiki, 13-15 October 2011 (PP 179).
15. Pilcevic D, Maksic D, Paunic Z, Petrovic M, PilcevicTadic J, Kovacevic Z, Vavic N, Rabrenovic V, Ignjatovic L, Mijuskovic M. Long-term peritoneal dialysis-a case report. 10th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Chalkidiki, 13-15 October 2011 (PP 189).

РАДОВИ ШТАМПАНИ КАО АПСТРАКТИ С ДОМАЋИХ КОНГРЕСА

1. Mijušković M, Vavić N, Rusović S, Ignjatović Lj, Obrenčević K, Radojević M, Kovačević Z, Pilčević D, Pilčević Tadić J, Petrović M. Efekat primene perkutane transluminalne renalne angioplastike na bubrežnu funkciju-prikaz 4 bolesnika. Proceedings of the 1st Serbian Congress of Nephrology: 2010 October 7-10; Belgrade, Serbia.
2. Mijušković M, Čukić Z, Pilčević Tadić J, Obrenčević K, Pilčević D, Petrović M, Ignjatović Lj, Terzić B, Radojević M, Kovačević Z. Primena paratireoidektomije u lečenju sekundarnog hiperparatireoidizma-naša iskustva. Knjiga sažetaka, 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, apstrakt P 35.
3. Obrenčević K, Jovanović D, Kovačević Z, Ignjatović Lj, Mijušković M, Pilčević D, Terzić B, Radojević M, Tadić J, Petrović M. Idiopatska retroperitonealna fibroza-dijagnoza, terapija, ishod. Proceedings of the 1st Serbian Congress of Nephrology: 2010 October 7-10; Belgrade, Serbia.
4. Obrenčević K, Jovanović D, Škatarić V, Kovačević Z, Mijušković M, Tadić J, Petrović M. Hronična bubrežna insuficijencija kao posledica hemoragijske groznice sa bubrežnim sindromom. Proceedings of the 18th Danube symposium of nephrology conjoined with 1st Congress of the nephrology association of Serbia and Montenegro; 2006 Sept 26-30; Novi Sad, Serbia and Montenegro.
5. Obrenčević K, Jovanović D, Kovačević Z, Mijušković M, Škatarić V, Tadić J, Petrović M. Mikofenolat mofetil u kombinaciji sa kortikosteroidima u terapiji idiopatske retroperitonealne fibroze. Proceedings of the 18th Danube symposium of nephrology conjoined with 1st Congress of the nephrology association of Serbia and Montenegro; 2006 Sept 26-30; Novi Sad, Serbia and Montenegro.
6. Kandolf Sekulović L, Mijušković Ž, Mijušković M, Zečević R. Nefrogena sistemska fibroza – prikaz slučaja. Zbornik apstrakata, XVI Beogradski dermatološki dani. Beograd, 11–12 novembar 2011, apstrakt PS-23.
7. Pilčević Tadić J, Mijušković M, Čukić Z, Pilčević D, Obrenčević K, Petrović M, Ignjatović Lj, Terzić B, Kovačević Z. Hemodijaliza u osoba starije životne dobi – naša iskustva. Knjiga sažetaka, 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, apstrakt P 15.
8. Tadić Pilčević J, Mijušković M, Čukić Z, Pilčević D, Obrenčević K, Petrović M, Ignjatović Lj, Terzić B, Kovačević Z. Paratireoidektomija u bolesnice sa mekotkivnim kalcifikacijama – prikaz slučaja. Knjiga sažetaka, 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, apstrakt S 3.
9. Obrenčević K, Jovanović D, Kovačević Z, Petrović M, Terzić B, Ignjatović Lj, Pilčević D, Pilčević Tadić J, Radojević M, Vavić N, Maksić Đ, Mijušković M, Čukić Z. Savremena terapija

idiopatske retroperitonealne fibroze. Knjiga sažetaka, 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, apstrakt P 1.

10. Petrović M, Jovanović D, Ignjatović Lj, Kovačević Z, Obrenčević K, Pilčević D, Mijušković M, Rbdomioliza kao uzrok akutne bubrežne insuficijencije – naše iskustvo. Knjiga sažetaka, 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, apstrakt P 2.
11. Kovačević Z, Veljančić Lj, Radojević M, Paunić Z, Vavić N, Maksić Đ, Obrenčević K, Terzić B, Pilčević Tadić J, Pilčević D, Mijušković M, Petrović M, Čukić Z, Rabrenović V, Jovanović D, Ignjatović Lj. Od adekvatne ka optimalnoj dijalizi – prepreke i putokazi. Knjiga sažetaka, 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, apstrakt P 30.
12. Pilčević D, Maksić Đ, Paunić Z, Petrović M, Terzić B, Pilčević Tadić J, Obrenčević K, Mijušković M, Petrović M, Čukić Z, Kovačević Z. Curenje dijalizata u prednji trbušni zid kao kasna komplikacija kod bolesnice na CAPD programu lečenja – prikaz slučaja. Knjiga sažetaka, 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, apstrakt S 30.
13. Pilčević D, Maksić Đ, Paunić Z, Terzić B, Petrović M, Pilčević Tadić J, Mijušković M, Petrović M, Čukić Z, Kovačević Z. Mikrobiološki profil CAPD peritonitisa kod pacijenata na hroničnom programu lečenja peritoneumskom dijalizom u našem centru – petogodišnja analiza. Knjiga sažetaka, 2. Kongres nefrologa Srbije, Beograd, 11-14. oktobar 2012, apstrakt S 36.