

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Aleksandar Jančić

**ZNAČAJ KONZERVIRAJUĆIH OPERACIJA U LEČENJU
LOKALIZOVANOG KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016. god.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dr Aleksandar Jančić

**THE IMPORTANCE OF CONSERVATIVE SURGERY IN THE
TREATMENT OF LOCALIZED RENAL CELL CARCINOMA**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016.

Vukašinu, kao potstrek za budućnost

Izražavam iskrenu

ZAHVALNOST

Prof. Canetu Tuliću, mom mentoru, učitelju i prijatelju, na nesebičnoj podršci i posvećenosti koja je obeležila naš zajednički rad.

MENTOR:

Prof. dr Cane Tulić, redovni profesor, Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Zoran Džamić, vanredni profesor, Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu (predsednik Komisije)
2. Prof. dr Miodrag Aćimović, vanredni profesor, Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Milan Đokić, spec. urologije, profesor u penziji, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

SAŽETAK

Značaj konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

U ovoj kohortnoj studiji ispitivali smo značaj konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima. U našem radu analizirane su: epidemiološke karakteristike, patoanatomske karakteristike tumora, patohistološke karakteristike, vrste operativnog lečenja, hirurške komplikacije i preživljavanje bolesnika sa lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima. Ova studija sprovedena je na Urološkoj klinici Kliničkog centra Srbije u periodu 1996-2015.godine. Posebno su analizirani podaci koji su se odnosili na: godine starosti bolesnika u vreme hirurškog lečenja, pol bolesnika, komorbiditet, lokalizacija tumora, veličinu tumorske lezije, patohistološki tip. Za analizu podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike, a za analizu preživljavanja primenjena je Kaplan-Majerova metoda. Od 204 bolesnika 120 (58,82%) bili su muškarci, a 84 (41,18%) su bile žene. Prosečna starosna dob bila je $58,808 \pm 12,13$ (24-79). Asimptomatska prezentacija tumora bila je kod 62,25% bolesnika. Prosečna veličina tumorske lezije iznosila je $38,64 \pm 8,06$ mm, a najveći broj bolesnika imao je tumor veličine 4cm. Kod 115 pacijenata urađena je konzervirajuća operacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima. Iz imperativnih indikacija poštedna operacija urađena je kod 32 bolesnika, dok je iz elektivnih razloga konzervirajuća operacija sprovedena kod 83 bolesnika. U našem istraživanju 79 bolesnika bilo je sa lokalizovanim karcinomom bubrega veličine do 4cm (T1a stadijuma) koji su operisani konzervirajućom operacijom u prisustvu normalnog kontralateralnog bubrega (elektivna indikacija). Kod 89 bolesnika sa lokalizovanim tumorom T1a stadijuma urađena je radikalna nefrektomija u prisustvu normalnog nalaza na suprotnom bubregu. Analizom naših rezultata zaključili smo da broj poštednih operacija iz godine u godinu raste, kao i da je sve veći broj pacijenata koji je lečen konzervirajućom procedurom iz elektivnih indikacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima. Iz analize petogodišnjeg preživljavanja Kaplan-Majerovom metodom pokazano je da nema razlike u preživljavanju između pacijenata kojima je urađena poštedna operacija bubrega i radikalna nefrektomija zbog tumora bubrega T1a stadijuma.

ABSTRACT

The importance of conservative surgery in the treatment of localized renal cell carcinoma

In this cohort study we examined the importance of conservative surgery in the treatment of localised renal parenchyma carcinoma. In the course of study we analysed epidemiological features, pathoanatomic features of the tumour, pathohistological features, types of operative treatment, surgical complications and survival rate of the patients with localised renal parenchyma carcinoma. The study was conducted at the Urology Clinic of the Clinical Centre of Serbia in the period between 1996 and 2015. Data referring to patients' age at the time of the surgical treatment, gender, comorbidity, tumour localisation, the size of tumour lesion and pathohistological type was analysed separately. Methods of descriptive and analytical statistics were used to analyse the data, and the Kaplan-Majer method was applied to analyse the survival rate. Out of 204 patients, 120 (58.82%) were male, and 84 (41.18%) were women. The average age of the patients was 58,808 \pm 12.13 (24-79). With 62.25% of the patients tumours presented asymptotically. The average size of tumour lesion was 38.64 \pm 8.06mm, and the largest number of patients had 4cm tumours. 115 patients underwent conservative surgery because of the localised renal parenchyma carcinoma. Conservative surgery due to imperative indications was performed on 32 patients, whereas 83 patients underwent conservative surgery due to elective reasons. In our study, 79 patients had localised renal carcinomas up to 4cm in size (T1a stage), which were removed by conservative surgery in the presence of a normal contralateral kidney (elective indication). 89 patients with localised T1a stage tumours underwent a radical nephrectomy in the presence of normal contralateral kidney findings. After analysing our results, we concluded that the number of conservative surgeries has been growing over the years, and that there was an increasing number of patients treated for the localised renal parenchyma carcinoma by conservative procedures due to elective indications. The analysis of five-year survival rate has shown that there is no difference in survival rates between the patients who had conservative renal surgery and those who had radical nephrectomy due to T1a stage renal tumour.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	9
1.1. TUMORI BUBREŽNOG PARENHIMA - EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE.....	10
1.1.1. Epidemiološke karakteristike.....	10
1.1.2. Etiologija.....	13
1.1.3. Patohistologija i citogenetika tumora bubrežnog parenhima.....	15
1.1.4. Simptomatologija i dijagnostika tumora bubrežnog parenhima	23
1.1.5. Stadijumi razvoja tok i prognoza bolesti.....	30
1.2. LEČENJE LOKALIZOVANOG KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA.....	35
1.2.1 Procedure u lečenju lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima.....	35
1.2.2 „Aktivno praćenje - „Active surveillance“ /AS/.....	36
1.2.3. Radikalna nefrektomija /RN/.....	38
1.2.4. Poštedne operacije kod tumora bubrega.....	46
1.2.5. Praćenje pacijenata posle hirurškog tretmana karcinoma bubrežnog parenhima.....	58
2. CILJ RADA.....	60
3. MATERIJAL I METODE.....	61
3.1. BOLESNICI.....	61
3.2. DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE.....	62
3.2.1. Anamnestički podaci.....	62
3.2.2. Ehosonografija.....	62
3.2.3. Kompjuterizovana tomografija.....	62
3.2.4. Radiografija pluća.....	63
3.2.5. Biohemijske analize.....	63

3.3. OPERATIVNE TEHNIKE.....	63
3.3.1 Konzervirajuće operacije.....	63
3.3.2. Radikalna nefrektomija.....	65
3.4. PATOHISTOLOŠKA ANALIZA PODATAKA.....	65
3.5. POSTOPERATIVNO PRAĆENJE BOLESNIKA.....	67
3.6. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA.....	68
4. REZULTATI.....	69
4.1. ZNAČAJ KONZERVIRAJUĆIH OPERACIJA U LEČENJU LOKALIZOVANOG KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA.....	69
4.1.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike svih bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom.....	69
4.1.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike svih bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom.....	78
4.1.3. Praćenje i preživljavanje svih bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom.....	87
4.2. ZNAČAJ ELEKTIVNIH KONZERVIRAJUĆIH OPEACIJA KOD KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA.....	93
4.2.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom.....	93
4.2.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom.....	100
4.2.3. Praćenje i preživljavanje bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom.....	107
4.3. ZNAČAJ IMPERATIVNIH KONZERVIRAJUĆIH OPEACIJA U LEČENJU KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA.....	110
4.3.1 Epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom bubrega iz imperativnih indikacija.....	110
4.3.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom iz imperativnih razloga.....	119
4.3.3. Praćenje i preživljavanje bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom zbog imperativnih indikacija.....	126

4.4. ANALIZA ELEKTIVNIH I IMPERATIVNIH KONZERVIRAJUĆIH OPERACIJA U TRETMANU LOKALIZOVANOG KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA.....	130
4.4.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike elektivnih i imperativnih konzervirajućih operacija	130
4.4.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike bolesnika tretiranih elektivnom i imperativnom konzervirajućom operacijom.....	133
4.4.3. Praćenje i preživljavanje elektivnih i imperativnih konzervirajućih operacija kod lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima.....	137
4.5. ZNAČAJ KONZERVIRAJUĆIH OPERACIJA U LEČENJU LOKALIZOVANOG KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA T1a (<4cm) STADIJUMA.....	140
4.5.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom i radikalnom nefrektomijom zbog tumora T1a stadijuma.....	140
4.5.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom i radikalnom nefrektomijom zbog tumora T1a stadijuma.....	144
4.5.3. Praćenje i preživljavanje bolesnika lečenih konzervirajućom operacijom iz elektivnih razloga i onih koji su lečeni radikalnom nefrektomijom kod tumora T1a stadijuma.....	148
5. DISKUSIJA.....	152
6. ZAKLJUČCI.....	166
7. LITERATURA.....	169

1 UVOD

Kao i u drugim oblastima medicine, tako i u urologiji, mnoge stvari se menjaju, što se naročito zapaža na polju urološke onkologije. Raniji onkološki stavovi isticali su i davali prevashodni primat radikalitetu u hirurškom tretmanu uroloških malignoma. Glavni iskorak desio se zbog toga što se danas u lečenju uroloških malignoma pristupa multidisciplinarno, a sve u cilju iznalaženja što boljih terapijskih mogućnosti za ove bolesnika koje susrećemo u našoj svakodnevnoj kliničkoj praksi. Generalno posmatrano današnji trend u urologiji je primena minimalno invazivnih procedura i tehnika, nakon čije se primene pacijent što pre vraća svakodnevnim aktivnostima, uz sve naglašeniji akcenat na kvalitetu života bolesnika.

Glavne novine na polju urološke onkologije desile su se u poslednje dve decenije, zbog toga što se i u ovoj oblasti urologije daje primat minimalno invazivnim terapijskim procedurama. U svetlu aktuelnih dešavanja desilo se da je jedna od višedecenijskih kontroverzi i predmet stručnih dilema, dobila na velikom značaju, a radi se o afirmaciji konzervirajućih operacija u tretmanu uroloških malignoma.

Obzirom da su tumori bubrežnog parenhima u 90% maligne lezije, da je karcinom bubrega jedan od najznačajnijih uroloških malignoma između ostalog zbog činjenice da njegova incidenca permanentno raste, kao i da se ovaj tumor kod više od polovine pacijenata asimptomatski prezentuje, značaj konzervirajućih procedura u tretmanu ovoga malignoma danas je slobodno možemo reći jedna od najaktuelnijih uro-onkoloških tema.

1.1 Tumori bubrežnog parenhima- epidemiološke i kliničke karakteristike

1.1.1 Epidemiološke karakteristike

Karcinom bubrežnog parenhima čini oko 2-3% od ukupnog broja malignih tumora kod odraslih osoba, i nalazi se na trinaestom mestu od svih malignoma. **(1)** On predstavlja jedan od najznačajnijih uroloških malignoma, pre svega zbog visoke stope smrtnosti kao i zbog značajnog porasta incidence. Prema podacima iz 2008.godine, u svetu je registrovano 271 000 novootkrivenih slučajeva karcinoma bubrega za tu godinu. **(2)**

Incidenca ovog malignoma raste u Evropi, Severnoj Americi i Australiji, dok je ona niža Indiji, Japanu, Kini i Africi, a navodi se da u poslednjoj decenji incidenca raste oko 2% godišnje. **(3)**

U Evropi je 2008.godine registrovano oko 88 400 novih slučajeva karcinoma bubrega, što ga je svrstalo na deseto mesto među malignomima.**(3)**

Podaci iz zemalja Evropske unije (EU), ukazuju da zemlje severne i zapadne Evrope imaju veću incidencu nego mediteranske zemljama. Ukupna incidenca posmatrano u 27 zemalja EU iznosila je 15,8/100 000 za muškarce i 7,1/100 000 za žene u 2008. godini. **(4) (Tabeli 1.)**

Prema podacima iz SAD incidenca ovoga malignoma je 20,1 za muškarce i 10,5 za žene na 100.000 stanovnika, s tim što je ona značajno niža kod stanovnika azijskog porekla i afroamerikanaca. **(5)**

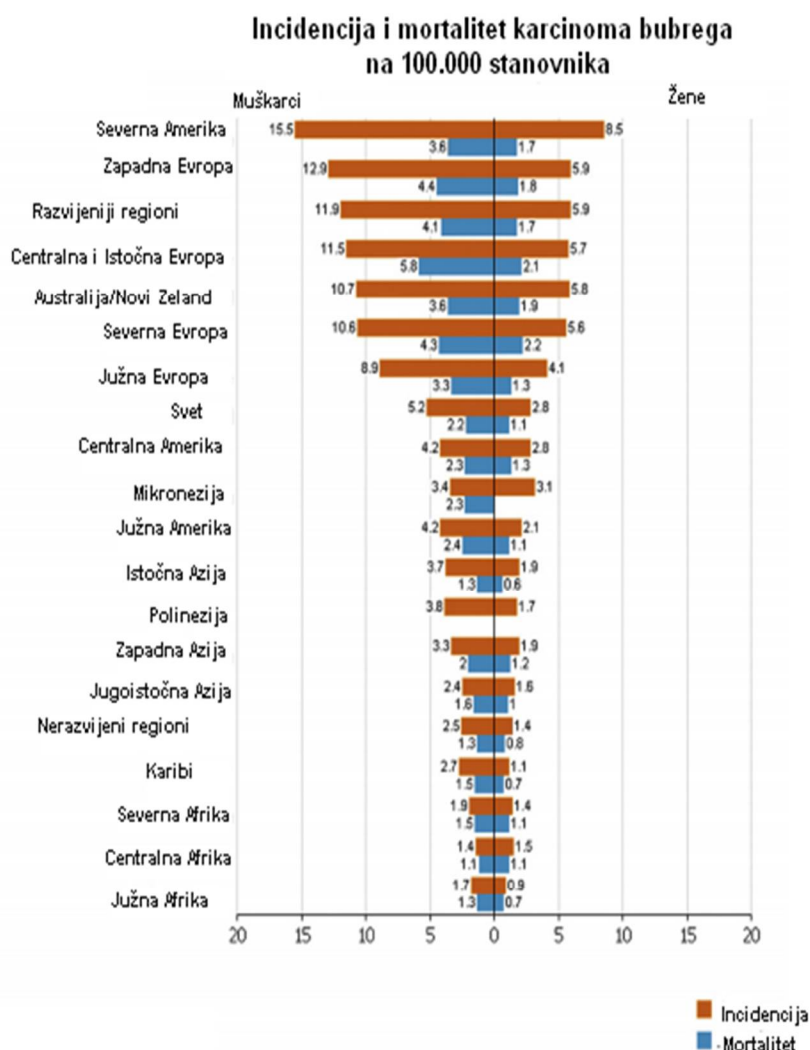
Smatra se da u svetu godišnje umre više od 100 000 bolesnika od karcinoma bubrega. Statistika iz 2008.godinu za zemlje EU iznosi podatak da je 39 300 stanovnika umrlo od ovog malignoma. Stopa mortaliteta za karcinom bubrežnog parenhima u Evropi iznosi 4,4, dok je u SAD ona 4,0. **(4)**

Procenjena incidencija i stope mortaliteta usled karcinoma bubrega u evropskim
državama i Evropskoj Uniji tokom 2008. godine
na 100.000 stanovnika

Država	Incidencija		Mortalitet	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
Češka	33.6	15.0	12.6	5.3
Litvanija	24.8	11.0	11.9	4.3
Estonija	24.2	9.5	12.3	1.9
Letonija	26.1	13.2	12.4	4.3
Island	21.6	10.4	10.2	4.4
Poljska	15.5	7.1	8.7	3.4
Francuska	15.9	5.7	6.3	2.5
Mađarska	17.2	6.5	8.4	3.4
Austrija	18.0	9.1	6.3	3.1
Irska	13.4	9.1	5.3	3.2
Belgija	16.2	8.3	4.9	2.8
Nemačka	21.7	10.2	7.6	3.1
Slovačka	20.6	10.5	10.4	4.3
Slovenija	18.2	6.4	7.3	3.2
Luksemburg	9.6	9.7	3.9	3.0
Finska	13.8	8.3	6.1	2.8
Italija	15.2	6.1	5.0	2.0
Norveška	15.3	7.5	6.0	2.8
Grčka	10.0	4.3	4.4	1.9
Danska	13.0	6.9	6.3	3.2
Velika Britanija	13.1	6.2	6.4	3.1
Holandija	13.3	7.0	8.9	4.2
Kipar	6.9	2.6	2.5	1.0
Malta	8.4	2.2	7.9	3.2
Švedska	10.8	6.6	6.2	3.6
Bugarska	12.4	6.2	4.1	1.2
Španija	12.3	4.4	4.6	1.7
Švajcarska	13.6	5.6	5.2	2.1
Portugal	7.2	3.4	3.5	1.2
Rumunija	8.1	4.2	4.4	1.8
Evropska Unija	15.8	7.1	6.5	2.7

Tabela 1.

Globalna analiza broja novotkrivenih slučajeva i stopa smrtnosti u svetu prikazana je na grafikonu 1. (2)



Grafikon 1.

Tumori bubrežnog parenhima najčešće se javljaju u šestoj i sedmoj deceniji života, a oko 80% bolesnika ima više od 50 godina. U poslednjoj deceniji sve je veći broj i mlađih bolesnika od pedeset godina kod kojih je otkriven tumor bubrežnog parenhima. (6)

Muškarci dva puta češće obolevaju u odnosu na žene, a porastom zdravstvene prosvete kao i napredak u dijagnostici doveo je da se danas više od 50% karcinoma bubrežnog parenhima slučajno otkrije. (9)

1.1.2 Etiologija

I pored brojnih epidemioloških i kliničkih ispitivanja jasan uzrok nastanka tumora bubrežnog parenhima još nije utvrđen. Više uzročnika se navedi kao mogući faktor rizika, a najznačajniji su: životne navike, jatrogeni faktori, ishrana i fizička aktivnost, zanimanje i gentski faktori. Pokazano je da je stopa karcinoma bubrežnog parenhima povećana u zemljama Evrope, SAD i u Kanadi, a mnogo niža u Južnoj Americi i zemljama Juga, kao i da postoji pozitivna korelacija između rizika od nastanka karcinoma bubrega i visokog životnog stepena. **(6,8)**

1.1.2.1. Pušenje

Pušenje cigareta navodi se kao jedan od glavnih faktora rizika za nastanak karcinoma bubrega što je meta-analizom iz brojnih studija i pokazano, kao i da je negativan uticaj duvanskog dima veći na muškarce nego žene. **(9)**

Mc Credie i sar., 1992. navode da se 30% RCC može dovesti u vezu sa pušenjem i da su dužina pušačkog staža i broj popušanih cigareta u direktnoj korelaciji sa nastankom ovog oboljenja. **(10)**

Potrošnja više od 20 paklica cigareta godišnje dovodi do značajne povezanosti kod nastanka karcinoma bubrega. **(11)**

1.1.2.2. Gojaznost

Smanjena fizička aktivnost i povećan unos hrane bogate zasićenim masnim kiselinama navodi se kao faktor koji može dovesti do nastanka karcinoma bubrega. Dve studije koje su se bavile uticajem slobodnog vremena i fizičke aktivnosti na nastanak RCC, su pokazale da fizička aktivnost umanjuje rizik od nastanka ovog malignoma. **(12,13)**

Liehr i sar. navode da kod gojaznih osoba postoji predispozicija za nastanak RCC zbog povećanog nivoa endogenog estrogena. **(14)** Meta-analizom više prospektivnih studija koje su se bavile rizikom nastanka karcinoma bubrega kod gojaznih osoba, ističe se da povećanje indeksa telesne težine (*body mass index*-BMI) za 5kg/m², uvećava relativni rizik za nastanak RCC za muškarce 1,24, a za žena 1,34. **(15)**

1.1.2.3. Hipertenzija

Povišen krvni pritisak smatra se faktorom mogućeg rizika za nastanak tumora bubrežnog parenhima, što je pokazano u velikim kohortnim studijama. **(16)**

CrowWH i sar 2000. ističu da efikasna kontrola krvnog pritiska umanjuje rizik od nastanka RCC-a. **(17)**

Primena antihipertenzivnih preparata smatrala se jednim od faktora rizika za nastanak ovog malignoma, ali njihov negativan uticaj još uvek nije dokazan **(7)**

1.1.2.4. . Ishrana

Način ishrane se smatra jednim od ključnih faktora za nastanak različitih malignoma, a davno sprovedena ekološka studija pokazala je da dnevni unos masti i protina po glavi stanovnika direktno korelira sa incidencom javljanja karcinoma bubrega. **(18,19)**

Objedinjenom analizom trinaest kohortnih studija navodi se da konzumiranje voća i povrća umanjuje rizik od nastanka RCC. **(20)**

Epidemiološka saznanja o drugim namirnicama (mleko, kafa, čaj...) za nastanak ovog malignoma nisu poznata **(11)**

1.1.2.5. Profesija

Povećana učestalost karcinoma bubrežnog parenhima zabeležena je kod nekih profesija: kožarski radnici, radnici u petrohemijskoj industriji, radnici izloženi derivatima kadmijuma i azbasta. **(21)**

Dve kohortne studije iznose podatak o značajno većoj smrtnosti radnika u proizvodnji azbasta u odnosu na druge profesije **(22)**

Epidemiološke studije su pokazale da izloženost tri-hloretilenu (TCE) koji se koristi u metalnoj industriji može se smatrati faktorom rizika za nastanak karcinoma bubrega. **(23)**

1.1.3. Patohistologija i citogenetika tumora bubrežnog parenhima

Bubreg predstavlja jedan od retkih epitelnih organa koji nema ektodermalno već mezodermalno poreklo. Prilikom embriogeneze dolazi do mezenhimalno-epitelijalne transformacije pri čemu se razvija ceo tubularni sistem bubrega osim sabirnih kanalića, jer oni vode poreklo od ureteričnog pupoljka od kojeg nastaje prelazni epitel. Tumori bubrežnog parenhima vode poreklo od epitela tubula bubrega i maligni su u gotovo u 95% slučajeva, dok su svega 5-7 % ovi tumori benigne lezije. Karcinom bubrežnih ćelija (*renal cell carcinoma-RCC*) je najčešći histološki tip i prema najnovijoj klasifikaciji ima svojih pet podtipova: svetloćelijski RCC, multilokularni cistični RCC, papilarni RCC, hromofobni RCC, karcinom sabirnih kanalića-*Belinijev tumor*. Karcinomi koji se ne mogu svrstati ni u jednu od ovih grupa nazivaju se neklasifikovani RCC i čine oko 2% svih karcinoma bubrežnih ćelija. (24) Po novoj nomenklaturi ne postoji više sarkomatoidni RCC kao zaseban entitet, nego je prihvaćeno da bilo koji tip RCC može pored predominantne forme imati i sarkomatoidnu komponentu.

Poslednja klasifikacija Svedske zdravstvene organizacije iz 2004.godine predstavljena je u Tabeli 2. i prikazuje patohistološke tipove tumora bubrežnih ćelija. (25)

TUMORI BUBREŽNIH ĆELIJA	
1.	SVETLOĆELIJSKI RCC
2.	MULTILOKULARNI CISTIČNI RCC
3.	PAPILARNI RCC
4.	HROMOFOBNI RCC
5.	KARCINOM SABIRNIH KANALIĆA- <i>Belinijev karcinom</i>
6.	RENALNI MEDULARNI KARCINOM
7.	Xp 11 TRANSLOKACIJSKI KARCINOM
8.	MUCUNOZNI TUBULARNI KARCINOM VRETENASTIH ĆELIJA
9.	NEKLASIFIKOVANI RCC
10.	PAPILARNI ADENOM
11.	ONKOCITOM

Tabela 2.

Prema poslednjoj klasifikaciji WHO iz 2004.godine uvedeno je par novih, retko prisutnih tipova karcinoma bubrežnog parenhima: multilokularni cistični RCC, Xp11.2 translokacijski bubrežni karcinom, renalni medularni karcinom, mucinozni tubularni karcinom vretenastih ćelija. Benigni tipovi tumora bubrega u ovoj klasifikaciji koji takođe vode poreklo od tubularnog epitela navode se onkocitom i papilarni adenom. **(25)**

Kao najčešći tumor bubrežnog parenhima ubedljivo se izdvaja karcinom bubrežnih ćelija (RCC) sa više od 80% zastupljenosti. Od njegovih podtipova koje susrećemo u kliničkoj praksi najzastupljeniji su: svetloćelijski RCC (70-80%), papilarni RCC (14-17%), hromofobni RCC (4-8%), multilokularni svetloćelijski RCC (1-3%). Karcinom sabirnih kanalića-*Belinijev tumor* zastupljen je sa manje od 1% svih karcinoma tubularnog porekla bubrega. Od ostalih karcinoma koje susrećemo na bubregu, urotelni karcinom porekla iz bubrežnih čašica, čini oko 7-10% svih karcinoma bubrega. **(24)**

1.1.3.1. Konvencionalni /Clear tape RCC/

Karcinom svetlih ćelija predstavlja najčešći histološki tip, i na njega otpada oko 70%. Podjednako se javlja na oba bubrega, bilateralnost se susreće u 0,5-3%, a multicentričan rast tumora prisutan je u 4%. **(25)**

Veličina tumora je različita, a u poslednjoj deceniji susreću se manje tumorske lezije zbog dostupnosti dijagnostičkih procedura. **(26)**

Makroskopski ovaj tip tumora je zlatno-žute boje i najčešće je ograničen sa fibroznom kapsulom, a mogu biti prisutni tumorska nekroza, hemoragija, cistična degeneracija, kao sarkomatoidna komponenta. **(27)**

Prisustvo mikrovaskularne invazije je relevantan prognostički faktor za tumore niskog stadijuma i važan je prediktor moguće pojave recidiva nakon hirurškog tretmana. **(28)**

Tumorske ćelije ovog tipa karakteriše svetla citoplazma bogata glikogenima i lipidima, a ćelijsko jedro najčešće pravilno i okruglo. Ultrastrukturne i imunohistoheмиjske karakteristike tumorskih ćelija konvencionalnog karcinoma ukazuju na činjenicu da on potiče od maligne transformacije epitela proksimalnih tubula. Parcijalni ili kompletni gubitak hromozoma 3 karakteriše svetloćelijske karcinome, a od ostalih hromozomskih anomalija tri/tetrazomija 7 i 10 hromozoma nađena je kod tumora visokog gradusa. **(25) /slika 1./**

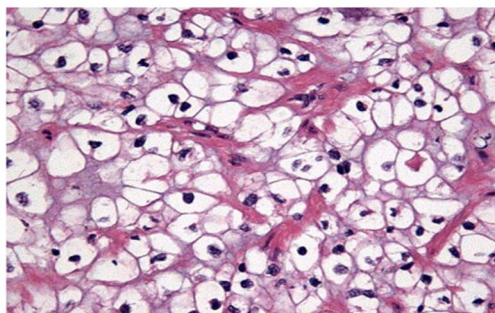


Fig. 1.
Clear cell renal cell carcinoma.

slika 1.

1.1.3.2. Papilarni karcinom

Drugi je po zastupljenosti histološki tip sa oko 10-15%. Ovaj tip tumora makroskopski je dobro ograničen, bele boje na preseku, čvrste konzistencije i neretko je ograničen pseudokapsulom. Sarkomatoidna komponenta kod papilarnog tipa susreće se u oko 5% slučajeva. **(29)**

Prema citološkim karakteristikama, papilarni karcinomi su podeljeni u dva podtipa (*tip1. i tip2.*) /slika 2 i 3/ **(30)**

Papilarni *tip1* sačinjavaju male ćelije, svetle i oskudne citoplazme, sa pravilnim jedrom, dok *tip2* se sastoji od većih ćelija, obilne citoplazme, eozinofila i uvećanog jedra i obično su višeg nuklearnog gradusa. Klinički je utvrđeno da ovi histološki podtipovi koreliraju sa malignim potencijalom tumora, a samim tim i sa prognozom bolesti, pa je pokazano da su papilarni tumori *tip2* znatno agresivniji od *tipa1*. Sarkomatoidna komponenta može biti prisutna kod oba ova tipa. **(31)**

U poređenju sa ostalim tipovima karcinoma bubrežnog parenhima, papilarni tip karakteriše mnogo češći multifokalni rast (39%) kao i bilateralnost (4%) **(32)** Osnovne gentske anomalije papilarnog karcinoma su gubitak hromozoma Y i trizomija hromozoma 7 i 17. **(33)**

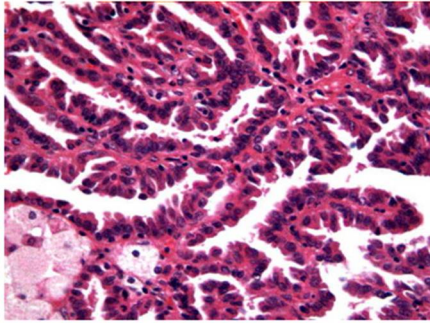


Fig. 3.
Papillary renal cell carcinoma with small basophilic cells of low nuclear grade (type 1).

slika 2.

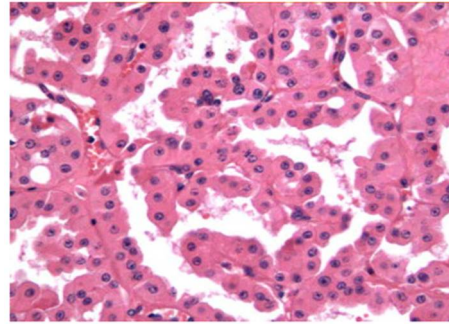


Fig. 4.
Papillary renal cell carcinoma with eosinophilic cells of high nuclear grade (type 2).

slika 3.

1.1.3.3. Hromofobni karcinom

Ovaj histološki tip koji je ujedno i poslednji opisan među karcinoma bubrežnih ćelija (Thones i sar.1985.) čini oko 5% bubrežnih malignoma. Makroskopski ovaj tip tumora najčešće je dobro ograničen, svetao na preseku, lobulirane površine i često prožet poljima hemoragije. Tumorske ćelije karakteriše bleđa citoplazma i hiperhromatično jedro koje je oivičeno svetlim haloom. Citoplazma je ispunjena depoima glikogena i brojnim invaginiranim vezikulama. /slika 4./ (25)

Imunohistohemijske i ultrastrukturne karakteristike ukazuju da ćelije hromofobnog karcinoma potiču od interkanalnih ćelija sabirnih kanalića korteksa. Ovaj tip tumora ima dobru prognozu ukoliko nije prisutna sarkomatoidna komponenta. (34)

Genetskim ispitivanjima pokazano je da oko 75 % sporadičnih hromofobnih karcinoma ima neku od monozomija, od kojih su monozomija 1,2,6,10,13,17,21.hromozoma najprisutnije. Kod ostalih 25% sporadičnih formi ovog karcinoma obično je prisutna tačkasta mutacija p53 gena. (35)

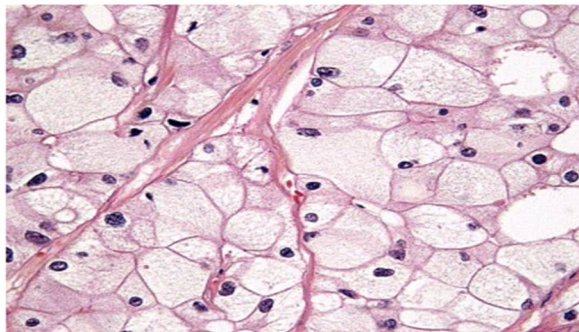


Fig. 7.
Chromophobe renal cell carcinoma.

slika 4

1.1.3.4. Multilokularni cistični karcinom

U poslednjoj klasifikaciji (*WHO-2004.godine*) tumora bubrežnog parenhima, ovaj tip karcinoma je po prvi put uvršten kao poseban entitet, jer do tada je svrstavan u konvencionalni/svetloćelijski tip. Oko 5% svetloćelijskih karcinoma ima predominantno cističnu formu. **(36)**

Izdvojen je prevashodno što kod ovoga tipa karcinoma nisu opisane metastaze kao ni recidivi nakon operacije, i karakteriše ih dobra prognoza. **(37)**

Karakteristično za ovaj tip tumora su male grupisane cistične formacije ispunjene seroznom tečnošću, međusobno odvojene fibroznom kapsulom koja nekada može biti i kalcifikovana, uz jasnu demarkaciju tumora od normalnog parenhima bubrega. */slika 5./* **(25)**

Mikroskopski ćelije ovog tumora odlikuje svetla citoplazma, mala jedra koja su sferičnog oblika i gustog hromatina, a imunohistohemijским (IHH) bojenjem najviše liče svetloćelijskom karcinomu. **(38)**

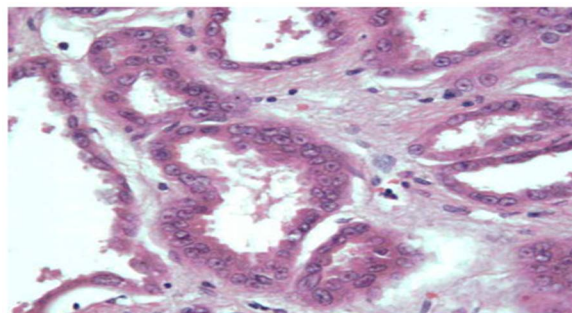


Fig. 11.
Tubulocystic renal cell carcinoma.

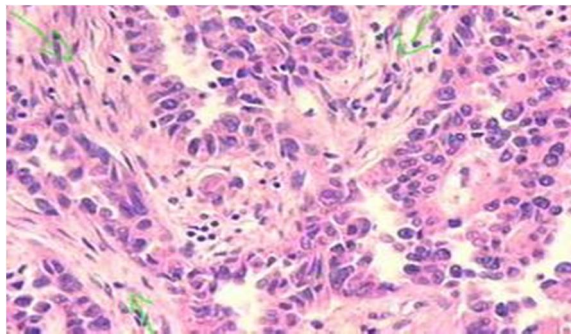
slika 5.

1.1.3.5.. Karcinom sabirnih kanalića- duktalni karcinom

Oni čini 0,4-1,8% karcinoma bubrežnog parenhima čije je epitelno poreklo od Belinijevog sabirnog kanala, pa po svojim karakteristikama više podseća na urotelni karcinom /TCC/ nego na karcinom bubrežnih ćelija /RCC/. **(39)** */slika 6./*

Ćelije ovog tumora su obično visokog malignog potencijala sa eozinofilnom citoplazmom i sa malom količinom glikogena. Makroskopski ovi tumori su slabo ograničeni, sivo-beličasti na preseku, infiltrišu bubrežni parenhim, hilarne sudove i perirenalno masno tkivo. Ovaj tumor nastaje u medularnoj zoni bubrežnog parenhima i obično su centralno postavljeni. Karcinomi sabirnih kanalića su obično dimenzija do 5 cm, ali su opisane i veće tumorske lezije, i češće se javlja kod mlađih osoba. **(35)**

Za ovaj histološki tip karcinoma bubrega karakteristična je velika agresivnost, pa su metastaze u limfnim žlezdama i u nadbubregu često prisutne u momentu postavljanja dijagnoze. Hromozomske anomalije ovog tumorskog tipa su različite i odnose se na hromozome 1,6,14,15 i 22. **(40)**



slika 6.

1.1.3.5. Neklasifikovani karcinomi bubrega

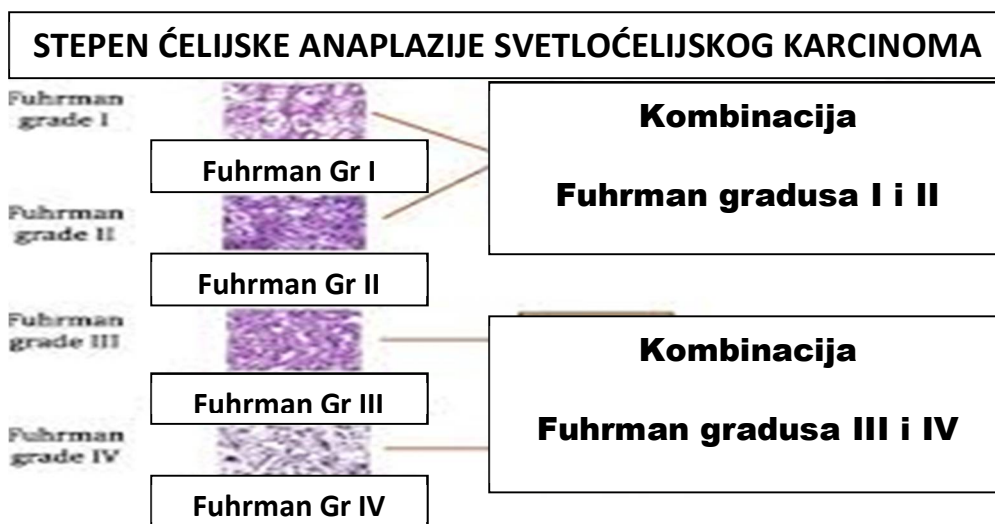
Oni predstavljaju primarni karcinom bubrežnog parenhima koji se ne može uvrstiti u prethodnih pet kategorija i čine oko 4-6 % malignih tumora bubrega. **(41)** Ovoj grupi pripadaju različiti histološki tipovi tumora, bez prepoznatljivih epitelnih elemenata zbog visoko stepena anaplazije, sačinjenih od atipičnih mukosekretornih i sarkomatoidnih ćelija, a karakteriše ih izrazito veliki maligni potencijal. **(25)**

1.1.3.6. Gradus tumora

Za procenu stepena ćelijske anaplazije kod svih tipova karcinoma bubrežnog parenhima primenjuje se Fuhrman-ov gradusni sistem (FGS). Pored stadijuma tumora, stepen ćelijskog maligniteta je najbitniji prognostički faktor za karcinome bubrežnog parenhima. (42)

Postoje četiri stepena maligniteta posmatrana mikroskopom pri uvećanju od 10x. Tumori gradusa I imaju mala hiperhromatična jedra sa neuočljivim jedarcima, dok tumori gradusa II poseduju fino granulirani hromatin sa teže uočljivim jedarcima. Kod tumora nuklearnog gradusa III jedarca jasno dominira pri mikroskopskom uvećanju, a nuklearni gradus IV karakteriše ćelijiski pleomorfizam i hiperhromazija sa pojedinačnim ili multiplim makronukleolima. (43)

Ficarra i saradnici uveli su uprošćeniji model određivanja gradusa tako što su grupisali zajedno Fuhrmanov gradus (FGS) I i II kao i FGS III i IV (44)/slika 7./



slika 7.

Kato i saradnici 2004. pokazali su da tumori većeg gradusa imaju i brži rast (0,93cm/godišnje) u odnosu na niskogradusne tumore (0,28-0,37cm/godišnje) **(45)**

Birnbaum i sar. navode da su invazivnost i infiltrativni rast tumora jako povezana sa tumorima visokog gradusa.**(46)**

SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) navodi podatak iz analize kojom je obuhvaćeno 19.932 pacijenta sa lokalizovanim RCC, da je 84% tumora <4cm bili lezije niskog gradusa. **(47)**

Gudmundsson i sar. 2011.god. analizom 2033 pacijenta sa tumorom veličine do 7cm /T1 i T2/ kao i tumori gradusa III i IV imaju značajno veći rizik za nastanak metastaza od tumora nižeg gradusa **(48)**

Remzi i saradnici pokazali su na uzorku 98 tumora dijametra 3-4cm da je njih 25,5% bilo tumora visokog gradusa, a samo 4,7% lokalizovanih lezija <3cm bili su visokogradusni tumori. **(49)**

1.1.4. Simptomatologija i dijagnostika tumora bubrežnog parenhima

1.1.4.1. Simptomatologija i klinička slika

Simptomi uzrokovani karcinomom bubrežnog parenhima uzrokovani su lokalnim rastom tumora ili zbog postojanja udaljenih metastaza (paraneoplastični sindrom). Ranije opisivana karakteristična simptomatologija ovog malignoma koja je podrazumevala hematuriju, bol i palpabilnu tumefakciju “*klinički trijas*“, danas se na sreću znatno ređe susreće svega u 6-10% **(50)**

U poslednjoj deceniji napredkom dijagnostičnih procedura i zbog njihove dostupnosti pacijentima, kao i zbog povećane zdravstvene prosvetlosti, više od polovine tumora bubrega otkrije se akcidentalno pri ispitivanju drugih oboljenja i nespecifičnih simptoma. Najčešće se radi o malim tumorskim lezijama koji se asimptomatski prezentuju. **(51)**

U vreme inicijalne dijagnoze tumora bubrežnog parenhima kod 20-30% pacijenata detektuju se udaljene metastaze. Rizik od nastanka klinički metastaza posle radikalne nefrektomije iznosi 20-40%, pa ukupno posmatrano kod 30-50% pacijenata sa RCC postoji rizik da mogu razviti udaljene metastaze. Paraneoplastični sindrom susrećemo kod više od 30% pacijenata sa karcinomom bubrežnog parenhima, a on se manifestuje kao: gubitak u telesnoj težini, povišena telesna temperatura, anemija, ubzana sedimentacija, kaheksija. Bolovi u kostima i patološke frakture ukazuju na koštana dešavanja, a uporan kašalj i cervikalna limfadenopatija takođe mogu da ukazuju na metastatsku fazu bolesti. **(52,53)**

1.1.4.2. Dijagnostika tumora bubrežnog parenhima

Za postavljanje dijagnoze tumora bubrežnog parenhima potrebno je sprovesti predviđeni algoritam procedura koji podrazumeva anamnezu, fizikalni pregled, laboratorijsku dijagnostiku, radiološke procedure i patohistološku verifikaciju tumorske promene. **(52)**

Fizikalni pregled pacijenta ima značajnu ulogu kod detekcije palpabilne tumefakcije u lumbalnoj loži bimanuelnim pregledom. Otok donjih ekstremiteta kao i varikocela kod muškaraca ukazuju na zahvćenost tumorom donje šuplje vene. **(53)**

Iz analiza krvi u dijagnostici ovog malignoma od značaja su: povišena sedimentacija, nivo hemoglobina, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze /LDH/, nivo serumskog kalcijuma.

Anemija je prisutna kod 30% bolesnika, dok se eritrocitoza javlja kod 2-5% pacijenata sa tumorom bubrega zbog hiperprodukcije eritropoetina. Laboratorijskom analizom urina može se uočiti prisutno svežih eritrocita ili je sediment urina makroskopski hematuričan. (52)

1.1.4.2.1. Ehosonografija

Iako kompjuterizovana tomografija predstavlja „zlatni standard“ u dijagnostici karcinoma bubrežnog parenhima, značaj ehosonografije je nesumljivo veliki iz razloga što se ova dijagnostička procedura lako izvodi, jeftina je i sprodi se kao „skrining“ procedura. (54)

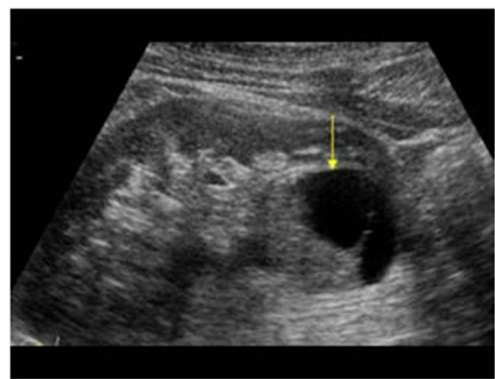
Njen značaj je veliki iz razloga što je incidenca asimptomatskih tumora bubrežnog parenhima više od 50% , a oko 83% svih akcidentalnih tumora bubrežnog parenhima inicijalno su verifikovana ehosonografski (55) Ehosonografski se sa visokom preciznošću sagledava veličina, lokalizacija i ehostuktura tumorske lezije, ali ova dijagnostička procedura ima ograničenu specifičnost za male izoehogene intraparenhimske tumore.(56)

Osim u preoperativnoj dijagnostici, ehosonografija ima svoje značajno mesto u intraoperativnoj primeni kod konzervirajućih operacija „nephron sparing surgery“, jer se drugim dijagnostičkom procedurama nekada teško mogu detektovati male intraparenhimske lezije. (55) Tumorske promene ehosonografski se mogu prezentovati kao hiperehogene, izoehogene, hipoehogene ili mešovite strukture. Hiperehogene lezije se najčešće susreću i odražavaju hipervaskularizaciju tumorske promene kao i postojanje nekroze, što se najbolje uočava kod tumorskih lezija većih dimenzija. (57)

/slika 8. i 9./



slika 8.



slika 9.

Anehogene promene retko se susreću kao izolovane tumorske promene i najčešće predstavljaju maligno izmenjene benigne ciste na bubregu /*Bosniak* III/IV/. Izoehogene karakteristike imaju najčešće papilarni tumori bubrega, a veliki doprinos ima primena kolor doplera kojim se registruje protok krvi kroz parenhim bubrega. Uporednom analizom ultrazvuka i kompjuterizovane tomografije /CT/ pokazana je visoka superiornost CT-a u detekciji tumorskih lezija veličine 1,5-2 cm. **(58)**

1.1.4.2.2. Kompjuterizovana tomografija /CT/

Kompjuterizovana tomografija /CT/ zauzima centralno mesto u dijagnostici tumora bubrežnog parenhima zbog senzitivnosti i specifičnosti veće od 85%. **(59)** Ostale procedure koje se primenjuju takođe imaju veliki značaj u dijagnostici i međusobno se nadopunjuju u proceni stadijuma i ostalih karakteristika tumorske lezije. **(60)**

Za što bolju evaluaciju tumorskih promena potrebno je multifazno snimanje, da bi se što bolje sagledali morfološki i funkcionalni aspekti RCC i njihove promene kroz faze. Kod snimanja tumora bubrega kompjuterizovanom tomografijom razlikujemo predkontrastnu i kontrastnu fazu, a preporuka je da se preseći prave na najmanje 5mm. **(61)**

Na nativnom snimku mogu se prezentovati hipoehogene, izoehogene i hiperehogene promene u odnosu na normalan parenhim bubrega čiji se denzitet izražava u Haunsfield-ovim jedinicama.**(62)** Davanjem kontrastnog sredstva posmatramo postkontrastno pojačanje promene i ukoliko ono iznosi više od 15 Haunsfield-ovih jedinica, posmatranu leziju treba tumačiti RCC-om dok se eventualno biopsijom ne pokaže suprotno.**(63)** Nakon 15-25 sec. od davanja kontrasta posmatramo arteriografsku fazu, pri čemu se sagledava broj, anatomija i lokalizacija arterijskih grana kao i anatomskih odnosa arterija u odnosu na tumorsku leziju. Ova faza je od posebnog značaja kod planiranja poštednih operacija na bubregu. **(64)** Kortikomedularnu fazu posmatramo posle 40 sec. kada kontrastni medijum prolazi kroz glomerule i peritubularne kapilare, pa ovom fazom snimanja dobijamo najznačajniji podatak postojanja tumorske lezije. **(65)** Nefrografsku fazu posmatramo posle 80-180 sec. od momenta davanja kontrasta, pošto je on prošavši kroz renalne tubule opacifikovao bubrežni parenhim. U ovoj fazi se tumorska lezija prikazuje kao kontrastna promena u odnosu na normalan parenhim bubrega. Tumori bubrežnog parenhima su dobro prokrvljenje promene, ali značajno manje od normalnog parenhima bubrega.

Postkontrastno prebojavanje za više od 20 HU značajno ukazuje na postojanje maligne lezije. (64) Ekskretorna ili urografska faza prikazuje se 7 minuta posle aplikacije kontrasta i odslikava prolazak kontrasta kroz kanalni sistem bubrega i naziva se još CT-urografija. U ovoj fazi prikazan je prolazak kontrasta kroz kalikse i pijelon čime se sagledava odnos tumora prema kanalnom sistemu bubrega kao i njegova moguća infiltracija, što je veoma bitno kod planiranja pošteđnih operacija. (63) /slika 10 i 11/

Onkocitom je tipično hipervaskularna homogena promena koja oko 60% može imati karakterističan zvezdasti ožiljak. Papilarni i hromofobni RCC najčešće se prikazuju kao heterogene strukture u odnosu na svetloćelijski RCC. (66)

Međutim *Remzi i saradnici* pokazali su da samo 17% svih benignih tumora koji su histološki dokazani korelira sa preoperativnim CT nalazom. (67)

Greške kod procene veličine tumora CT-om se dešavaju u malom procentu. Veličina malih tumorskih lezija može biti predimenzionirana, a takođe velike tumorske promene mogu biti prikazane manje nego što zapravo jesu. (68) Iako se kompjuterizovana tomografija etablirala kao standardna procedura u dijagnostici tumora bubrežnog parenhima, njene mogućnosti su ograničene pri detekciji tumorskih lezija dijametra <1cm, a značajan nedostatak ove dijagnostičke procedure je što emituje zračenje. (63)

Tro-dimenzionalna CT rekonstrukcija dobijenih preska odslikava vaskularnu i parenhimsku anatomiju bubrega, što značajno pomaže hirurgu pri planiranju parcijalne nefrektomiji, posebno kod rešavanja kompleksnih slučajeva. (69) /slika 12/



slika 10.



slika 11.



slika 12.

1.1.4.2.3. Nuklearna magnetna rezonanca /NMR/

Ova procedura ima takođe veliki značaj u dijagnostici tumora bubrežnog parenhima i smatra se alternativom kompjuterizovanoj tomografiji pre svega kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, kod alergije na jodni kontrast, kao onda kada ekspozicija jonizujućim zračenju nije poželjna. **(70)**

Male i atipične lezije koje su detektovane na CT-u mogu biti dodatno razjašnjene NMR pregledom zbog boljih performansi koje pruža ova dijagnostička procedura. Određivanje tumorskog stadijuma takođe je moguće sprovesti sa ovom procedurom zbog sagledavanja jasne granice infiltracije parenhima bubrega, zahvaćenosti renalne i donje šuplje vene, stanja limfnih žlezda kao i postojanja udaljenih metastatskih lezija. /slika 13./

Za afirmaciji ove procedure navodi se mogućnost snimanja u više projekcija, dok je glavni nedostatak dužina trajanja snimanja kao i njegova cena. Zbog visokog stepena kontrasta slike pri prikazu mekih tkiva, preporuka je primena NMR na kontrolama posle učinjenih pošteđnih operacija na bubregu kao i kod postojanja sumnje na ekstenziju tumora u renalnu venu. **(63)**

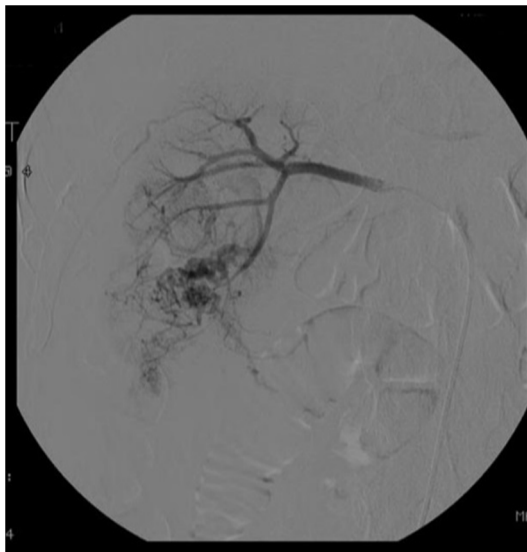


slika 13.

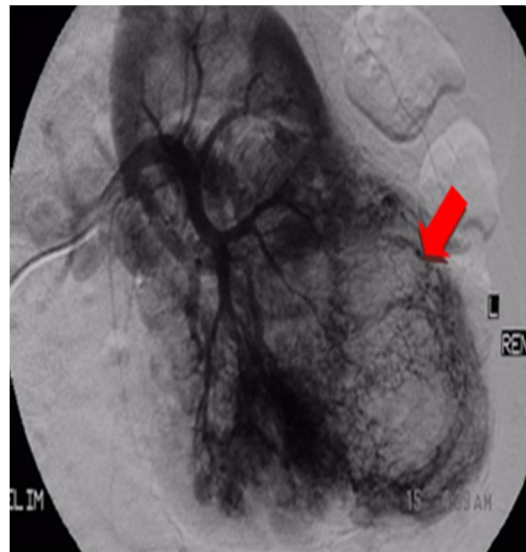
1.1.4.2.4. Arteriografija bubrega

Ova invazivna procedura retko se primenjuje u dijagnostici ovog malignoma, a izvodi se tako što se kontrastno sredstvo preko renalne arterije aplikuje u one segmentalne grane koje vaskularizuju deo bubrežnog parenhima koji nas interesuje. Primenjuje se kod planiranja poštudnih operacija, pre svega kada su u pitanju veće tumorske lezije radi sagledavanja odnosa krvnih sudova bubrega sa tumorom, kao i kada se drugim dijagnostičkim procedurama ne može jasno odrediti poreklo tumora (bubreg/nadbubreg). /slika 14./

Renalnom arteriografijom izvodi se i embolizacija bubrežne arterije kod inoperabilnih tumora bubrega u svrhu umanjenja bola zbog veličine tumorske promene i radi rešavanja krvarenja iz tumora. Takođe, neretko se izvodi i selektivna angiografija sa embolizacijom krvarećeg bubrežnog suda posle konzervirajućih operacija.(71) /slika 15./



slika 14.



slika 15.

1.1.4.2.5. Biopsija tumora bubrega

Dobro je poznato da verifikaciju prisustva tumorske promene, vrstu i stepen maligniteta tumora moguće je odrediti jedino patohistološkom analizom. Biopsija kod tumora bubrega kao dijagnostičko-prediktivna procedura, primenjivala se ranije samo u metastatskoj fazi bolesti pre otpočinjanja sistemske terapije. Ona se dugi niz godina smatrala neprihvatljivom zbog mogućnosti diseminacije tumorskih ćelija.(72)

U poslednjoj deceniji, kada se sve više primenjuju ablativne terapijske procedure kao i sprovođenje aktivnog praćenja kod strogo selektovanih pacijenata sa malim tumorima bubrega, perkutanoj biopsiji tumora pridaje se sve veći značaj. **(73)** Validnost nalaza biopsije kod detekciji histološkog tipa tumorske promene u komparaciji sa definitivnim nalazom posle nefrektomije u nedavno publikovanim velikim serijama kreće se od 86-98%, dok je preciznost procene Furmanovog nuklearnog gradusa niža i iznosi 63-76%. **(74,75,76,77)**

Dijagnostički značaj biopsije tumorske lezije je ogroman i u velikim serijama njena validnost se kreće od 78-100%. Pokazan je visoki procenat senzitivnosti kod ove procedure 86-100%, uz specifičnost od gotovo 100% u dijagnostici tumora bubrežnog parenhima. **(74,77)** Zbog svega 1-4% lažno negativnih nalaza afirmiše se pozitivna prediktivnost biopsije tumora u odabranim slučajevima. **(78)**

Wunderlich i saradnici navode da kod tumora >4cm podaci dobijeni biopsijom su značajno precizniji kod periferno lociranih tumora, u odnosu kada je centralno pozicionirana tumorska lezija. **(79)** Procenat komplikacija kao i rizik od diseminacije tumorskih ćelija je nizak i iznosi <1% kod izvođenja ove procedure. **(80)** U multicentričnoj studiji gde su lokalizovani tumori bubrega tretirani radiofrekventnom ablacijom /RFA/, pokazana je visoka stapa validnosti preablativne biopsije sa procentom od 94,2% preciznosti. **(81)**

Marconi i saradnici, u radu koji je publikovan u *European Urology 2016*. gde je u meta-analizi bilo obuhvaćeno 5.228 pacijenata, kojima je urađena biopsija tumora bubrega, zaključuju da je ova procedura bezbedna i pouzdana i daje značajni doprinos u prognostičkom smislu, jer se njome stiče uvid u histološki tip tumora i njegov maligni potencijal. Njena tačnost, kod malih tumora bubrega (SMR) je bolja kada se radi „core biopsy“ nego aspiraciona biopsija. **(82)** Kod detekcije cističnih tumora bubrega podaci dobijeni biopsijom govore nam o značajno manjoj senzitivnosti za ovu proceduru. **(83)**

1.1.5.. Stadijumi razvoja tok i prognoza bolesti

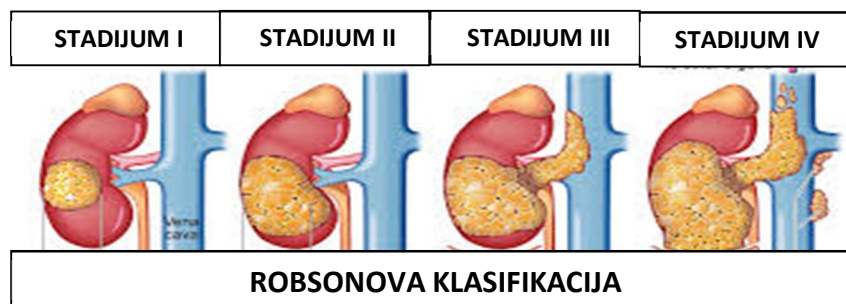
1.1.5.1. Stadijumi razvoja tumora bubrežnog parenhima

Dijagnostičke procedure koje se preoperativno sprovode, pored toga što nam daju podatke o prisustvu tumorske promene, govore nam između ostalog o njenoj veličini, lokalizaciji, odnosu tumorske lezije sa okolnim strukturama, što je od presudnog značaja za dalje planiranje lečenja.

Za procenu stadijuma tumora neophodno je sagledati:

- veličinu i lokalizaciju primarne lezije, njen položaj i odnos sa okolnim strukturama
- stanje perirenalnih i retroperitonealnih limfnih žlezda
- prisustvo tumorske mase u renalnoj i donjoj šupljoj veni
- postojanje lokoregionalne infiltracije (jetra, nadbubreg)
- prisustvo udaljenih metastaza (pluća, jetra, koštani sistem)

Prvobitna klasifikacija za određivanje stadijuma tumora bubrežnog parenhima , predložena od *Robsona i saradnika 1969.* , bazirala se na analizi tumor specifičnog preživljavanja (CSS) u odnosu na ograničenosti tumorske lezije prema okolnim strukturama. U kliničkoj primeni ova jednostavna klasifikacija za procenu tumorskog stadijuma imala je dosta manjkavosti, pre svega što nije analizirala veličinu tumorske promene. Drugi veliki nedostatak bio je u tome što je u isti stadijum svrstavana tumorska diseminacija u limfne žlezde sa tumorskom invazijom renalne vene, što je sa prognostičkog stanovišta bilo potpuno pogrešno.(84) (slika 16.)



slika 16.

Međunarodna asocijacija za borbu protiv raka (UICC) 1978.godine uvodi TNM klasifikaciju kojom se posebno analiziraju karakteristike primarnog tumora, stanje limfnih žlezda kao i prisustvo udaljenih metastaza i sa prognostičkog aspekta pokazala se značajno naprednija u odnosu na Robsonovu klasifikaciju. **(85)**

Ova klasifikacija kroz vreme pretrpela je više revizija, a najveći iskorak pre svega u prognostičkom smislu, imala je njena revizija iz 2002.godine. Tada je dotadašnji T1 stadijum (do 7cm.), podeljen na T1a (<4cm) i T1b (4-7cm) stadijum, što je u mnogome odredilo terapijski pristup lečenja malih tumora bubrega. **(86)**

Danas je aktuelna revizija TNM klasifikacija iz 2009.godine, i ona je od svih do sada najbolji pokazatelj za preživljavanje pacijenata sa tumorom bubrežnog parenhima. **(87)** (tabela 3.)

T	PRIMARNI TUMOR
T1	Tumor < 7cm ograničen na bubreg
T1a	Tumor < 4cm
T1b	Tumor >4cm ali < 7cm
T2	Tumor > 7cm ograničen na bubreg
T2a	Tumor >7ali < 10 cm ograničen na bubreg
T2b	Tumor > 10 cm ograničen na bubreg
T3	Tumor nije ograničen samo na bubreg
T3a	Tumor infiltriše nadbubrežnu žlezdu ili perirenalno masno tkivo
T3b	Tumor zahvata renalnu venu ili donju šuplju venu ispod dijafragme
T3c	Tumor zahvata donju šuplju venu iznad dijafragme
T4	Tumor direktno infiltriše Gerota fasciju
N	LIMFNI ČVORovi
Nx	Limfni čvorovi nisu analizirani
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Jedan regionalni limfni čvor je metastatski izmenjen
N2	Više od jednog čvora regionalnog čvora je metastatski izmenjeno
M	UDALJENE METASTAZE
Mx	Udaljene metastaze nisu verifikovane
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Prisutne su udaljene metastaze

Tabela 3.

1.1.5.2. Tok i prognoza bolesti

U vreme inicijalne dijagnoze, kod 20-30% pacijenata sa RCC, detektuju se udaljene metastaze, dok njih 20-40% ima rizik da nakon radikalne nefrektomije, u daljem toku bolesti dobiju metastaza. Za sprovođenje pravovremenog i adekvatnog terapijskog pristupa u lečenju tumora bubrežnog parenhima posebno je poznavati prediktivne činioce koji umnogome određuju tok bolesti, utiču na prognozu kao i ishod lečenja. **(88)**

Prognostične faktore možemo podeliti na: patoanatomske (stadijum tumora), patohistološke (gradus i tip tumora), biomolekularne i faktore vezane za samog pacijenta. **(89)**

1.1.5.2.1. Patoanatomski faktori

Stadijum tumora je jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora, jer je pokazana značajno bolja prognoza kada je tumor ograničen samo na bubreg u odnosu kada su zahvaćene limfne žlezde, renalna ili donja šuplja vena, nadbubreg i kod prisustva udaljenih metastaza.**(90)**

Kada je tumorska lezija ograničena samo na bubreg, petogodišnje preživljavanje iznosi 75-95%. Pri zahvaćenosti lokoregionalnih limfnih žlezda /N+/ ono je značano niže (10-20%), dok kod pacijenata sa udaljenih metastaza /M+/ preživljavanje se kreće 0-15% nakon pet godina praćenja. Pacijenti sa visceralnim metastazama imaju lošu prognozu, posebno oni pacijenti kojima su u vreme inicijalne dijagnoze tumora verifikuju metastatske lezije. Asinhroni nastanak metastaza nešto je prognostički povoljniji, posebno ako su metastatske lezije solitarne i jave se posle dužeg vremena praćenja nakon nefrektomije. **(91,92,93)**

1.1.5.2.2. Patohistološki faktori

Gradus tumora je takođe veoma bitan prognostički faktor, jer stepen ćelijske diferencijacije značajno utiče na prognozu bolesti. U velikim multicentričnim studijama gde je procenjivan rizik od mortaliteta prema Fugrman gradus sistemu (FGS) pokazano je da petogodišnje preživljavanje za tumore gradus I iznosi 86-89%, kod tumora gradus II ono je 72-79%, za tumore gradus III 50-60 %, dok za tumore gradus IV po Fuhrmanu ono se kreće 28-30%. Obzirom da je gradiranje tumora subjektivna procena patologa, gradus tumora ima manji prognostički značaj u odnosu na stadijum tumora. **(94,95)**

Svetloćelijski karcinom bubrega, kao najčešći histološki tip RCC, posmatrano za sve graduse, ima oko 60% petogodišnje preživljavanje. Papilarni tip karcinoma ima približno isto ili bolje preživljavanje u odnosu na svetloćelijski RCC, a njega karakteriše multifokanost, s tim da se ne zna da li ona ima značaja. Pokazana je bolja prognoza kod papilarnog *tip1* u odnosu na *tip2* koji je višestruko agresivniji i sklon metastaziranju. Hromofobni tip RCC ima najbolju prognozu, i u nekim serijama posle petogodišnjeg praćenja preživljavanje je iznosilo 100%. Ovaj tip tumora obično je niskog gradusa i ograničen je na bubreg. Duktalni karcinom */Bellini/* je izuzetno redak tip RCC, obično je visokog stepena anaplazije, veoma agresivan i često udružen sa udaljenim metastazama. **(96,97)**

Ficarra i saradnici 2006.godine iznose podatak da petogodišnje kancer specifično preživljavanje (CSS) za svetloćelijski tip iznosi 43-83%, za papilarni tip RCC 61-90%, dok se za hromofobni RCC ono kretalo 80-100%. **(98)** Prisustvo sarkomatoidne komponente kod svih tipova RCC je veoma loš prognostički znak, i većina takvih pacijenata letalno završi u prvoj godini. Petogodišnje preživljavanje ovih pacijenata je malo i kreće se oko 22%, dok svega 13% preživi deset godina. **(99)**

Mikrovaskularna invazija */MVI/* posmatrana kroz sve stadijume RCC, susreće se u 22-36,5% operisanih zbog tumora bubrega i predstavlja prediktor koji ukazuje na lošu prognozu, ali se ne može smatrati nezavisnim prognostičkim faktorom. **(100, 101)** Njeno prisustvo nakon operacije nemetastatskog karcinoma bubrega, uvećava šansu za progresiju 29-39,2%, dok kada ona nije prisutna, mogućnost za progresiju iznosi 6,2-17%. **(102,103)**

1.1.5.2.3.. Biomolekularni faktori

Određivanje proliferativnog statusa tumorskih ćelija sa Ki-67, DNA ploidijska, vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) kao i analiza p53, adhezionog molekula CD44, samo su neki do sada ispitivani biomolekularni markeri kojim bi se mogla odrediti prognoza pacijenata sa karcinomom bubrežnog parenhima, ali ni jedan nije našao širu primenu u svakodnevnoj urološkoj praksi. **(104)**

1.1.5.2.4. . Faktori vezani za pacijenta

Opšte stanje pacijenta /*Karnofsky performans status-KPS* / pored stadijuma i gradusa tumora, je nesumnjivo jedan od najznačajnih prognostičkih faktora. Simptomi maligne bolesti i komorbiditet su loš prediktor za preživljavanje pacijenata sa RCC, dok godine starosti i pol nisu dokazani kao faktori koji determinišu prognozu. **(105,106)**

Paraneoplasični sindrom susrećemo kod više od 20% pacijenata, a on se manifestuje kao: gubitak u telesnoj težini, povišena telesna temperatura, kaheksija. Otok donjih ekstremiteta kao i varikocela kod muškaraca povezani su sa zahvćenosti tumorom donje šuplje vene. Bolovi u kostima i patološke frakture ukazuju na koštana dešavanja. Anemija, ubrzana sedimentacija eritrocita, trombocitoza, povišene vrednosti alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze /LDH/, hiperkalcemija, znaci su loše prognoze. **(107)**

Elson i sar. 1988. bili su pioniri multifaktorijalnog modela u predikciji kancer specifičnog mortaliteta (CSS) *Motzer i sar. 1999.* izdvojili su pet prediktora za procenu mortaliteta kod metastatskog karcinoma bubrega, a procena rizika se iskazivala skorom. Ova skala imala je više revizija, a poslednja iz 2004.god kao glavne faktore za procenu rizika izdvojila je samo tri: Karnofsky performan status, i vrednost hemoglobina i kalcijuma. **(108,109,110)** *Mekhail i sar. 2005.god* modifikovali su ovu Motzer-ovu skalu dodavši joj još dva faktora rizika: laktatdehidrogenaza (LDH) i vreme od verifikacije metastaza do momenta započinjanja terapije. **(111)** *Escudier i sar. 2007.* pored ovih prediktora kod metastatskog karcinoma uveli su još i broj metastatskih lezija. **(112)**

Danas najčešće korišćeni model nomograma je validirana skala prezentovana od *Henga i saradnika.* čija je prediktivna vrednost 73% u proceni mortaliteta nakon terapije vaskular endotelijalnog faktora rasta (VEGF) **(113)**

1.2 Lečenje lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

1.2.1. Procedure u lečenju lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima

Novine koje su se desile u poslednje 2-3 decenije u tretmanu ovog malignoma, pre svega u dijagnostici, patohistološkoj klasifikaciji i različitim terapijskim opcijama, imale su za posledicu promenu u strategiji lečenja kao i promenu toka bolesti. Smatra se da u poslednje dve decenije gotovo 60% tumora bubrega otkrije u asimptomatskoj fazi. Sve to je dovelo da imamo značajno bolje preživljavanje ovih bolesnika kao i poboljšan kvalitet njihovog života. **(114,115)** Stopa mortaliteta pacijenata sa karcinomom bubrežnog parenhima /RCC/ značajno se promenila u poslednjih dve decenije sa 38% 1997. na 25% u 2007.godini, što je dovelo do razmatranja različitih strategija u lečenju ovih bolesnika. **(116,117)**

Na izbor terapijske procedure u tretmanu karcinoma bubrežnog parenhima utiče više faktora od kojih je stadijum bolesti svakako najznačajniji. Veličina i lokalizacija tumorske lezije, godine starosti, pridružene bolesti, kao i opšte stanje pacijenta takođe imaju značajnu ulogu. Konačna odluka o izboru procedure treba da se donese zajednički, na osnovu mišljenja multidisciplinarnog tima lekara, uz saglasnost pacijenta kome se predoče sve raspoložive opcije.

Radikalna nefrektomija (RN) koja je predstavljena od strane *Robsona 1969.* godinama se smatrala „*zlatnim standardom*“ u tretmanu lokalizovanog karcinoma bubrega kod pacijenata sa normalnim kontralateralnim bubregom.

(118,119) Podaci nacionalnog registra SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) iz SAD navode da je u periodu 1988-2002.godina, broj poštednih operacija (PN) u lečenju tumora bubrega bio upadljivo mali (<10%) u odnosu na ukupan broj nefrektomija posmatrano u tom periodu **(120,121)**. Poslednjih godina preispituje se, ne samo uloga radikalne nefrektomije, već i šta ona obuhvata, kao i način njenog izvodenja. **(115)**

Zbog široke primene savremenih dijagnostičkih procedura, pre svega ultrazvuka i kompjuterizovane tomografije /CT/, kao i zbog povećane zdravstvene prosvetlosti stanovništva, došlo je do toga da se u poslednje dve decenije dramatično povećao broj akcidentalno otkrivenih tumora. Ranije opisivana karakteristična simptomatologija za ovaj malignom, koja je podrazumevala hematuriju, bol i palpabilnu tumefakciju-“*klinički trijas*“, danas se susreće u svega 6-10%. **(122,123)**

U lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima, danas centralno mesto zauzima hirurški tretman, uz prevashodnu afirmaciju poštudnih operacija bubrega-„*nephron sparing surgery*“(NSS). Aktivno praćenje- „*active surveillance*“(AS) i minimalno invazivne ablative tehnike koriste se kao alternativa hirurškom tretmanu kod selektovanih pacijenata. Podaci iz baza tercijarnih uroloških centara govore nam o značajnom porastu procenta parcijalnih nefrektomija (PN) u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrega.

Prema iskustvu šest tercijarnih uroloških centara u Evropi pokazano je da se za period 2004-2007.godina parcijalna nefrektomija izvodila kod 50% pacijenata sa lokalizovanim RCC. Kod pacijenata sa tumorom <2cm u 86%, kod tumora 2-4cm u 69%, a kod tumora T1b stadijuma (4-7cm) u 35% slučajeva **(124)** Iskustva *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre* (MSKCC) za period 2000-2007.godina govore da se parcijalna nefrektomija izvodila u 56% kod lokalizovanog karcinoma bubrega. Pri elektivnim indikacijama za tumore T1a stadijuma (<4cm) trend rasta poštudnih procedura stalno je rastao, pa je njihov procenat od 69% za 2000.godinu, porastao na 89% NSS procedura u 2007.godini. Takođe posmatrano u istom periodu procenat elektivnih NSS procedura za T1b stadijum (4-7cm) imao je takođe značajan trend rasta, sa 20% u 2000.godini, na 60% u 2007.godini. **(125)**

1.2.2. Aktivno praćenje - „ Active surveillance“ /AS/

Incidenca asimptomatskih tumora bubrega širom sveta svake godine raste za 2-3%, uz bitnu činjenicu da stopa mortaliteta od ovog malignoma ne prati proporcijalno broj novootkrivenih tumora. U lečenju malih tumora bubrega danas dostupne terapijske opcije dovele su do toga da je petogodišnje preživljavanje ovih pacijenata više od 90%. **(126)**

Frank i saradnici u velikoj retrospektivnoj studiji sa Mayo Clinic za period 1970-2000.godina u kojoj je analizirano 2.935 pacijenata hirurški lečenih zbog tumora bubrežnog parenhima, iznose podatak da je 12,8% imalo benignu leziju, dok je njih 87,2% bilo sa RCC. U ovom radu takođe navode da zbog tumora <4cm koji su hirurški lečeni, njih gotovo 30% imalo benigni tumor u definitivnom nalazu. **(127)**

Za poslednjih 30 godina uočen je značajan napredak u detekciji malih tumorskih lezija uvođenjem kompjuterizovane tomografije u kliničku praksu. Među tumorima <1cm bilo je 46,3% benignih lezija, dok su 98% pacijenata sa RCC imali tumor niskog gradusa. Od 250 tumora <2 cm, njih 30% bili su benigni, a samo 9,2% su tumori visokog gradusa. **(128)**

U multicentričnoj seriji od 771 pacijenta kojima je zbog tumora T1a /<4cm/ stadijuma učinjena laparoskopska parcijalna nefrektomija /LPN/ pokazano je da je njih 27,9% imalo benigni tumor. **(129)** Za afirmaciju aktivnog praćenja kao terapijske opcije iznosi se činjenica da polovina pacijenata sa malim tumorima bubrega starijih od 65 godina u vreme postavljanja dijagnoze, ima značajan komorbiditet. Kod onih starijih od 75 godina postoje znatno veće šanse da umru od kardiovaskularnih i drugih nemalignih oboljenja. **(130)**

U prilog ovom stavu navodi se da značajan procenat malih tumora bubrega (<4cm) su benigne lezije i da manje od ¼ malih RCC ima potencijalno agresivne karakteristike. Kada se biopsijom malih tumora bubrega verifikuje da se radi o RCC, pokazano je da mnoge od njih imaju spor rast i malu učestalost metastaza u prvih nekoliko godina od postavljanja dijagnoze. **(131,132)**

U zalaganju nekih autora na prihvatanje aktivnog praćenja kao opcije u odabranoj grupi bolesnika sa malim tumorom bubrega, iznosi se i stav da je ovakva strategija limitirana samo na pacijente gde je tumorska lezija < 3cm. **(133)** Studije koje su se bavile dužinom preživljavanja pokazale su da većina lečenih malih lokalizovanih tumora bubrega ima spor rast (0,06-0,21cm/godišnje), kao i da poseduju malu sklonost ka metastaziranju barem u prvih nekoliko godina. Međutim nije dokazana korelacija između veličine tumorske lezije i brzine njenog rasta. **(134)**

Mason i saradnici navode da je prosečan rast lokalizovane tumorske lezije 0,25 cm/godišnje i da je rast tumora znatno sporiji kada je lezija manja od 2,45cm. **(135)**

Kunkle i saradnici otkrivaju da 26-33% tumora bubrega tretiranih aktivnim praćenjem nije imalo porast tumorske lezije u prosečnom posmatranom periodu od 29 meseci. Takođe oni zaključuju da brzina rasta tumora nije u korelaciji sa prognozom. **(136)**

U seriji od 286 pacijenata sa malim tumorom bubrega /<4cm/ koji su tretirani aktivnim praćenjem, metastatska progresija zabeležena je kod 3 pacijenta /1%/ u prosečnom vremenskom praćenju od 34 meseca. Mali procenat metastatskih progresija može se tumačiti zbog kratkog vremena praćenja pacijenata i malog prosečnog dijametra tumora. **(134,137)**

Van Poppel i saradnici 2007.godine navode da je među analiziranih 541 tumora bubrega <5cm. njih 11,6% bilo benigno. Međutim, u radu ukazuju na brojne nedostatke aktivnog praćenja u tretmanu malih tumora bubrega, pre svega zbog činjenice da nije poznat maligni potencijal tumorske lezije kao i nepostojanje standardnog protokola režima kontrola pacijenata (MSCT/NMR na 3,6,12 meseci). **(138)** Nemoguće je predvideti brzinu rasta tumorske promene, što je definitivno rizik od progresije u metastatsku fazu bolesti, pa kada se nakon režima aktivnog praćenja donese odluka da je potrebno uraditi poštenu hiruršku proceduru, ona neretko tada nije moguće da se učini. **(139,140)** Aktivno praćenje može se sporovoditi kod strogo selektovanih pacijenata kao alternativa hirurgiji i podrazumeva da su i pacijent i urolog zajedno uzeli učešće u donošenju takve odluke, uzimajući u obzir sve moguće potencijalne rizike takvog izbora.**(141)**

1.2.2. Radikalna nefrektomija /RN/

Pre više od pola veka *Robson* je publikovao retrospektivni prikaz 88 slučajeva /1949-1964/ pacijenta koji su tretirani radikalnom nefrektomijom zbog lokalizovanog tumora bubrega. Taj rad je jedan od najcitiranijih u urološkoj literaturi kada se govori o lečenju tumora bubrežnog parenhima, jer su u njemu izneta dva važna koncepta koji podrazumevaju, hiruško-onkološki aspekt lečenja i mogućnost boljeg sagledavanja prognoze bolesti. Ovaj rad upoređuje preživljavanje pacijenata tretiranih radikalnim hiruškim pristupom, sa prostom nefrektomijom kod lokalizovanog tumora bubrega. Petogodišnje preživljavanje pacijenata kojima je učinjena prosta nefrektomija iznosilo je 52%, dok je kod onih gde je učinjena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima preživljavanje posle pet godina iznosilo 66%. **(142)** Princip otvorene radikalne nefrektomije podrazumeva rano ligiranje renalnih sudova, uklanjanje tumorski izmenjenog bubrega zajedno sa pripadajućom masnom kapsulom, ipsilateralnu adrenalektomiju kao i ekstenzivnu limfadenektomiju /LND/ koja obuhvata paraaortalne i parakavalne limfne žlezde od dijafragme do račve aorte. **(143)**

Kasnije publikovani radovi koji analiziraju preživljavanje pacijenata tretiranih sa radikalnom nefrektomijom zbog tumora bubrežnog parenhima, navode da stadijum tumora predstavlja jedan od najbitnijih faktora koji determinišu preživljavanje. U radovima koji su se bavili ovom problematikom iznosi se da je petogodišnje preživljavanje 75-95% kod tumora koji je lokalizovan samo na bubreg. Kada je tumorski zahvaćena ipsilateralna nadbubrežna žlezda preživljavanje je 65-80%, dok kod prisustva malignog tromba u donjoj šupljoj veni /VCI/ iznosi 40-60%. U koliko su zahvaćene lokoregionalne limfne žlezde /N+/ preživljavanje je 10-20%, a kod pacijenata sa udaljenim metastazama /M+/ ono iznosi 0-5% posle pet godina praćenja. **(144,145,146)**

Obzirom na hirurški pristup, radikalna nefrektomija može se izvesti transperitonealno i ekstraperitonealno, a među danas dostupnim hirurškim tehnikama izvode se otvorena /ORN/, laparoskopska /LRN/ i robotska radikalna nefrektomija /RRN/. **(143)**

Indikacije za otvorenu radikalnu nefrektomiju /ORN/ su:

- kada tumorska lezija infiltriše perirenijum i nadbubrežnu žlezdu /T3a/
- kod tumorske invazije renalne vene i donje šuplje vene /T3b i T3c/
- kod zahvatanja tumorom okolnih organa /T4/
- kada su uvećanje lokoregionalne limfne žlezde /N+/ **(143)**

Komplikacije kod otvorene radikalne nefrektomije susrećemo u relativno malom procentu. Najčešće se javljaju akutna bubrežna insuficijencija (ABI), urinarna fistula i infekcija. Povrede okolnih organa, postoperativno krvarenje koje zahtevaju reoperaciju susrećemo u 3%, dok perioperativni mortalitet zbog ove procedure iznosi <1%. **(147)**

U poslednjih trideset godina došlo je do razvoja i napretka hiruških tehnika, pa su se i u urološkoj praksi počele da sprovode laparoskopske procedure. Od kada su *Clayman i saradnici* 1990. godine uradili prvu laparoskopsku radikalnu nefrektomiju zbog tumora bubrežnog parenhima, ova hirurška tehnika stekla je veliku popularnost među urolozima i danas se rutinski izvodi u brojnim urološkim centrima. **(148)**

Kao i otvorena, laparoskopska radikalna nefrektomija može se uraditi transperitonealno i ekstraperitonealno, a indikacije za izvođenje ove procedure su tumori ograničeni na bubreg /T1 i T2/ kao i opciono T3a stadijum. **(149)**

Za afirmaciju ove procedure kao prednost u odnosu na otvorenu radikalnu nefrektomiju navodi se manji postoperativni bol, manji gubitak krvi, kraći period hospitalizacije i brži postoperativni oporavak. **(150)** Napretkom hirurške tehnike i sa iskustvom operatora procenat konverzija laparoskopske u otvorenu radikalnu nefrektomiju danas u brojnim centrima je značajno smanjen i kreće se između 3-7%. Autori navode da sa iskustvom hirurga nakon 50 urađenih laparoskopskih procedura, značajno se smanjuje procenat komplikacija ovom procedurom. **(151)** Zbog potencijalne mogućnosti za diseminaciju tumora laparoskopskom procedurom bilo je dosta navoda o čestoj pojavi metastaza kao i nastanka lokalnog recidiva, ne samo u lečenju tumora bubrega, već i u tretmanu tumora mokraćne bešike i prostate. U studiji koja je obuhvatila 1.098 pacijenta koji su tretirani laparoskopski zbog uroloških malignoma, bilo je 8 lokalnih recidiva i dva pacijenta sa udaljenim metastazama. U laparoskopskom tretmanu RCC incidenca lokalnog recidiva u ovoj studiji bila je 2,2% , a procenat udaljenih metastaza 0%. **(152,153)**

Hemal i saradnici u prospektivnoj kohortnoj studiji, gde su poredili preživljavanje pacijenata tretiranih laparoskopskom (LRN) i otvorenom radikalnom nefrektomijom zbog lokalizovanog RCC nakon praćenja od pet godina navode da je ukupno preživljavanje (OS) gotovo jednako 87,8% (LRN) vs. 88,7% (ORN). **(154)** Sa onkološkog stanovišta, u smislu preživljavanja u većini do sada publikovanih studija nije pokazana prednost laparoskopske radikalne nefrektomije u odnosu na otvorenu, u tretmanu tumora bubrega T1 stadijuma. **(155,156)**

1.2.3.1. Adrenalektomija

Dugi niz godina ipsilateralna adrenalektomija predstavljala je sastavni deo radikalne nefrektomije kod tumora bubrežnog parenhima. Međutim, u poslednje dve decenije u većini publikovanih radova navodi se da je rizik od mikroskopske invazije nadbubrega kod tumora bubrežnog parenhima mali, i u većini radova on se kreće između 2-10%. **(157)** Nizak procenat lokalnih recidiva nakon poštednih operacija /NSS/ kod lokalizovanog RCC naveo je na preispitivanje opravdanosti rutinskog izvođenja adrenalektomije. **(158)** U seriji gde je kod 285 pacijenata zbog lokalizovanog RCC učinjena radikalna nefrektomija sa adenalektomijom, kod 274 pacijenata nadbubrežna žlezda nije bila tumorski izmenjena. **(159)**

Kletscher sa saradicima ističe da je u seriji 128 pacijenata sa RCC stadijuma T1-T3, No, Mo, koji su tretirani radikalnom nefrektomijom samo kod 4 pacijenta imali preoperativno opisane promene na nadbubregu imidzing procedurama. **(160)**

Paul i saradnici analizom 866 pacijenata kod kojih je učinjena radikalna nefrektomija sa ipsilateralnom adrenalektomijom zbog RCC, iznose podatak da je kod 27 pacijenata (3,1%) tumorski bila zahvaćena nadbubrežna žlezda, a da su četiri pacijenta imali bilateralnu ili kontralateralnu invaziju nadbubrega tumorom. Multivarijantnom analizom ovih podataka pokazano je da kod tumora >8cm i kod prisustva udaljenih metastaza, bila je značajno veća učestalost tumorske invazije nadbubrega. Međutim ukupna zahvaćenost nadbubrežne žlezde tumorom bubrega bila je niska, što ne opravdava rutinsko izvođenje ipsilateralne adrenalektomije. **(161)**

Weight i saradnici analizirali su podatke sa *Mayo Clinic* gde je obuhvaćeno >4.000 pacijenata koji su hirurški lečeni zbog tumora bubrega u periodu od 25 godina. Autori iznose podatak da je sinhrono zahvatanje ipsilateralne nadbubrežne žlezde tumorom nađeno u svega 2,2%. Detaljnom analizom kliničkih karakteristika tumora navodi se da je kod tumora >7cm zahvatanje nadbubrega bilo kod 5% pacijenata, kod tumora <7cm bilo je u 0,5 %, a kada je tumor lokalizovan u gornjem polu iznosilo je 3,4%. **(162)** Danas dostupne dijagnostične procedure koje se preoperativno primenjuju (CT/NMR) u više od 95%, pokazuju senzitivnost i specifičnost u proceni tumorske invazije nadbubrega. **(163)** Najnoviji stavovi nam govore da uklanjanje nadbubrežne žlezde kod tumorske nefrektomije je opravdano ukoliko se radiografskim procedurama opisuje njena zahvaćenost i kada se tumorska lezija nalazi u gornjem polu bubrega. **(164)**

1.2.3.2. Limfadenektomija kod RCC

Pacijenti sa metastatski izmenjenim limfnim žlezdama kod tumora bubrežnog parenhima imaju značajno lošiju prognozu, u odnosu kada je bolest ograničena samo na bubreg. U velikim studijama publikovanim do sada, pokazano je da rizik od metastaza u limfnim žlezdama kod tumora bubrežnog parenhima, ukupno gledano za sve stadijume, manje od 20%. **(165)**

Kada su preoperativnim dijagnostičkim procedurama opisane uvećane limfne žlezde, posle učinjene nefrektomije sa limfadenektomijom pokazano je da su kod 30% slučajeva one samo reaktivno uvećane. Hilarne i retroperitonealne limfne žlezde >2cm koje su preoperativno opisane na CT-u smatraju se potencijalno maligno izmenjenim, ali je to potrebno patohistološki verifikovati. **(166)** *Studer i saradnici* navode da je samo 42% uvećanih limfnih žlezda opisanih na kompjuterizovanoj tomografiji pre operacije bilo i histološki pozitivno nakon radikalne nefrektomije, dok je incidenca „lažno negativnih“ limfnih žlezda bila 4,1%.**(167)** *Waters i Richie* iznose podatak da 30% pacijenata sa uvećanim Igll /N+/ imaju samo mikroskopske promene u žlezdama.**(168)**

Catalano i sar. su pokazali da sa inovativnim dijagnostičkim procedurama kao što je primena multidetektorne kompjuterizovane tomografije (MDCT) značajno se pomaže u identifikaciji suspektih limfnih nodusa i umanjuje procenat lažno pozitivnih limfnih žlezda koje su preoperativno uvećane. **(169)**

Blute i saradnici u retrospektivnoj studiji 1.584 pacijenata operisanih na Mayo Clinic intraoperativnim nomogramom u multivarijantnoj analizi iznose da su veličina tumora, Fuhrman gradus, prisustvo sarkomatoidne komponente, postojanje nekroze u tumoru, značajni prediktori za nastanak invazije u limfne žlezde. **(170)** *Pantuck i saradnici* ističu da se metastatski izmenjene limfne žlezde susreću u 6,3% kod Fuhrman I-II, dok se kod slabo diferentovanih tumora /Fuhrman III-IV/ one nalaze kod 26% pacijenata. **(165)** *Giuliani i saradnici* navode da je kod tumora koji su ograničeni na bubreg /T1 i T2/ incidenca tumorski izmenjenih limfnih žlezda iznosila 6%, dok je kod lokalno uznapredovalog tumora /T3 i T4/ ona znatno veća i iznosila je 46,4%. U svom radu dalje navode da kod postojanja udaljenih metastaza /M+/ pozitivne lokoregionalne limfne žlezde su bile kod 61,9% pacijenata. U zaključku iznose podatak da je petogodišnje preživljavanje pacijenata sa RCC /N1Mo/ kojima je urađena proširena limfadenektomija 52%, a kod onih gde postoje udaljene metastaze /M+/ ono iznosi 7%. **(171)** Prisustvo metastatski izmenjenih limfnih žlezda je veoma negativan prediktor za kancer specifično preživljavanje (CSS) pacijenta sa RCC T1 stadijuma, dok ima nešto blaži prognostički efekat kod pacijenata T2-T3 stadijuma. **(172)** Procenjena stopa kancer specifičnog preživljavanja (CSS) pacijenata sa histološki verifikovanim metastazama u limfnim žlezdama /pN1/ koji su lečeni radikalnom nefrektomijom, posle prve godine praćenja iznosila je 52-72 %, posle pet godina 21-38 % a posle deset godina ona je bila 11-29 % **(172,170)**

Johnsen and Hellsten u retrospektivnoj studiji analizom autopsijskog materijala 554 pacijenata sa RCC koji su umrli iz drugih razloga, iznose podatak da su kod 80 pacijenata /14%/ nađene metastatski izmenjene limfne žlezde, i da je samo njih pet bilo sa pozitivnim parakavalnim ili paraaortalnim pozitivnim žlezdama. Oni iznose pretpostavku da od proširene limfadenektomije može imati terapijski benefit samo 7% svih pacijenata sa pN+. **(173)** *Blom i saradnici* u svom radu su pokazali da se izvođenje limfadenektomije kod radikalne nefrektomije zbog RCC značajno ne povećava procenat komplikacija. Oni su poredili procenat neželjenih komplikacija kod pacijenata kojima je urađena otvorena radikalna nefrektomija /ORN/ sa i bez limfadenektomije. Procenat komplikacija bio je takoreći približan kod obe procedure: krvarenje (6,5% / 9,4%), pleuralni izliv (5,1% / 4,4%) i infekcija (5,7% / 5,2%). **(174)** U većini do sada publikovanih radova koji su se bavili značajem limfadenektomije u tretmanu RCC, ističe se da je ona korisna kao stejdžing procedura, odnosno da ima nesumljiv prognostički značaj, dok nije pokazan njen terapijski učinak.**(165)**

Evropska Organizacija za istraživanje i lečenje karcinoma (EORTC- 30881) sprovela je prospektivnu randomizovano kontrolisanu studiju kojom je bilo obuhvaćeno 772 pacijenta sa lokalizovanim karcinomom bubrega kod kojih je urađena nefrektomija sa i bez standardne limfadenektomije. U njoj je pokazano da ne postoji razlika po pitanju progresije bolesti kao i u preživljavanju pacijenata kojima je urađena limfadenektomija i onima kojima je učinjena samo nefrektomija nakon pet godina praćenja. Autori navode da je ukupno petogodišnje preživljavanje iznosilo 82% i veruju da u dužem vremenskom praćenju neće biti suštinskih promena. **(175)** Kod pacijenata sa lokalizovanim karcinomom bubrega i klinički negativnim limfnim žlezdama /T1-T2,No/, limfadenektomija nema značaja za nastanak recidiva, kao i na dužinu preživljavanja (level 1 evidence). **(176)**

1.2.3.3. Nefrektomija kod metastatske faze bolesti /M+/

U vreme inicijalne dijagnoze kod 20-30% pacijenata sa tumorom bubrežnog parenhima, detektuju se udaljene metastaze. Nakon radikalne nefrektomije kod lokalizovanog RCC, rizik od nastanka klinički detektabilnih metastaza iznosi 20-40%. Ukupno posmatrano, kod 30-50% pacijenata sa RCC postoji rizik da se mogu razviti udaljene metastaze. **(177)**

Pacijenti u metastatskoj fazi tumora bubrežnog parenhima imaju značajno lošiju prognozu, sa prosečnim preživljavanjem 6-10 meseci, jer njih svega 10-20% preživi dve godine. **(178)** Benefit od uklanjanja tumorski izmenjeg bubrega kod prisustva udaljenih metastaza ima samo mali broj pacijenata, a glavni adut za izvođenje nefrektomije je dobro opšte stanje pacijenta- „*performans status*“ /PS/ Izvođenje nefrektomije u metastatskoj fazi bolesti može se smatrati svrsishodnim ukoliko pacijent ima jake bolove zbog tumorske kompresije, uporne hematurije, eritrocitozu i hipertenziju. **(179)**

Spontana regresija udaljenih metastaza posle učinjene nefrektomije je izuzetno retka. U radu kojim je bilo obuhvaćeno 474 pacijenta sa metastatskom bolesti RCC, kod kojih je učinjena samo nefrektomija, samo kod 4 (0,8%) pacijenata zabeležena je spontana regresija metastatskih lezija. **(180)** Sama nefrektomija u metastatskoj fazi bolesti RCC nema terapijski značaj, ali citoreduktivnom procedurom može se postići benefit kada je udružena sa naknadnom imunoterapijom. Meta analiza dve randomizovane studije kada je posmatrano preživljavanje pacijenata u metastatskoj fazi RCC kod kojih je urađena nefrektomija i potom sprovedena imunoterapija, sa onima kod kojih je primenjena samo imunoterapija, pokazuje duže preživljavanje pacijenata, u proseku za 8,1 meseci, kod pacijenata kojima je učinjena i nefrektomija. Pretpostavka je da uklanjanjem tumorski izmenjenog bubrega stvara se preduslov efikasnijeg učinka imunoterapije, pre svega zbog uklanjanja izvora faktora rasta, odnosno imunosupresivnih citokina. Objektivnan odgovor nakon imunoterapije u metastatskoj fazi RCC može se postići u 10-20%, uz samo 5% kompletnih odgovora. Velika većina pacijenata ima samo parcijalan odgovor ili produženu stabilizaciju bolesti. **(181,182)**

Hirurško uklanjanje metastatskih depozita opravdano je kod solitarnih i lako dostupnih resekciji tumorskih lezija, pre svega pacijenata dobrog *performans statusa*. Među pažljivo selektovanim pacijentima prednost imaju onu kod kojih su metastatske lezije nastale posle dužeg vremena praćenja nakon tumorske nefrektomije. **(181,179)** Metastatska progresija nakon radikalnog hirurškog tretmana ukupno posmatrano za sve stadijume RCC susreće se u 10-15%, a pacijenti kojima je primenjen tretman zbog postojanja udaljenih metastaza imaju petogodišnje preživljavanje između 2,7%-9%. **(183,184)**

Međutim, nekoliko studija ističu da najveći benefit od hirurškog tretmana metastaza imaju strogo selektovani pacijenti sa pojedinačnim metastazama. Onkološkim praćenjem navodi se da je nakon resekcije solitarnih metastaza u plućima petogodišnje preživljavanje 40%. **(185)**

Značajno lošiju prognozu imaju pacijenti kojima je resekcija metastaza rađena kada su depoziti u plućima bili multipli ili su bili udruženi sa metastatskim lezijama u jetri ili kostima. **(185,186)** Porast serumskog nivoa alkalne fosfataze (ALP) najčešće je udružen sa prisustvom metastaza u kostima i susreće se kod 60% koji imaju simptomatologiju u koštanom sistemu, što se koristi u detekciji koštanih metastaza. **(187,188)**

1.2.3.4. Tretman lokalnog recidiva posle radikalne nefrektomije

Lokalni recidiv u bubrežnoj loži nakon radikalne nefrektomije prezentuje se tumorskom formacijom u nadbubrežnoj žlezdi, metastatski izmenjenim limfnim žlezdama ili tumorskom infiltracijom mekih tkiva u loži zaostalom nakon nefrektomije. Izolovani lokalni recidiv bez postojanja udaljenih metastaza veoma se retko susreće i njegova incidenca je svega 1-2% posle radikalne nefrektomije. **(189)** Progresija bolesti u limfnim žlezdama susreće u oko 4% slučajeva tretiranih radikalnom nefrektomijom, posmatrano ukupno za sve stadijume. **(190)**

U velikim serijama je pokazano da hirurški tretman pacijenata sa uvećenim limfnim žlezdama nakon radikalne nefrektomije produžava naknadnu progresiju bolesti u proseku za 12,7 meseci, uz povećanje kancer specifičnog preživljavanja za 9%. **(191)** Tretman recidiva u bubrežnoj loži predominantno je hirurški i sve publikovane serije zalažu se za agresivan hirurški pristup u lečenju lokalnog recidiva kod odsustvu udaljenih metastaza. **(192,193)**

U literaturno najvećoj pojedinačnoj seriji publikovanoj od *Margulisa i saradnik* prikazana su 54 pacijenta sa recidivom u bubrežnoj loži koji su hirurški tretirani. Autor identifikuje i ukazuje na pet faktora koji su udruženi sa lošom prognozom nakon hirurške resekcije recidiva: tumor > 5 cm, prisustvo sarkomatoidne dediferencijacije, pozitivne hirurške margine resekcije, povećane vrednosti alkane fosfataze (ALP) i laktat dehidrogenaze (LDH) Pacijenti koji nemaju nijedan od ovih faktora rizika imali su značajno bolje tumor specifično preživljavanje (CSS), dok je kod onih sa više od jednog navednog faktora, preživljavanje iznosilo svega 8 meseci. **(189)**

Odsustvo udaljenih metastaza, radikalna hirurška resekcija, sama ili u kombinaciji sa perioperativnom neoadjuvantnom ili adjuvantnom sistemskom terapijom, obezbeđuje povoljne uslove za prognozu kod lokalnog recidiva RCC. **(194,195)**

1.2.4. Poštedne operacije kod tumora bubrega

1.2.4.1. Istorijat

Od uvek je postojala težnja da kod prisustva tumora bubrega, ukoliko to anatomske uslovi dozvoljavaju učini se prezervacija preostalog parenhima, jer bi u nekim slučajevima radikalnom nefrektomijom ostali bez funkcionalnog parenhima i taj pacijent bi potom morao trajno da se hemodijalizira. Upravo vođen tom idejom *Gustav Simon* publikovao je 1870. prvi slučaj parcijalne nefrektomije kod pacijenta sa kalkulozom bubrega. **(196)** Bečki urolog *Vincenz Czerny* 1887. godine prvi je uradio parcijalnu nefrektomiju kod pacijenta koji je imao tumor bubrega /angiosarkom/. Njegov početni entuzijizam nakon sprovedene operacije istopio se zbog postoperativnih komplikacija /krvarenje i curenje urina/ jer se završilo letalnim ishodom pacijenta. **(197)** *Vincent Vermooten* 1950. godine je publikovao prvu veću seriju konzervirajućih operacija zbog tumora bubrežnog parenhima, gde iznosi prve naučne postulate za ovu procedure. On poštedne operacije kod tumora bubrega smatra alternativom radikalnoj nefrektomiji u tretmanu RCC i između ostalog u ovom radu se zalaže da hirurška margina treba da bude 1 cm oko tumora, zbog bolje kontrole bolesti. **(198)**

1.2.4.2. Uloga i mesto poštednih operacija bubrega danas

Od 1980. godine kada je u kliničkoj praksi počela primena ultrazvuka, sve je veći broj malih asimptomatskih tumora koji se akcidentalno otkrivaju, pa se velike tumorske lezije, koje su ranije bila svakidašnjica, danas retko susreću. *Andre i saradnici* u svom radu navode da je u periodu 1974-77 bilo otkriveno svega 5,3% tumora manjih od 3 cm, ali neposredno nakon uvođenja ultrazvuka u kliničku praksu procenat otkrivenih malih tumora bubrega dramatično je porastao i u periodu 1982-85 godina iznosio je na 25,5%. **(199)** U poslednje dve-tri decenije incidenca karcinoma bubrega se stalno povećavala u Evropi i SAD i značajno se promenio koncept u tretmanu ovog malignoma pre svega zbog novih saznanja o biologiji tumora, napretkom hirurške tehnike i mogućnosti ranog otkrivanja tumorske lezije. **(200)**

Danas se gotovo 60 % malih tumora bubrega (<4cm) akcidentalno otkrije, u prisustvu normalnog kontralateralnog bubrega i upravo se ovi pacijenti smatraju pogodnim kandidatima za poštenu proceduru. **(201)**

Podaci iz nacionalnog registra SAD-a (SEER-Surveillance, Epidemiology and End Results) za period 1988-2002.godine pokazuju da je parcijalna nefrektomija /PN/ bila zastupljena sa <10% u lečenju tumora bubrežnog parenhima. **(202,203)** Zbirni podaci šest tercijarnih uroloških centara u Evropi navode da je u periodu 2004-2007.godina parcijalna nefrektomija (PN) je bila zastupljena sa 50% slučajeva u tretmanu tumora bubrega. Posmatrano u odnosu na veličinu tumora 86% kod tumora <2cm i 69% kod tumora veličine 2-4cm vršena je poštena operacija. Kod 35% bolesnika sa tumorom stadijuma T1b (4-7cm) sprovedena je konzervirajuća operacija. **(204)**

Prema navodima Memorial Sloan Kettering Cancer Centra (MSKCC) za period 2000-2007.godina parcijalna nefrektomija u lečenju tumora bubrežnog parenhima bila je zastupljena sa 56% u odnosu na radikalnu nefrektomiju posmatrano ukupno za sve stadijume. Kod tumora <4cm parcijalna nefrektomija je u 2000.godini sprovedena u 69% slučajeva, a 2007.godine njen procenat je porastao na 89%. Takođe za isti period posmatranja u tretmanu tumora T1b /4-7cm/ stadijuma, zastupljenost parcijalnih nefrektomija porasla je sa 20% u 2000.godini na 60% u 2007.godini. **(205)**

U prilog sprovođenja poštenih operacija kod ovih pacijenata ide i činjenica da su male tumorske lezije uglavnom niskog stepena maligniteta ili su benigne prirode. Pokazano je da veličina tumorske lezije korelira sa malignim potencijalnom tumora, pa tako benigne lezije susrećemo u 46,3% kada je tumor <1cm. Generalno gledano za T1a (1-4cm) stadijum, 1/5 tumora bubrežnog parenhima su benigne prirode. **(200)**

Retrospektivnom analizom hiruškog lečenja ovih pacijenata radikalnom nefrektomijom i konzervirajućom operacijom u dužem vremenu praćenja, pokazan je identičan terapijski učinak. Poštene operacije /NSS/ za male tumore bubrežnog parenhima T1a prihvaćene su kao standardna procedura u lečenju ovih pacijenata. **(206,207)**

1.2.4.3. Indikacije za NSS

Indikacije za izvođenje poštenih operacija kod tumora bubrežnog parenhima danas se dele **(208)** :

- apsolutne ili imperativne
- relativne
- elektivne

Apsolutne indikacije podrazumevaju ona stanja kada bi smo sa radikalnom nefrektomijom ostali bez funkcionalnog parenhima i pacijent bi potom morao da se hemodijalizira. Takva stanja su: agenezija bubrega, sinhronu bilateralnost tumora, tumore na jedinom bubregu, tumore gde je funkcija kontralateralnog bubrega značajno narušena.

Fergany i sar. ističu da je nakon desetogodišnjeg praćena 400 pacijenata posle parcijalne nefrektomije zbog tumora na jedinom bubregu, kancer specifično preživljavanje /CSS/ iznosilo 82 %. **(209)**

Ghavamian i sar. iznose da je petogodišnje tumor specifično preživljanje (CSS) posle poštenje operacije (NSS) na jedinom bubregu iznosilo 81%, dok je nakon 10 godina ono bilo 64%, a procenat bez lokalnog recidiva iznosio je 89%. **(210)**

Relativne indikacije uključuju stanja gde bi radikalnom nefrektomijom postojao rizik kompromitovanja funkcije kontralateralnog bubrega: nasledni RCC sindrom, dijabetes, hipertenzija, stenoza renale arterije, refluks, kalkuloza kontralateralnog bubrega. Elektivne indikacije podrazumevaju hiruršku ekciziju tumora kada je normalan kontralateralni bubreg. Apsolutne i relativne indikacije od uvek su imale potpuno opravdanje ukoliko to patoanatomski uslovi dozvoljavaju, dok je elektivno izviđenje poštenih operacija dugo bilo predmet brojnih kontroverzi.

Pionir u afirmaciji elektivnih poštenih operacija kod tumora bubrežnog parenhima Američki urolog sa Cleveland Clinic *Andrew Novick*, 1995. iznosi do tada najveću seriju elektivnih NSS. U tom radu je analizirano 315 pacijenata sa RCC <3,5 cm kod kojih je učinjena poštena operacija i navodi se da je kancer specifično preživljavanje nakon tri godine praćenja iznosilo 95%, uz samo 2 slućaja lokalnog recidiva. **(211)**

Herr 1999. godine iznosi podatak da je posle deset godina praćenja pacijenata kojima je iz elektivnih indikacija urađena konzervirajuća operacija kod dobro diferenciranih RCC, prosečnog dijametra 3cm, tumor specifično preživljavanje iznosilo 97%. **(212)**

Poštedne operacije u tretmanu tumora bubrežnog parenhima imaju dvostruku ulogu. Prvi je onkološki aspekt, jer se uklanja tumorska lezija uz minimalne komplikacije, dok je prezervacija preostalog bubrežnog parenhima druga važna strana ove procedure. **(213)**

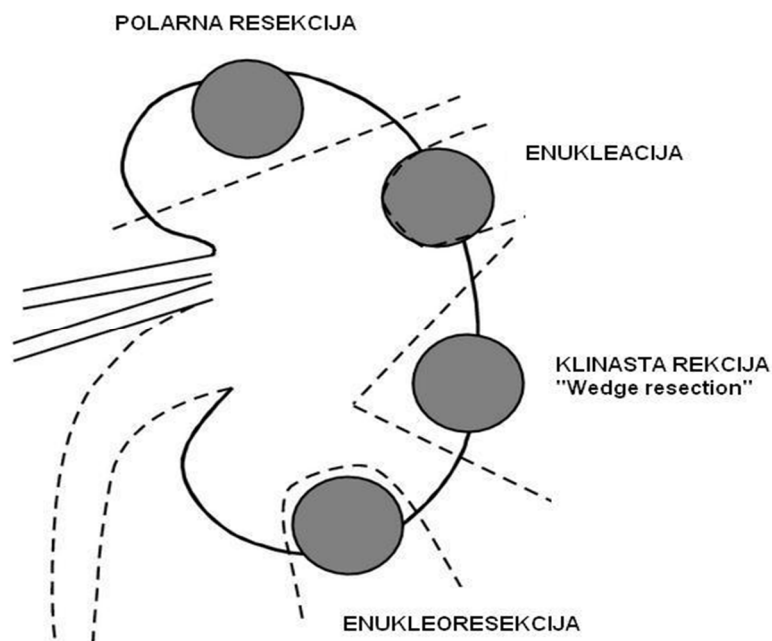
Nekoliko važnih činjenica ide u prilog za izvođenja poštenih operacija kada je kontralateralni bubreg normalan:

- u poslednje tri decenije dramatično se povećao broj asimptomatski otkrivenih tumora bubrega primenom savremenih dijagnostičkih procedura, pa se danas smatra da oko 60% tumora bubrega se akcidentalno otkrije.
- akcidentalno otkriveni tumori često su male tumorske lezije /<4cm/ sa sporim rastom i niskim malignim potencijalom, od kojih je 20 % benigne prirode.
- nakon radikalne nefrektomije mogućnost pojave tumora na kontralateralnom bubregu /asinhrona bilateralnost/ iznosi 4-15%. **(214,215,216)**
- prezervirani bubrežni parenhim protektivno sprečava hiperfiltraciju kroz kontralateralni bubreg, što je veoma bitno zbog dugoročnog čuvanja bubrežne funkcije. **(217,218)**
- preživljavanje nakon deset godina praćenja kod malih tumora bubrega /<4cm/ identično je nakon poštenih operacija i onih gde je učinjena radikalna nefrektomija. **(219)**

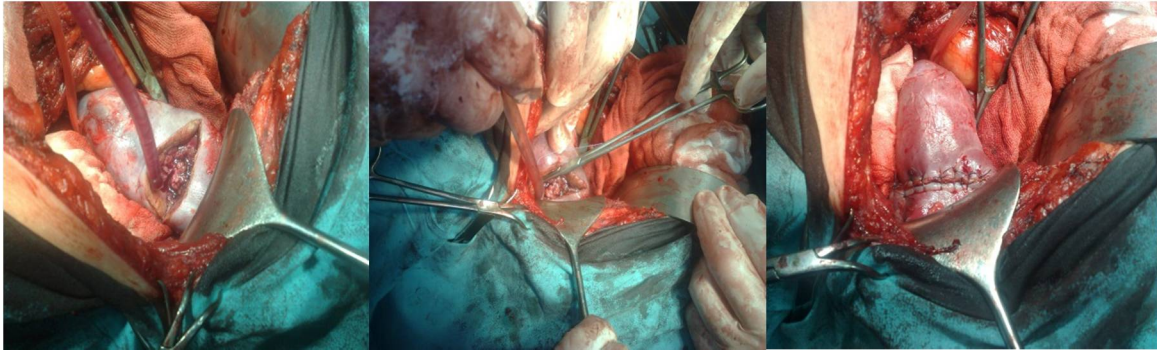
1.2.4.4. Hirurške tehnike kod NSS

Poštedne operacije kod tumora bubrega obzirom na hirurški pristup mogu se izvoditi otvoreno, laparoskopski i robotskom tehnikom. Hirurški pristup za otvorenu operaciju po pravilu je ekstraperitonealni između 11-12-og rebra, ali u nekim izuzetnim slučajevima primenjuje se i transperitonealni pristup. Torako-abdominalni pristup retko se primenjuje, jedino u slučajevima kada je prisutna velika tumorska lezija na gornjem polu. Po otvaranju Gerota fascije oslobodi se perirenalni prostor i učini se dodatna eksploracija zbog mogućih prisutnih sekundarnih tumora. **(220)**

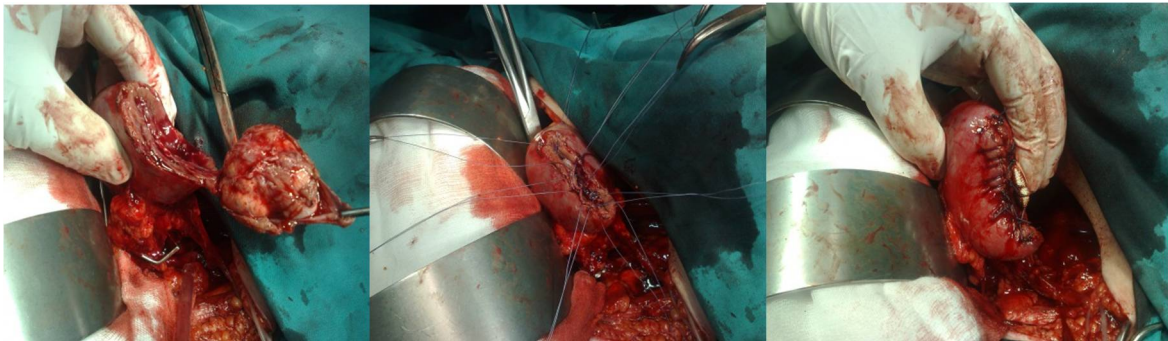
Intraoperativno korišćenje ultrazvuka ima za cilj da se otkrije eventualno prisustvo multifokalnosti tumora, a može da koristi hirurgu kao vodič oko planiranja linija resekcije prema zdravom parenhimu. Oslobođanje vaskularnog hilusa sprovodi se radi mogućnosti klemovanja renalnih sudova zbog smanjenja krvarenja u toku resekcije. (221) Odabir hirurške tehnike koja će se primeniti za konzervaciju bubrega zavisi pre svega od veličine tumora i njegove lokalizacije. /slika 17./ *Klinasta resekcija- „Wedge resection“* izvodi se kod centralno lokalizovanih tumora i onda kada je tumorska lezija većim delom pozicionirani u parenhimu bubrega. /slika 18./ *Segmentalna ili parcijalna resekcija* primenjuje se kada je tumorska lezije većeg dijametra i lokalizovana u gornjem ili donjem polu bubrega. /slika 19./ *Enukleoresekcija tumora-* podrazumeva enukleaciju tumora sa pripadajućim zdravim parenhimom i najčešće se sprovodi kod egzofitnih ili većim delom ekstrarenalno pozicioniranih tumorskih lezija. /slika 20./ *Prosta enukleacija-* primenjuje se kada se malih tumorskih lezija jasno demarkira njegova pseudokapsula, pri čemu se ona služi kao klivaž prema okolnom zdravom parenhimu. Kod ovog tipa resekcije postoji rizik od pozitivnih linija resekcije zbog moguće tumorske invazije pseudokapsule. Ekstrakorporalna „Bench surgery“ sa autotransplantacijom bubrega izuzetno se retko primenjuje, jedino u slučajevima velikih tumora sa kompleksnim anomalijama na bubregu. (220)



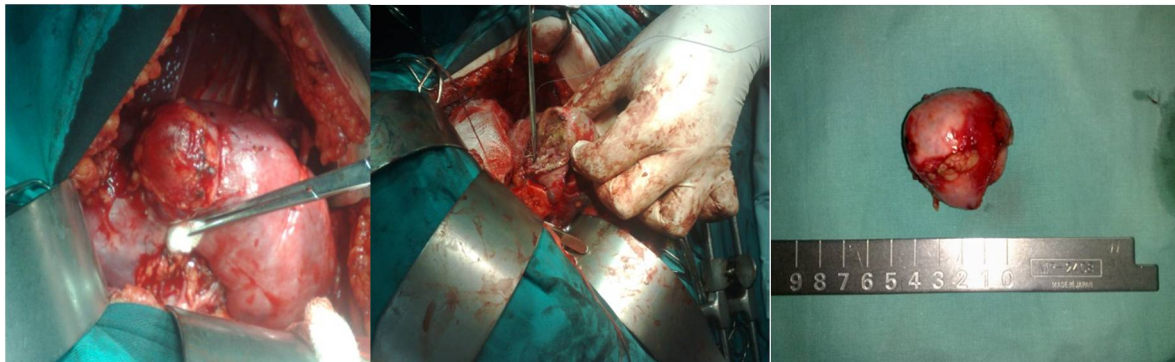
slika 17.



KLINASTA „WEDGE“ RESEKCIJA slika 18.



POLARNA RESEKCIJA slika 19.



ENUKLEO-RESEKCIJA slika 20.

1.2.4.5. Nefrometrijski skor i komplikacije kod poštednih operacija

Osnova nefrometrijskog skora proizilazi iz preoperativnih podataka dobijenih tokom dijagnostike imidžing procedurama, kojima se opisuje tumorska promena na bubregu i njeni odnosi prema okolnim strukturama. **(222)**

Nefrometrijski skor daje korisne informacije hirurgu kod planiranja poštedne hirurške procedure. Pokazano je da je dobijeni skor u korelaciji sa vremenom trajanja operacije, vremenom isthemije, gubitkom krvi, procentom komplikacija. Nefrometrijski skor sistem takođe može da predvidi verovatnoću za konverziju parcijalne u radikalnu nefrektomiju, kao i da pomogne pri odlučivanju da li sprovesti otvorenu parcijalnu nefrektomiju ili minimalno invazivnu proceduru. **(223)**

R.E.N.A.L. nefrometrijski skor sastoji se od pet anatomsko-radioloških karakteristika: R- radijus (dimenzija tumora), E-egzofitni/endofitni rast, N-blizina kanalnog sistema, A- anterior/posterior pozicija tumora, L- lokalizacija (gornji/donji pol) **(224)**

PADUA preoperativna klasifikacija slična je RENAL skoru, s tim što njom detaljnije opisuje odnos tumora sa kanalnim sistemom i sinusom bubrega. **(225)**

Centralni index (CI) se razlikuje od RENAL i PADUA skora, jer on se zasniva isključivo na dimenzijama tumora i da li je tumorska lezija locirana periferno ili centralno u bubregu. **(226)**

Većina do sada publikovanih studija iznose da su sva tri nefrometrijska skora slična u predikciji procene rizika od komplikacija, intraoperativnog gubitka krvi, dužini trajanja isthemije kao dužini hospitalizacije. Nekoliko radova iznosi i korelaciju nefrometrijskog skora sa postoperativnom bubrežnom funkcijom. **(227,228,229)**

Nefrometrijski parametri su povezani i sa patološkim karakteristikama tumora, pa je tako na osnovu parametara RENAL skora nomogramima mogu predvideti tumori sa visokim malignim potencijalom.**(230)** Tri postojeća „*scoring sistema*“ (R.E.N.A.L., PADUA, C-index) služe da daju bolji anatomske opis i klasifikuju tumore bubrega koji se planiraju tretirati konzervirajućom procedurom (NSS), a sve u cilju smanjenja procenta komplikacija. **(231,232,213)**

Preoperativni aspekti i dimenzije tumora koji se koriste kod anatomske klasifikacije (PADUA) su bili primenjeni u seriji od 164 PN i pokazali su se kao nezavistan prediktor za nastanak bilo kog stepena komplikacija pokazano je u multivarijantnoj analizi. **(231)**

Veličina tumora je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak komplikacija, i pokazano je da kod tumora >2,5cm se udvostručuje rizik od postoperativnih komplikacija. **(233)**

Bruner i saradnici zaključili su da RENAL skor korelira sa rizikom od nastanka curenja urina nakon parcijalne nefrektomije. **(234)** Utvrđeno je da je centralni index (C-index) nezavisni prediktor za procenu trajanja tople isthemije. **(213)**

Anatomske karakteristike tumora ne mogu biti menjane, ali nam služe kao vodič kod planiranja hirurške intervencije. Incidenca komplikacija publikovana u EORTC 30904 trajalu govori da je perioperativni gubitak krvi < 0,5 l bio kod 17,1%, dok je gubitak veći od 1 l bio kod 3,1% pacijenata. **(235)**

Patard i saradnici u multicentričnoj studiji kojom je analizirano 730 elektivnih parcijalnih nefrektomija navodi se da je procenat transfuzija krvi kod tumora <4cm bio 6,3%, dok je kod tumora >4cm iznosio 14,8%. **(236)**

Zahvaćenost kanalnog sistema tumorom, dodatno otežava izvođenje poštedne hirurške procedure, što samim tim povećava nefrometrijski skor koji je povezan sa postoperativnim komplikacijama. Curenje urina posle parcijalne nefrektomije susreće se kod 4-5% slučajeva. **(237,235)** Urinarna fistula se u nekim slučajevima može rešiti i konzervativnim pristupom, plasiranjem ureteralnog stenta ili perkutanom drenažom. **(238)** Preoperativno plasiranje ureteralnog katetera ne smanjuje procenat učestalosti postoperativnog curenja urina. **(239)**

Lesage et al., 2007 iznose da je krvarenje od svih intraoperativnih komplikacija najčešća susreće (1,2-4,5%), dok su od postoperativnih najzastupljenije: urinarna fistula (1,4-17%), postoperativno krvarenje (0-4,5%), infekcija rane (1,2-5,9%), akutna bubrežna slabost (0,7-26%) perinefritički absces (0,6-3,2%) i hronična bubrežna insuficijencija (3,2-12%) **(240)**

VanPoppel i saradnici u prospektivnoj randomiziranoj EORTC studiji navode da je procenat komplikacija kod otvorene parcijalne nefrektomije (OPN) neznatno veći nego kod otvorene radikalne nefrektomije (ORN). Oni u navedenoj studiji poredeći komplikacije ovih dveju procedura, koje su rađene iz elektivnih razloga, iznose da je hemoragija nešto češće zastupljena kod poštedne procedure u odnosu na radikalnu nefrektomiju (3,1%vs.1,2%). Urinarna fistula nakon parcijalne nefrektomije susretala se u 4,4%, dok su povreda slezine i lezija pleure bile podjednako zastupljene kod obe grupe. Abnormalnosti na postoperativnom CT-u češće su zastupljene nakon parcijalne nego posle radikalne nefrektomije (5,8%vs.2,0%). Reoperaciju zbog komplikacija neophodno je bilo uraditi u 4,4% posle parcijalne nefrektomije i kod 2,4% nakon RN. **(241)**

Roos i saradnici iznose da pacijenti stariji od 65 godina nemaju statistički veći ukupan procenat komplikacija posle parcijalne nefrektomije, ali navode značajniji porast stope kod pacijenata sa kardiološkim komorbiditetom. **(242)**

Cofin i saradnici iznose da nema statistički značajne razlike u pogledu dužine trajanja operacije, ali je kod elektivne grupe pokazan bolji hirurški ishod u smislu manjeg gubitka krvi i bolje kontrole postoperativnog nivoa serumskog kreatinina. **(243)**

1.2.4.6. Klemovanje bubrežnog hilusa- značaj tople i hladne ishemije na bubrežnu funkciju posle konzervirajuće operacije

Glavni okidač za porast elektivnih parcijalnih nefrektomija je veliki broj radova koji ističu značajno bolju bubrežnu funkciju nakon konzervirajuće procedure u odnosu na radikalnu nefrektomiju. Dva osnovna principa za što bolju postoperativnu bubrežnu funkciju nakon konzervirajuće procedure su maksimalan volumen prezerviranog parenhima uz što kraće vreme ishemije u toku hirurškog rada, s tim da je prezervacija parenhima ima mnogo bitniju ulogu, posebno kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. **(244,245)**

Brojni faktori utiču na bubrežnu funkciju nakon parcijalne nefrektomije od kojih se pre svega izdvajaju, godine i pol pacijenta, komorbiditet, preoperativna bubrežna funkcija, veličina tumorske lezije, volumen prezerviranog bubrežnog parenhima i vreme ishemije.**(246)** Tokom izvođenja parcijalne nefrektomije klemovanje glavne arterije se u većini slučajeva rutinski izvodi da bi se smanjilo krvarenje tokom ekscizije tumora i naknadne rekonstrukcije bubrega. Do danas nema jasnog konsenzusa oko tehnike klemovanja bubrežnog hilusa, odnosno da li klemovati samo renalnu arteriju ili zajedno arteriju i venu. Ishemija nastala zbog klemovanja bubrežne arterije ima štetan uticaj na bubrežni parenhim što je pokazano u brojnim studijama, ali nije precizno definisano vreme početka trajnog oštećenja bubrega kod tople ishemije. **(247,248,249)**

Thompson i saradnici ističu da kada je klemovanje vaskularnog hilusa neophodno kod izvođenja konzervirajuće operacije, potrebno je da se vreme tople ishemije ograniči do 20 minuta, i da hladna ishemija ne bi trebala da traje duže od 35 minuta, da bi se smanjio rizik od hronične bubrežne insuficijencije i akutne slabosti bubrega. Duže vreme tople ishemije povećava rizik od postoperativnih komplikacija, pre svega krvarenja i curenja urina. **(250)**

Ako preoperativno predvidimo da će vreme ishemije biti duže od 20 minuta, treba od starta sprovesti hladnu ishemiju bubrega kod izvođenja pošteđenih operacija. Ona se sprovodi tako što se 10 minuta pre klemovanja hilusa, bubreg obloži jastučićima od leda uz davanje manitola zbog forsiranja perfuzije, a takođe pre skidanja vaskularnih klema ponovo se venski daje manitol. Hlađenje bubrega sa jastucima od leda kod otvorene parcijalne nefrektomije je uobičajena strategija pri sprovođenju hladne ishemije, mada se hlađenje bubrega sprovodi i kod minimalno invazivnih tehnika. **(251,252,253)** Stariji pacijenti sa komorbiditetom (dijabetes, hipertenzija) imaju najčešće narušenu bubrežnu funkciju zbog glomerulonefroarterioskleroze, pa je kod njih preporučeno sprovođenje površnog hladjenja bubrega zbog delimičnog ublažavanja štetnih posledica tople ishemije. **(254, 251)**

Mnogi hirurzi preferiraju primenu manitola ili furosemina u toku parcijalne nefrektomije, u cilju bolje perfuzije unutar bubrega i zbog stimulisanja diureze, mada nekoliko skorašnjih studija ne podržava njihovu primenu čak i kod solitarnog bubrega. **(255,256,257)**

Lane i saradnici su u revijalnoj multi-institucionalnoj studiji analizirali 660 pacijenata, operisanih između 1980-2009 godine kojima je urađena parcijalna nefrektomija na solitarnom bubregu, pri čemu je kod 300 pacijenata sprovedena hladna ishemija, a kod ostalih 360 pacijenata topla ishemija. U zaključku se navodi sličan pad glomerulske filtracije (GFR) tri meseca nakon parcijalne nefrektomije kod obe grupe pacijenata, mada je prosečno vreme hladne ishemije bilo značajno duže u odnosu na toplu (45min. vs. 22min.) Multivarijantnom analizom pokazano je da su godine starosti, veličina tumora, niska preoperativna bubrežna funkcija i duže vreme ishemije povezani sa postoperativnim padom glomerulane filtracije. **(244)**

1.2.4.7. Značaj statusa hirurških margina

Optimalan izbor hirurške tehnike kod konzervirajućih procedura bez obzira da li su indikacije elektivne ili imperativne nije još etabliran. Kompletna resekcija makroskopski vidljivog tumora i negativne hirurške margine su osnovni cilj konzervirajućih operacija. Jedan od glavnih problema parcijalne nefrektomije u odnosu na radikalnu jeste rizik od nastanka recidiva, pa je pitanje vezano za optimalnost hirurške margine kod pošteđenih operacija i dalje predmet brojnih rasprava. **(258)**

Negativna hirurška margina je prevashodni cilj svih onkoloških procedura uključujući i parcijalnu nefrektomiju. Međutim, nalaz pozitivne hirurške margine nakon parcijalne nefrektomije nije pokazao veliki uticaj na preživljavanje pacijenata sa tumorom bubrega. **(259)** Ranije preporuke su bile da širina margine od 1cm oko tumora u zdravi parenhim, predstavlja optimum za kontrolu bolesti. **(260)** Međutim, veliki broj do sada publikovanih radova ukazuje da debljina hirurške margine ne utiče na onkološki ishod kod ove procedure. **(261)** Pozitivne hirurške margine susreću se u oko 3% slučajeva nakon učinjene parcijalne nefrektomije. **(262)**

U velikoj studiji Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) gde su analizirane poštredne operacije kod tumora bubrežnog parenhima urađenih u periodu 1989-2005.godina navodi se da je pozitivna hirurška margina nađena kod 7,5% pacijenata, pri čemu se kod njih 4% kasnije razvio lokalni recidiv. Od ostalih pacijenata sa negativnom hirurškom marginom, kod 0,5% pacijenta naknadno je došlo do pojave lokalnog recidiva. Autori ističu da je pozitivna hirurška margina znatno češće bila prisutna kod pacijenata kojima je parcijalna nefrektomija rađena iz imperativnih indikacija.**(263)** Studije o povezanosti pozitivnih hirurških margina i lokalizacije tumora su retke, ali je pokazano da se pozitivne margine znatno češće susreću kod centralno lokalizovanih tumora **(264,265,266)**

Bensalah i saradnici u retrospektivnoj multicentričnoj analizi poredili su 111 pacijenta sa pozitivnom hirurškom marginom i 664 pacijenta gde je margina bila negativna. Centralna lokalizacija tumora bila je kod 29% pacijenata sa pozitivnom hirurškom marginom, ali je samo 9,1% pacijenata sa negativnom hirurškom marginom imalo centralno lokalizovan tumor. **(267)** *Carini i saradnici* u retrospektivnoj analizi 232 pacijenta operisanih prostom enukleacijom zbog tumora T1a stadijuma, nakon prosečnog praćenja od 76 meseci, kod 13 pacijenata (6,4%) zabeležena je progresija bolesti, ali nije verifikovan nijedan lokalni recidiv na mestu enukleacije. **(268)** U multicentričnoj retrospektivnoj evropskoj studiji analizirano je 111 pacijenata sa pozitivnim hirurškim marginama posle parcijalne nefrektomije, sa onima gde je hirurška margina bila negativna uz prosečno praćenja od 37 meseci. U radu se iznosi da su pacijenti sa pozitivnom hirurškom marginom imali slično tumor specifično preživljavanje (CSS) , preživljavanje bez recidiva, i ukupno preživljavanje (OS) kao i pacijenti gde je hirurška margina bila negativna. Autori ističu da indikacija za poštrednu operaciju i lokalizaciju tumora, su značajan pokazatelj za nastanak lokalnih recidiva, ali ne i status hirurških margina. **(269)**

Nalaz normalnog tkiva u hirurškoj margini od 1 mm nakon učinjene resekcije tumora, smatra se dovoljnom da spreči pojavu lokalnog recidiva i progresiju bolesti. (270) U brojnim multicentričnim studijama pokazana je onkološka ekvivalentnost standardne parcijalne nefrektomije sa prostom enukleacijom. (271)

1.2.4.8. Tretman lokalnog recidiva posle konzervirajuće operacije

Lokalni recidiv je rezultat inkompletne resekcije primarnog tumora, ili je postojala tumorska invazija izvan pseudokapsule, pa hirurška margina nije bila dovoljno široka. (272) U velikoj seriji Klivlend klinike multifokalnost tumora bubrega nađena je u oko 5% slučajeva. (273)

Carini i saradnici u studiji gde je kod 71 pacijenta, sa kortikalnom lokalizacijom tumora T1b stadijuma /4-7cm/, učinjena je prosta enukleacija tumora, tumor specifično preživljavanje (CSS) nakon pet godina iznosilo je 85,1% dok je posle osam godina praćenja ono bilo 81,6%. U ovoj seriji procenat lokalnog recidiva je bio 4,5% uz procentualnu distribuciju prema histološkom tipu: svetloćeliski tip 85,9%, hromofobni RCC 8,5% i papilarni tip 5,6%. (274)

U retrospektivnom radu gde su *Kwon i saradnici* analizirali 777 pacijenata operisanih parcijalnom nefrektomijom iznose podatak da kod njih 75 nađena pozitivna hirurška margina (PSM). Nakon prosečnog praćenja od 22 meseca detektovan je lokalni recidiv kod 4% pacijenata gde je hirurška margina bila pozitivna. Lokalni recidiv kod pacijenta sa pozitivnom hirurškom marginom (PMS) u većini slučajeva bio je kod tumora visokog malignog potencijala /svetloćelijski RCC, duktalni karcinom i kod prisustva sarkomatoidne komponente. (275)

Iskustvo dva tercijarna centra u SAD gde je parcijalnom nefrektomijom tretirano 1.390 pacijenata, govori da je kod njih 77 (5,5%) nađena pozitivna hirurška margina. Analizom podataka nije pokazana značajna razlika za nastanak lokalnog recidiva i udaljenih metastaza kod pacijenta sa pozitivnim (PSM) i negativnim (NSM) hirurškim marginama. Autori u radu zaključuju da nalaz pozitivne hirurške margine nakon parcijalne nefrektomije unapred ne najavljuje lošu prognozu. (276)

Sundaram i saradnici iznose da nakon konzervirajuće operacije, samo kod 7% pacijenata sa pozitivnom hirurškom marginom bio je potreban ponovni hirurški tretman zbog zaostale tumorske lezije. **(277)**

Sa onkološkog stanovišta radikalna nefrektomija je adekvatna opcija kod nalaza pozitivnih hirurških margina, ali samo kod 6,9%-15% pacijenata sa pozitivnim hirurškim marginama potrebno je učiniti nefrektomiju zbog razvoja lokalnog recidiva. **(278,279)**

1.2.5. Praćenje pacijenata posle hirurškog tretmana zbog tumora bubregu

1.2.1.6.1. Kontrole nakon radikalne nefrektomije

U većini publikovanih serija posmatrano za sve stadijume RCC navodi se da procenat nastanka metastaza nakon radikalne nefrektomije se kreće između 13%-30%, s tim što su plućne metastaze najčešće zastupljene. Kod pacijenata sa T1 stadijumom metastaze se javljaju u 3,2-7,0% i u veći slučajeva srednji period do njihovog nastanka je između 36-48 meseci. Kod pacijenata sa niskim rizikom od progresije bolesti, metastaze se javljaju u 0-3,3%, s tim da su one na plućima najčešće zastupljene. **(280,281,282,283)** Fizikalni pregled ima veliki značaj kod detekcije sumnje na postojanje sekundarnih depozita. Metastaze u kostima se retko javljaju (0-1,7%) i u gotovo svim slučajevima se simptomatski manifestuju. Pacijenti sa tumorom T2 stadijuma imaju značajno veći procenat metastaza, nego oni u pT1 stadijumu nakon radikalne nefrektomije (14% vs. 27%). Metastaze u abdomenu se predominantno simptomatski manifestuju (11-71,4%), pa se tako sekundarni depoziti u jetri, osim porasta biohemijskih parametara koji govore o njenoj funkciji, simptomatski manifestuju u 90%. **(280,284)** Protokol Evropske Asocijacije Urologa (EAU) nalaže potrebu za striktnim kontrolama, CT abdomena na 6 meseci i 12 meseci u prvoj godini za tumore T1 stadijuma, a nakon prve godine EHO pregled abdomena može biti alternativa CT pregledu abdomena, koji treba raditi jedan put godišnje. Pacijentima sa pT2-T4No ili N1 stadijumu sugerišu se CT / EHO kontrole na svakih 6 meseci za prve tri godine, a potom jedan put godišenje **(285,286,287)**

Zbog predominantne zastupljenosti metastatskih lezija u plućima većina vodiča sugerše radiografski pregled pluća svakih 6 meseci u prve tri godine kod tumora pT2-T4N0, dok tumora pT1 vodiči predlažu radiografske preglede pluća jednom godišnje. **(286,287)** Za detekciju promena u plućima CT grudnog koša značajno je senzitivniji nego rendgenski snimak pluća **(288)** Procenat recidiva nakon tretmana radikalnom nefrektomijom posle pet godina praćenja iznosi 8,4% , dok se nakon 10 godina ono povećava i iznosi 14,5%. **(289)** Vreme do nastanka recidiva nakon tretmana radikalnom nefrektomijom je povezano sa kancer-specifičnim preživljavanjem (CSS), i ono je značajno kraće posebno kod rano nastalih recidiva, sa značajnim uticajem za nastanak u periodu u prvih 48 meseci. **(290)**

1.2.1.6.2. Kontrole nakon konzervirajućih operacija bubrega

Poštedne operacije smatraju se „zlatnim standardom“ u tretmanu RCC T1a (<4cm) i kod tumora T1b (4-7cm.) stadijuma ukoliko za to postoje tehnički uslovi, jer se sa ovom procedurom obezbeđuje identična kontrola bolesti kao kada se sprovede radikalna nefrektomija. **(285,291)** Procenat recidiva nakon konzervirajuće operacije ne pokazuje značajnu razliku u odnosu na radikalnu nefrektomiju u dužem vremenu praćenja. U mnogim serijama se navodi da posle 10 godina praćenja nakon sprovedene NSS nisu zabeleženi lokalni recidivi kod tumora T1a, T1b i T2 stadijuma RCC. **(292)**

Lam i saradnici iznose da praćenjem 365 pacijenata operisanih radikalnom nefrektomijom i 154 kojima je uradjena NSS, da je ukupan procenat recidiva bolesti iznosio 5,2%, s tim da je zabeležen manji procenat recidiva u grupi kojima je rađena poštedna operacija. **(293)** Pacijentima koji su lečeni konzervirajućom operacijom sugerše se strožije praćenje (EHO/MSCT kontrole) abdomena u prve tri godine, jer se navodi da je procenat lokalnog recidiva u posmatranom periodu iznosio 1,4-2%, s tim da je kod imperativnih indikacija i većih tumorskih lezija on iznosio 10%. **(294,295)** Onkološkim praćenjem pacijenata koji su operisani zbog T1b stadijuma (4-7cm) nije pokazana statistički značajna razlika između tretmana NSS i RN. **(296)** *Stewart i saradnici* navode da je procenat abdominalnih recidiva posle NSS iznosio 5,4%, dok je kod onih kojima je urađena RN taj procenat iznosio 3,3%. Međutim ukupan broj recidiva bio je veći posle RN u odnosu na NSS (8,4% vs. 6,4%). **(289)**

2. CILJ RADA

Ovaj rad imao je cilj da se kod pacijenata sa lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima:

- Utvrde onkološke (elektivne) indikacije za primenu konzervirajućih operacije kod lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima.
- Proceni opravdanost i uspešnost konzervirajućih operacija učinjenih na osnovu imperativnih indikacija.
- Da se odredi opravdanost elektivnih konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima T1a stadijuma, u odnosu na pacijente koji su zbog tumora istog stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom.
- Oceni uspešnost konzervirajućih operacija prema patoanatomskim karakteristikama tumora
- Objedinjenom analizom (elektivnih i imperativnih) indikacija proceni opravdanost konzervirajućih operacija u lečenju karcinoma bubrežnog parenhima.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Bolesnici

Ova kohortna studija izvedena je na Klinici za urologiju, Kliničkog centra Srbije u periodu istraživanja od 1996. do 2015. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 204 pacijenata sa klinički dijagnostikovanim lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima. Operativno lečenje koje je sprovedeno kod svih bolesnika podrazumeva da je kod bolesnika učinjena konzervirajuća operacija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima ili radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog karcinoma bubrega koji je veličine do 4cm (T1a stadijum). Bolesnike kod kojih je učinjena konzervirajuća operacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima podelili smo u dve grupe, obzirom na indikaciju zbog koje je urađena poštena hirurška intervencija.

Prvu grupu su činili bolesnici kod kojih je sprovedena konzervirajuća operacija zbog karcinoma bubrežnog parenhima iz imperativnih indikacija, odnosno kod tumora na solitarnom bubregu, agenezije bubrega, sinhrono bilateralnosti, zapravo zbog onih stanja gde bi se radikalnom nefrektomijom ostalo bez funkcionalnog bubrežnog parenhima.

Drugu grupu su činili bolesnici gde je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih razloga, odnosno gde su dimenzije tumora kao i povoljni lokalni i anatomske uslovi dozvolili da se sprovede poštena hirurška procedura na tumorski izmenjenom bubregu, u prisustvu normalnog kontralateralnog bubrega. Uspeh lečenja elektivnih konzervirajućih operacija tumora veličine do 4cm (stadijum T1a) procenjivan je analizom i poređenjem sa kontrolnom grupom bolesnika koju su sačinjavali pacijenti kod kojih je učinjena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima, gde je veličina tumorske lezije bila do 4 cm. (stadijum T1a).

Ispitivanjem su upoređivani rezultati lečenja prema vrsti indikacija za konzervirajuću operaciju (elektivne i imperativne) i prema veličini tumorske promene (stadijum tumorskog razvoja)

3.2. Dijagnostičke procedure

3.2.1. Anamnestički podaci

Kod svih pacijenata analizirani su anamnestički podaci dobijeni iz istorija bolesti za vreme hospitalizacije: pol, starosna dob, postojanje komorbiditeta. U preoperativnom kliničkom ispitivanju svim bolesnicima je urađena abdominalna ultrazvučna dijagnostika, eventualno CT abdomena, rendgenski snimak pluća. Na ovaj način je procenjena veličina tumorske lezije i njena lokalizacija, postojanje uvećanih limfnih žlezda i metastaza u drugim organima. Kod svih bolesnika preoperativna bubrežna funkcija procenjena je praćenjem standardnih biohemijskih pokazatelja, uključujući koncentraciju ureje i kreatinina u serumu.

3.2.2. Ehosonografija

Kod svih pacijenata sprovedeno je ultrazvučno ispitivanje abdomena i male karlice. Velika većina pacijenata imala je pre hospitalizacije već obavljen ultrazvučni pregled ili pregled kompjuterizovanom tomografijom, ali je kod svih pacijenata ponovo na klinici obavljen i ehosonografski pregled u toku preoperativnog dijagnostičkog algoritma. Ultrazvukom je analizirano morfološko stanje jetre u smislu detekcije sekundarnih depozita. U ležećem polubočnom položaju bolesnika detaljno su posmatrana oba bubrega uz prevashodnu analizu svih morfoloških aspekata i ehogenost svih detektabilnih patoloških entiteta. Svim uočenom tumorskim lezijama određivane su dimenzije, lokalizacija, ehogenost i odnos sa kanalnim sistemom. Ultrazvučno je detaljno analizirano stanje retroperitoneuma oko velikih krvnih sudova.

3.2.3. Kompjuterizovana tomografija

Mada je svim pacijentima u našoj studiji za vreme hospitalizacije rađen ultrazvučni pregled abdomena i male karlice, kompjuterizovana tomografija obzirom da zauzima centralno mesto u dijagnostici tumora bubrežnog parenhima rađena je kod više od polovine pacijenata pre ili u toku hospitalizacije u cilju preciznije procene preoperativnog stadijuma i radi boljeg sagledavanja ostalih karakteristika tumorske lezije. Kompjuterizovanom tomografijom stiče se mnogo preciznija slika kliničkih karakteristika tumora i jasnije se sagledava retroperitonealni prostor u cilju detekcije lokoregionalne limfadenopatije.

3.2.4. Radiografija pluća

Svim našim pacijentima preoperativno je rađen radiografski snimak pluća, obzirom da karcinom bubrežnog parenhima najčešće daje metastatske depozite u plućni parenhim. Kod nedovoljno jasnih slučajeva rađene su ciljane radiografije suspektnih mesta, eventualno kompjuterizovana tomografija grudnog koša.

3.2.5. Biohemijske analize

Kod svih bolesnika preoperativno je rađena analiza krvi sprovođenjem rutinskih biohemijskih nalaza: sedimentacija eritrocita, analiza kompletne krvne slike, nivo hemoglobina i glikemije. Bubrežna funkcija procenjena je vrednostima koncentracije ureje i kreatinina u serumu. Analiza urina je takođe sprovedena kod svih pacijenata u našoj studiji i podrazumevala je analizu sedimenta urina i nalaz urinokulture.

3.3. Operativne tehnike

3.3.1 Konzervirajuće operacije

Poštedne operacije kod tumora bubrega iz imperativnih razloga izvođene su u koliko su postojali anatomske uslovi (lokalizacija i pozicija tumorske promene), uz prevashodno poštovanje onkoloških postulata za opravdanost izvođenja konzervirajuće procedure. Elektivne konzervirajuće operacije rađene su onim pacijentima gde je tumorska lezija većim delom bila ekstrarenalno pozicionirana, odnosno gde se hirurški mogla bezbedno uraditi resekcija tumorske promene uz maksimalnu prezervaciju zdravog parenhima, a da je pri tome kontralateralni bubreg bio potpuno urednog nalaza.

Hirurški pristup bio je ekstraperitonealan između 11-12.-og rebra, ali u nekim izuzetnim slučajevima primenjivan je i transperitonealni pristup bubregu. Po presecanju mišića ulazilo se u retroperitonealni prostor, a po otvaranju Gerota fascije oslobođan je bubreg iz perirenalne masne kapsule. Učini se zatim identifikacija tumorske promene i procene njeni odnosi prema ostalim strukturama na bubregu (vaskularna peteljka i kanalni sistem bubrege), a u nekim slučajevima bilo je potrebno eksplorisati celu površinu kapsule bubrege zbog mogućih prisutnih sekundarnih tumora koji su preoperativnim dijagnostičkim procedurama bili opisani.

Intraoperativno korišćenje ultrazvuka bilo je potrebno da se eventualno utvrdi prisustvo multifokalnosti tumora unutar parenhima. Oslobođan je potom vaskularni hilus bubrega, radi mogućnosti klemovanja renalnih sudova zbog smanjenja krvarenja u toku resekcije, uz jasnu vizualizaciju renalne arterije i vene. Za klemovanje bubrežnog hilusa korišćene su meke vaskularne Satinski kleme. Pre klemovanja renalnih sudova pacijentu je intravenski davan Manitol 80 mg. , zbog stimulacije perfuzije unutar bubrega, a bubreg je potom oblagan jastučićima u trajanju od 10 minuta zbog pravljenja hladne ishemije. Po stavljanju mekih vaskularnih klema na renalne sudove, pristupalo se obeležavanju elektrokauterom linije resekcije između tumorske promene u odnosu na zdravi parenhim bubrega. Odabir hirurške tehnike koja će se primeniti za konzervaciju bubrega nakon ekstripacije tumorske promene zavisio je pre svega od veličine tumora, njegove lokalizacije i stepena ekstrarenalne propagacije tumora.

Enukleoresekcija tumora podrazumeva enukleaciju tumora sa pripadajućim zdravim parenhimom i sprovedjena je kod egzofitnih ili većim delom ekstrarenalno pozicioniranih tumorskih lezija. Segmentalna ili parcijalna resekcija primenjivana je onda kada je tumorska lezija bila većeg dijametra i lokalizovana u gornjem ili donjem polu bubrega.

Klinasta resekcija- „*Wedge resection*“ u našoj seriji pošteđenih operacija izvodjena je najčešće, i to pre svega kod centralno lokalizovanih tumora i onda kada je tumorska lezija većim delom pozicionirana u parenhimu bubrega. Ukoliko je u toku resekcije tumora bio otvoren kanalni sistem, on je suturiran pojedinačnim resorptivnim šavovima. Parenhim bubreg je takođe rekonstruisan pojedinačnim resorptivnim šavovima, koji su prolazili kroz bubrežnu kapsulu. Nakon adekvatne rekonstrukcije bubrega skidana je vaskularna klema sa hilusa i uspostavljena je ponovna vaskularizacija kroz bubreg.

Ukoliko je bubreg u toku hirurškog rada bio većim delom oslobođen iz masne kapsule, rađena je njegova fiksacija za 12. rebro pojedinačnim šavovima, zbog njegovog adekvatnog položaja (nephropexia). Drenirana je loža oko bubrega drenom koji je izveden na posebno mesto, dok je hirurška rana bila rekonstruisana po slojevima sa pojedinačnim šavovima.

3.3.2. Radikalna nefrektomija

Radikalna nefrektomija je obzirom na hirurški pristup bubregu rađena na identični način kao i konzervirajuća operacija bubrega: lumbotomija između 11.-12.-og rebra, ekstraparitonealni pristup bubregu. Suštinski glavna razlika između ove dve procedure je u tome što princip radikalne nefrektomije podrazumeva rano ligiranje renalnih sudova uz uklanjanje celog bubrega sa tumorskom promenom i pripadajućom masnom kapsulom bubrega. Dakle sa radikalnom nefrektomijom uklanja se u celosti bubreg sa tumorom.

3.4. Patohistološka analiza

U procenu patohistološkog stadijuma tumora bubrežnog parenhima, odnosno za određivanje stepena anatomske razvoja tumora (stadijum tumora) i stepena maligniteta (gradus tumora) danas se primenjuje poslednja revizija TNM klasifikacije za tumore bubrežnog parenhima iz 2009.godine **(87)**, dok u proceni stepena ćelijske anaplazije za sve tipove karcinoma bubrežnog parenhima primenjuje se Fuhrman-ov gradusni sistem (FGS). **(42)**

Danas je aktuelna revizija TNM klasifikacija i od svih klasifikacija je do sada najbolji pokazatelj uticaja stadijuma tumora na preživljavanje pacijenata sa tumorom bubrežnog parenhima, jer deli tumore lokalizovene na bubregu prema veličini. **(87)**

U *Tabeli 1* su prikazane različite kliničke i patološke kategorije u patoanatomskom i patohistološkom pogledu kod analize tumora bubrežnog parenhima.

T	PRIMARNI TUMOR
T1	Tumor < 7cm ograničen na bubreg
T1a	Tumor < 4cm
T1b	Tumor >4cm ali < 7cm
T2	Tumor > 7cm ograničen na bubreg
T2a	Tumor >7ali < 10 cm ograničen na bubreg
T2b	Tumor > 10 cm ograničen na bubreg
T3	Tumor nije ograničen samo na bubreg
T3a	Tumor infiltriše nadbubrežnu žlezdu ili perirenalno masno tkivo
T3b	Tumor zahvata renalnu venu ili donju šuplju venu ispod dijafragme
T3c	Tumor zahvata donju šuplju venu iznad dijafragme
T4	Tumor direktno infiltriše Gerota fasciju
N	LIMFNI ČVOROVI
Nx	Limfni čvorovi nisu analizirani
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Jedan regionalni limfni čvor je metastatski izmenjen
N2	Više od jednog čvora regionalnog čvora je metastatski izmenjeno
M	UDALJENE METASTAZE
Mx	Udaljene metastaze nisu verifikovane
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Prisutne su udaljene metastaze

Tabela 1

HISTOPATOLOŠKI STEPEN ČELIJSKE ANAPLAZIJE KARCINOMA BUBREGA PO FUHRMANU

Fuhrman gradus I - dobar stepen ćelijske diferencijacije

Fuhrman gradus II – umeren stepen ćelijske diferencijacije

Fuhrman gradus III – loš stepen ćelijske diferencijacije

Fuhrman gradus IV- visok stepen ćelijske anaplazije

Različiti maligni potencijali mogu imati tumori istog histološkog tipa, pa se uvek mora naglasiti gradusa tumora. Razvrstavanje tumora prema stepenu maligniteta sprovodi patolog na osnovu stepena ćelijske diferencijacije, analizom broja mitozna, izgleda ćeliskog jedra, kao i analizom pleomorfizma same ćelije. Tumori gradusa I imaju minimalan stepen ćelijske anaplazije, tumori gradusa II poseduju umeren stepen ćelijske dediferencijacije, dok visoko gradusni tumori (*Fuhrman III i IV*) imaju visok stepen ćelijske anaplazije. **(43)**

3.5. Postoperativno praćenje bolesnika

U retrospektivno-prospektivnom delu studije radi ispitivanja ishoda sprovedenog operativnog lečenja analizirali smo: dužinu trajanja intervencije, stepen krvarenja, dužinu hospitalizacije, prisustvo i vrstu intraoperativnih komplikacija, postojanje perioperativnog mortaliteta.

Kao najbitniji parametri za procenu uspešnosti operacije pratili smo: pojavu lokalnog i ipsilateralnog recidiva, pojavu udaljenih metastaza, preživljavanje nakon 5 godina posle urađene hirurške intervencije.

Iz naše baze korišćenjem ličnih podataka bolesnika i svi pacijenti obuhvaćeni u ovoj studiji bili su pozivani dopisnicom na kontrolu. U koliko se nisu pojavili na planiranoj kontroli bili su zvani telefonom. Prva kontrola rađena je 3 meseca nakon učinjene hirurške intervencije, a potom su kontrole obavljane na šest meseci u prve dve godine, a posle toga jednom godišnje.

Na kontroli je rađena analiza sedimenta urina, kompletna krvna slika sa sedimentacijom, kompletna rutinska biohemija krvi, uz akcenat na stanje bubrežne funkcije kroz serumske vrednosti ureje i kreatinina. Na svakoj kontroli svim bolesnicima rađen je ultrazvučni pregled abdomena i male karlice, dok je rendgenski snimak pluća rađen jednom godišnje.

Ukoliko se iz anamnestičkih i drugih kliničkih nalaza postavila sumnja na progresiju bolesti rađene su dopunske dijagnostičke procedure: MSCT, NMR i scintigrafija skeleta.

3.6. Statistička analiza podataka

Na osnovu prikupljenih podataka koje smo dobili našim kliničkim ispitivanjem, analizirali smo uspešnost konzervirajućih operacija u lečenju tumora bubrežnog parenhima. Najvažniji pokazatelji ishoda lečenja, odnosno uspešnosti učenjene operacije bili su pojava progresije bolesti i preživljavanje posle 60 meseci nakon učinjene operacije. Svi prikupljeni podaci obrađeni su metodama analitičke i deskriptivne statistike. Određena je srednja vrednost, standardna varijacija, standardna greške kao i koeficijent varijacije. Od metoda analitičke statistike korišćeni su χ^2 test, U-test, analiza varijanse i Vilkoksonov test. Analiza preživljavanja rađena je prema Kaplan-Majerovoj metodi, dok je testiranje značajnosti razlike između nivoa jednake varijabile bio primenjen Log-Rank test.

4. REZULTATI

U ovom istraživanju obuhvaćeno je 204 bolesnika sa klinički dijagnostikovanim lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima koji su hirurški lečeni u periodu 1996-2010.godina na Urološkoj klinici, KCS.

Od navedih 204 pacijenata u posmatranom periodu 1996-2010.godina kod 115 pacijenata učinjena je konzervirajuća operacija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima, dok je kod ostalih 89 pacijenata sprovedena radikalna nefrektomija zbog tumora bubrežnog parenhima koji je bio <4cm (T1a).

U prvom delu rezultata analizirane su posebno epidemioološke i kliničke karakteristike bolesnika koji su lečeni konzervirajućom operacijom i oni koji su tretirani radikalnom nefrektomijom zbog tumora bubrežnog parenhima T1a(<4cm). U sledećoj fazi uporedo su analizirani bolesnici koji su lečeni konzervirajućom procedurom iz elektivnih indikacija, u odnosu na one gde je poštedna procedura uradjena iz imperativnih indikacija.

U ovom radu posebna pažnja poklonjena je analizi operativnog tretmana i ishodu lečenja RCC tumora T1a stadijuma (<4cm) kod bolesnika kojima je iz elektivnih indikacija učinjena konzervirajuća operacija bubrega, u odnosu na one kojima je učinjena radikalna nefrektomija takođe zbog tumora T1a stadijuma.

4.1. Značaj konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

4.1.1. *Epidemioološke i kliničke karakteristike svih bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom*

Rezultati polne distribucije naših pacijenata koji su operisani konzervirajućom procedurom zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima prikazani su u *Tabeli 1. i na Grafikonu 1.*

Distribucija prema polu	Baza NNS
Pacijenti	115 (100%)
MUŠKI POL	71 (61,74%)
ŽENSKI POL	44 (38,26%)

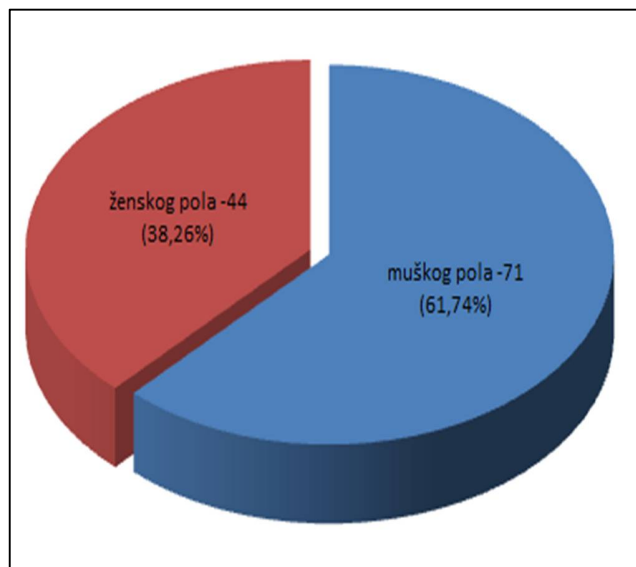
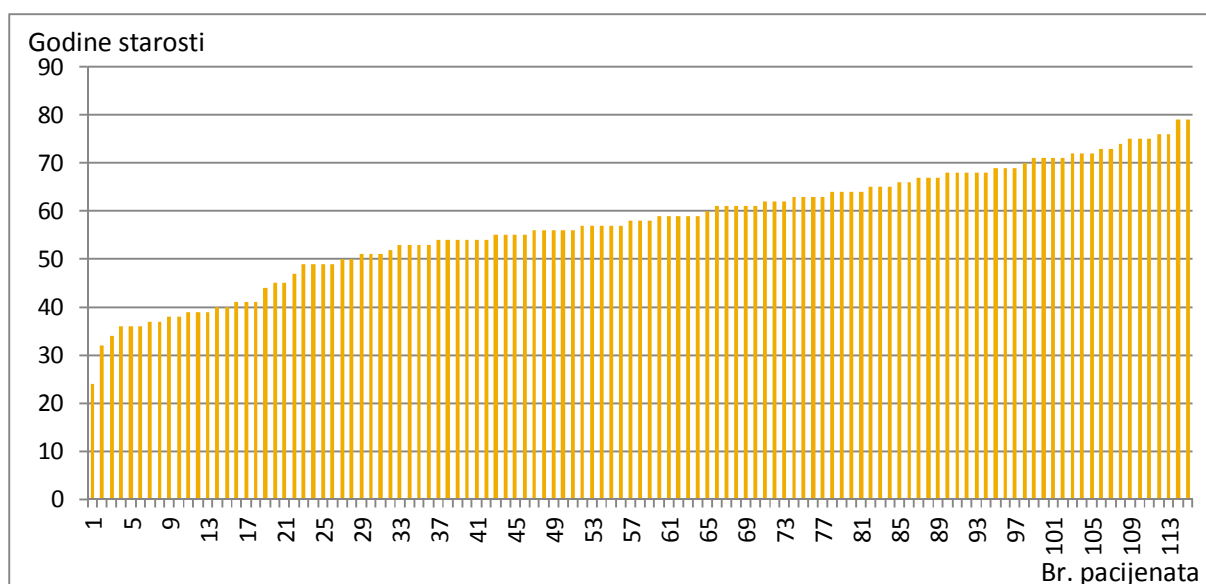


Tabela 1

Grafikon 1

Iz prikazanih rezultata se vidi da je u navedenoj grupi bilo 71 pacijent muškog pola i 44 ženskog pola. Odnos između muškaraca i žena bio je 2,5:1,5

Starosna dob za svakog pacijenta koji je tretiran konzervirajućom operacijom prikazana je na Grafikonu 2.



Grafikon 2

Iz prikazanih rezultata se vidi da je najstariji bolesnik imao 79 godina, a najmlađi 24 godine. Najviše bolesnika bilo je u šestoj i sedmoj deceniji života. Prosečna starosna dob prikazana je u *tabeli 2.* i iznosila je 57,38 godina.

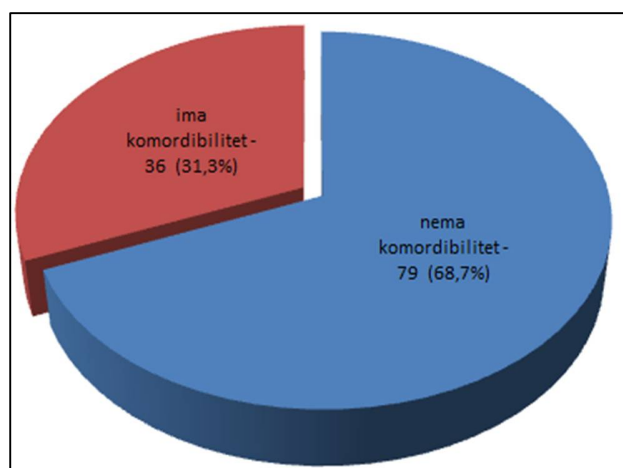
Godine starosti pacijenata	Baza NNS
Srednja vrednost godina starosti± SD	57,382±12,13

Tabela 2

U našoj grupi pacijenata kojima je urađena poštena operacija bubrega, 79 (68,7%) nije imalo komorbiditet, dok je njih 36 (31,3%) bilo sa komorbiditetom.

Komorbiditet	Baza NNS
NEMA	79 (68,7%)
IMA	36 (31,3%)

Tabela 3

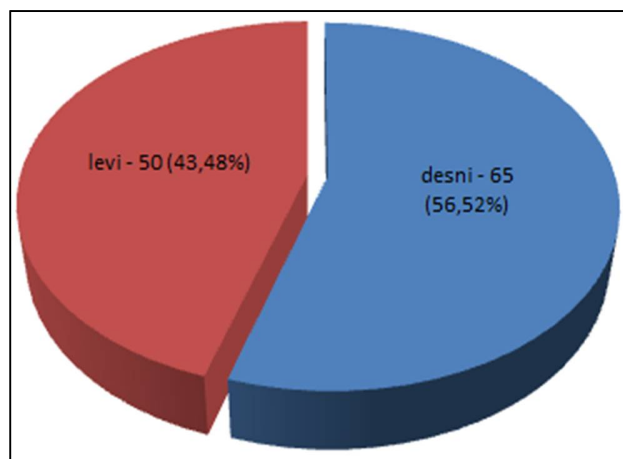


Grafikon 3

Rezultat analize prezentovanja tumora obzirom na stranu gde se javio, prikazan je na *Grafikonu 4.* U analizi se vidi da je učestalost pojave tumora na desnom bubregu bila kod 65 pacijenata, dok levi bubreg bio zahvaćen kod 50 pacijenata. Sinhrona bilateralnost, odnosno tumorsko zahvatanje oba bubrega bilo je kod 16 pacijenta.

Strana prezentacije tumora	Baza NNS
DESNI BUBREG	65 (56,52%)
LEVI BUBREG	50 (43,48%)

Tabela 4

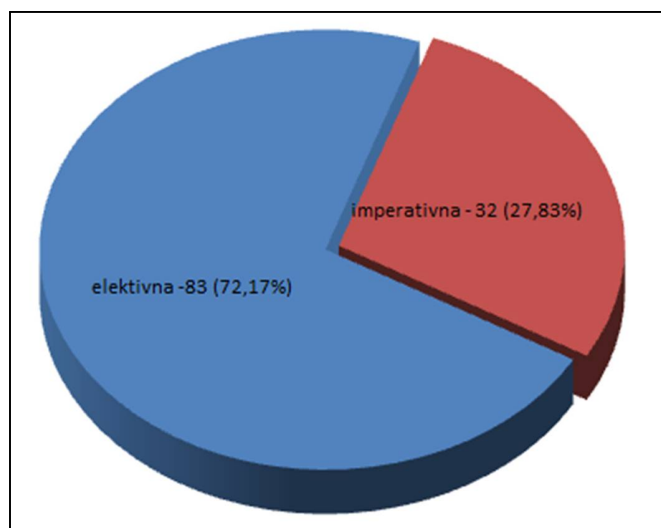


Grafikon 4

Distribucija pacijenata kod kojih je urađena konzervirajuća operacija obzirom na indikaciju njenog sprovođenja prikazana je na *Grafikonu 5*

Indikacije za poštednu operaciju	Baza NNS
ELEKTIVNA	83 (72,17%)
IMPERATIVNA	32 (27,83%)

Tabela 5



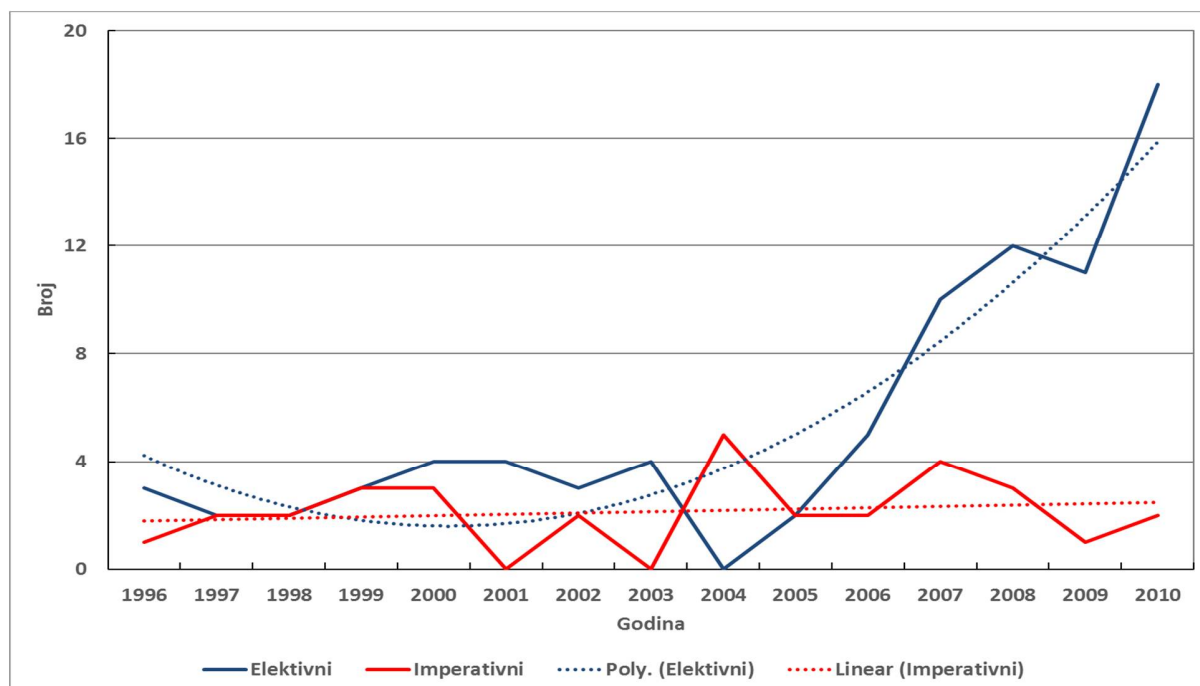
Grafikon 5

Od ukupno 115 pacijenata koji su operisani poštednom procedurom zbog tumora bubrežnog parenhima, kod 83 pacijenta (72,17%) ona je rađena iz elektivnih indikacija, odnosno u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu.

Kod 32 (27,83%) pacijenta poštedna operacija je urađena iz imperativnih indikacija.

Vremenski trend elektivnih indikacija u period 1996 – 2010. godine raste i može da se izrazi polinomom $y = 0,149x^2 - 1,548x + 5,620$ sa koeficijentom determinacije $r^2 = 0,835$ ($r = 0,914$), dok se broj imperativnih indikacija u istom periodu ne menja i ostaje paralelan sa x-osom, zbog čega je koeficijent determinacije blizu nule ($r^2 = 0,027$).

Razlika između ova dva vremenska trenda je statistički značajna: $\chi^2 = 27,53$, $p < 0,01$

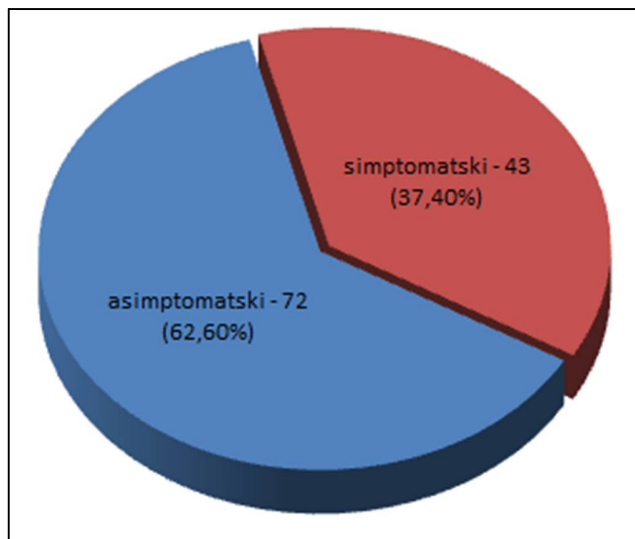


Grafikon 6.

Obzirom na kliničku prezentaciju tumorske lezije, odnosno da li su postojali neki simptomi koji bi ukazivali na prisustvo tumora, na *Grafikonu 7.* je prikazana procentualna distribucija pacijenata prema tome da li su postojali neki od simptoma ili je tumorska lezija akcidentalno dijagnostikovana.

Simptomatologija	Baza NNS
ASIMPTOMATSKI	72 (62,60%)
SIMPTOMATSKI	43 (37,40%)

Tabela 7



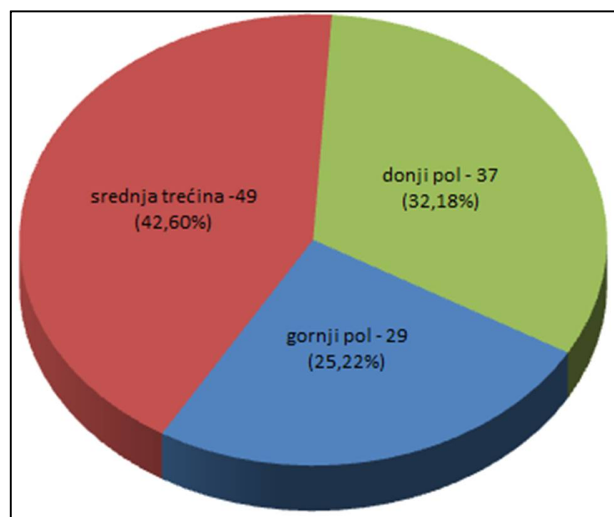
Grafikon 7

Kod 72 (62,60%) pacijenta tumor je akcidentalno dijagnostikovao, odnosno bez simptoma koji bi ukazivali na postojanje tumorske lezije. Kod 43 (37,40%) pacijenata postojao je neki od karakterističnih simptoma (hematurija, lumbalni bol, palpabilna tumefakcija).

Na *Grafikonu 8* prikazana je analiza procentualne distribucije mesta lokalizacije tumorske lezije na bubregu. Kod 29 (25,22%) pacijenta tumorska promena bila je lokalizovana na gornjem polu, njih 49 (42,60%) imalo je tumor u srednjoj trećini, dok je 37 (32,18%) pacijenata imalo tumorsku leziju na donjem polu.

Lokalizacija tumorske lezije	Baza NNS
GORNJI POL	29 (25,22%)
SREDNJA TREĆINA	49 (42,60%)
DONJI POL	37 (32,18%)

Tabela 8

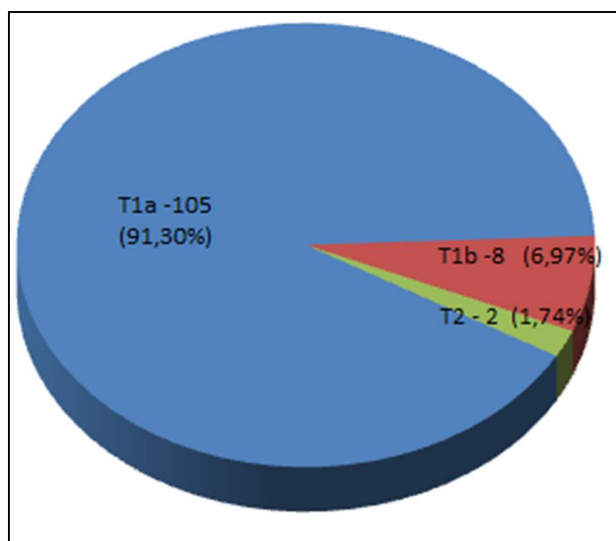


Grafikon 8

U našoj studiji za analizu patoanatomskih karakteristika tumora korišćena je aktuelna TNM klasifikacije iz 2009 godine. Distribucija bolesnika u odnosu na stadijum tumorskog razvoja pacijenata u našoj studiji kod kojih je urađena poštena operacija zbog tumora bubrega prikazana je u *Tabeli 9* i *Grafikonu 9*.

Stadijum anatomskog razvoja	Baza NNS
T1a	105 (91,30%)
T1b	8 (6,97%)
T2	2 (1,74%)

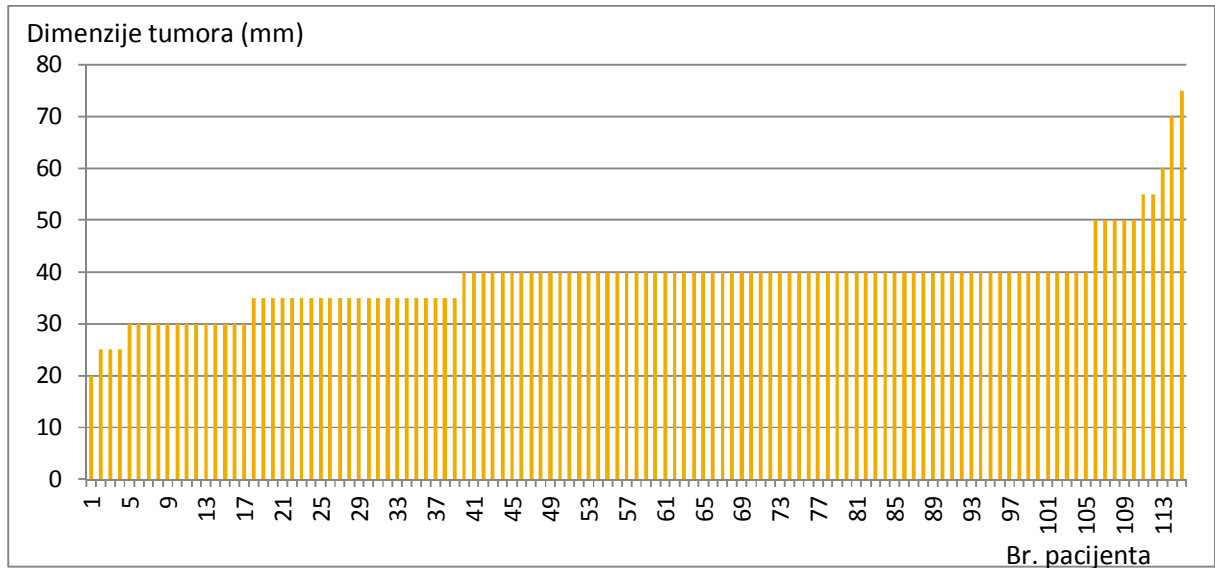
Tabela 9



Grafikon 9

Analizom zastupljenosti stadijuma anatomskog razvoja iskazanog kroz TNM-klasifikaciju, tumorski stadijum T1a(<4cm.) bio je ubedljivo najzastupljeniji sa 91,30%. Tumorski stadijum T1b (4-7cm.) bio je zastupljen kod 8 (6,97%) pacijenata, a samo 2 (1,74%) pacijenta imala su tumor stadijuma T2a (7-10cm).

Nominalno izražena vrednost dimenzija tumorske lezije kod pacijenata koji su tretirani konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima prikazana je na *Grafikonu 10*, a veličina tumorske lezije određivana je ehosonografski ili MSCT-om.



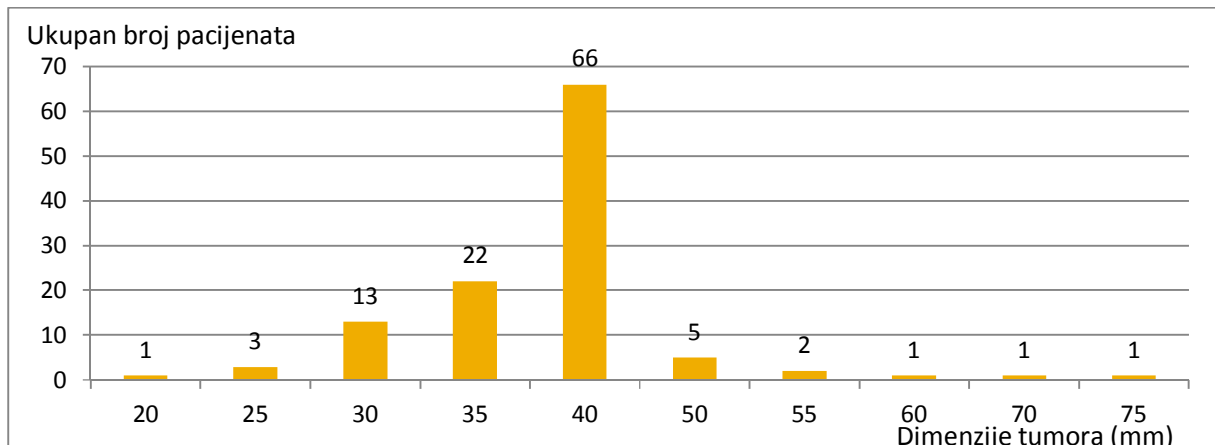
Grafikon 10

U *Tabeli 10* je navedeno da je prosečna dimenzija tumorske lezije, posmatrano za sve naše pacijente u studiji koji su tretirani pošteđnom operacijom, iznosila 38,78mm.

Prosečna dimenzija tumorske lezije	Baza NNS
Prosečne dimenzije tumora ± SD	38,78 ±8,06

Tabela 10

Na *Grafikon 11* se jasno uočava da su u posmatranoj grupi pacijenata najzastupljenije bili tumori dimenzija 40mm., dok je kod samo 12 pacijenata tumorska lezija bila veća od 4cm (T1b i T2a-stadijum).

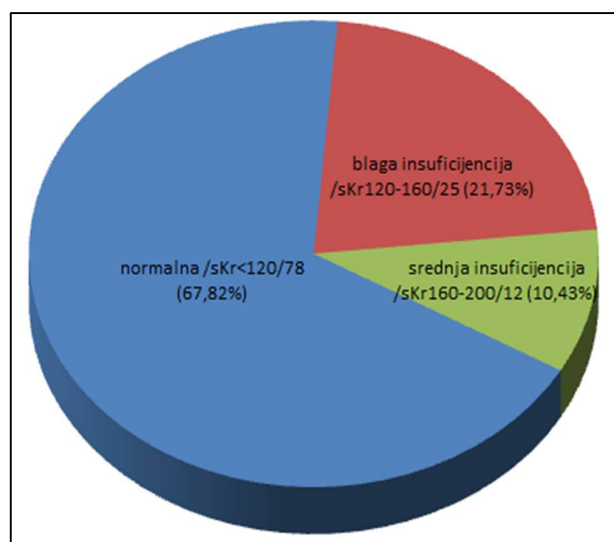


Grafikon 11

Analiza preoperativnog stanja bubrežne funkcije kod pacijenata kojima je urađena konzervirajuća operacija prikazana je u *Tabeli 11* i *Grafikonu 12*

Preoperativno stanje bubrežne funkcije	Baza NNS
Normalna /sKr<120/	78 (67,82%)
Blaga insuficijencija /sKr120-160/	25 (21,73%)
Srednja insuficijencija /sKr160-200/	12 (10,43%)
Teža insuficijencija /sKr>200/	0 (0%)

Tabela 11

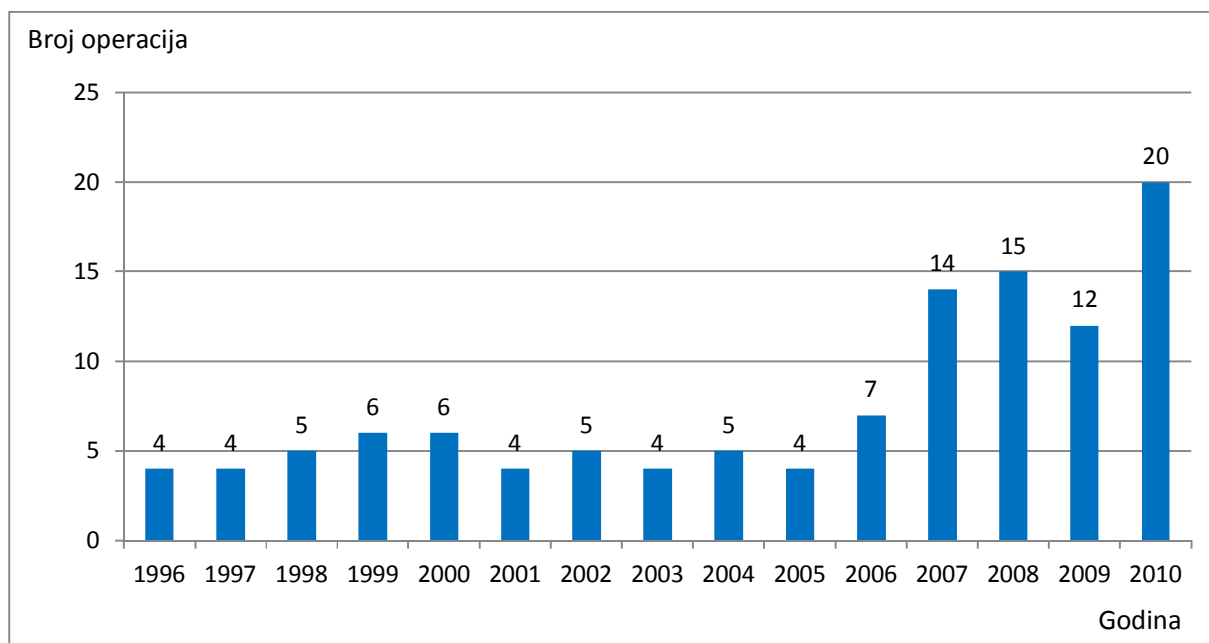


Grafikon 12

U našoj seriji kod 78 (67,82%) pacijenata imalo je preoperativno normalnu bubrežnu funkciju. Blagi oblik insuficijencije /serumski Kr 120-160/ imalo je 25 (21,73%) pacijenata, dok je sa srednje teškom bubrežnom insuficijencijom /serumski Kr 160-200/ bilo 12 (10,43%) pacijenata.

U našoj seriji nismo imali pacijenate kojima je urađena poštedna operacija zbog tumora bubrežnog parenhima sa teškom bubrežnom insuficijencijom, niti onih koji su preoperativno bili na programu hemodijalize.

Distribucija bolesnika prema vremenu operacije koji su lečeni konzervirajućom operacijom zbog tumora bubrežnog parenhima u periodu 1996-2010.godina prikazana je na *Grafikonu 13*



Grafikon 13

U prikazanim rezultatima se vidi da je najveći broj pacijenata lečen konzervirajućom operacijom u periodu 2007-2010.godina. Statistička analiza je pokazala da postoji značajna statistička razlika u broju operisanih bolesnika u različitim godinama ($p < 0,05$)

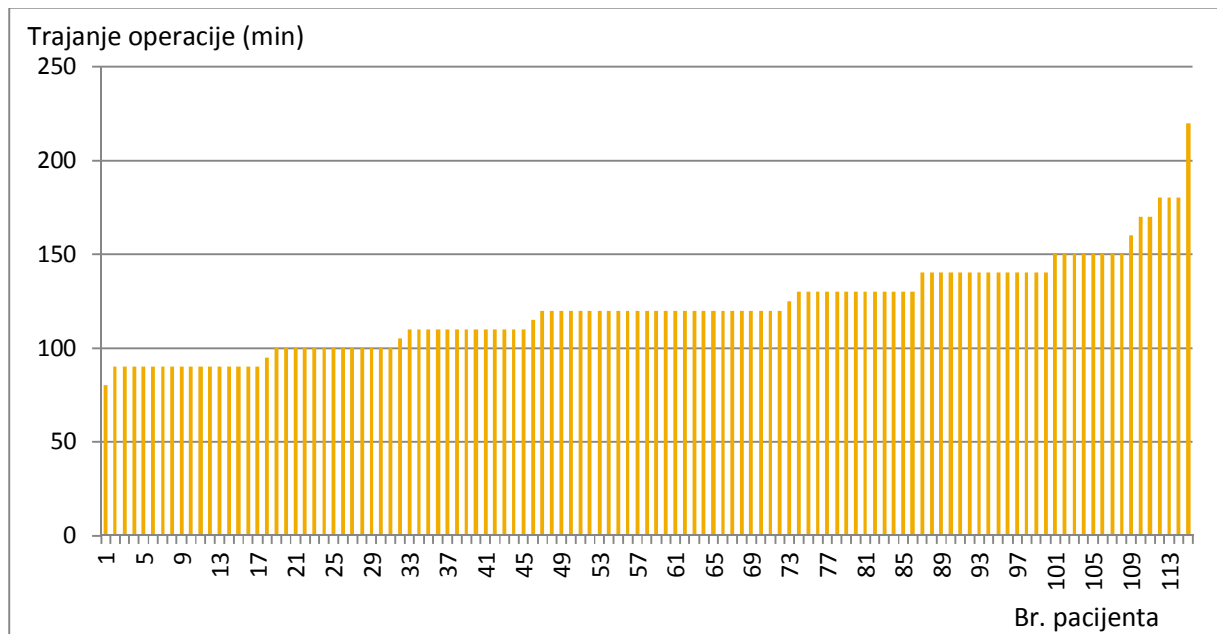
4.1.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike svih bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom

Prosečna dužina trajanja operacije posmatrano sve pacijente kojima je urađena konzervirajuća procedura zbog tumora bubrežnog parenhima iznosila je 121 minuta Tabela 12.

Vreme trajanja operacije	Baza NSS
Prosečno trajanje operacije \pm SD	121,04 \pm 23,9

Tabela 12

Na *Grafikonu 14* prikazana je distribucija dužine trajanja operacije za sve bolesnike koji su tretirani konzervirajućom operacijom iskazanom u minutima.



Grafikon 14

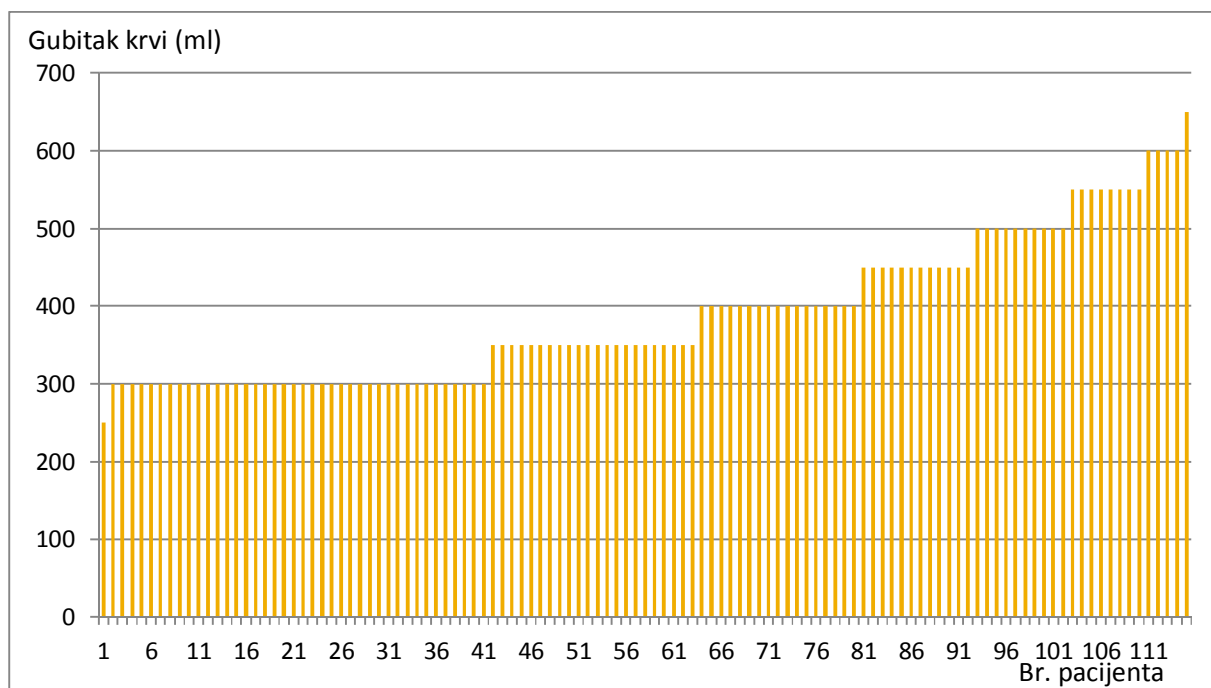
Najkraće vreme trajanja poštedne operacije iznosilo je 90 minuta, dok je najduže operativno vreme iznosilo 210 minuta.

Prosečan gubitak krvi u toku sprovođenja konzervirajuće operacije iznosio je 387,8 ml, a na *Grafikonu 15* su prikazane vrednosti pojedinačno za svakog pacijenta.

Velčina koju posmatramo	Baza NNS
Prosečan gubitak krvi (ml) \pm SD	387,8 \pm 96,84

Tabela 13

Najmanji intraoperativni gubitak krvi iznosio je 200 ml, dok je pojedinačno najveći gubitak iznosio 650 ml.

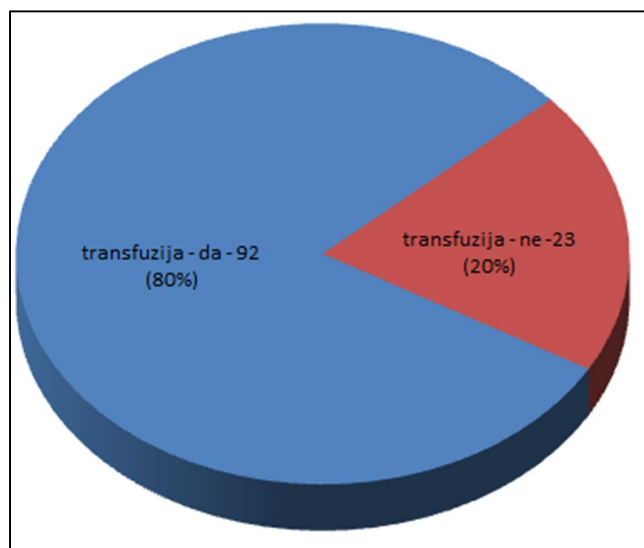


Grafikon 15

Kod 92 pacijenta perioperativno i postoperativno učinjena je nadoknada krvi sa transfuzijama, dok kod 23 pacijenta nije bilo potrebe za nadoknadom krvi. *Tabela 14 i Grafik 16*

Primena transfuzije	Baza NNS
DA	92 (80%)
NE	23 (20%)

Tabela 14



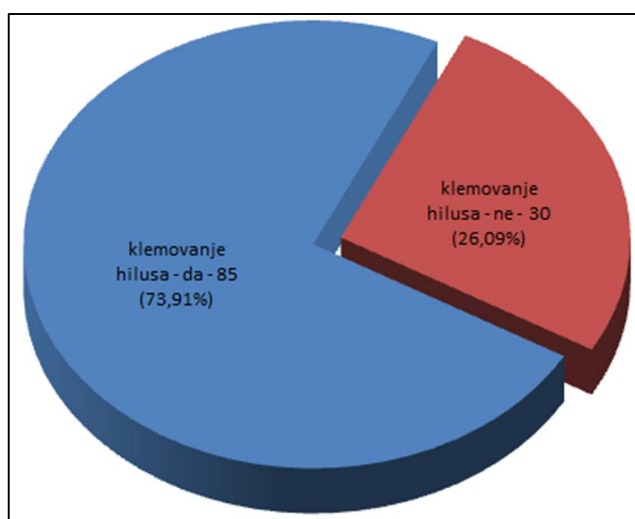
Grafikon 16

Procentualna zastupljenost pacijenata kod kojih je sprovedena nadoknada krvi sa transfuzijama prikazana je na *Grafikonu 16*

U cilju smanjenje intraoperativnog gubitka krvi, kod 85 pacijenata u toku hirurškog rada sprovedeno je klemovanje renalnih sudova sa mekim vaskularnim klemama. Zbog povoljnih anatomskih uslova i malih dimenzija tumora kod 30 bolesnika nije bilo potrebe za klemovanjem bubrežnih sudova. Procentualna zastupljenost pacijenata kojima je učinjeno intraoperativno klemovanje bubrežnog hilusa prikazana je u *Grafikonu 17*.

Klemovanje bubrežnog hilusa	Baza NNS
DA	85 (73,91%)
NE	30 (26,09%)

Tabela 15



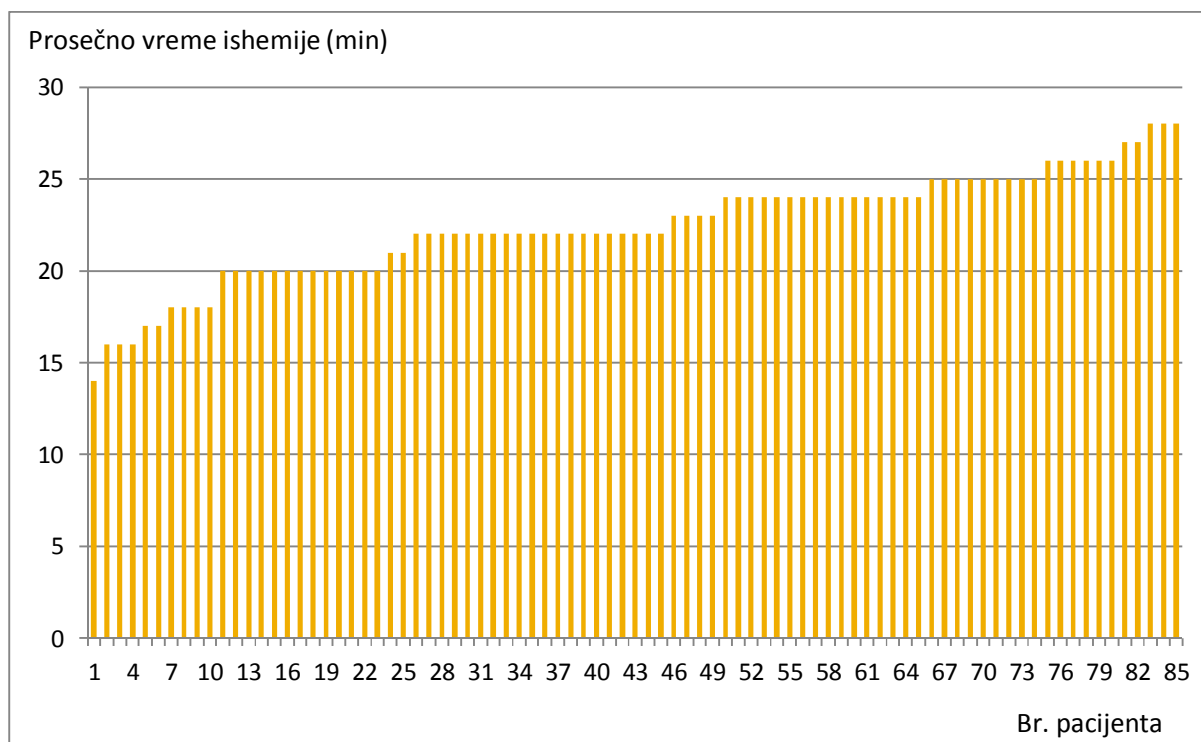
Grafikon 17

Prosečno vreme ishemije bubrega zbog klemovanja bubrežnog hilusa iznosilo je $22,41 \pm 10,19$ minut.

Vreme ishemije bubrega	Baza NNS
Prosečno vreme ishemije (min.) \pm SD	$22,41 \pm 10,19$

Tabela 16

Na *Grafikonu 18* je prikazan vremenski interval za sve pacijente kod kojih je za vreme hirurške intervencije učinjeno klemovanje renalnih sudova. Najkraći interval ishemije iznosio je 14 minuta, dok je kod jednog pacijenta vreme hladne ishemije iznosilo 28 minuta, što je ujedno i najduže trajanje kod klemovanja renalnih sudova

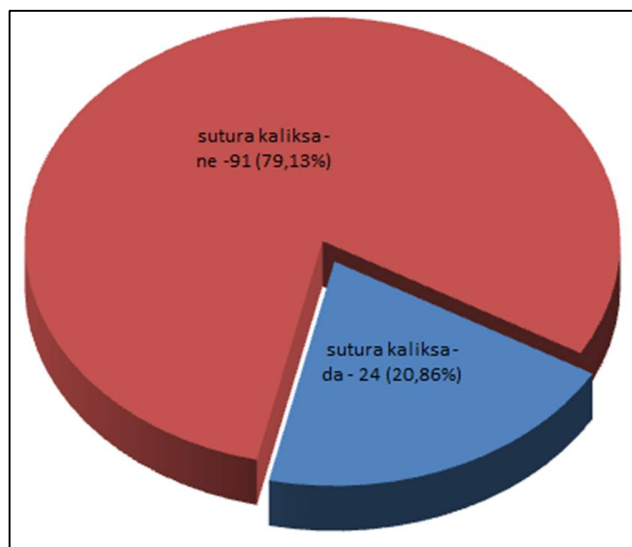


Grafikon 18

Pri resekciji tumorske promene u toku izvođenja konzervirajuće operacije kod 24 bolesika zbog intraoperativne lezije kanalnog sistema učinjena je sutura kolektornog sistema bubrega. Najveći broj ovih pacijenata imao je tumorsku leziju >4cm (pT1b-T2a).

Sutura kalinog sistema	Baza NNS
DA	24 (20,86%)
NE	91 (79,13%)

Tabela 17



Gafikon 19

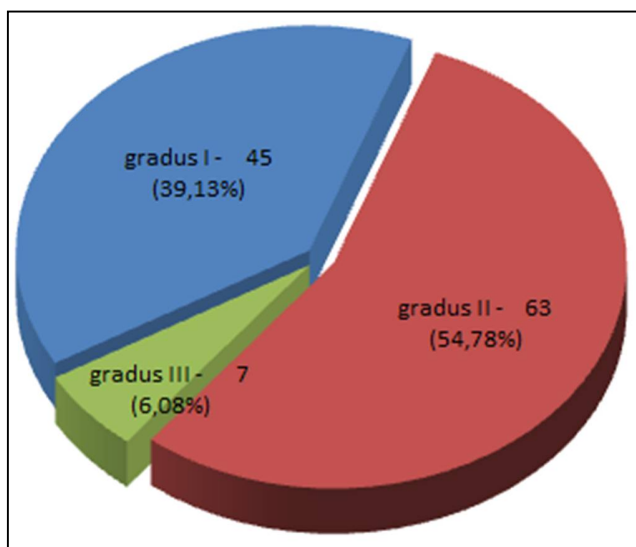
U našoj grupi bolesnika kojima je urađena konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima analiza tumora vršena je od strane patologa na osnovu postoperativno dobijenog materijala.

Posmatrali smo procentualnu zastupljenost prema stepenu maligniteta tumora primenom Fuhrman gradusnog sistema (FGS) koji se smatra pouzdanim prognostičkim faktorom kod pacijenata sa karcinomom bubrežnog parenhima.

Iz rezultata koji su prikazani u *Tabeli 18* vidi se da je najveći broj bolesnika imao tumor Gr II i to 63 bolesnika. Tumor Gr I potvrđen je kod 45 bolesnika, dok je 7 bolesnika imalo tumor Gr III.

Gradus tumora	Baza NNS
Gradus I	45 (39,13%)
Gradus II	63 (54,78%)
Gradus III	7 (6,08%)

Tabela 18



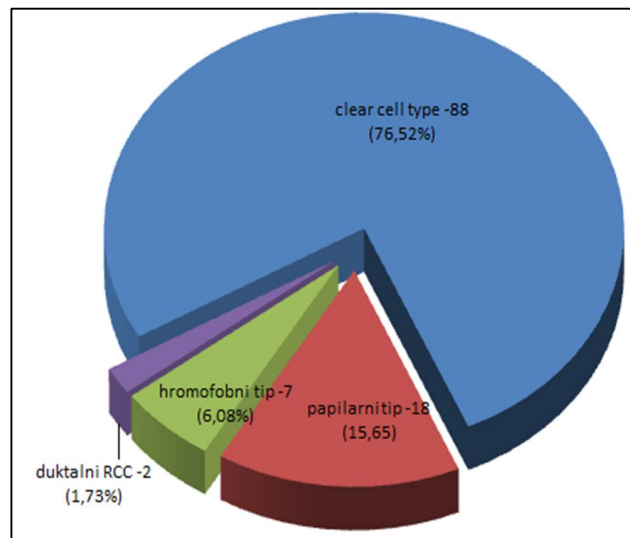
Grafikon 20

Patološkom analizom tumora najzastupljeniji histološki tip bio je clear cell koji je verifikovan kod 88 bolesnika, papilarni tip karcinoma nađen je kod 18 bolesnika, hromofobni tip imalo je 7 bolesnika, dok su 2 pacijenta imali duktalni karcinom bubrežnog parenhima.

Procentualna zastupljenost u odnosu na histološki tip tumora prikazana je u *Tabeli 19* i *Grafikonu 21*

Histološki tipovi	Baza NSS
CLEAR CELL TAPE	88 (76,52%)
PAPILARNI TIP	18 (15,65)
HROMOFOBNI TIP	7 (6,08%)
DUKTALNI RCC	2 (1,73%)

Tabela 19



Grafikon 21

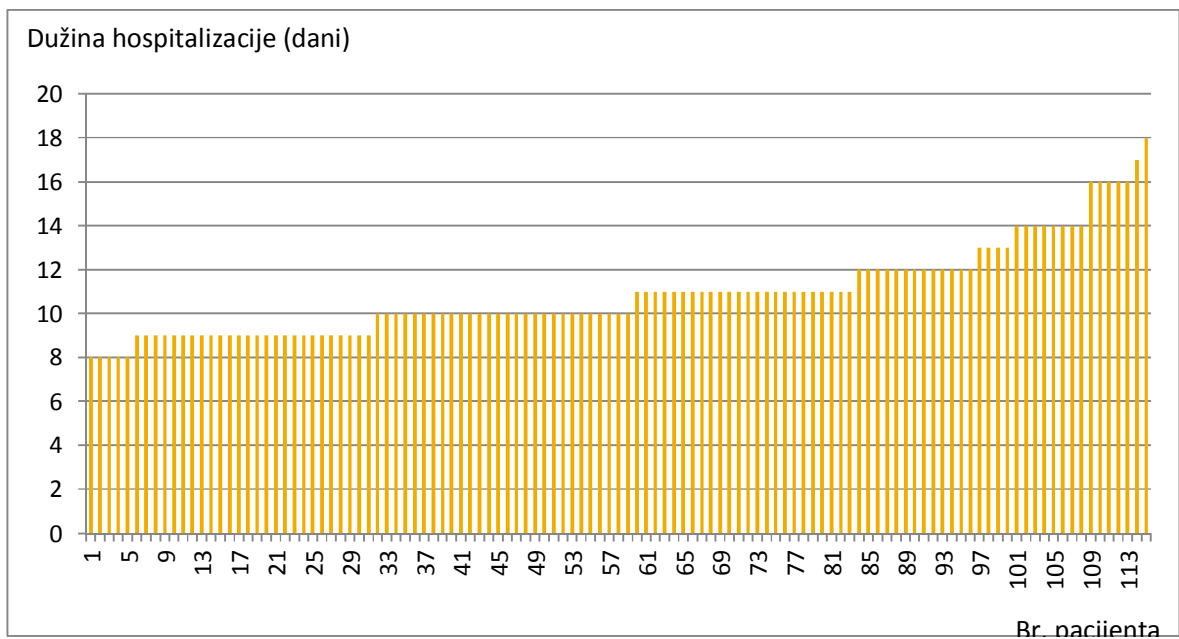
Prosečna dužine hospitalizacije nakon sprovedene konzervirajuće operacije bubrega iznosila je $10,89 \pm 2,22$ dana *Tabela 20*.

Dužina hospitalizacije	Baza NNS
Dužina hospitalizacije (dani) \pm SD	$10,89 \pm 2,22$

Tabela 20

Na dijagramu je pokazano pojedinačno vreme dužine hospitalizacije za svakog bolesnike posle učinjene poštedne operacije.

Najkraće vremene hospitalizacije iznosilo je 8 dana, dok je nakon učinjene poštedne operacije najduži period postoperativnog boravka na klinici iznosio 20 dana.

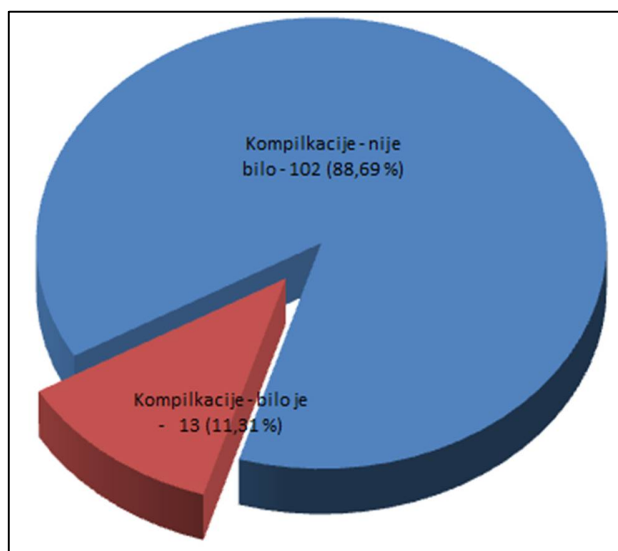


Grafikon 22

U našoj seriji nakon sprovedene poštedne operacije zbog tumora bubrega kod 13 bolesnika je u postoperativnom toku došlo do razvoja komplikacija, dok 102 bolesnika nisu imali nikakve komplikacije posle učinjene konzervirajuće operacije. Vrste komplikacija i način njihovog rešavanja prikazani su u *Tabeli 21* i *Grafikonu 23*.

Postojanje komplikacija	Baza NNS
Kompilacije- NIJE BILO	102 (88,69 %)
Kompilacije- BILO JE	13 (11,31 %)

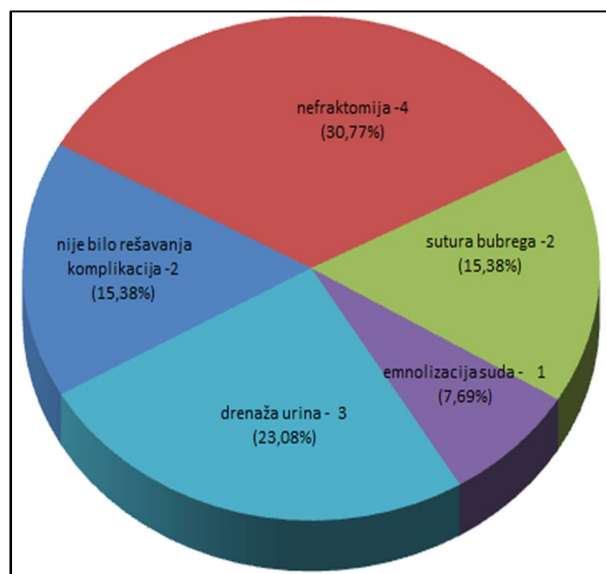
Tabela 21



Grafikon 2

Način rešavanja komplikacija	Baza NNS
NIJE BILO	2 (15,38%)
NEFREKTOMIJA	4 (30,77%)
SUTURA BUBREGA	2 (15,38%)
EMBOLIZACIJA SUDA	1 (7,69%)
DRENAŽA URINA	3 (23,08%)

Tabela 22



Grafikon 24

Od ukupno 13 bolesnika koji su imali postoperativne komplikacije jedan pacijent je imao udruženo više komplikacija.

Kod 7 bolesnika postoperativno došlo je do hemoragije nakon konzervirajuće operacije, pa je kod 4 bolesnika morala da se uradi nefrektomija zbog postoperativnog krvarenja.

Kod 2 bolesnika učinjena je sutura krvarećeg mesta na bubregu zbog postoperativne hemoragije, dok je jednom bolesniku zbog postoperativnog krvarenja, četvrtog postoperativnog dana učinjena embolizacija krvarećeg suda u bubregu.

U našoj seriji 4 bolesnika kojima je urađena poštedna operacija zbog tumora bubrega imala su postoperativno curenje urina iz bubrega, do koga je došlo i pored suture kanalnog sistema bubrega. Kod 2 bolesnika perirenalni urinom rešen je perkutanim plasiranjem drena u perirenalni prostor oko bubrega. Jednom bolesniku koji je imao postoperativno curenje urina osim perkutano plasiranog drena u okolinu bubrega, endoskopski je plasirana i JJ sonda. Trećem bolesniku je zbog iste komplikacije, postoperativno curenje urina rešeno plasiranjem JJ sonde.

Navedenom pacijentu curenje urina je rešeno endoskopskim plasiranjem JJ sonde ali je u postoperativnom toku došlo i do razvoja akutne bubrežne insuficijencije (ABI), koja je konzervativno tretirana i rešena. Još kod dva bolesnika došlo je u postoperativnom toku do razvoja akutne bubrežne insuficijencije koja je uz konzervativno sprovedene mere uspešno rešena.

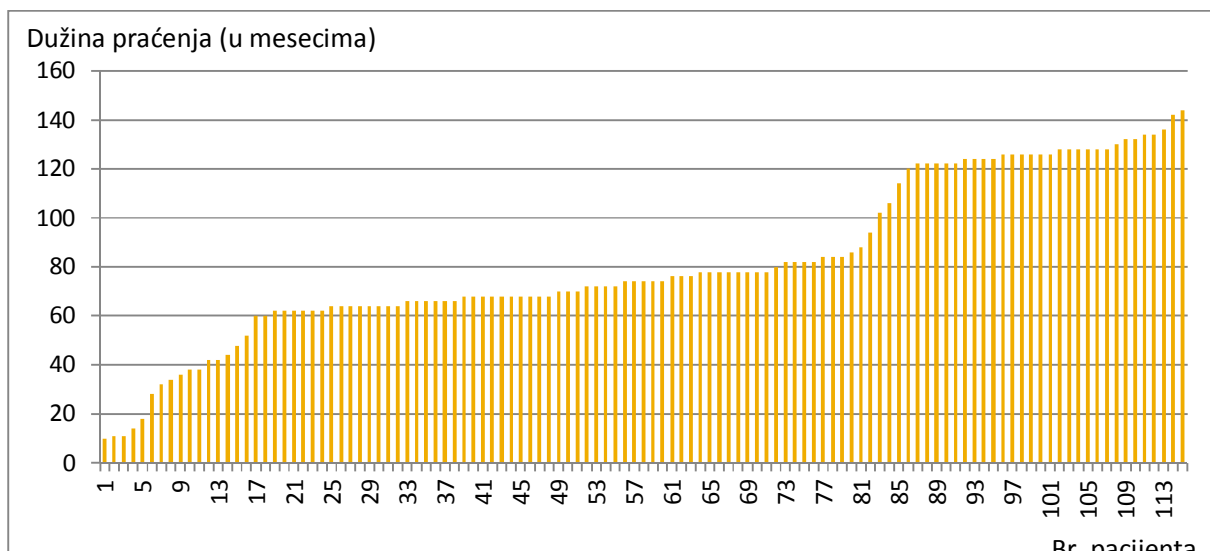
4.1.3. Praćenje i preživljavanje svih bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom

U našoj studiji prosečno vreme praćenja pacijenata kojima je urađena poštredna operacija zbog tumora bubrežnog parenhima iznosilo je 81,57 ,±38,4 meseci.

Dužina praćenja pacijenata NSS	Baza NSS
Dužina praćenja (meseci) ± SD	81,57 ,±38,4

Tabela 23

Na *Grafikonu 25* je prikazana pojedinačna dužina praćenja za svakog pacijenta kome je urađena poštredna operacija. Uočava se da je najduže vreme onkološkog praćenja iznosilo 144 meseca, dok je najkraće iznosilo 60 meseci.



Grafikon 25

Za vreme onkološkog praćenja od ukupnog broja pacijenata kojima je učinjena konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima kod 11 bolesnika registrovana je progresija bolesti. Na *Grafikonu 26* je prikazana procentualna zastupljenost bolesnika kod kojih je klinički verifikovana progresija bolesti.

Postojanje progresije bolesti	Baza NNS
NEMA	104 (90,43%)
IMA	11 (9,57%)

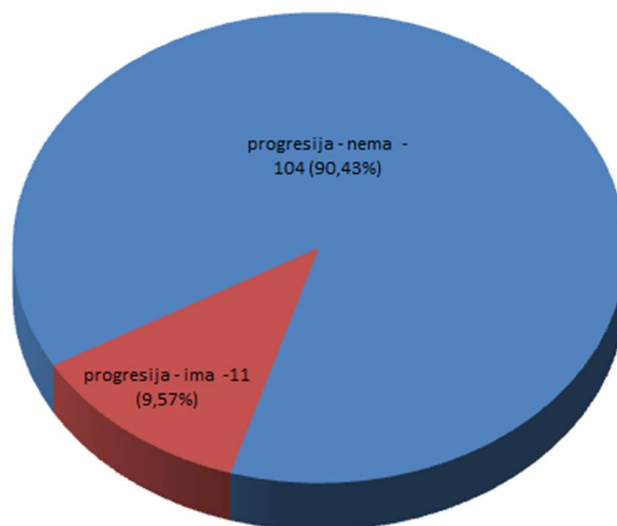
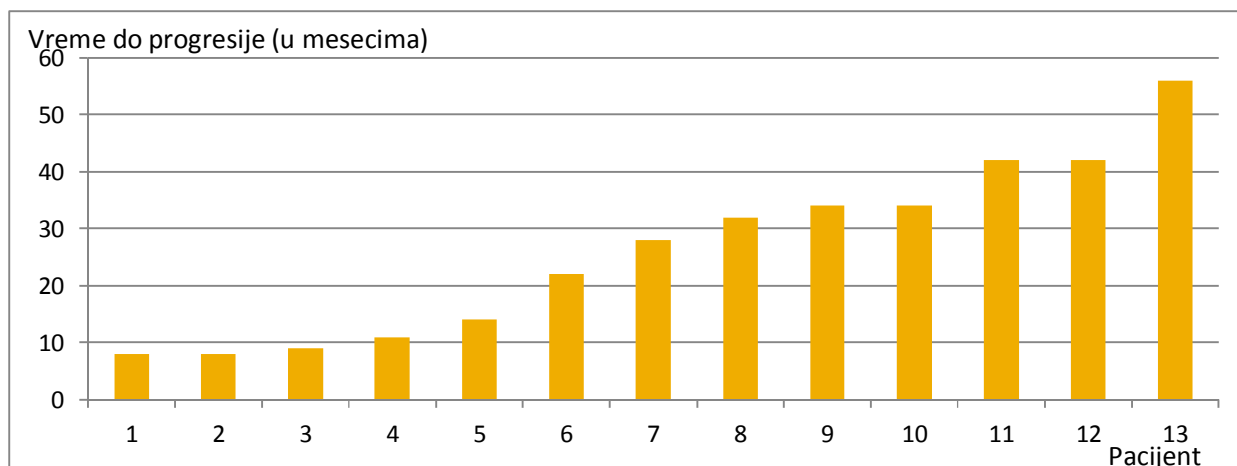


Tabela 24

Grafikon 26

Kod 11 pacijenata kojima je klinički detektovana progresija bolesti, prosečno vreme do njenog nastanka iznosilo je 24 meseca. Na *Grafikonu 27* je prikazano vreme u mesecima do nastanka progresije za svakog bolesnika kod koga je ona detektovana.



Grafikon 27

4.1.3.1.. Analiza preživljavanja svih bolesnika kojim je učinjena konzervirajuća operacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

Kada se analiziraju svi pacijenti kojima je zbog lokalizovanog karcinoma učinjena konzervirajuća operacije, prosečno vreme preživljavanja iznosilo je $81,58 \pm 3,042$ meseca, sa 95% intervalom pouzdanosti 75,62 – 87,55.

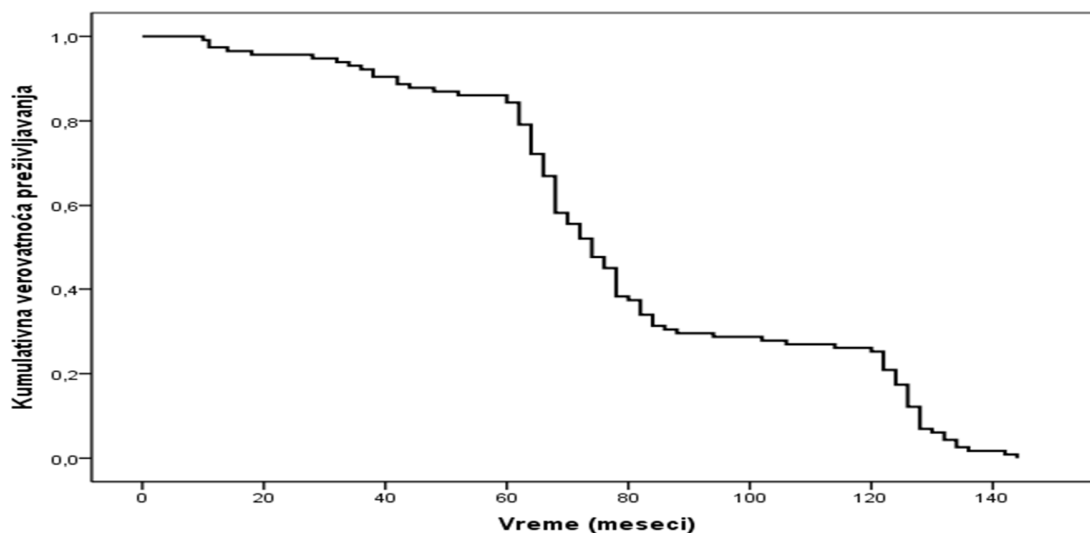
Percentili

Srednja vrednost	Standardna greška	95% IP	25% ± St. greška	50% ± St. greška	75% ± St. greška
81,58	3,042	75,62 – 87,55	$122,0 \pm 11,04$	$74,0 \pm 2,14$	$64,0 \pm 1,4$

Tabela 25

Raspodela percentila pokazuje da može da se očekuje da 25% pacijenata preživi $122 \pm 11,04$ meseca, 50% ispitanika da preživi $74 \pm 2,14$ meseca, a 75% pacijenata da preživi $64 \pm 1,4$ meseca.

Očekivano vreme preživljavanja za preostalih 25% manje je od 64 meseca.



Grafikon 28- Kaplan-Meier kriva preživljavanja za pacijente u grupi NSS

4.1.3.2. Preživljanja bolesnika kojim je urađena konzervirajuća operacija zbog tumora T1a(<4cm.) stadijuma sa pacijentima tumora stadijuma T1b i T2a (tumori >4cm)

U grupi pacijenata koji su tretirani konzervirajućom operacijom zbog tumora T1a(<4cm.) stadijuma, prosečno vreme preživljanja iznosilo je $84,70 \pm 2,959$ meseci, sa 95% intervalom pouzdanosti od 78,84 – 90,55 meseci.

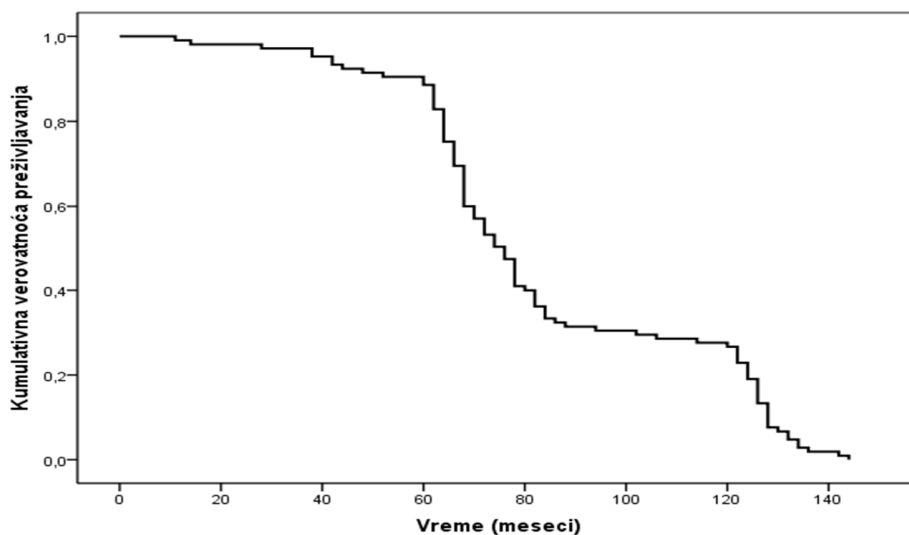
Percentili

Srednja vrednost	Standardna greška	95% IP	25% ± St. greška	50% ± St. greška	75% ± St. greška
84,70	2,959	78,84 – 90,55	122,0 ± 10,76	76,0 ± 2,41	66,0 ± 1,35

Tabela 26

Raspodela percentila pokazuje da je za 25% pacijenata očekivano vreme preživljanja $122,0 \pm 10,76$ meseci, za 50% pacijenata je $76,0 \pm 2,41$ mesec i za 75% pacijenata je $64,0 \pm 1,35$ meseci.

Očekivano vreme preživljanja za ostalih 25% pacijenata je manje od 64 meseca.



Grafikon 29-Kaplan-Meier kriva preživljanja za NSS grupu pacijenata sa tumorom stadijuma T1a

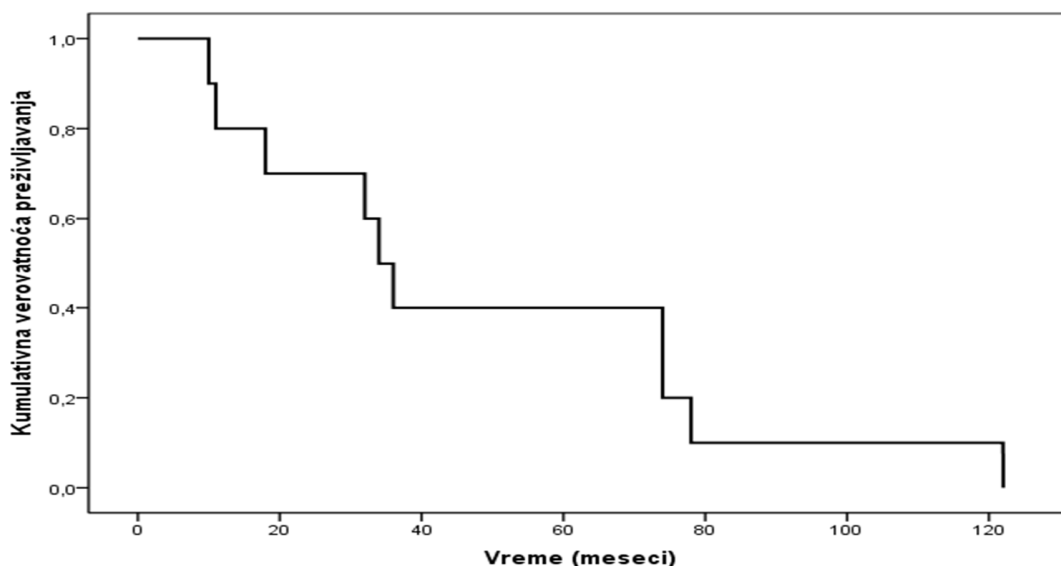
U grupi pacijenata kod kojih je učinjena poštedna operacija zbog tumora >4cm, (T1b i T2 stadijum) prosečno vreme preživljavanja bilo je $48,90 \pm 11,561$ mesec, sa 95% intervalom pouzdanosti od 26,24 – 71,56 meseci.

Percentili

Srednja vrednost	Standardna greška	95% IP	25% ± St. greška	50% ± St. greška	75% ± St. greška
48,90	11,561	26,24 – 71,56	$74,0 \pm 24,03$	$34,0 \pm 3,16$	$18,0 \pm 10,14$

Tabela 27

Raspodela percentila pokazuje da je za 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja $74,0 \pm 24,03$ meseca, za 50% pacijenata je $34,0 \pm 3,16$ meseci i za 75% pacijenata je $18,0 \pm 10,14$ meseci. Očekivano vreme preživljavanja za ostalih 25% pacijenata je manje od 18 meseca.



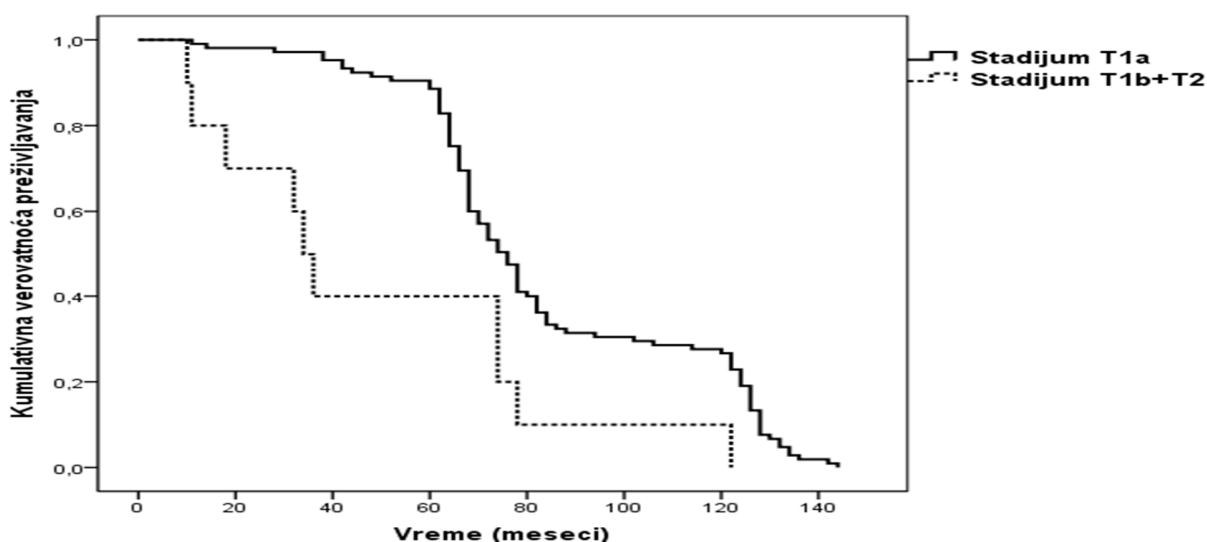
Grafikon 30- Kaplan-Meier kriva preživljavanja za NSS grupu pacijenata sa tumorom stadijuma T1b i T2

4.1.3.3. Poređenje preživljavanja bolesnika kojim je urađena konzervirajuća operacija zbog tumora T1a(<4cm.) stadijuma sa pacijentima tumora stadijuma T1b i T2a (tumori >4cm)

Od ukupno 115 pacijenta koji su operisani konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima, njih 105 imalo je tumor <4cm (T1a-stadijum), dok je njih 10 imalo tumor >4cm (T1b i T2a-stadijum)

Srednja vrednost dužine preživljavanja u grupi pacijenata sa stadijumom tumora T1a kojima je urađena konzervirajuća operacija bila je $84,70 \pm 2,989$ meseci.

Kod pacijenata kojima je poštedna operacija učinjena zbog tumora >4cm. (T1b i T2-stadijum) srednja vrednost dužine preživljavanja bila je mnogo niža i iznosila je $48,90 \pm 11,561$ mesec.



Grafikon 31- Kaplan-Meier krive preživljavanja za pacijente u NSS grupi sa stadijumom tumora T1a I stadijumima tumora T1b i T2

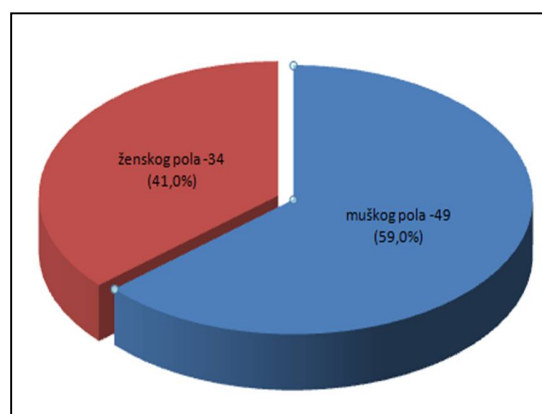
4.2. Značaj elektivnih konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

4.2.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom

Analiza polne distribucije naših pacijenata koji su operisani elektivnom konzervirajućom procedurom zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima prikazani su u *Tabeli 28* i *Grafikonu 32*.

Distribucija prema polu	Baza NNS
Broj pacijenata	83 (100%)
MUŠKI POL	49 (59,0%)
ŽENSKI POL	34 (41,0%)

Tabela 28



Grafikon 32

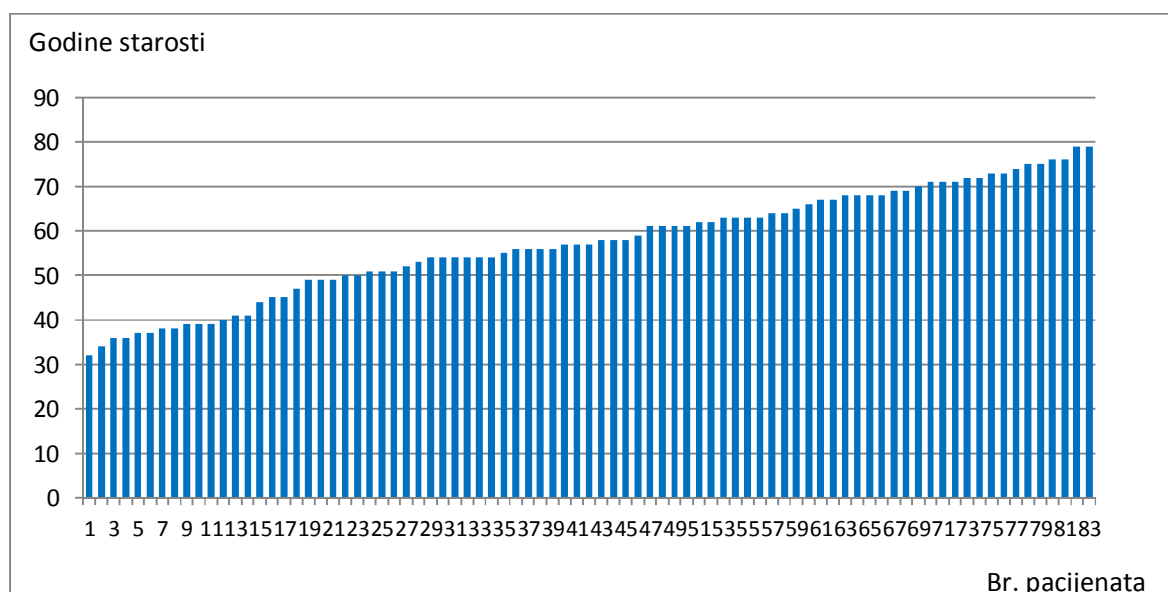
Iz prikazanih rezultata se vidi da je u navedoj grupi bilo 49 (59%) pacijenta muškog pola i 34(41%) bolesnika ženskog pola.

Prosečna starosna dob prikazana je u *Tabeli 29* i iznosila $57,228 \pm 12,2$ godina.

Godine starosti pacijenata	Baza NNS
Srednja vrednost godina starosti \pm SD	$57,228 \pm 12,2$

Tabela 29

Starosna dob za svakog pacijenta koji je tretiran elektivnom konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrega prikazana je na *Grafikonu 33*. Najmlađi bolesnik imao je 32 godine, dok je najstariji imao 79 godina. Najviše bolesnika bilo je u šestoj i sedmoj deceniji života.

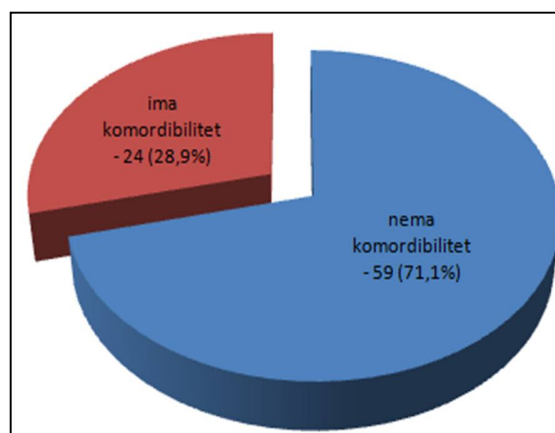


Grafikon 33

U našoj grupi pacijenata kojima je urađena elektivna poštedna operacija bubrega njih 59 (71,1%) nije imalo komorbiditet, dok je njih 24 (28,9%) bilo sa komorbiditetom.

Komorbiditet	Baza NNS
NEMA	59 (71,1%)
IMA	24 (28,9%)

Tabela 30

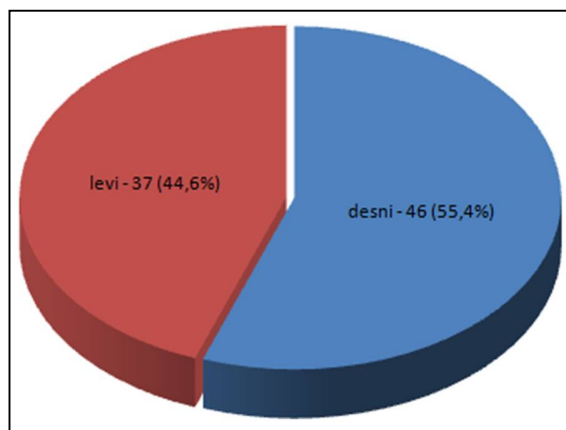


Grafikon 34

Analiza prezentovanja tumora obzirom na stranu gde se javio, prikazana je na *Grafikonu 35*. U analizi se vidi da je učestalost pojave tumora na desnom bubregu bila kod 46 (55,4%) pacijenata, dok levi bubreg bio zahvaćen kod 37 (44,6%) pacijenata.

Strana prezentacije tumora	Baza NNS
DESNI BUBREG	46 (55,4%)
LEVI BUBREG	37 (44,6%)

Tabela 31

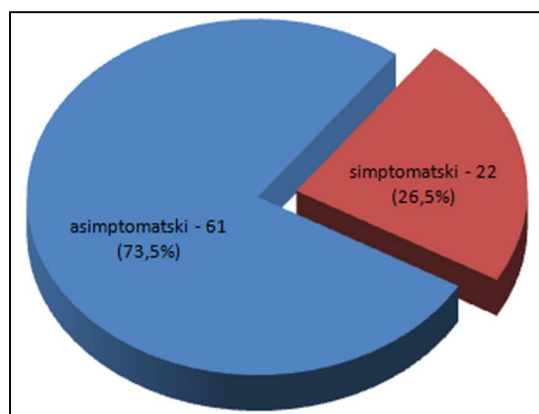


Grafikon 35

Obzirom kako se klinički prezentovala tumorska lezija, odnosno da li su postojali neki simptomi koji bi ukazivali na prisustvo tumora, na *Grafikonu 36* je prikazana procentualna distribucija pacijenata prema tome da li su postojali neki od simptoma ili je tumorska lezija akcidentalno dijagnostikovana.

Simptomatologija	Baza NNS
ASIMPTOMATSKI	61 (73,5%)
SIMPTOMATSKI	22 (26,5%)

Tabela 32



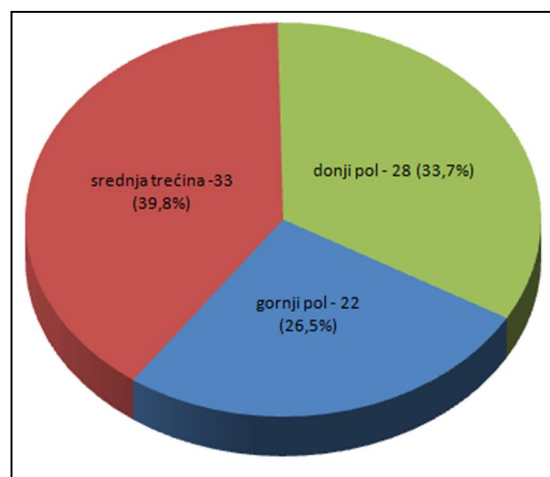
Grafikon 36

U našoj studiji kod 61(73,5%) pacijenata tumor je akcidentalno dijagnostikovao, odnosno bez simptoma koji bi ukazivali na postojanje tumorske lezije. Kod 22 (26,5%) pacijenata postojao je neki od karakterističnih simptoma.

Prema mestu lokalizacije tumorske lezije na bubregu analiza je pokazala da je kod 22 (26,5%) pacijenta tumorska promena bila je lokalizovana na gornjem polu, njih 33 (39,8 %) imalo je tumor u srednjoj trećini, dok je 28 (33,7 %) pacijenata imalo tumorsku promenu lokalizovanu u donjoj trećini bubrega. Procentualna zastupljenost prikazana je u *Tabeli 33 i Grafikonu 37*.

Lokalizacija tumorske lezije	Baza NNS
GORNJI POL	22 (26,5%)
SREDNJA TREĆINA	33 (39,8%)
DONJI POL	28 (33,7%)

Tabela 33

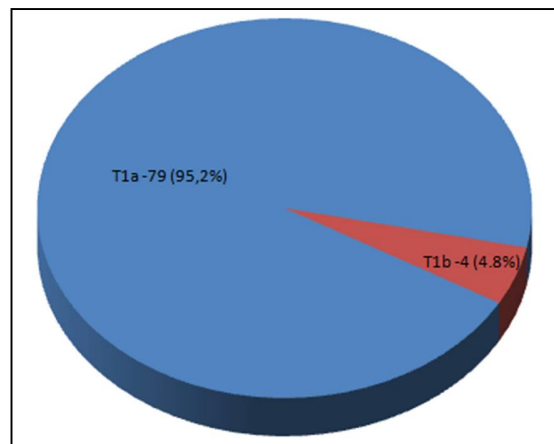


Grafikon 37

Analiza patoanatomskih karakteristika tumora učinjena je kroz aktuelnu TNM klasifikacije iz 2009 godine. Distribucija bolesnika u odnosu na stadijum tumorskog razvoja kod kojih je urađena elektivna poštedna operacija zbog tumora bubrega prikazana je u *Tabeli 34 i Grafikonu 38*.

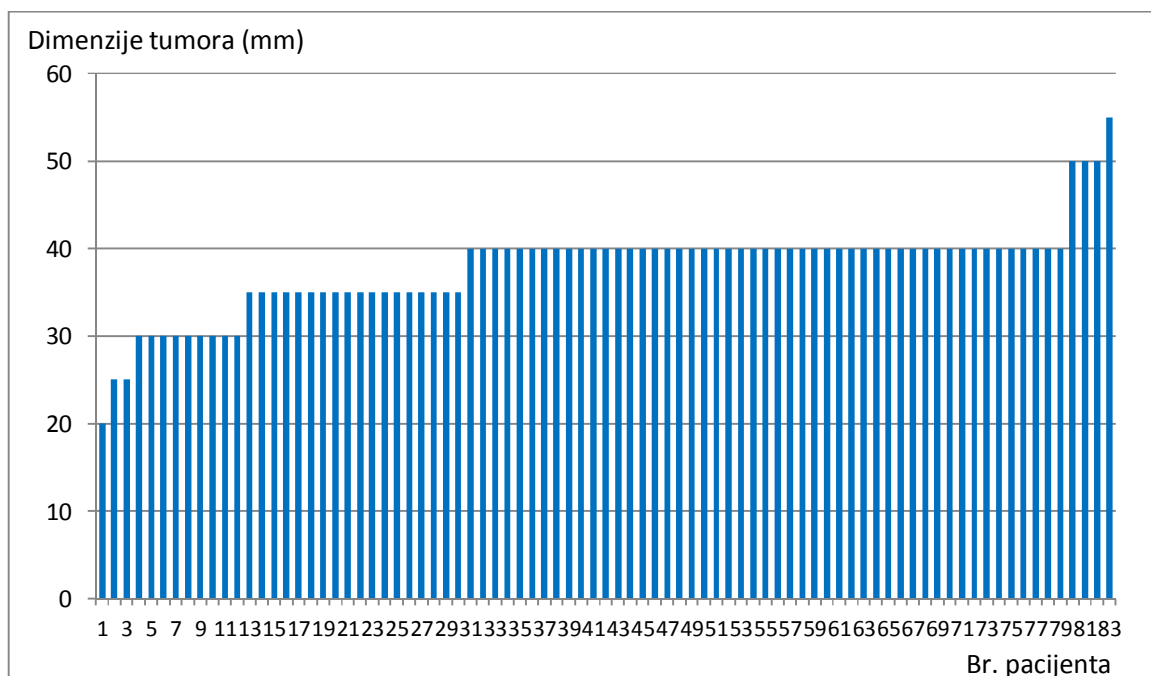
Stadijum anatomskog razvoja	Baza NNS
T1a	79 (95,2%)
T1b	4 (4.8%)
T2a	0 (0%)

Tabela 34



Grafikon 38

Zastupljenosti stadijuma anatomskog razvoja iskazanog kroz TNM-klasifikaciju pokazala je da je tumorski stadijum T1a(<4cm.) bio je ubedljivo najzastupljeniji sa 95,2 %. Tumorski stadijum T1b (4-7cm.) bio je zastupljen kod 4 (4,8 %) pacijenata. U našoj studiji u posmatranom periodu 1996-2010.godina nismo imali pacijente koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima koji je bio >7cm.



Grafikon 39

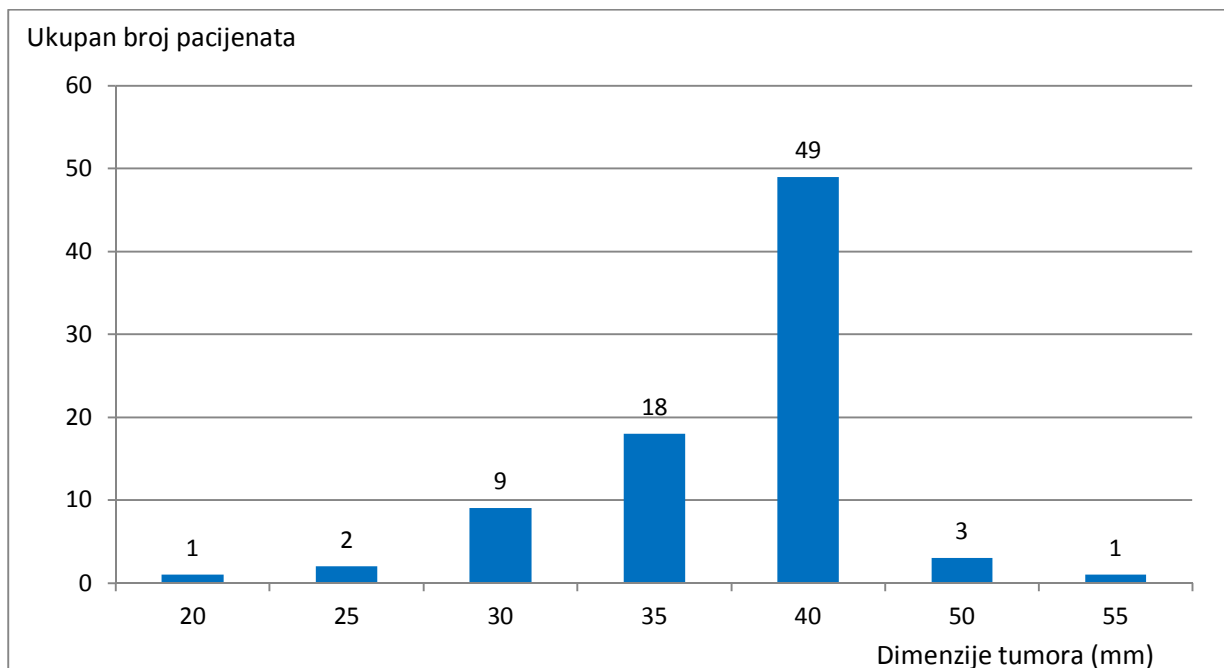
Nominalno izražena vrednost dimenzija tumorske lezije kod pacijenata tretiranih elektivnom konzervirajućom procedurom prikazana je na *Grafikonu 39*, a veličina tumorske lezije određivana je ehosonografski ili MSCT-om.

Prosečna dimenzija tumorske lezije	Baza NNS
Prosečne dimenzije tumora ± SD	37,71 ±5,31

Tabela 35

U *Tabeli 35* je navedeno da je prosečna dimenzija tumorske lezije, posmatrano za pacijenate iz naše studije koji su tretirani elektivnom poštudnom operacijom, iznosila 37,71 ±5,31.

Na *Grafikonu 40* se jasno uočava da su u posmatranoj grupi pacijenata najzastupljenije bili tumori dimenzija 40mm., dok je su samo 4 pacijenata imali tumor >4cm.

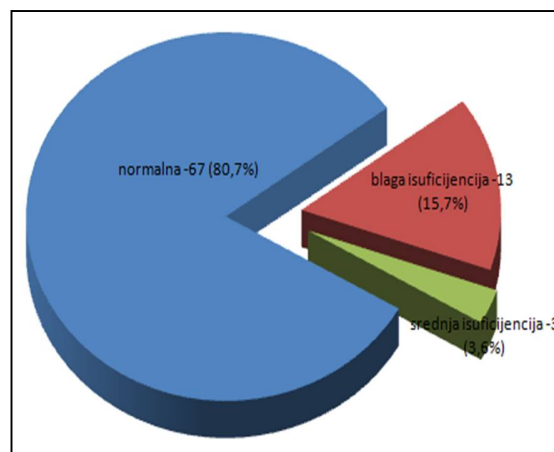


Grafikon 40

U našoj seriji pacijenata koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom njih 67 (80,7%) imalo je preoperativno normalnu bubrežnu funkciju. Blagi oblik insuficijencije imalo je 25 (15,7%) pacijenata, dok 3(3,6%) bolesnika bilo sa srednje teškom bubrežnom insuficijencijom. U ovoj grupi bolesnika nije bilo onih sa težim oblikom bubrežne insuficijencije /serumski kreatinin > 200nmol/L/.

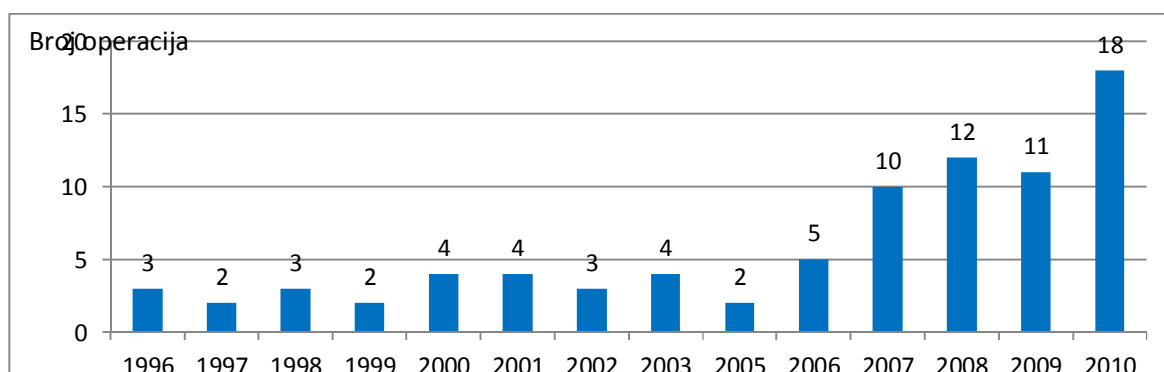
Preoperativno stanje bubrežne funkcije	Baza NNS
Normalna /sKr<120/	67 (80,7%)
Blaga insuficijencija /sKr120-160/	25 (15,7%)
Srednja insuficijencija /sKr160-200/	3 (3,6%)
Teža insuficijencija /sKr>200/	0 (0%)

Tabela 36



Grafikon 41

Broj bolesnika koji su tretirani poštednom operacijom zbog tumora bubrežnog parenhima iz godine u godinu sve više raste, što je i danas trend na Klinici za urologiju, KCS. Iz analize našeg istraživanja za bolesnike koji su lečeni elektivnom konzervirajućom operacijom u periodu 1996-2010.godina uočava se da je samo u poslednje tri godine koje smo ovde analizirali, bilo gotovo polovana bolesnika. Distribucija prema godini operacije je prikazana na *Grafikonu 42*.



Grafikon 42

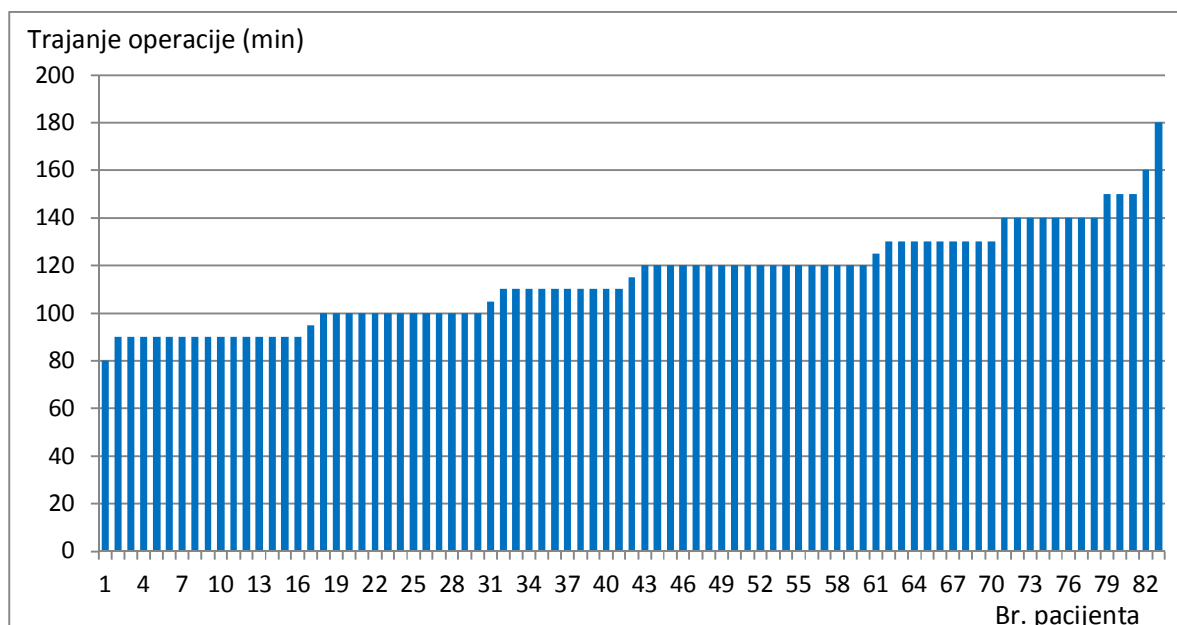
4.2.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom

Prosečna dužina trajanja operacije posmatrano za sve pacijente kojima je urađena elektivna konzervirajuća procedura zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima iznosila je $114,57 \pm 49,68$ minuta *Tabela 37*.

Veličina koju posmatramo	Baza NNS
Prosečno trajanje operacije \pm SD	$114,57 \pm 49,68$

Tabela 37

Na *Grafikonu 43* prikazana je distribucija dužine trajanja operacije svih bolesnika koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom koja je iskazana u minutima.



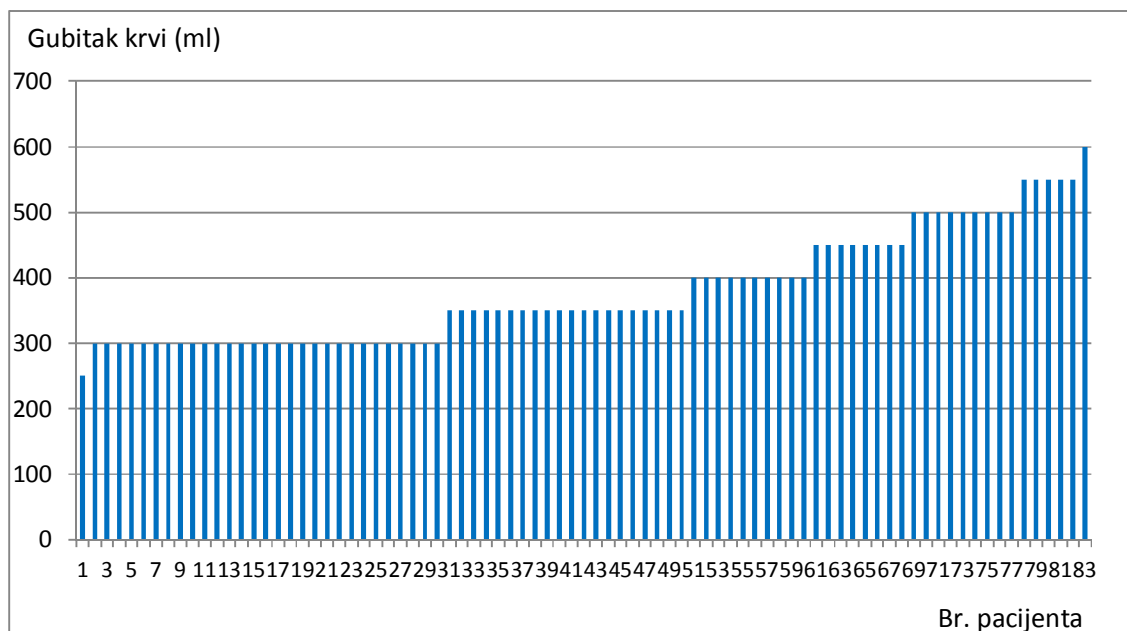
Grafikon 43

Prosečan gubitak krvi u toku sprovođenja elektivne konzervirajuće operacije iznosio je $378,31 \pm 84,53$ ml, a na *Grafikonu 44* su prikazane vrednosti pojedinačno za svakog pacijenta.

Prosečan gubitak krvi	Baza NNS-elektive
Prosečan gubitak krvi (ml) \pm SD	378,31 \pm 84,53

Tabela 38

Pojedinačno gledano najmanji intraoperativni gubitak krvi iznosio je 250 ml, dok je pojedinačno najveći gubitak iznosio 600 ml.



Grafikon 44

U ovoj grupi bolesnika u našoj studiji kod 67 pacijenta perioperativno i postoperativno učinjena je nadoknada krvi sa transfuzijama, dok kod 16 pacijenta nije bilo potrebe za nadoknadom krvi, što je pokazano u *Tabeli 39*.

Primena transfuzije	Baza NNS elektivne
DA	67 (80,7%)
NE	16 (19,3%)

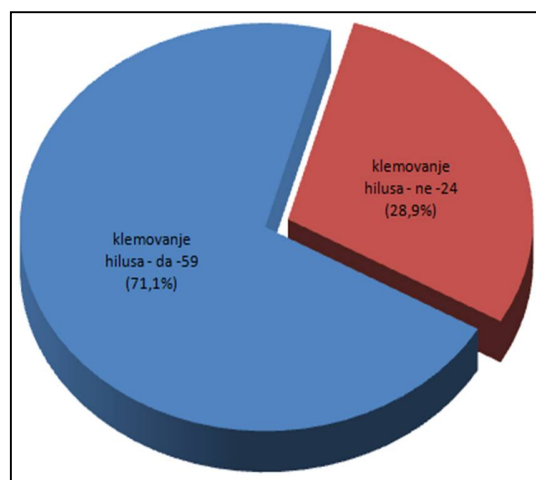
Tabela 39

U cilju smanjenje intraoperativnog gubitka krvi, kod 59 (71,1%) pacijenata u toku hirurškog rada sprovedeno je klemovanje renalnih sudova sa mekim vaskularnim klemama.

Zbog povoljnih anatomskih uslova i malih dimenzija tumora kod 24 (28,9%) bolesnika nije bilo potrebe za klemovanjem bubrežnih sudova. Procentualna zastupljenost pacijenata kojima je učinjeno intraoperativno klemovanje bubrežnog hilusa prikazano je u *Tabeli 40 i Grafikonu 45*.

Klemovanje bubrežnog hilusa	Baza NNS
DA	59 (71,1%)
NE	24 (28,9%)

Tabela 40



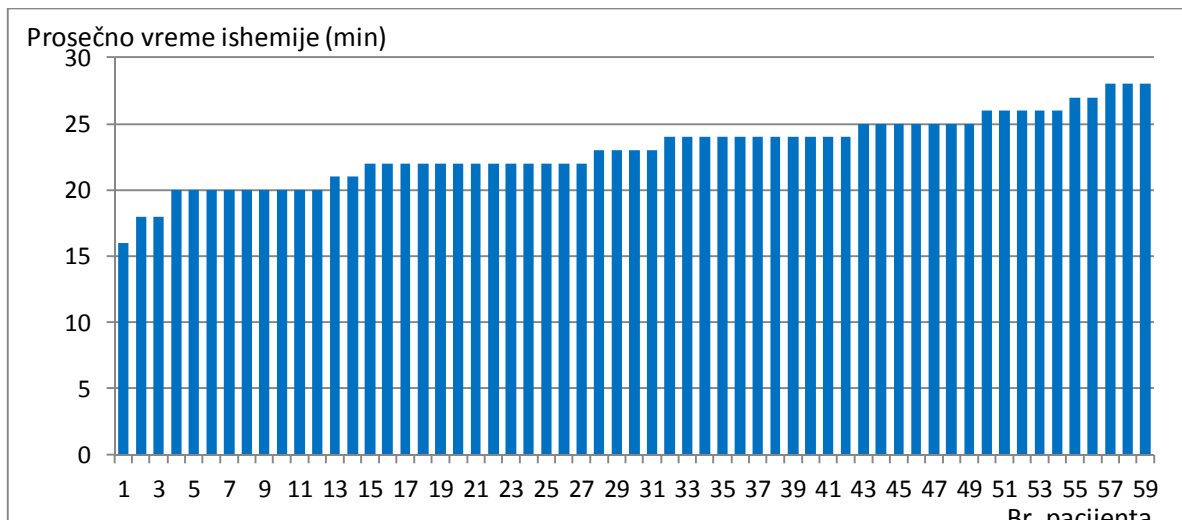
Grafikon 45

Prosečno vreme ishemije bubrega zbog klemovanja bubrežnog hilusa u grupi bolesnika kod kojih je urađena elektivna poštediteljna operacija iznosilo je $16,37 \pm 10,7$ minut.

Vreme ishemije bubrega	Baza NNS elektivne
Prosečno vreme ishemije (min.) \pm SD	$16,37 \pm 10,7$

Tabela 41

Na *Grafikonu 46* je prikazan vremenski interval za sve pacijente kod kojih je za vreme hirurške intervencije učinjeno klemovanje renalnih sudova. Najkraći interval ishemije iznosio je 16 minuta, dok je kod jednog pacijenta vreme hladne ishemije iznosilo 28 minuta, što je ujedno i najduže trajanje kod klemovanja renalnih sudova.

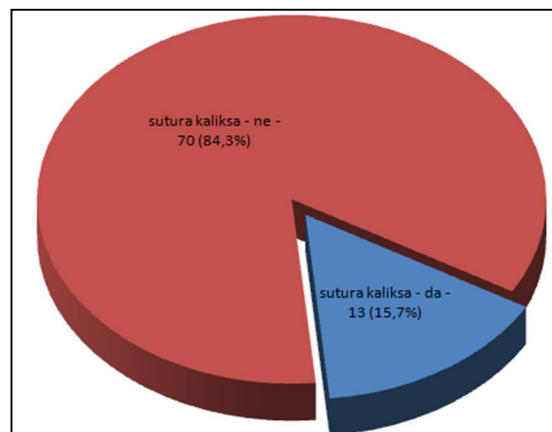


Grafikon 46

Kod resekcije tumorske promene pri izvođenju konzervirajuće operacije kod 13 bolesnika kojima je rađena elektivna poštedna procedura, došlo je do intraoperativne lezije kanalnog sistema pa je učinjena sutura kolektornog sistema bubrega. *Tabela 42 i Grafikon 47.*

Sutura kaliksa	Baza NNS elektivne
DA	13 (15,7%)
NE	70 (84,3%)

Tabela 42



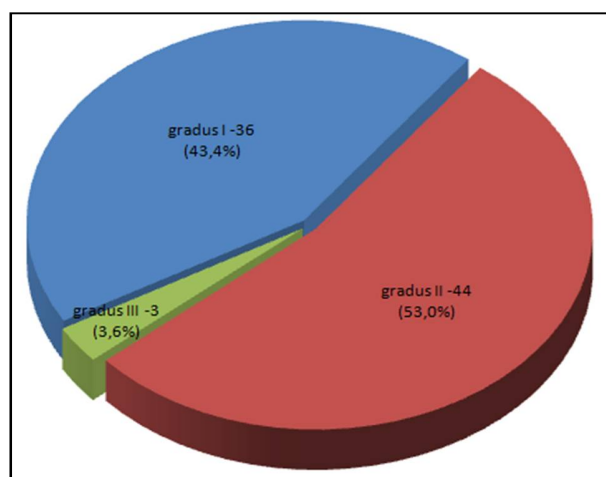
Grafikon 47

Bolesnici kojima je urađena elektivna konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima, patohistološka analiza tumora vršena je od strane patologa na osnovu postoperativno dobijenog materijala. Posmatrali smo procentualnu zastupljenost prema stepenu maligniteta tumora primenom Fuhrman gradusnog sistema (FGS).

Analizom rezultata vidi se da je najveći broj bolesnika imao tumor Gr II 44 (53%) bolesnika. Tumor Gr I potvrđen je kod 36(43,4%) bolesnika, dok je 3 (3,6%) bolesnika imalo tumor Gr III nakon patohistološke analize (*Tabela 43 i Grafikon 48*)

Gradus tumora	Baza NNS
Gradus I	36 (43,4%)
Gradus II	44 (53,0%)
Gradus III	3 (3,6%)

Tabela 43

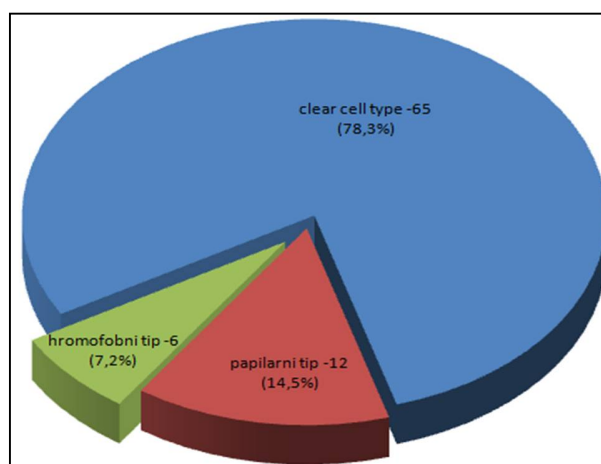


Grafikon 48

Patološkom analizom tumora najzastupljeniji histološki tip bio je clear cell koji je verifikovan kod 65(78,3%) bolesnika, papilarni tip karcinoma nađen je kod 12(14,5%) bolesnika, hromofobni tip imalo je 6(7,2%) bolesnika. Procentualna zastupljenost u odnosu na histološki tip tumora data je u *Tabeli 44 i Grafikonu 49*.

Histološki tip RCC	Baza NNS
Clear cell type	65 (78,3%)
Papilarni tip	12 (14,5%)
Hromofobni tip	6 (7,2%)

Tabela 44



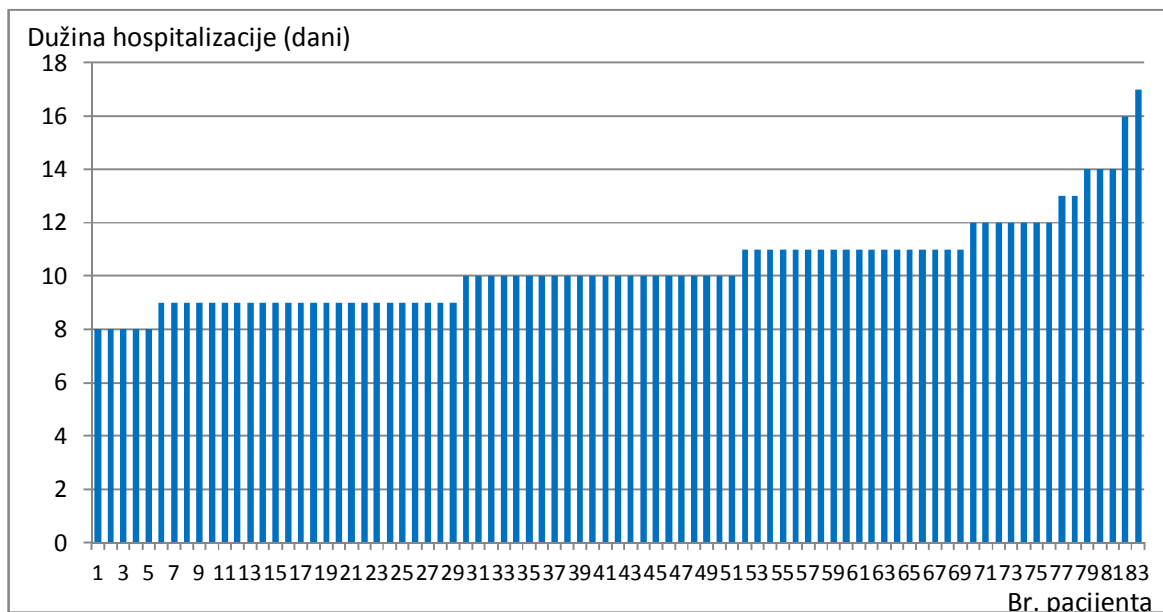
Grafikon 49

Prosečna dužine hospitalizacije nakon sprovedene konzervirajuće operacije bubrega iznosila je $10,349 \pm 1,67$ dana. *Tabela 45*

Dužina hospitalizacije	Baza NNS
Dužina hospitalizacije (dani) \pm SD	$10,349 \pm 1,67$

Tabela 45

Grafikon 50 pokazuje pojedinačno vreme dužine hospitalizacije za svakog bolesnika posle učinjene elektivne poštredne operacije zbog lokalizovanog karcinoma bubrega. Najkraće vreme hospitalizacije iznosilo je 8 dana, dok je nakon učinjene poštredne operacije, najduži period postoperativnog boravka na klinici iznosio 20 dana.



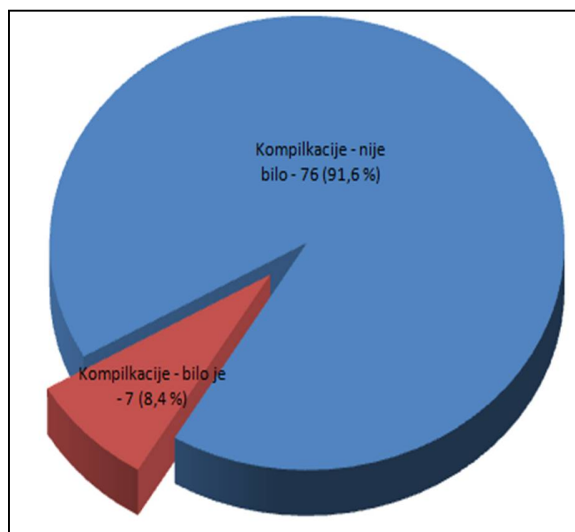
Grafikon 50

U našoj seriji nakon sprovedene poštredne operacije zbog tumora bubrega kod 7 (8,4%) bolesnika je u postoperativnom toku došlo do razvoja komplikacija, dok 76 (91,6%) bolesnika nisu imali nikakve komplikacije posle učinjene konzervirajuće operacije. (*Tabela 46 i Grafikon 51*)

Postojanje komplikacija	Baza NNS
NE	76 (91,6 %)
DA	7 (8,4 %)

Način rešavanja komplikacija	Baza NNS elektivne
Nije bilo	76 (91,69%)
Nefraktomija	3 (3,61%)
Sutura bubrega	1 (1,20%)
Drenaža urina	2 (2,40%)
Konzervativni tretman ABI	1 (1,20%)

Tabela 46



Grafikon 51

Od ukupno 7 bolesnika koji su imali postoperativne komplikacije posle urađene elektivne konzervirajuće operacije zbog lokalizovanog karcinoma bubrega, kod 4 bolesnika postoperativno došlo je do hemoragije.

Kod 3 bolesnika morala da je uradi nefrektomija zbog postoperativnog krvarenja, dok je jednom bolesniku učinjena sutura krvarećeg mesta na bubregu zbog postoperativne hemoragije.

U našoj seriji 2 bolesnika imala su postoperativno curenje urina iz bubrega. Jednom bolesniku perirenalni urinom je dreniran perkutanom plasiranjem drena u perirenalni prostor oko bubrega.

Drugi bolesnik koji je imao postoperativno curenje urina pored toga što mu je perkutano plasiran dren u okolinu bubrega, endoskopski mu je plasirana i JJ sonda u kanalni sistem bubrega.

Kod jednog bolesnika je u postoperativnom toku došlo do razvoja akutne bubrežne insuficijencije (ABI), koja je uz konzervativno sprovedene mere uspešno rešena.

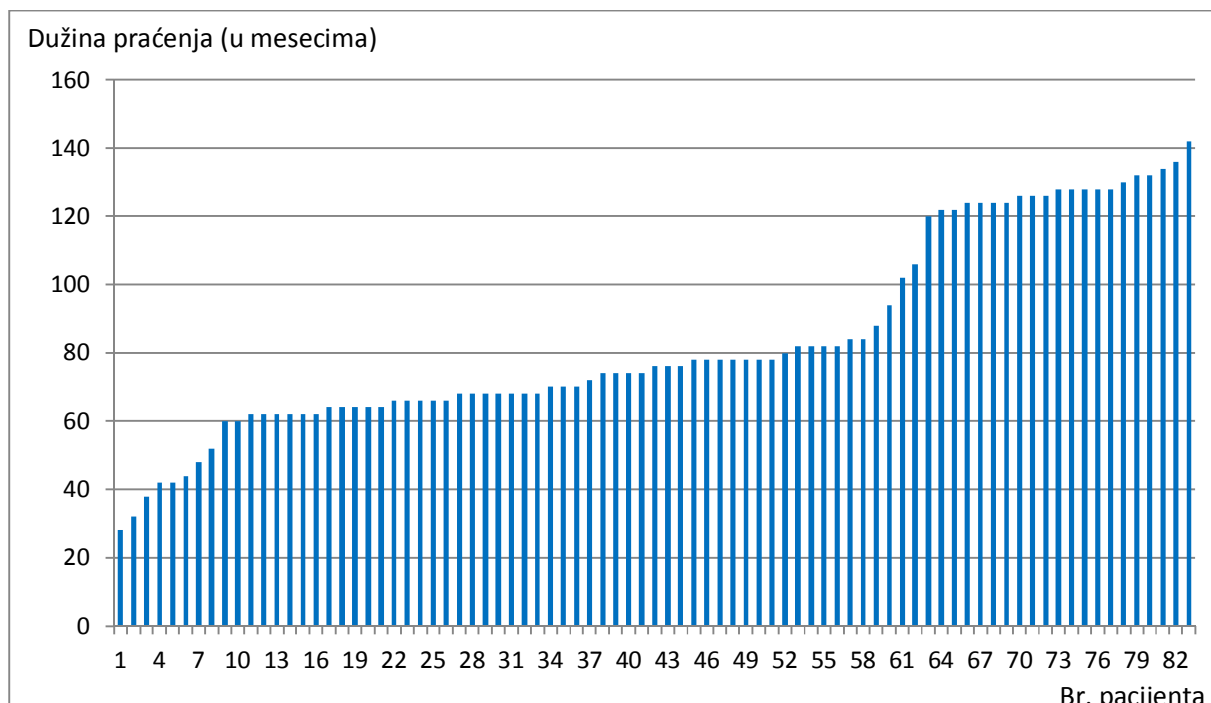
4.2.3. Praćenje i preživljavanje bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom

Prosečno vreme praćenja pacijenata kojima je urađena elektivna poštudna operacija zbog tumora bubrežnog parenhima iznosilo je $83,68 \pm 28,84$ meseci.

Dužina praćenja pacijenata NSS	Baza NNS
Dužina praćenja (meseci) \pm SD	$83,68 \pm 28,84$

Tabela 47

Pojedinačna dužina praćenja za svakog bolesnika kome je urađena elektivna poštudna operacija prikazana je na *Grafikonu 52* gde se vidi da je najduže vreme onkološkog praćenja iznosilo 144 meseca, dok je najkraće bilo 26 meseci zbog letalnog ishoda pacijenta.

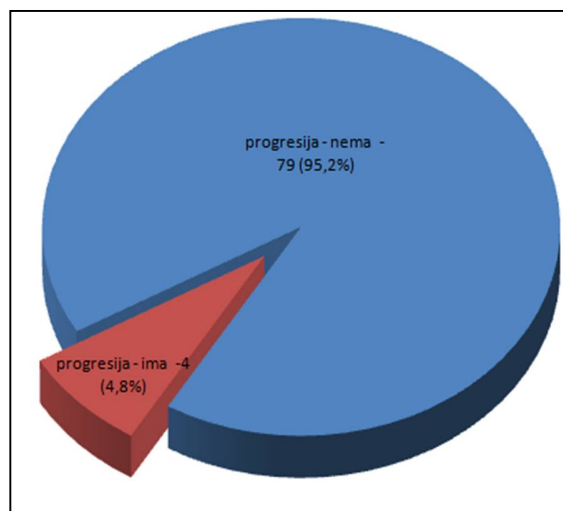


Grafikon 52

Za vreme onkološkog praćenja od ukupnog broja pacijenata kojima je učinjena elektivna konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima kod 4(4,8%) bolesnika registrovana je progresija bolesti. Na *Tabeli 48 i Grafikonu 53* prikazana je procentualna zastupljenost bolesnika kod kojih je klinički verifikovana progresija bolesti nakon učinjene poštedne operacije.

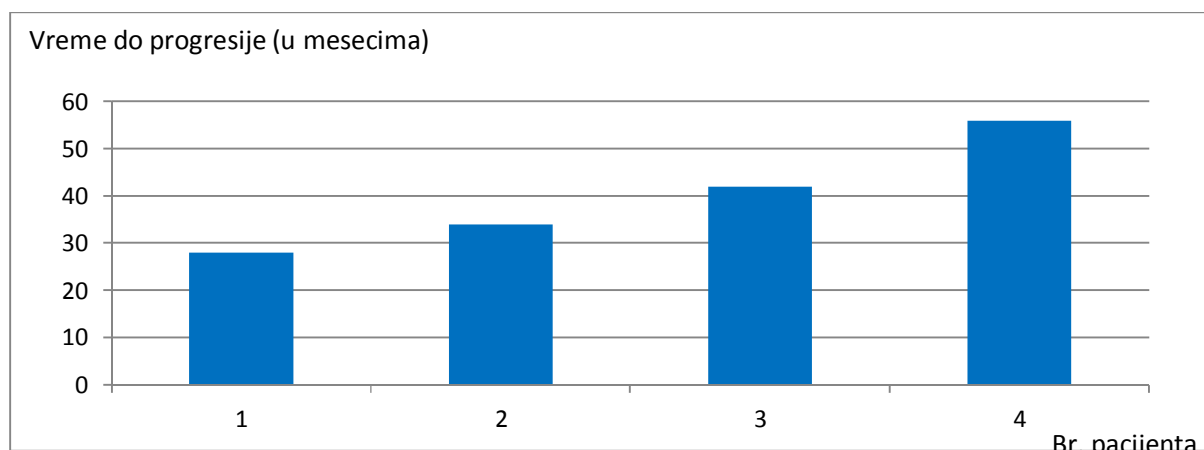
Postojanje progresije bolesti	Baza NNS
NEMA	79 (95,2%)
IMA	4 (4,8%)

Tabela 48



Grafikon 53

Kod 4 pacijenata koja su tretirana elektivnom konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrega klinički je detektovana progresija bolesti. Prosečno vreme do njenog nastanka iznosilo je 24 meseca. Na *Grafikonu 54* je prikazano vreme u mesecima do nastanka progresije za svakog bolesnika kod koga je ona bila klinički verifikovana.



Grafikon 54

4.2.3.1. Analiza preživljavanja bolesnika kojim je konzervirajuća operacija urađena iz elektivnih razloga

U grupi pacijenata koji su hirurški tretirani konzervirajućom operacijom iz elektivnih indikacija, srednja vrednost preživljavanja je $83,69 \pm 3,167$ meseci sa 95% intervalom pouzdanosti od 77,48 – 89,89.

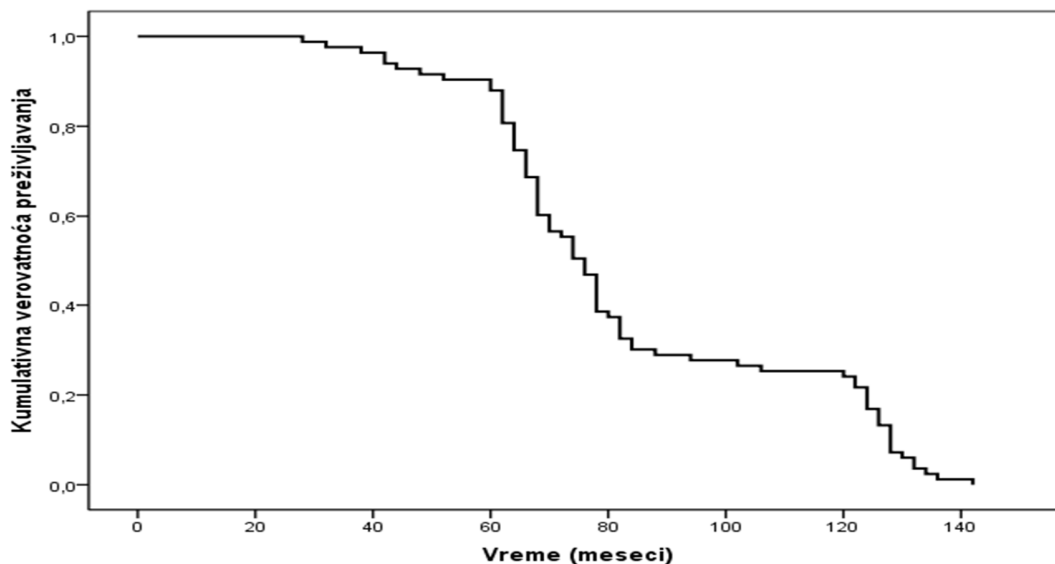
Percentili

Srednja vrednost	Standardna greška	95% IP	25% ± St. greška	50% ± St. greška	75% ± St. greška
83,69	3,167	77,48 – 89,89	$120,0 \pm 14,17$	$76,0 \pm 1,95$	$64,0 \pm 1,58$

Tabela 49

Raspodela percentila pokazuje da može da se očekuje da 25% pacijenata preživi $120 \pm 14,17$ meseci, 50% pacijenata da preživi $76,0 \pm 1,95$ meseci, a 75% pacijenata da preživi $64,0 \pm 1,58$ meseci.

Za preostalih 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja je manje od 64 meseca.



Grafikon 55- Kaplan-Meier kriva preživljavanja u grupi NSS pacijenata sa elektivnom indikacijom za operaciju

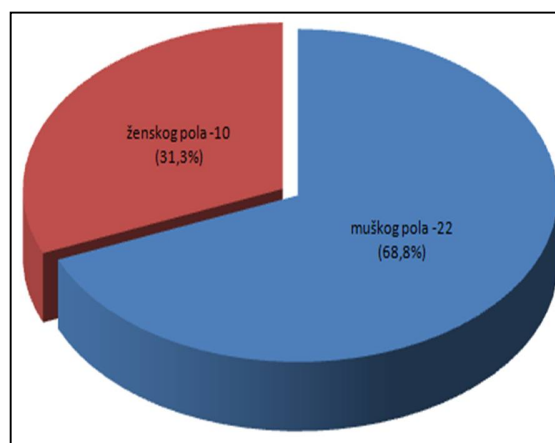
4.3. Značaj imperativnih konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

4.3.1 Epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom bubrega iz imperativnih indikacija

Analiza polne distribucije naših pacijenata koji su operisani konzervirajućom procedurom iz imperativnih indikacija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima prikazani su u *Tabeli 50* i na *Grafikonu 56*.

Distribucija prema polu	Baza NNS
Broj pacijenata	32 (100%)
MUŠKI POL	22 (68,8%)
ŽENSKI POL	10 (31,3%)

Tabela 50



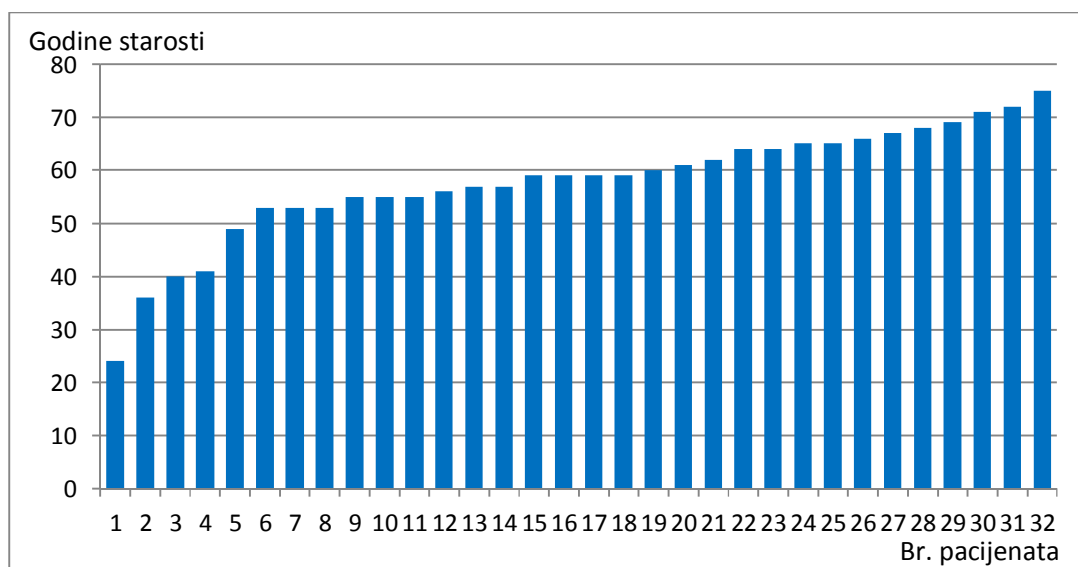
Grafikon 56

Iz prikazanih rezultata se vidi da je u navedoj grupi bilo 22 (68,8%) pacijenta muškog pola i 10 (31,3%) bolesnika ženskog pola. Prosečna starosna dob prikazana je u *Tabeli 51* i iznosila $57,78 \pm 10,87$ godina.

Godine starosti pacijenata	Baza NNS-imperativne
Srednja vrednost godina starosti \pm SD	$57,78 \pm 10,87$

Tabela 51

Starosna dob za svakog pacijenta koji je tretiran konzervirajućom operacijom iz imperativnih indikacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrega prikazana je na *Grafikonu 57*. Najmlađi bolesnik imao je 25 godina, dok je najstariji imao 76 godina. Najviše bolesnika bilo je u šestoj deceniji života.

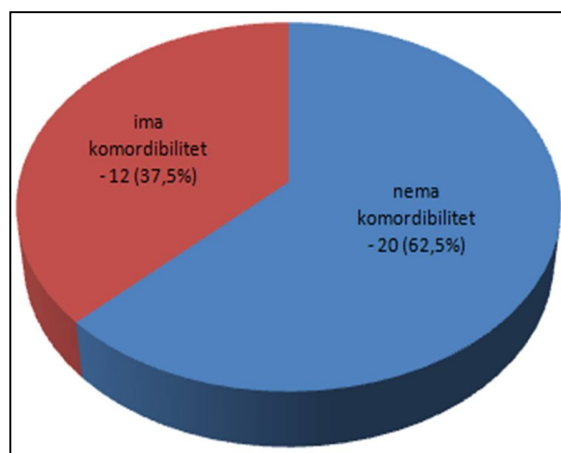


Grafikon 57

U našoj grupi pacijenata kojima je urađena poštudna operacija bubrega iz imperativnih razloga njih 20 (62,5%) nije imalo komorbiditet, dok je njih 12 (37,5%) bilo sa komorbiditetom.

Komorbiditet	Baza NNS -imperativne
NEMA	20 (62,5%)
IMA	12 (37,5%)

Tabela 52

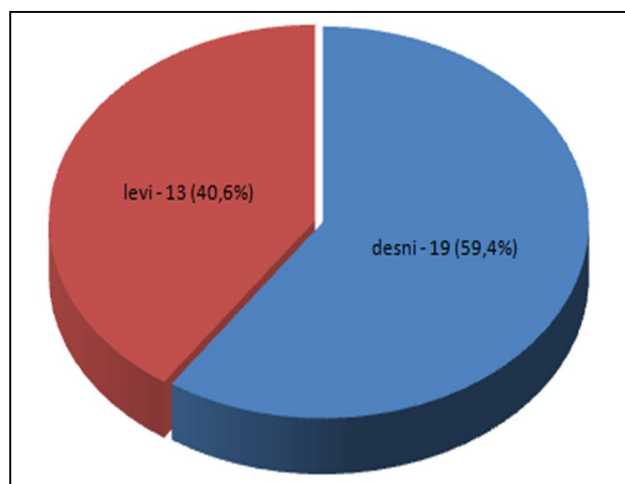


Grafikon 58

Analiza prezentovanja tumora obzirom na stranu gde se javio, prikazana je na *Grafikonu 59*. U analizi se vidi da je učestalost pojave tumora na desnom bubregu bila kod 19 (59,4%) pacijenata, dok levi bubreg bio zahvaćen kod 13 (40,6%) pacijenata.

Strana prezentacije tumora	Baza NNS-imperativne
DESNI BUBREG	19 (59,4%)
LEVI BUBREG	13 (40,6%)

Tabela 53

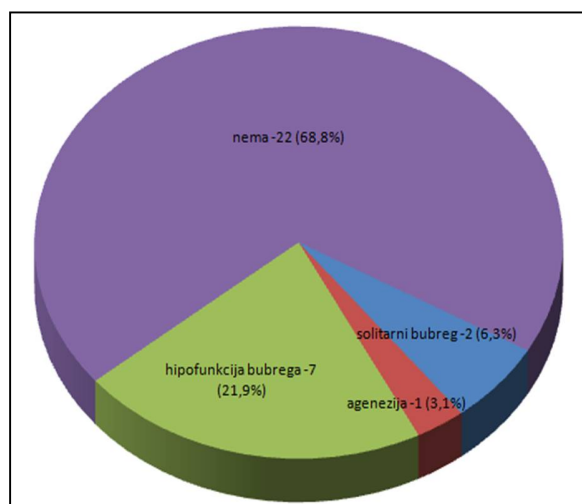


Grafikon 59

Razlozi nemaligne etiologije zbog kojih je kontralateralni bubreg bio van funkcije, pa je postojala apsolutni (imperativna) indikacija da se sprovede poštedna operacija tumorski izmenjenog bubrega prikazani su u *Tabeli 54* i *Grafikonu 60*.

Razlog za imperativnu (BENIGNI RAZLOZI)	Baza NNS-imperativna
SOLITARNI BUBREG	2 (6,3%)
HIPOFUNKCIJA BUBREGA	7 (21,9%)
AGENEZIJA	1 (3,1%)
RCC	22 (68,8%)

Tabela 54



Grafikon 60

Od ukupno 32 bolesnika kod kojih poštedna operacija sprovedena iz imperativnih razloga kod 10 bolesnika razlog za to bio „benigne etiologije“.

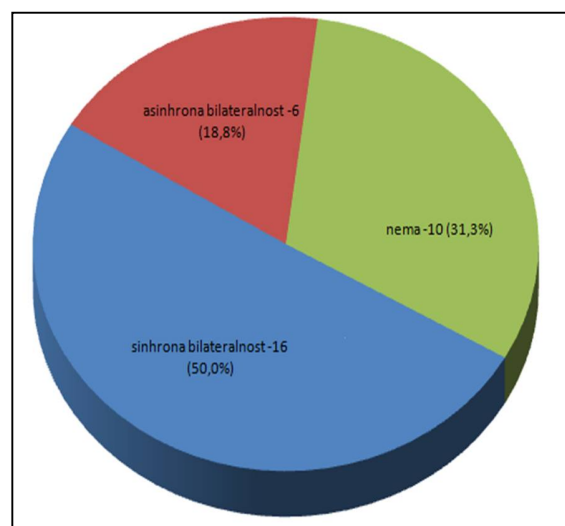
Kod 2 (6,3%) bolesnika radilo se o tumoru na jedinom bubregu, pri čemu je drugi bubreg ranije operativno odstranjen zbog nemalignih razloga(1-hipofunkcija, 1-povreda). Jedan bolesnik imao je tumor na solitarnom bubregu, zbog agenezije suprotnog bubrega.

Ostalih 7 (21,9%) bolesnika imali su funkcionalnu slabost kontralateralnog bubrega, tako da bi sa radikalnom nefrektomijom oni postoperativno morali da se hemodijaliziraju.

Kod preostalih 22 (68,8%) bolesnika razlog za imperativnu indikaciju za konzervirajuću operaciju tumorski izmenjenog bubrega bila je sinhrono ili asinhrono prisustvo RCC. (Tabela 55 i Grafikon 61)

Razlog za imperativnu (RCC)	Baza NNS
SINHRONA BILATERALNOST	16 (50,0%)
ASINHRONA BILATERALNOST	6 (18,8%)
BENIGNI RAZLOG	10 (31,3%)

Tabela 55

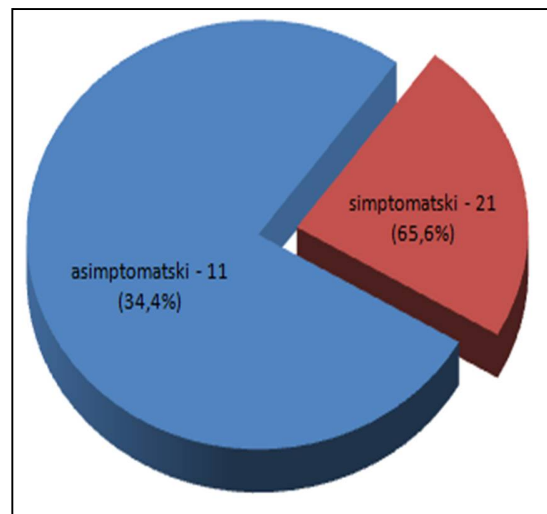


Grafikon 61

Obzirom kako se klinički prezentovala tumorska lezija, odnosno da li su postojali neki simptomi koji bi ukazivali na prisustvo tumora, na *Grafikonu 62* je prikazana procentualna distribucija pacijenata prema tome da li su postojali neki od simptoma ili je tumorska lezija akcidentalno dijagnostikovana.

Simptomatologija	Baza NNS
ASIMPTOMATSKI	11 (34,4%)
SIMPTOMATSKI	21 (65,6%)

Tabela 56



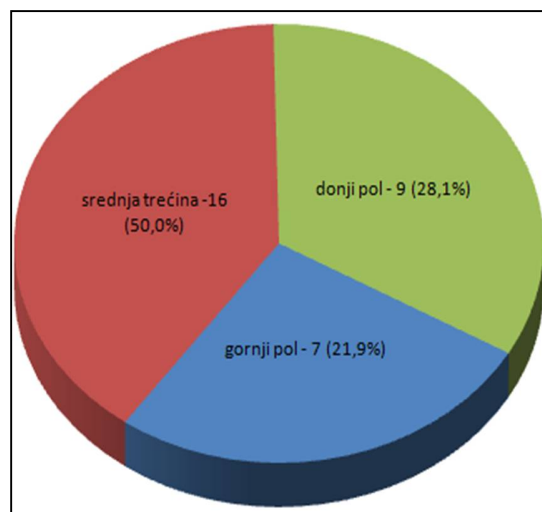
Grafikon 62

Prema mestu lokalizacije tumorske lezije na bubregu analiza je pokazala da je kod 7 (21,9%) pacijenta tumorska promena bila je lokalizovana na gornjem polu, njih 16 (50,0 %) imalo je tumor u srednjoj trećini, dok je 9 (28,1%) pacijenata imalo tumorsku promenu lokalizovanu u donjoj trećini bubrega.

Procentualna zastupljenost obzirom na lokalizaciju tumorske promene na bubregu prikazana je u *Tabeli 57 i Grafikonu 63*.

Lokalizacija tumorske lezije	Baza NNS
GORNJI POL	7 (21,9%)
SREDNJA TREĆINA	16 (50,0%)
DONJI POL	9 (28,1%)

Tabela 57

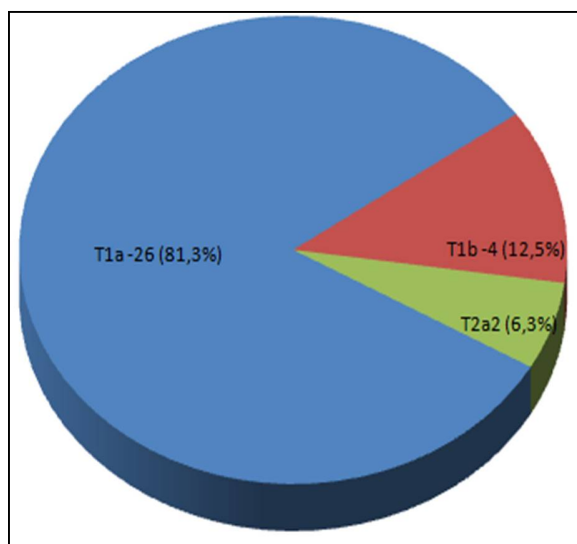


Grafikon 63

Analiza patoanatomskih karakteristika tumora učinjena je kroz aktuelnu TNM klasifikaciju iz 2009 godine. Distribucija bolesnika u odnosu na stadijum tumorskog razvoja kod kojih je urađena pošteditna operacija iz imperativnih indikacija zbog tumora bubrega prikazana je u *Tabeli 58* i *Grafikonu 64*

Stadijum anatomskog razvoja	Baza NNS imperativne
T1a	26 (81,3%)
T1b	4 (12,5%)
T2	2 (6,3%)

Tabela 58



Grafikon 64

Na *Grafikonu 64* se vidi da je tumorski stadijum T1a (<4cm.) bio najzastupljeniji sa 81,3%.

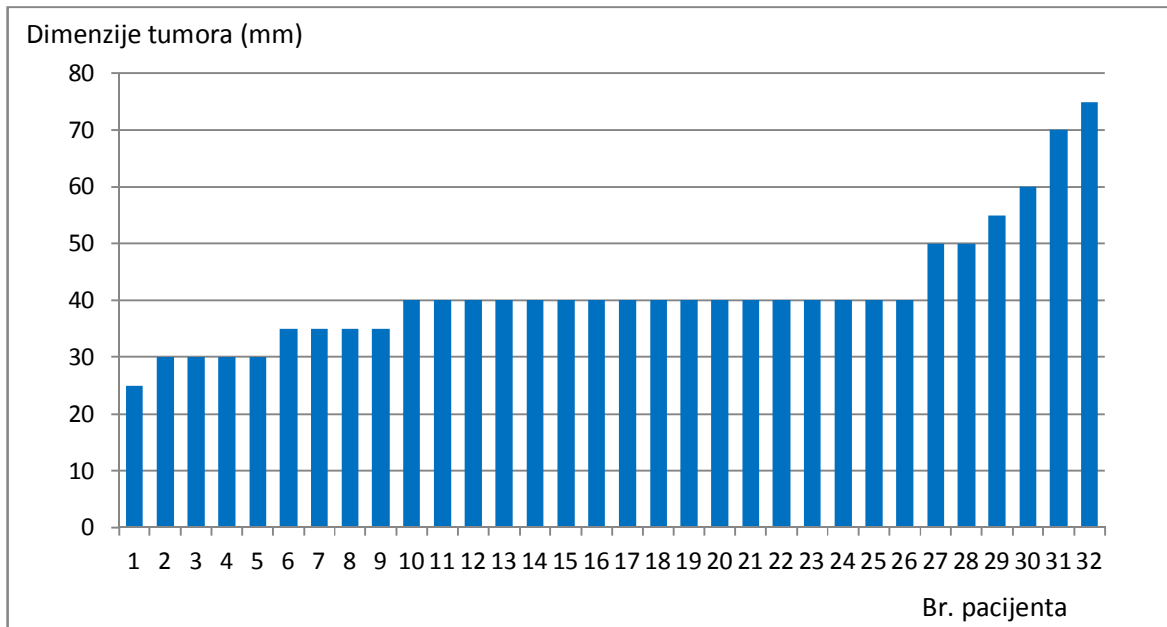
Tumorski stadijum T1b (4-7cm.) bio je zastupljen kod 4 (12,5%) pacijenata, dok su 2 (6,3%) bolesnika imali tumorsku leziju >7cm zbog koje je sprovedena konzervirajuća operacija iz imperativnih indikacija.

U *Tabeli 59* je navedeno da je prosečna dimenzija tumorske lezije, posmatrano za sve pacijenate iz naše studije koji su tretirani pošteditnom operacijom iz imperativnih razloga, iznosila $41,4 \pm 10,79$ mm.

Prosečna dimenzija tumorske lezije	Baza NNS
Prosečne dimenzije tumora \pm SD	41,4 \pm 10,79

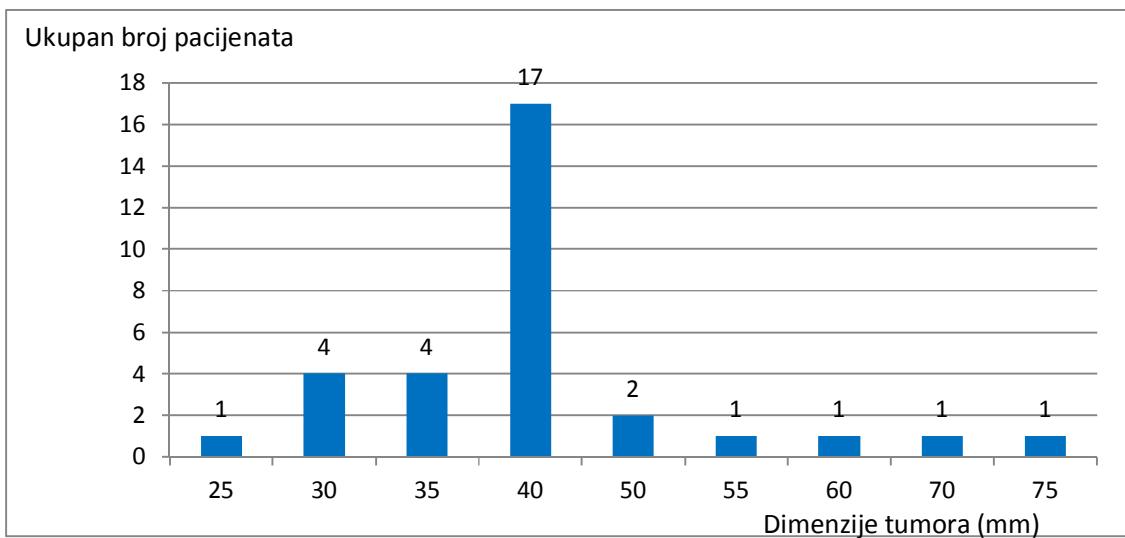
Tabela 59

Nominalno izražena vrednost dimenzija tumorske lezije kod pacijenata tretiranih konzervirajućom procedurom zbog imperativnog razloga prikazana je na *Grafikonu 65*.



Grafikon 65

Sa *Grafikona 66* se uočava da su u posmatranoj grupi pacijenata više od polovine bili tumori dimenzija 40mm. , dok je samo 6 pacijenata bilo sa tumorom >4cm.

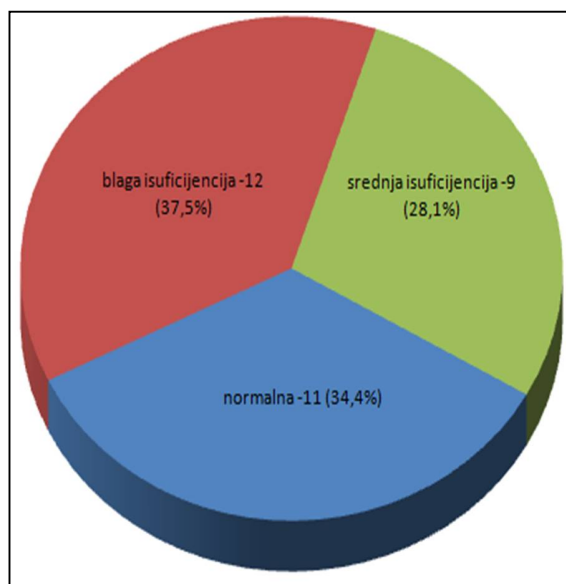


Grafikon 66

Analiza preoperativnog stanja bubrežne funkcije kod pacijenata kojima je urađena konzervirajuća operacija iz imperativnih indikacija prikazana je u *Tabeli 60 i Grafikonu 67*

Preoperativno stanje bubrežne funkcije	Baza NNS
Normalna /sKr<120/	11 (34,4%)
Blaga insuficijencija /sKr120-160/	12 (37,5%)
Srednja insuficijencija /sKr160-200/	9 (28,1%)
Teža insuficijencija /sKr>200/	0 (0%)

Tabela 60



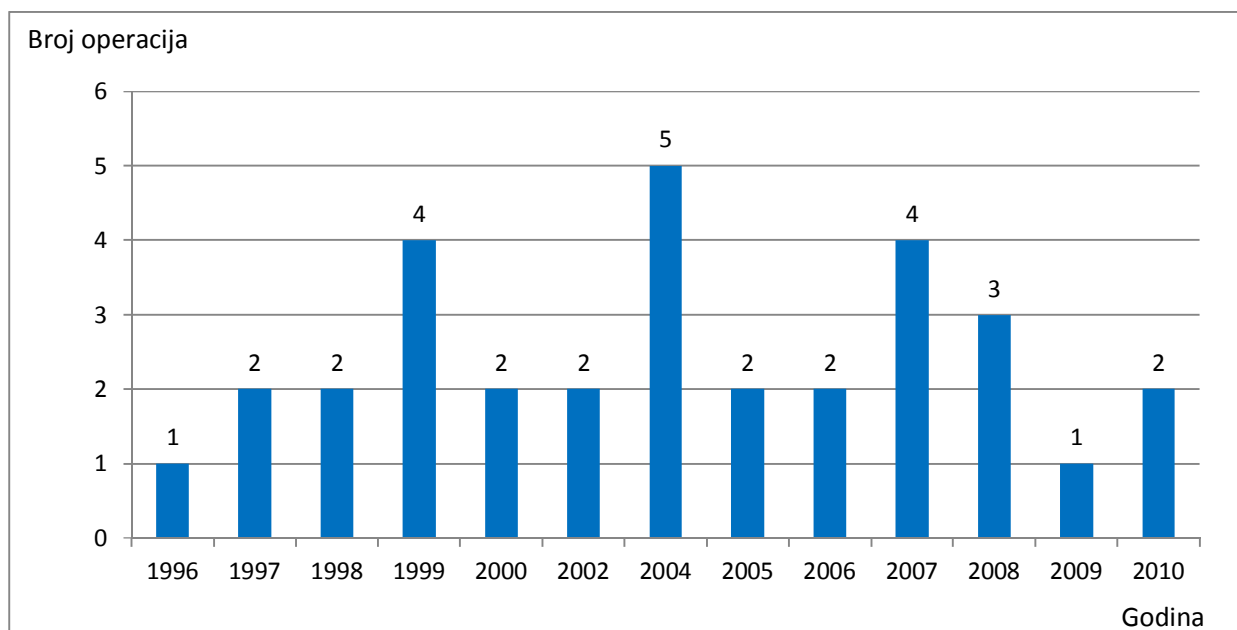
Grafikon 67

Od ukupno 32 bolesnika u našoj seriji kojima je poštena operacija bubrega učinjena zbog imperativnih razloga njih 11 (34,4%) imalo je preoperativno normalnu bubrežnu funkciju.

Blagi oblik insuficijencije /serumski Kr 120-160/ imalo je 12 (37,5%) pacijenata, dok je sa srednje teškom bubrežnom insuficijencijom /serumski Kr 160-200/ bilo njih 9 (28,1%).

U našoj seriji nismo imali pacijente sa teškim oblikom bubrežne insuficijencije, niti one koji su preoperativno bili na programu hemodijalize, kojima je poštena operacija učinjena iz imperativnih razloga. Na *Grafikonu 68* prikazan je distribucija po godinama broja poštenih operacija učinjenih iz imperativnih razloga na Klinici za urologiju, KCS u periodu 1996-2010. godina.

Analizom godišnjeg broja učinjenih imperativnih poštednih procedura, pokazano je da nema statistički značajne razlike po godinama i trendu rasta u posmatranom periodu našeg istraživanja ($p > 0,05$).



Grafikon 68

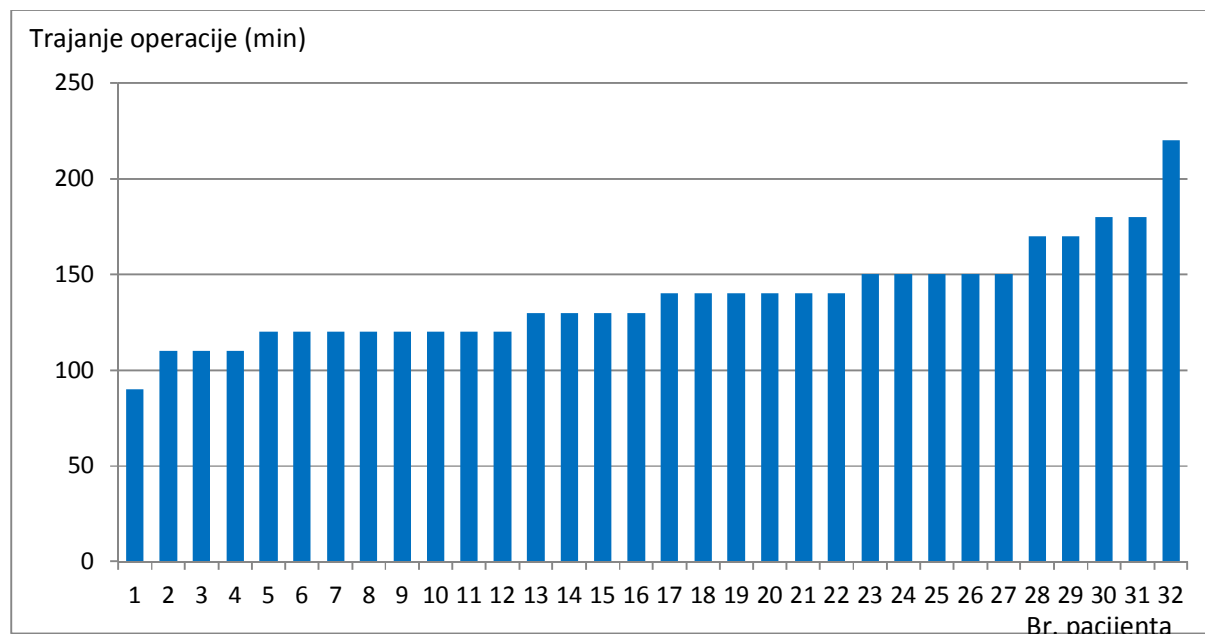
4.3.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom iz imperativnih razloga

Prosečna dužina trajanja operacije posmatrano sve pacijente kojima je urađena konzervirajuća procedura iz imperativnih indikacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima iznosila je $137,81 \pm 25,74$ minuta, što je pokazano u *Tabeli 61*.

Veličina koju posmatramo	Baza NNS
Prosečno trajanje operacije \pm SD	$137,81 \pm 25,74$

Tabela 61

Na *Grafikonu 69* prikazana je distribucija dužine trajanja operacije svih bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom iz imperativnih indikacija iskazana u minutima.



Grafikon 69

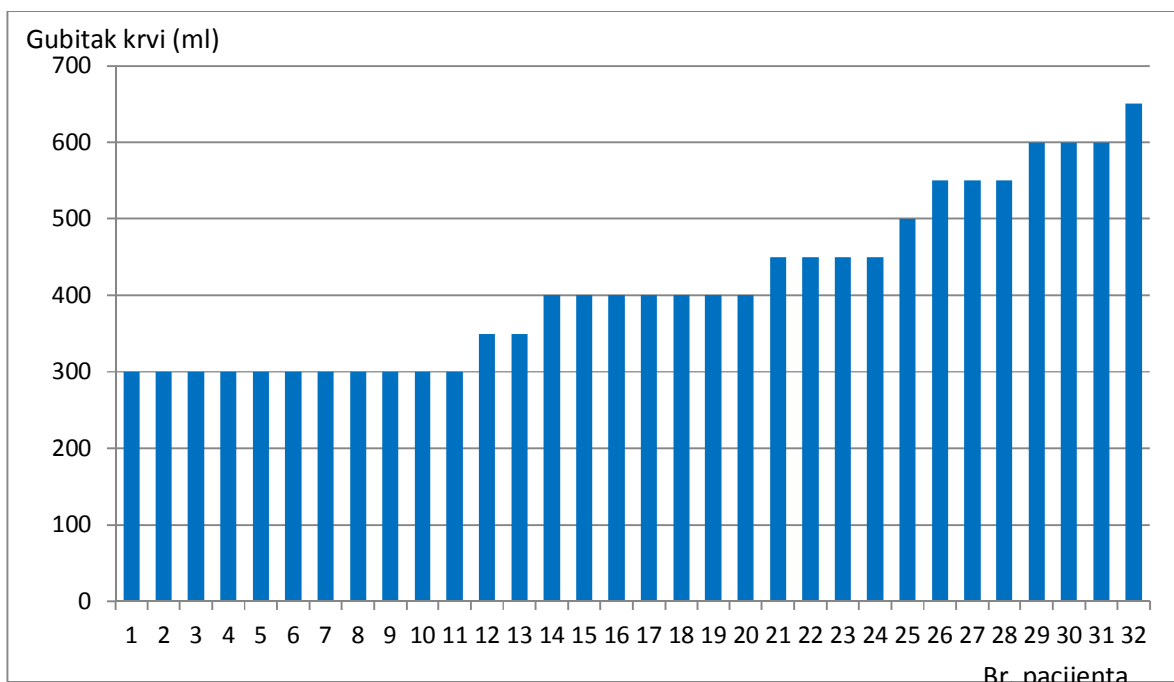
Najkraće vreme trajanja poštedne operacije učinjene iz imperativnih razloga iznosilo je 90 minuta, dok je najduže operativno vreme iznosilo 230 minuta.

Prosečan gubitak krvi u toku sprovođenja konzervirajuće operacije iz imperativnog razloga iznosio je $412,5 \pm 110,71$ ml.

Prosečan gubitak krvi	Baza NNS-imperativne
Prosečan gubitak krvi (ml) \pm SD	412,5 \pm 110,71

Tabela 62

Na *Grafikonu 70* prikazane su vrednosti pojedinačno za svakog pacijenta iz grupe imperativnih poštednih operacija. Pojedinačno gledano najmanji intraoperativni gubitak krvi iznosio je 300 ml, dok je pojedinačno najveći gubitak iznosio 650 ml.

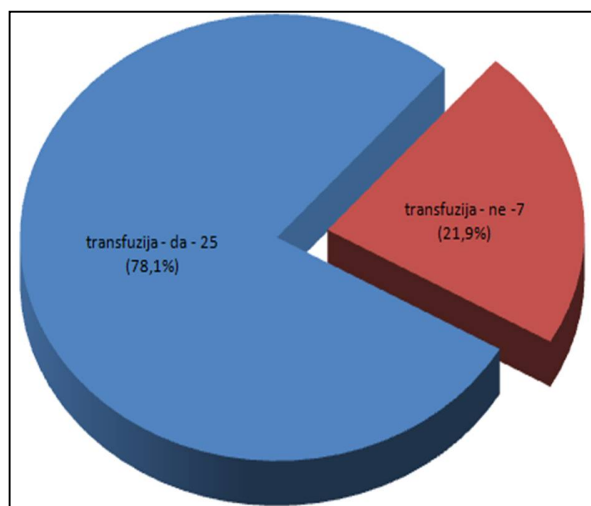


Grafikon 70

U ovoj grupi bolesnika u našoj studiji, kod 25 pacijenata perioperativno i postoperativno učinjena je nadoknada krvi sa transfuzijama, dok kod 7 pacijenata nije bilo potrebe za nadoknadom krvi, što je pokazano u *Tabeli 63*.

Primena transfuzije	Baza NNS imperativne
DA	25 (78,1%)
NE	7 (21,9%)

Tabela 63

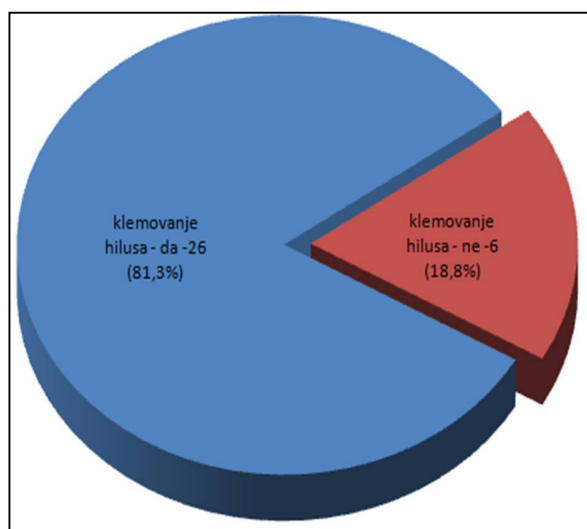


Grafikon 71

U cilju smanjenja intraoperativnog gubitka krvi, kod 26 (81,1%) pacijenata u toku hirurškog rada sprovedeno je klemovanje renalnih sudova sa mekim vaskularnim klemama. Zbog povoljnih anatomskih uslova i malih dimenzija tumora kod 6 (18,8%) bolesnika nije bilo potrebe za klemovanjem bubrežnih sudova. Procentualna zastupljenost pacijenata kojima je učinjeno intraoperativno klemovanje bubrežnog hilusa prikazano je u *Tabeli 64* i *Grafikonu 72*.

Klemovanje bubrežnog hilusa	Baza NNS
DA	26 (81,3%)
NE	6 (18,8%)

Tabela 64



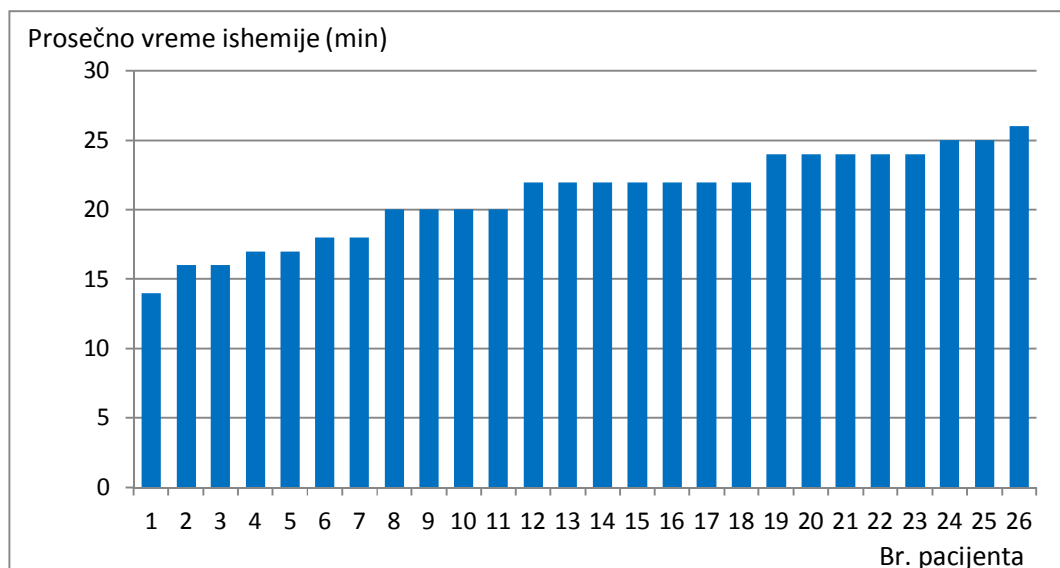
Grafikon 72

Prosečno vreme ishemije bubrega zbog klemovanja bubrežnog hilusa u grupi bolesnika kod kojih je urađena poštedna operacija iz imperativnih indikacija iznosilo je $17,06 \pm 8,82$ minut. što je pokazano u *Tabeli 65*.

Vreme ishemije bubrega	Baza NNS imperativna
Prosečno vreme ishemije (min.) \pm SD	$17,06 \pm 8,82$

Tabela 65

Na *Grafikonu 73* je prikazan vremenski interval za sve pacijente kod kojih je za vreme hirurške intervencije učinjeno klemovanje renalnih sudova. Najkraći interval ishemije iznosio je 14 minuta, dok je kod jednog pacijenta vreme hladne ishemije iznosilo 27 minuta, što je ujedno i najduže trajanje kod klemovanja renalnih sudova.

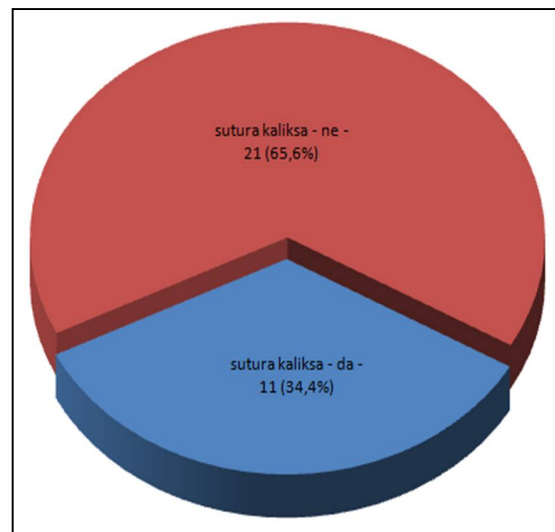


Grafikon 73

Pri resekciji tumorske promene kod izvođenja konzervirajuće operacije kod 11 bolesnika kojima je rađena poštedna procedura iz imperativnih indikacija, došlo je do intraoperativne lezije kanalnog sistema, pa je učinjena sutura kolektornog sistema bubrega. *Tabela 66 i Grafikon 74*.

Sutura kaliksa	Baza NNS imperativne
DA	11 (34,4%)
NE	21 (65,6%)

Tabela 66



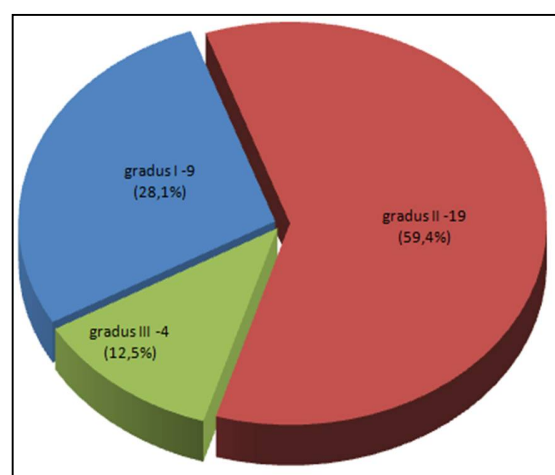
Grafikon 74

Bolesnici kojima je urađena konzervirajuća operacija iz imperativnih indikacija zbog tumora bubrežnog parenhima, patohistološka analiza tumora vršena je od strane patologa na osnovu postoperativno dobijenog materijala. Posmatrali smo procentualnu zastupljenost prema stepenu maligniteta tumora primenom Fuhrman gradusnog sistema (FGS).

Analizom rezultata vidi se da je najveći broj bolesnika imao tumor Gr II 19 (59,4%) bolesnika. Tumor Gr I potvrđen je kod 9(28,1%) bolesnika, dok je 4 (12,5%) bolesnika imalo tumor Gr III nakon patohistološke analize. (Tabela 67 i Grafikon 75)

Gradus tumora	Baza NNS
Gradus I	9 (28,1%)
Gradus II	19 (59,4%)
Gradus III	4 (12,5%)

Tabela 67



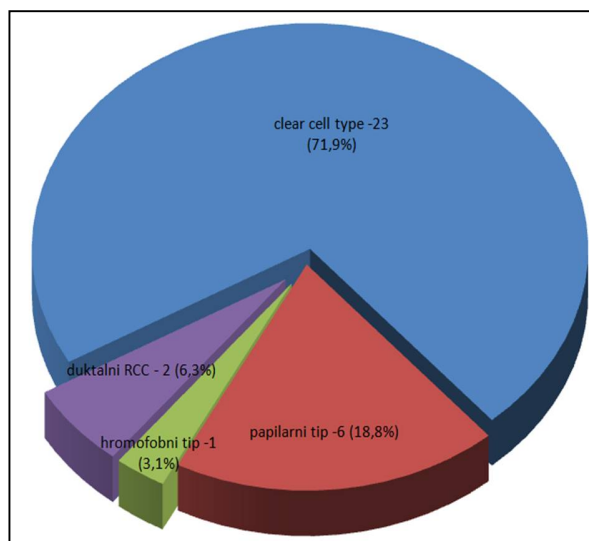
Grafikon 75

Patološkom analizom tumora najzastupljeniji histološki tip bio je Clear cell koji je verifikovan kod 23 (71,9%) bolesnika, papilarni tip karcinoma nađen je kod 6(18,8%) bolesnika, a hromofobni tip imao je 1 (3,1%) bolesnik.

U našoj seriji bolesnika operisanih iz imperativnih indikacija imali smo i 2(6,3%) pacijenta sa duktalnim karcinomom bubrega. Procentualna zastupljenost u odnosu na histološki tip tumora data je u *Tabeli 68 i Grafikonu 76*.

Histološki tip RCC	Baza NNS
Clear cell type	23 (71,9%)
Papilarni tip	6 (18,8%)
Hromofobni tip	1 (3,1%)
Duktalni karcinom	2 (6,3%)

Tabela 68



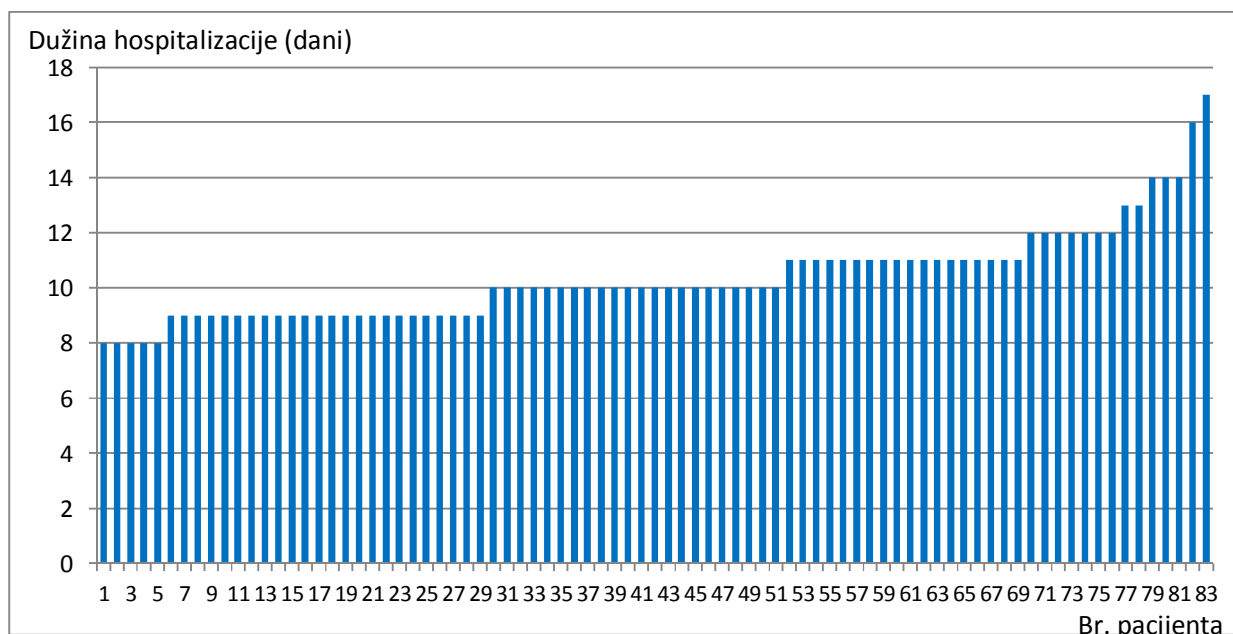
Grafikon 76

Prosečna dužina hospitalizacije nakon sprovedene konzervirajuće operacije bubrega iznosila je $12,31 \pm 2,67$ dana. (*Tabela 69*)

Dužina hospitalizacije	Baza NNS
Dužina hospitalizacije (dani) \pm SD	$12,31 \pm 2,67$

Tabela 69

Na *Grafikonu 77* pokazano je pojedinačno vreme dužine hospitalizacije za svakog bolesnika posle učinjene poštedne operacije iz imperativnih indikacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrega. Najkraće vreme hospitalizacije iznosilo je 8 dana, dok je nakon učinjene poštedne operacije najduži period postoperativnog boravka na klinici iznosio 17 dana.



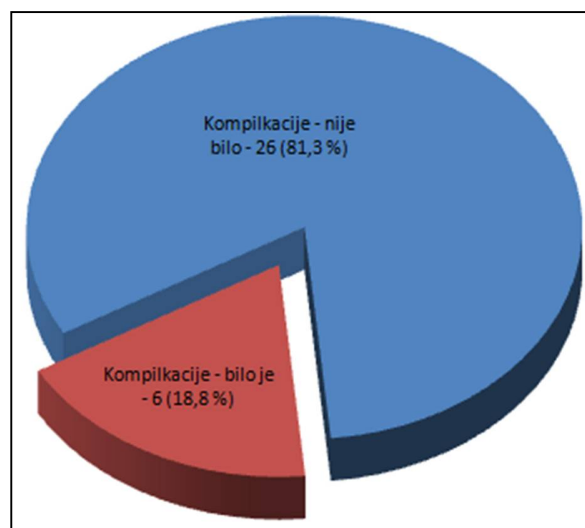
Grafikon 77

U našoj seriji nakon sprovedene poštedne operacije zbog tumora bubrega kod 6 (8,4%) bolesnika je u postoperativnom toku došlo do razvoja komplikacija, dok 76 (91,6%) bolesnika nisu imali nikakve komplikacije posle učinjene konzervirajuće operacije. (Tabela 70 i Grafikon 78)

Postojanje komplikacija	Baza NNS
NE	26 (81,25 %)
DA	6 (18,75 %)

Način rešavanja komplikacija	Baza NNS
Nije bilo	26 (81,3%)
Nefrektomija	1 (3,12%)
Sutura bubrega	1 (3,12%)
Embolizacija suda	1 (3,12%)
Drenaža urina	2 (6,25%)
Konzervativni tretman (ABI)	2 (6,25%)

Tabela 70



Grafikon 78

Od ukupno 6 bolesnika koji su imali postoperativne komplikacije, jedan pacijent je imao udružene dve komplikacije posle urađene konzervirajuće operacije iz imperativnih indikacija.

Kod 3 bolesnika postoperativno došlo je do hemoragije. Jednom bolesniku morala da je uradi nefrektomija zbog postoperativnog krvarenja. Kod jednog bolesnika učinjena je sutura krvarećeg mesta na bubregu zbog postoperativne hemoragije, dok je kod jednog bolesnika zbog krvarenja učinjena embolizacija krvarećeg suda u bubregu.

U našoj seriji 2 bolesnika imala su postoperativno curenje urina iz bubrega. Prvom bolesniku perirenalni urinom je perkutano dreniran plasiranjem drena u perirenalni prostor oko bubrega. Drugom bolesniku je zbog iste komplikacije, postoperativno curenje urina rešeno plasiranjem JJ sonde, ali je u postoperativnom toku došlo i do razvoja akutne bubrežne insuficijencije (ABI), koja je konzervativno tretirana i rešena.

Još kod jednog bolesnika došlo je u postoperativnom toku, do razvoja akutne bubrežne insuficijencije koja je uz konzervativno sprovedene mere uspešno rešena.

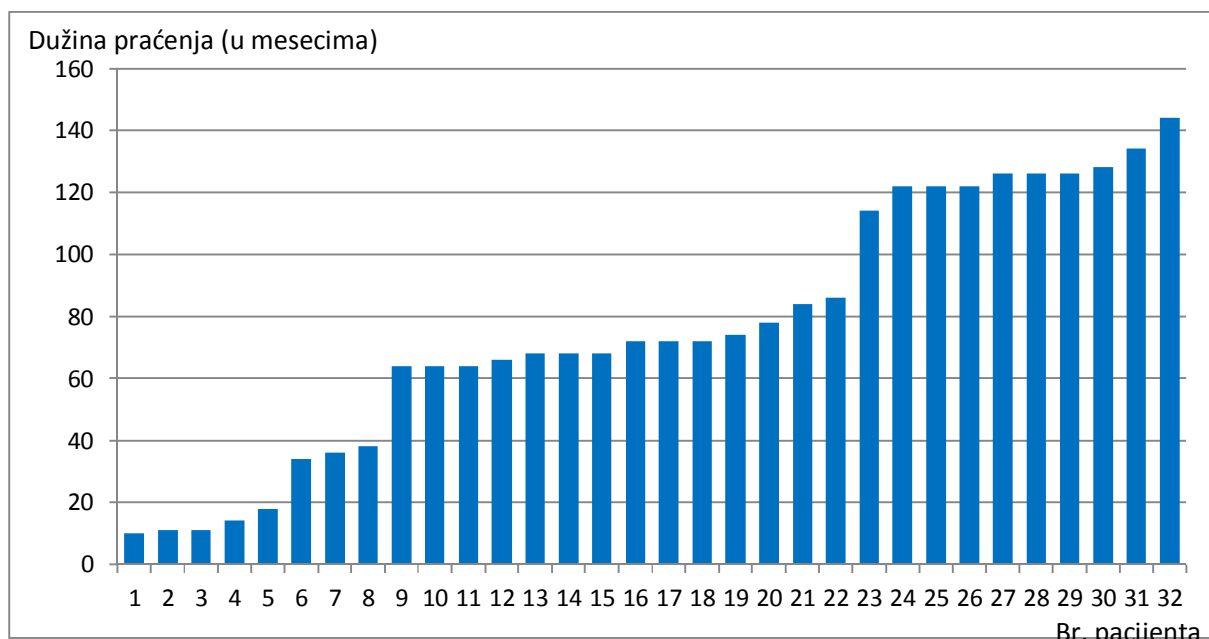
4.3.3. Praćenje i preživljavanje bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom zbog imperativnih indikacija

Prosečno vreme praćenja pacijenata kojima je urađena poštedna operacija iz imperativnih razloga zbog tumora bubrežnog parenhima iznosilo je $80,2 \pm 40,85$ meseci, što je pokazano u *Tabeli 71*.

Dužina praćenja pacijenata NSS	Baza NNS
Dužina praćenja (meseci) \pm SD	$80,2 \pm 40,85$

Tabela 71

Pojedinačna dužina praćenja za svakog bolesnika kome je urađena poštedna operacija zbog imperativnih razloga prikazana je na *Grafikonu 79* gde se vidi da je najduže vreme onkološkog praćenja iznosilo 142 meseca, dok je najkraće bilo 10 meseci zbog letalnog ishoda pacijenta.

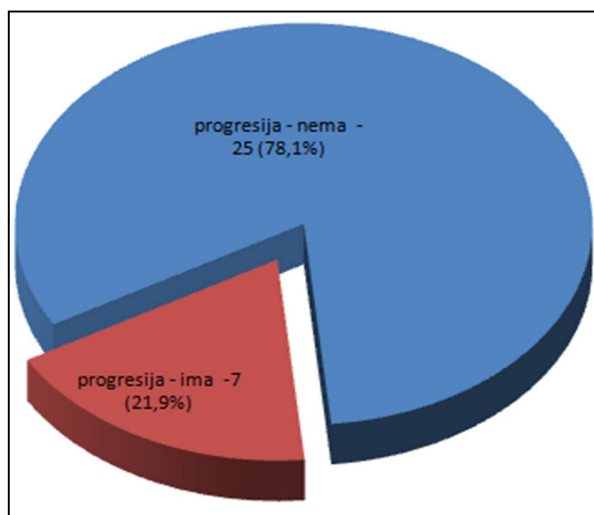


Grafikon 79

Za vreme onkološkog praćenja od ukupnog broja pacijenata kojima je učinjena konzervirajuća operacija iz imperativnih razloga , zbog tumora bubrežnog parenhima kod 7 (21,9%) bolesnika registrovana je progresija bolesti. Na *Tabeli 72 i Grafikonu 80* prikazana je procentualna zastupljenost bolesnika kod kojih je klinički verifikovana progresija bolesti nakon učinjene poštedne operacije.

Postojanje progresije bolesti	Baza NNS imperativne
NE	25 (78,1%)
DA	7 (21,9%)

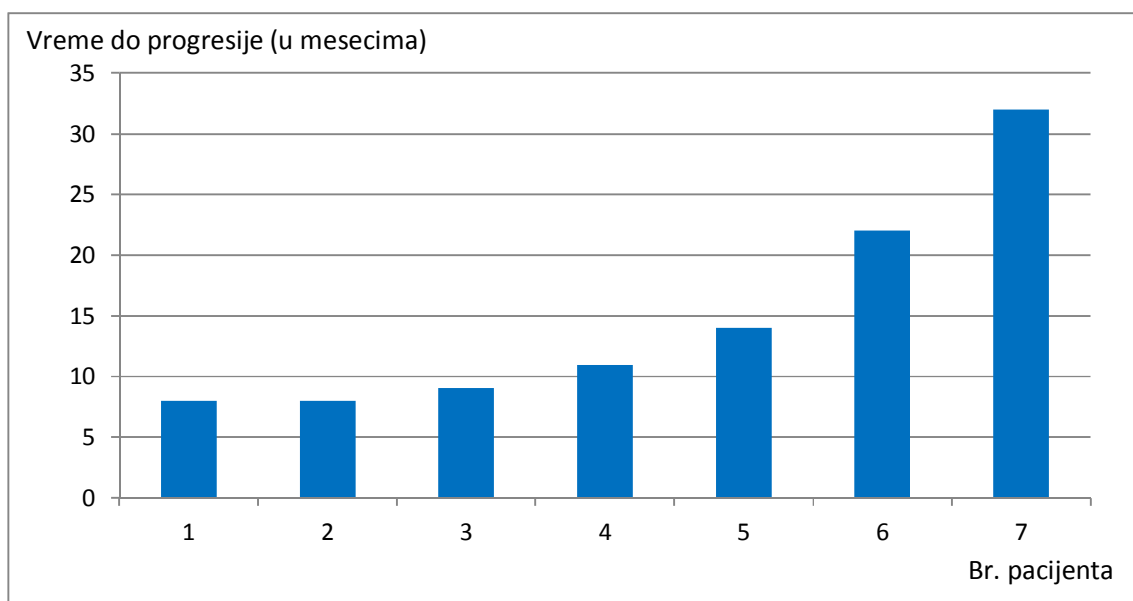
Tabela 72



Grafikon 80

Kod 7 pacijenata koja su tretirani konzervirajućom operacijom iz imperativnih indikacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrega, klinički je detektovana progresija bolesti. Prosečno vreme do njenog nastanka iznosilo je 19,4 meseca.

Na *Grafikonu 81* je prikazano vreme u mesecima do nastanka progresije za svakog bolesnika kod koga je ona bila klinički verifikovana.



Grafikon 81

4.3.3.1. Analiza preživljavanja bolesnika kojim je urađena konzervirajuća operacija zbog imperativnih indikacija

U grupi pacijenata kod kojih je urađena poštedna operacija zbog imperativnih indikacija srednja vrednost preživljavanja je $76,12 \pm 7,223$ meseca sa 95% intervalom pouzdanosti od 61,97 – 90,28 meseci.

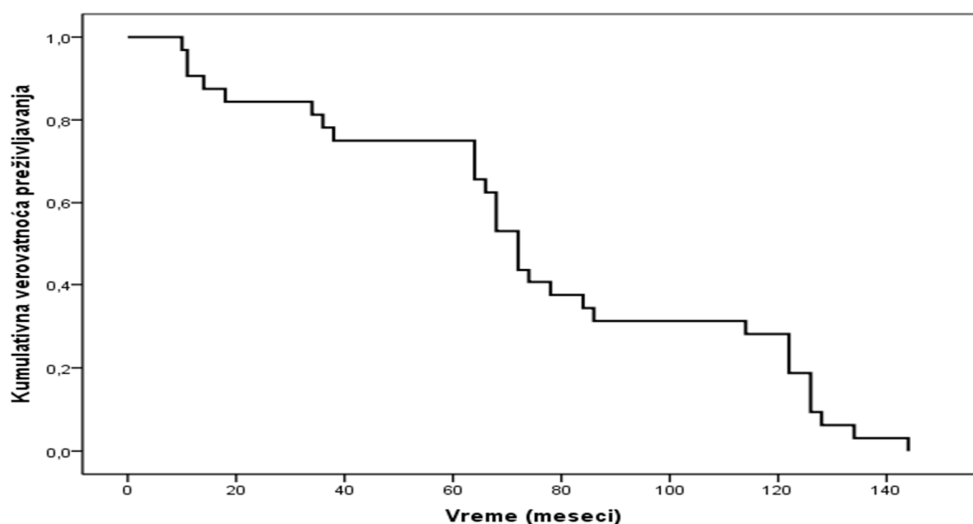
Percentili

Srednja vrednost	Standardna greška	95% IP	25% \pm St. greška	50% \pm St. greška	75% \pm St. greška
76,12	7,223	61,97–90,28	$122,0 \pm 19,87$	$72,0 \pm 2,81$	$38,0 \pm 14,70$

Tabela 73

Raspodela percentila pokazuje da može da se očekuje da 25% pacijenata preživi $122 \pm 19,87$ meseca, 50% preživi $72 \pm 2,81$ meseca, a 75% pacijenata samo $38 \pm 14,70$ meseci.

Za preostalih 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja je manje od 38 meseci.



Grafikon 82- Kaplan-Meier kriva preživljavanja za NSS grupu pacijenata sa imperativnom indikacijom za operaciju

4.4. Analiza elektivnih i imperativnih konzervirajućih operacija u tretmanu lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

4.4.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike elektivnih i imperativnih konzervirajućih operacija

Prosečna starosna dob kod bolesnika operisanih elektivnom konzervirajućom operacijom je iznosila $57,228 \pm 12,2$ meseca (medijana 58). Kod bolesnika operisanih poštudnom operacijom iz imperativnih indikacija prosečna starosna dob iznosila je $57,78 \pm 10,87$ meseci (medijana 58).

T-testom nije nađena statistički značajna razlika u starosnoj dobi između ove dve grupe bolesnika. ($p > 0,05$)

Veličina koju posmatramo	elektivne	imperativne
Srednja vrednost godina starosti \pm SD	$57,228 \pm 12,2$	$57,78 \pm 10,87$

Tabela 74

Analizom ove dve grupe bolesnika prema polnoj distribuciji, nije nađena statistički značajna razlika između ove dve grupe ($\chi^2 = 0,33$ $p > 0,05$)

Distribucija prema polu	Baza NNS 83	Baza NNS 32	Hi test
Broj pacijenata	83 (100%)	32 (100%)	N 115
MUŠKI POL	49 (59,0%)	22 (68,8%)	0.33
ŽENSKI POL	34 (41,0%)	10 (31,3%)	Nema značajne razlike

Tabela 75

Analizom postojanja komorbiditeta kod obe grupe bolesnika nije pokazano da postoji statistički značajna razlika između pacijenata lečenih konzervirajućom operacijom u odnosu na one kojima je urađena radikalna nefrektomija. ($\chi^2 = 0,37$ $p > 0,05$)

Komorbiditet	elektivne	imperativne	
NEMA IMA	59 (71,1%) 24 (28,9%)	20 (62,5%) 12 (37,5%)	0,37 Nema značajne razlike

Tabela 76

Obzirom na stranu kojom je bubreg zahvaćen tumorskom lezijom, analizom podataka između ove dve grupe pacijenata nije pokazano da postoji statistički značajna razlika. ($\chi^2=0,7$, $p>0,05$)

Strana prezentacije tumora	Baza NNS 83	Baza NNS 32	
DESNI BUBREG LEVI BUBREG	46 (55,4%) 37 (44,6%)	19 (59,4%) 13 (40,6%)	0,7 Nema značajne razlike

Tabela 77

Obzirom na lokalizaciju tumorske promene, odnosno na mesto prezentacije analizom podataka utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između obe grupe pacijenata kada se radi o lokalizaciji tumora na bubregu. ($\chi^2=0,6$ $p>0,05$)

Lokalizacija tumorske lezije	Baza NNS 83	Baza NNS 32	
GORNJI POL SREDNJA TREĆINA DONJI POL	22 (26,5%) 33 (39,8%) 28 (33,7%)	7 (21,9%) 16 (50,0%) 9 (28,1%)	0,6 Nema značajne razlike

Tabela 78

Analizom podataka koji govore o kliničkoj prezentaciji tumora, odnosno da li su bolesnici imali simptomatologiju zbog postojanja tumora ili su akcidentalno otkriveni, pokazano je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata kojima je poštedna operacija urađena iz imperativnih razloga. ($\chi^2=0,0001$ $p<0,01$)

Simptomatologija	Elektivne NSS	Imperativne NSS	
ASIMPTOMATSKI	61 (73,5%)	11 (34,4%)	0,0001 Ima značajne razlike
SIMPTOMATSKI	22 (26,5%)	21 (65,6%)	

Tabela 79

Analiza patoanatomskih karakteristika tumora učinjena je kroz aktuelnu TNM klasifikaciju iz 2009 godine. Procentualna zastupljenost prema stadijumu tumorskog razvoja bolesnika kod kojih je urađena poštena operacija zbog elektivnih i imperativnih indikacija ,zbog tumora bubrega pokazana je u *Tabeli 80*.

Stadijum anatomskog razboja	Elektivne NSS	Imperativne NSS	
T1a	79 (95,2%)	26 (81,3%)	0,21 Nema značajne razlike
T1b	4 (4.8%)	4 (12,5%)	
T2	0 (0%)	2 (6,3%)	

Tabela 80

Analizom je pokazano da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata u odnosu na stadijum koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata kojima je poštena operacija urađena iz imperativnih razloga. ($\chi^2=0,21$ $p>0,05$)

Veličina tumorske lezije kod bolesnika operisanih elektivnom poštenom operacijom je iznosila $37,71 \pm 5,31$ mm. Kod bolesnika operisanih konzervirajućom procedurom iz imperativnih indikacija prosečna veličina tumora iznosila je $41,4 \pm 10,79$ mm.

Prosečne dimenzije tumorske promene	Elektivna NSS	Imperativna NSS
Prosečne dimenzije tumora \pm SD	$37,71 \pm 5,31$	$41,4 \pm 10,79$

Tabela 81

T-testom nađena statistički značajna razlika u veličini tumorske promene između ove dve grupe bolesnika. ($p>0,25$)

Analizom podataka koji govore o preoperativnoj bubrežnoj funkciji, pokazano je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata kojima je poštena operacija urađena iz imperativnih razloga. ($\chi^2=0,00002$ $p<0,01$)

Preoperativno stanje bubrežne funkcije	Baza NNS 83	Baza NNS 32	
Normalna /sKr<120/	67 (80,7%)	11 (34,4%)	0,00002 Ima značajne razlike
Blaga insuficijencija /sKr120-160/	13 (15,7%)	12 (37,5%)	
Srednja insuficijencija /sKr160-200/	3 (3,6%)	9 (28,1%)	
Teža insuficijencija /sKr>200/	0 (0%)	0 (0%)	

Tabela 82

4.4.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom i onih gde je rađena iz imperativnih indikacija

Analizom podataka pokazano je da je prosečna dužina trajanja operacije kod bolesnika operisanih elektivnom konzervirajućom procedurom iznosila $114,57 \pm 49,68$ minuta. Kod bolesnika operisanih poštenom procedurom iz imperativnih indikacija prosečno trajanje operacije bilo je $137,81 \pm 25,74$ minuta.

Veličina koju posmatramo	Elektivne NSS	Imperativne NSS
Prosečno trajanje operacije \pm SD	$114,57 \pm 49,68$	$137,81 \pm 25,74$

Tabela 83

T-testom nađena statistički značajna razlika u dužini trajanja operacije između ove dve grupe bolesnika. ($p>0,025$)

Prosečan gubitak krvi kod bolesnika operisanih elektivnom konzervirajućom procedurom iznosio je 378,31±84,53ml dok je kod bolesnika operisanih radikalnom nefrektomijom gubitak krvi u proseku iznosio 412,5±110,71 ml.

Intraoperatini gubitak krvi	Elektivna NSS	Imperativna NSS
Prosečan gubitak krvi (ml) ± SD	378,31±84,53	412,5±110,71

Tabela 84

T-testom nije nađena statistički značajna razlika u intraoperativnom gubitku krvi između ove dve grupe bolesnika. ($p>0,05$)

Analizom podataka koji govore o perioperativnoj administraciji transfuzije, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata tretiranih poštednom procedurom iz imperativnih razloga ($\chi^2=0,25$ $p>0,05$)

Administracija transfuzije	Elektivna NSS	Imperativna NSS	Hi kvadrat test
DA	63 (79,7%)	67 (75,3%)	0,25
NE	16 (20,3%)	22 (24,7%)	Nije signifikantno - NS

Tabela 85

Klemovanje bubrežnog hilusa	Elektivne NSS	Imperativne NSS	Hi kvadrat test
DA	59 (71,1%)	26 (81,3%)	0,26
NE	24 (28,9%)	6 (18,8%)	Nema značajne razlike

Tabela 86

Analizom podataka bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima koji govore o intraoperativnom klemovanju bubrežnog hilusa sprovedeno kod 59 (71,1%) u cilju manjeg intraoperativnog gubitka krvi .U grupi imperativnih poštednih operacija kod 26(81,3%) učinjeno je klemovanje bubrežnog hilusa. Analizom je pokazano da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata u odnosu na stadijum koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata kojima je poštedna operacija urađena iz imperativnih razloga.($\chi^2=0,26$ $p>0,05$)

Iz analize podataka bolesnika tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima vidi se da je intraoperativno suturiranje kaliksa bubrega sprovedeno kod 13 (15,7%) .U grupi imperativnih poštrednih operacija kod 11 (34,4%) učinjeno je suturiranje kaliksa. Analizom je pokazano da postoji statistički značajna razlika između pacijenata tretiranih elektivnom konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata kojima je poštredna operacija urađena iz imperativnih razloga kada se govori o leziji kanalnog sistema bubrega kod poštrednih operacija na bubregu .($\chi^2=0,02$ $p>0,01$)

Sutura kaliksa	Elektivne NSS	Imperativne NSS	
DA	13 (15,7%)	11 (34,4%)	0,02 Ima značajne razlike
NE	70 (84,3%)	21 (65,6%)	

Tabela 87

Analizom podataka koji govore o zastupljenosti gradusa tumora, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata u grupi koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijenate kojima je urađena poštredna operacija iz imperativnih indikacija. ($p< 0,1$)

Gradus tumora	Elektivne NSS	Imperativne NSS	
Gradus I	36 (43,4%)	9 (28,1%)	0,1 Nema značajne razlike
Gradus II	44 (53,0%)	19 (59,4%)	
Gradus III	3 (3,6%)	4 (12,5%)	

Tabela 88

Obzirom na histološki tip karcinoma, analizom podataka pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata u grupi koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijenate koji su lečeni radikalnom nefrektomijom u pogledu zastupljenosti različitih histoloških tipova. ($p>0,05$)

Histološki tip RCC	Elektivne NSS	Imperativne NSS	
Clear cell type	65 (78,3%)	23 (71,9%)	0,59 Nema značajne razlike
Papilarni tip	12 (14,5%)	6 (18,8%)	
Hromofobni tip	6 (7,2%)	1 (3,1%)	
Duktalni karcinom	0 (0%)	2(6,3%)	

Tabela 89

Analizom podataka koji govore o zastupljenosti postoperativnih komplikacija kod bolesnika koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijente koji su zbog lokalizovanog tumora lečeni poštudnom operacijom iz imperativnih indikacija, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe bolesnika ($p>0,11$).

Postojanje komplikacija	Elektivne NSS	Imperativne NSS	
Kompilacije - NIJE BILO	76 (91,6 %)	26 (81,3 %)	0,11
Kompilacije – BILO JE	7 (8,4 %)	6 (18,8 %)	Nema značajne razlike

Tabela 90

Način rešavanja komplikacija	Elektivne NSS	Imperativne NSS	
NIJE BILO	1 (14,3%)	1 (16,7%)	0,74 Nema značajne razlike
NEFREKTOMIJA	3 (42,9%)	1 (16,7%)	
SUTURA BUBREGA	1 (14,3%)	1 (16,7%)	
EMBOLIZACIJA SUDA	0 (0%)	1 (16,7%)	
DRENAŽA URINA	2 (28,6%)	2 (33,3%)	

Tabela 91

Iz analize koja govore o vrsti i načinu rešavanja postoperativnih komplikacija kod bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijente koji su zbog lokalizovanog tumora lečeni poštudnom operacijom iz imperativnih indikacija, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe bolesnika ($p>0,05$).

Od ukupno 6 bolesnika koji su imali postoperativne komplikacije posle urađene elektivne konzervirajuće operacije, kod 4 bolesnika postoperativno došlo je do hemoragije. Kod 3 bolesnika morala da je uradi nefrektomija zbog postoperativnog krvarenja, dok je jednom bolesniku učinjena sutura krvarećeg mesta na bubregu zbog postoperativne hemoragije.

U našoj seriji 2 bolesnika imala su postoperativno curenje urina iz bubrega. Prvom bolesniku perirenalni urinom je perkutano dreniran plasiranjem drena u perirenalni prostor oko bubrega.

Drugom bolesniku je zbog iste komplikacije, postoperativno curenje urina rešeno plasiranjem JJ sonde, ali je u postoperativnom toku došlo i do razvoja akutne bubrežne insuficijencije (ABI), koja je konzervativno tretirana i rešena. Još kod jednog bolesnika došlo je u postoperativnom toku do razvoja akutne bubrežne insuficijencije koja je uz konzervativno sprovedene mere uspešno rešena.

Prosečna dužina hospitalizacije bolesnika operisanih elektivnom konzervirajućom operacijom iznosila $10,349 \pm 1,67$ dana . Kod bolesnika operisanih poštudnom procedurom zbog tumora bubrega iz imperativnih indikacija, prosečna dužina hospitalizacije bila je $9,932 \pm 1,53$ dana.

<i>Veličina koju posmatramo</i>	Elektivne NSS	Imperativne NSS
<i>Dužina hospitalizacije (dani) \pm SD</i>	10,349 \pm 1,67	12,31 \pm 2,67

Tabela 92

T-testom nije nađena statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije nakon sprovedenog hirurškog tretmana između ove dve grupe bolesnika. ($p > 0,05$)

4.4.3. Praćenje i preživljavanje elektivnih i imperativnih konzervirajućih operacija kod lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

U našoj studiji prosečno vreme praćenja pacijenata kojima je urađena elektivna konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima iznosilo je $83,68 \pm 28,84$ meseci. Kod bolesnika koji su tretirani poštudnom operacijom iz imperativnih indikacija prosečno vreme praćenja bilo je $80,2 \pm 40,85$ meseci. *Tabela 93.*

<i>Veličina koju posmatramo</i>	Elektivne NSS	Imperativne NSS
<i>Dužina praćenja (meseci) \pm SD</i>	83,68 \pm 28,84	80,2 \pm 40,85

Tabela 93

Za vreme onkološkog praćenja od ukupnog broja pacijenata kojima je učinjena elektivna konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima kod 4 bolesnika registrovana je progresija bolesti. U grupi bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom iz imperativnih razloga progresija je klinički zabeležena kod 7 bolesnika.

Progresije bolesti	Elektivne NSS	Imperativne NSS	
NEMA	79 (95,2%)	25 (78,1%)	0,053 Nema značajne razlike
IMA	4 (4,8%)	7 (21,9%)	

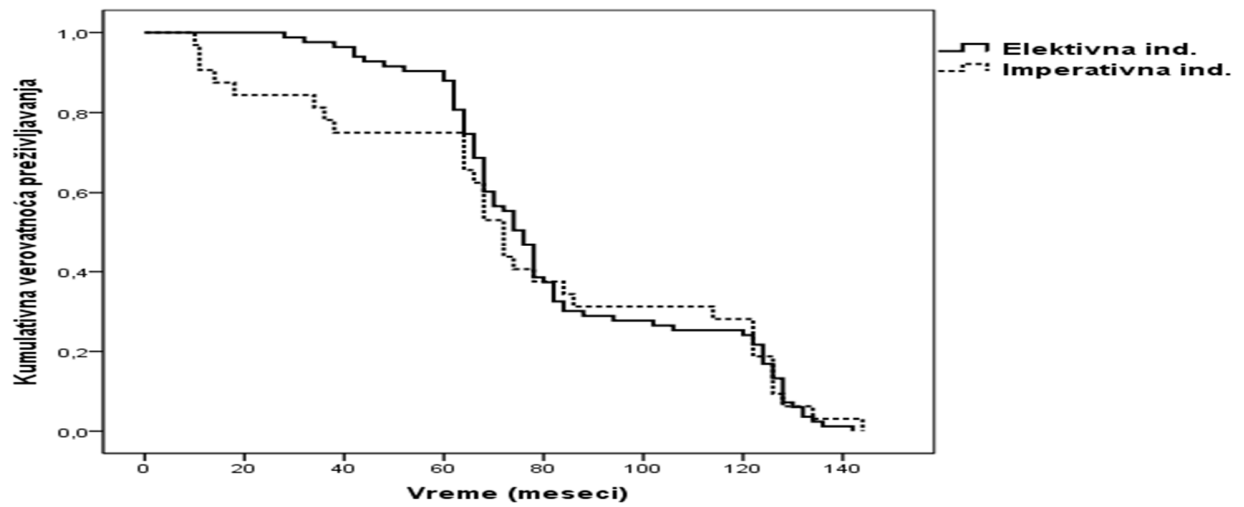
Tabela 94

Analiza podataka o nastanku progresije kod bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijenate koji su zbog lokalizovanog tumora lečeni poštednom operacijom iz imperativnih indikacija, pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe bolesnika ($p > 0,05$)

4.4.3.1. Analiza preživljavanja nakon urađene elektivne i imperativne konzervirajuće operacije

Srednja vrednost vremena preživljavanja u grupi pacijenata kojima je poštedna operacija učinjena iz elektivnih indikacija iznosila je $83,69 \pm 3,167$ meseci. Kod pacijenata gde je konzervirajuća operacija bubrega urađena iz imperativnih indikacija bila je niža i iznosi $76,12 \pm 7,223$ meseca. U obe grupe je očekivano vreme preživljavanja za 50% pacijenata je približno: kod pacijenata sa elektivnom indikacijom $76,0 \pm 1,95$ meseci, a kod pacijenata sa imperativnom indikacijom $72,0 \pm 2,81$ mesec.

Na srednje vrednosti utiče razlika u očekivanom vremenu preživljavanja 75% pacijenata: kod pacijenata sa elektivnom indikacijom to je $64,0 \pm 1,58$, a kod pacijenata sa imperativnom indikacijom je mnogo manje i iznosi $38,0 \pm 14,70$, što se vidi i na *Grafikonu 83*.



Grafikon 83- Kaplan-Meier krive preživljavanja za pacijente u NSS grupi sa elektivnom i imperativnom indikacijom za operaciju

Međutim, primenom Log rank (Mantel-Cox) testa dobija se zaključak da razlika između srednjih vrednosti nije statistički značajna: $\chi^2 = 0,019$, $p = 0,891$.

4.5. Značaj konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima T1a (<4cm) stadijuma

Glavni cilj u našem radu bio je da se utvrdi uloga i mesto elektivnih konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima stadijuma T1a(<4cm). Zbog toga su bolesnici u našem radu sa tumorom veličine <4cm koji su hirurški tretirani u prisustvu normalnog kontralateralnog bubrega (elektivne indikacije) bili podeljeni u dve grupe:

1. Bolesnici koji su lečeni konzervirajućom operacijom (NSS)
2. Bolesnici koji su lečeni radikalnom nefrektomijom

Analizirane su razlike između ove dve grupe bolesnika, uključujući epidemiološke, kliničke, patološke karakteristike, kao i postoperativni tok.

4.5.1. Epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom i radikalnom nefrektomijom zbog tumora T1a stadijuma

U posmatranom periodu od 15 godina (1996-2010.godina) pokazana je statistički značajna razlika u odnosu broja konzervirajućih operacija na radikalnu nefrektomiju. ($p>0,05$)

Veličina koju posmatramo	Baza NNS - elektivne	Baza RN
BROJ PACIJENATA	79 (100%)	89 (100%)

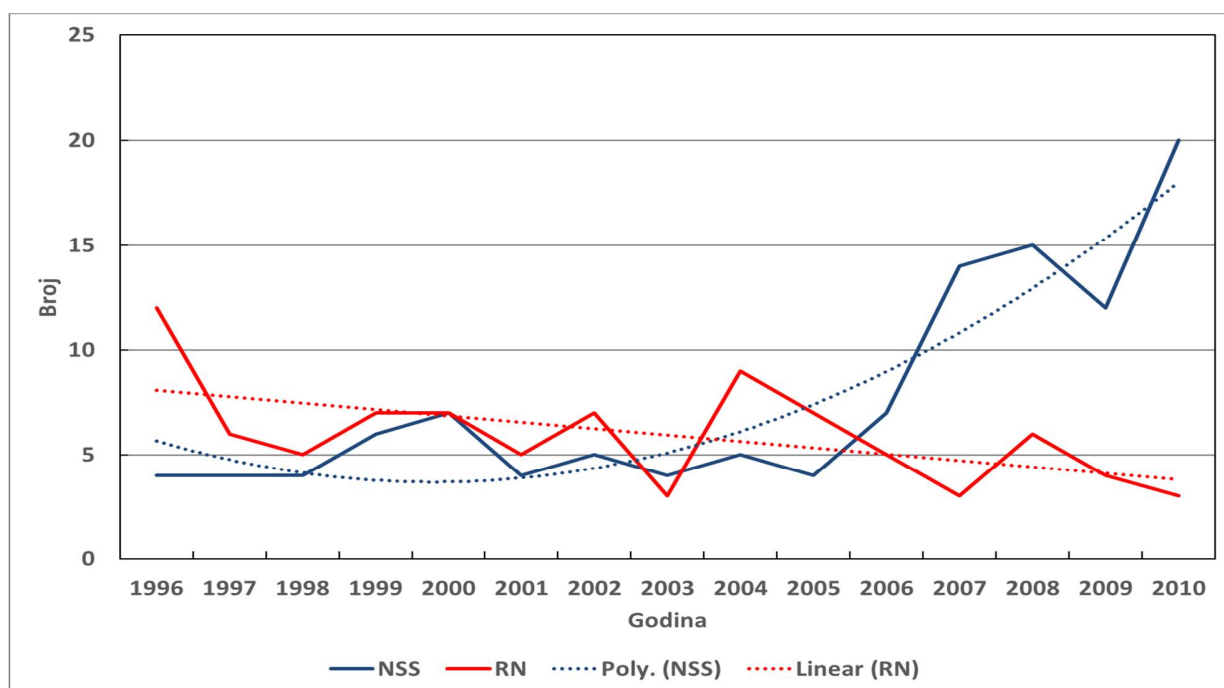
Tabela 95

Analizom ove dve grupe bolesnika prema polnoj distribuciji, nije nađena statistički značajna razlika između ove dve grupe ($\chi^2=0,32$ $p>0,05$)

Distribucija prema polu	Baza NNS - elektivne	Baza RN	Hi kvadrat test
MUŠKI POL	46 (58,2%)	49 (55,1%)	0,32
ŽENSKI POL	33 (41,8%)	40 (44,9%)	Nije signifikantno - NS

Tabela 96

Vremenski trend broja pošteđnih operacija (NSS) od 1996-2010 godine raste i može da se izrazi polinomom $y = 0,138x^2 - 1,322x + 6,855$, uz koeficijent determinacije $r^2 = 0,815$ ($r = 0,903$), dok broj radikalnih nefrektomija (RN) u istom period blago pada po linearnoj jednačini $y = 0,037x + 8,391$, $r^2 = 0,319$ ($r = 0,565$). Razlika između ova dva trenda je statistički značajna: $\chi^2 = 32,22$, $p < 0,01$.



Grafikon 84

Prosečna starosna dob kod bolesnika operisanih konzervirajućom operacijom je iznosila $57,215 \pm 12,44$ meseca (medijana 58). Kod bolesnika operisanih radikalnom nefrektomijom prosečna starosna dob iznosila je $59,629 \pm 9,504$ meseci (medijana 60). T-testom nije nađena statistički značajna razlika u starosnoj dobi između ove dve grupe bolesnika. ($p > 0,05$)

Veličina koju posmatramo	Baza NNS	Baza RN
Srednja vrednost godina starosti \pm SD	$57,215 \pm 12,44$	$59,629 \pm 9,504$

Tabela 97

Analizom postojanja komorbiditeta kod obe grupe bolesnika nije pokazano da postoji statistički značajna razlika između pacijenata lečenih konzervirajućom operacijom u odnosu na one kojima je urađena radikalna nefrektomija. ($\chi^2=0,25$ $p>0,05$)

Postojanje komorbiditeta	Baza NNS	Baza RN	Hi kvadrat test
NE	57 (72,2%)	60 (67,4,3%)	0,25
DA	22 (27,8%)	29 (32,9%)	Nije signifikantno - NS

Tabela 98

Obzirom na stranu kojom je bubreg zahvaćen tumorskom lezijom, analizom podataka između ove dve grupe pacijenata nije pokazano da postoji statistički značajna razlika. ($\chi^2=0,35$, $p>0,05$)

Strana prezentovanja tumora	Baza NNS	Baza RN	Hi kvadrat test
DESNI BUBREG	45 (57%)	49 (55,1%)	0,35
LEVI BUBREG	34 (43%)	40 (44,9%)	Nije signifikantno - NS

Tabela 99

Analizom podataka koji govore o kliničkoj prezentaciji tumora, odnosno da li su bolesnici imali simptomatologiju zbog postojanja tumora ili su akcidentalno otkriveni, pokazano je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji su naknadno tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata koji su zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom ($p<0,01$)

Simptomatologija	Baza NNS	Baza RN	Hi kvadrat test
ASIMPTOMATSKI	61 (77,2%)	55 (61,8%)	0,01
SIMPTOMATSKI	18 (22,8%)	34 (38,2%)	Ima znacajne razlike

Tabela 100

Obzirom na lokalizaciju tumorske promene, analizom podataka utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između obe grupe pacijenata kada se radi o lokalizaciji tumora na bubregu. ($\chi^2=0,15$ $p>0,05$)

Lokalizacija tumora	Baza NNS	Baza RN	Hi kvadrat test
GORNJI POL	20 (25,3%)	28 (31,5%)	0,15 Nije signifikantno - NS
SREDNJA TREĆINA	32 (40,5%)	41 (46,1%)	
DONJI POL	27 (34,2%)	20 (22,5%)	

Tabela 101

Veličina tumorske lezije kod bolesnika operisanih konzervirajućom operacijom je iznosila $37,08 \pm 4,42$ cm. Kod bolesnika operisanih radikalnom nefrektomijom prosečna veličina tumora iznosila je $38,483 \pm 3,144$ cm.

Prosečne dimenzije tumorske promene	Baza NNS	Baza RN
Prosečne dimenzije tumora \pm SD	$37,08 \pm 4,42$	$38,483 \pm 3,144$

Tabela 102

T-testom nije nađena statistički značajna razlika u veličini tumorske promene između ove dve grupe bolesnika. ($p>0,05$)

Analizom podataka koji govore o preoperativnoj bubrežnoj funkciji, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata koji su zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom ($\chi^2=0,23$ $p>0,05$).

Preoperativna bubrežna funkcija	Baza NNS	Baza RN	Hi kvadrat test
Normalna funkcija	65 (82,3%)	65 (73,0%)	0,23 Nije signifikantno - NS
Blaga isuficijencija	11 (13,9%)	18 (20,2%)	
Srednja isuficijencija	3 (3,8%)	6 (6,7%)	

Tabela 103

4.5.2. Patohistološke i intraoperativne karakteristike bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom i radikalnom nefrektomijom zbog tumora T1a stadijuma

Analizom podataka pokazano je da je prosečna dužina trajanja operacije kod bolesnika operisanih konzervirajućom procedurom iz elektivnih indikacija iznosilo je $114,55 \pm 19,8$ minuta. Kod bolesnika operisanih radikalnom nefrektomijom prosečno trajanje operacije bilo je $116,06 \pm 16,34$ minuta.

Veličina koju posmatramo	Baza NNS	Baza RN
Prosečno trajanje operacije \pm SD	$114,55 \pm 19,8$	$116,06 \pm 16,34$

Tabela 104

T-testom nije nađena statistički značajna razlika u dužini trajanja operacije između ove dve grupe bolesnika. ($p > 0,05$)

Prosečan gubitak krvi kod bolesnika operisanih konzervirajućom procedurom iznosio je $374,05 \pm 80,8$ ml dok je kod bolesnika operisanih radikalnom nefrektomijom gubitak krvi u proseku iznosio $359,5 \pm 67,367$ ml.

Intraoperativni gubitak krvi	Baza NNS	Baza RN
Prosečan gubitak krvi (ml) \pm SD	$374,05 \pm 80,8$	$359,5 \pm 67,367$

Tabela 105

T-testom nije nađena statistički značajna razlika u intraoperativnom gubitku krvi između ove dve grupe bolesnika. ($p > 0,05$)

Analizom podataka koji govore o perioperativnoj administraciji transfuzije, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata koji su zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom ($\chi^2 = 0,25$, $p > 0,05$)

Administracija transfuzije	Baza NNS	Baza RN	Hi kvadrat test
DA	63 (79,7%)	67 (75,3%)	0,25
NE	16 (20,3%)	22 (24,7%)	Nije signifikantno - NS

Tabela 106

Analizom podataka bolesnika tretiranih konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima koji govore o intraoperativnom klemovanju bubrežnog hilusa, pokazano je da je kod 55 (69,6%) bolesnika primenjeno klemovanje bubrežnih sudova u cilju manjeg intraoperativnog gubitka krvi.

Klemovanje bubrežnog hilusa	Baza NNS
DA	55 (69,6%)
NE	24 (30,4%)

Tabela 107

Prosečno vreme trajanja ishemije nakon klemovanja hilusa kod bolesnika operisanih konzervirajućom operacijom iznosilo je $22,89 \pm 2,49$ minuta

Vreme trajanja ishemije	Baza NNS
Prosečno vreme ishemije (min.) \pm SD	$22,89 \pm 2,49$

Tabela 108

Analizom podataka koji govore o zastupljenosti gradusa tumora kod bolesnika u ovoj grupi, odnosno distribuciji tumora prema stepenu maligniteta, pokazano je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata u grupi koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijenate koji su zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom. U grupi pacijenata tretiranih radikalnom nefrektomijom bili su više zastupljeni visokogradusni tumori ($p < 0,02$)

Gradus tumora	Baza NNS	Baza RN	Hi kvadrat test
Gradus I	35 (44,3%)	29 (32,6%)	0,02 Ima znacajne razlike
Gradus II	42 (53,2%)	49 (55,1%)	
Gradus III	2 (2,5%)	11 (12,4%)	

Tabela 109

Obzirom na histološki tip karcinoma, analizom podataka pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata u grupi koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijenate koji su lečeni radikalnom nefrektomijom u pogledu zastupljenosti različitih histoloških tipova. ($p > 0,05$)

Histološki tip RCC	Baza NNS	Baza RN	
Clear cell type	62 (78,5%)	76 (85,4%)	(p>0,05)
Papilarni tip	11 (13,9%)	9 (10,1%)	
Hromofobni tip	6 (7,6%)	3 (3,4%)	
Duktalni karcinom	0 (0%)	1 (1,1%)	

Tabela 110

Prosečna dužina hospitalizacije bolesnika operisanih konzervirajućom operacijom iznosila $10,3 \pm 1,59$ dana . Kod bolesnika operisanih radikalnom nefrektomijom prosečna dužina hospitalizacije bila je $9,932 \pm 1,53$ dana.

Veličina koju posmatramo	Baza NNS	Baza RN
Dužina hospitalizacije (dani) \pm SD	10,3 \pm 1,59	9,932 \pm 1,53

Tabela 111

T-testom nije nađena statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije nakon sprovedenog hirurškog tretmana između ove dve grupe bolesnika.(p>0,05)

Analizom podataka koji govore o zastupljenosti postoperativnih komplikacija kod bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijenate koji su zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika.

Komplikacije	Baza NNS	Baza RN	
Kompilacije- NIJE BILO	73 (92,4 %)	84 (94,4 %)	0,19
Kompilacije- BILO JE	6 (7,6 %)	5 (5,6 %)	Nije signifikantno - NS

Tabela 112

Od ukupno 6 bolesnika koji su imali postoperativne komplikacije posle urađene elektivne konzervirajuće operacije zbog tumora T1a stadijuma, kod 4 bolesnika postoperativno došlo je do hemoragije. Kod 3 bolesnika morala da je uradi nefrektomija zbog postoperativnog krvarenja, dok je jednom bolesniku učinjena sutura krvarećeg mesta na bubregu zbog postoperativne hemoragije.

U našoj seriji jedan bolesnik imao je postoperativno curenje urina iz bubrega, pa je njemu perirenalni urinom rešen perkutanim plasiranjem drena u perirenalni prostor oko bubrega. Kod jednog bolesnika je u postoperativnom toku došlo do razvoja akutne bubrežne insuficijencije (ABI), koja je uz konzervativno sprovedene mere uspešno rešena.

U grupi bolesnika kojima je urađena radikalna nefrektomija zbog tumora T1a stadijuma, kod 5 bolesnika u postoperativnom toku došlo je do razvoja komplikacija. Dva bolesnika zbog hemoragije su perioperativno reoperisani, do je kod 3 bolesnika u postoperativnom toku došlo do razvoja tranzitorne bubrežne insuficijencije, koja je na konzervativne mere koje su primenjene uspešno rešena.

Tabela 113

Vrste komplikacije	Baza NNS	Baza RN
NIJE BILO	73 (92,40%)	84 (94,4%)
KRVARENJE	4 (5,06%)	2 (2,25%)
URINARNA FISTULA	1 (1,27%)	0 (0.0%)
ABI	1 (1,27%)	3 (3,37%)

Tabela 113

4.5.3. Praćenje i preživljavanje bolesnika kojim je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih razloga zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma i onih koji su lečeni radikalnom nefrektomijom

U našoj studiji prosečno vreme praćenja pacijenata kojima je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih indikacija zbog tumora bubrežnog parenhima T1a stadijuma iznosilo je 84,65±28,9 meseci. Kod bolesnika koji su tretirani radikalnom nefrektomijom zbog tumora T1a stadijuma prosečno vreme praćenja bilo je 89,21±28,86 meseci. *Tabela 114*

Veličina koju posmatramo	Baza NNS	Baza RN
<i>Dužina praćenja (meseci) ± SD</i>	84,65±28,9	89,21±28,86

Tabela 114

Za vreme onkološkog praćenja od ukupnog broja pacijenata kojima je učinjena konzervirajuća operacija iz elektivnih indikacija zbog tumora bubrežnog parenhima T1a stadijuma kod 2 bolesnika registrovana je progresija bolesti. U grupi bolesnika koji su tretirani radikalnom nefrektomijom zbog tumora istog stadijuma progresija je klinički zabeležena kod 8 bolesnika. Analizom zastupljenosti klinički verifikovane progresije bolesti kod obe grupe bolesnika pokazano je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata lečenih konzervirajućom operacijom u odnosu na one kojima je urađena radikalna nefrektomija. ($\chi^2=0,25$ $p>0,04$)

Progresija bolesti	Baza NNS	Baza RN	
<i>Nije registrovana</i>	77 (97,5%)	81 (91,0%)	0,04
<i>Klinički potvrđena</i>	2 (2,5%)	8 (9,0%)	Ima znacajne razlike

Tabela 115

4.5.3.1. Preživljavanja bolesnika kojim je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih razloga zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma

U grupi pacijenata kod kojih je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih indikacija zbog tumora T1a(<4cm.)stadijuma, prosečno vreme preživljavanja iznosilo je $84,66 \pm 3,255$ meseca, uz 95% intervalom pouzdanosti od 78,28 – 91,04 meseca.

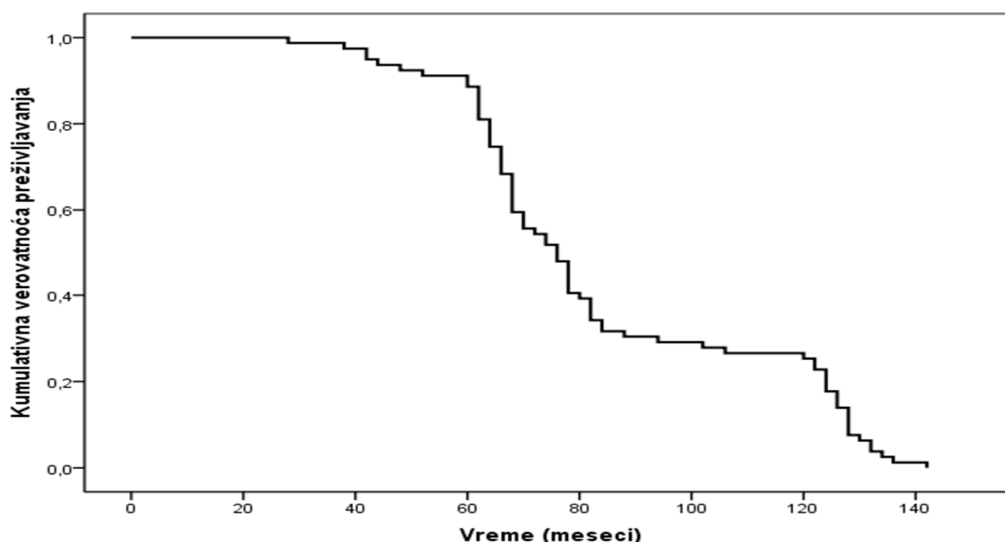
Percentili

Srednja vrednost	Standardna greška	95% IP	25% \pm St. greška	50% \pm St. greška	75% \pm St. greška
84,66	3,255	78,28 – 91,04	122,0 \pm 13,42	76,0 \pm 2,96	64,0 \pm 1,55

Tabela 116

Raspodela percentila pokazuje da je za 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja $122,0 \pm 13,42$ meseca, za 50% pacijenata je $76,0 \pm 2,96$ meseci i za 75% pacijenata je $64,0 \pm 1,55$ meseci.

Očekivano vreme preživljavanja za ostalih 25% pacijenata je manje od 64 meseca.



Grafikon 85- Kaplan-Meier kriva preživljavanja za NSS grupu pacijenata sa elektivnom indikacijom za operaciju i stadijumom tumora T1a

4.5.3.2. Preživljavanja bolesnika kojim je urađena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma

Prosečno vreme preživljavanja pacijenata kojima je učinjena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima T1a (<4cm) stadijuma iznosilo je $89,25 \pm 30,95$ meseci sa 95% intervalom pouzdanosti 83,18 – 95,32.

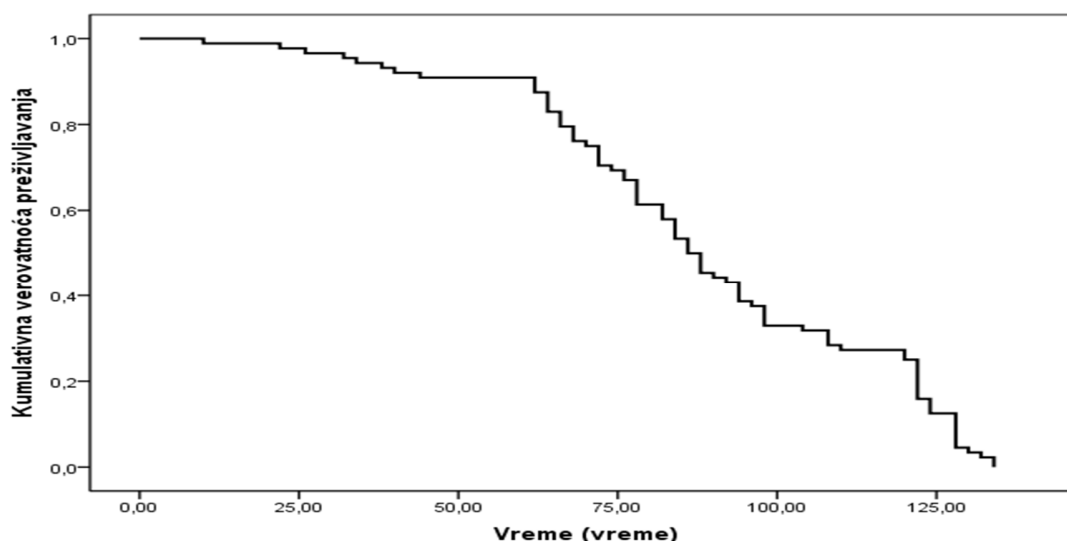
Percentili

Srednja vrednost	Standardna greška	95% IP	25% ± St. greška	50% ± St. greška	75% ± St. greška
89,25	3,095	83,18 – 95,32	120,0 ± 5,22	86,0 ± 3,13	70,0 ± 3,38

Tabela 117

Raspodela percentila pokazuje da je očekivano vreme preživljavanja za 25% pacijenata $120 \pm 5,22$ dana, za 50% pacijenata $86,0 \pm 3,13$ dana i za 75% pacijenata $70,0 \pm 3,38$ dana.

Za preostalih 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja je manje od 70 meseci.



Grafikon

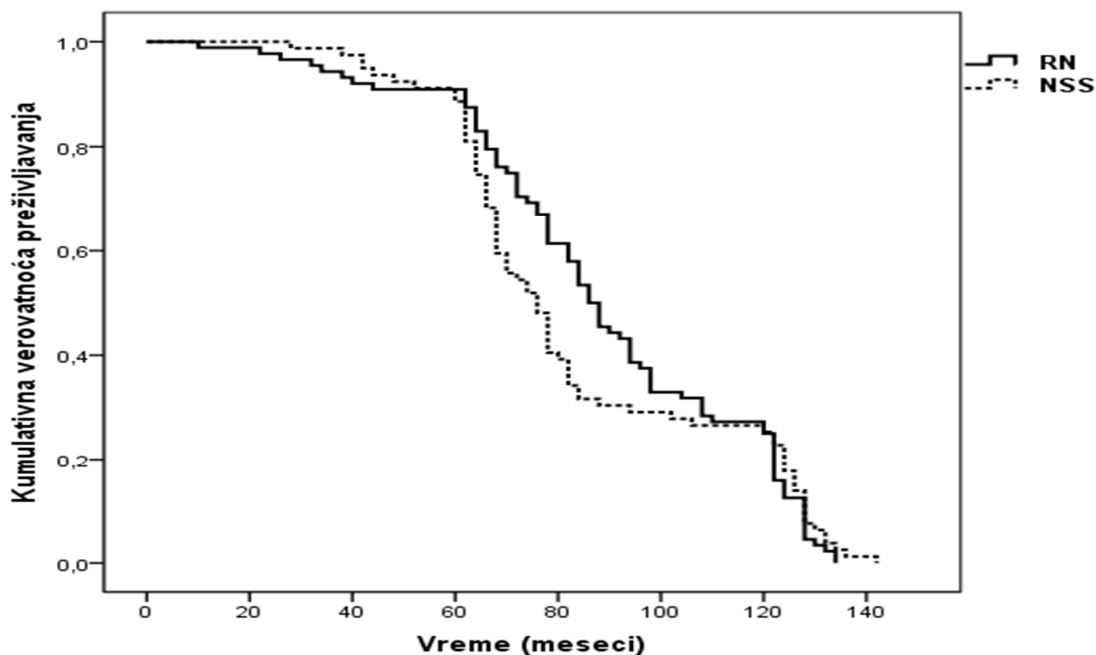
86- Kaplan-Meier kriva preživljavanja za RN grupu pacijenata

4.5.3.3. Poređenje preživljavanja bolesnika kojim je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih razloga zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma i onih koji su lečeni radikalnom nefrektomijom

Srednja vrednost vremena preživljavanja u grupi pacijenata kojima je zbog lokalizovanog karcinoma bubrega urađena radikalna nefrektomija iznosila je $89,25 \pm 30,95$ meseci.

U grupi pacijenata koji su lečeni konzervirajućom operacijom iz elektivnih indikacija zbog tumora T1a stadijuma je nešto niža u odnosu na kontrolnu grupu (RN) i iznosi $84,66 \pm 3,255$ meseci.

Primenom Log rank (Mantel-Cox) testa dobija se zaključak da ova razlika nije statistički značajna: $\chi^2 = 0,274$, $p = 0,601$.



Grafikon 87- Kaplan-Meier krive preživljavanja za pacijente u RN grupi i NSS grupi sa elektivnom indikacijom za operaciju i stadijumom tumora T1a

5. DISKUSIJA

Naše istraživanje sprovedeno je na Klinici za urologiju, Kliničkog centra Srbije koja predstavlja ustanovu tercijarnog tipa, gde se leči najveći broj pacijenata sa urološkim malignomima, pa tako i zbog tumora bubrežnog parenhima. Analizom epidemioloških i kliničkih karakteristika iz naše baze zaključili smo da se tumor bubrežnog parenhima prema polnoj distribuciji češće javljao kod muškaraca nego kod žena, u odnosu 3:2, što se i u referentnim epidemiološkim studijama takodje pokazalo. Tako u velikoj epidemiološkoj analizi *Chow WH i saradnici* iznose da muškarci dva puta češće obolevaju od karcinoma bubrežnog parenhima u odnosu na žene.(6) Rezultati u našoj studiji pokazali su da je najstariji bolesnik imao 79 godina, a najmlađi 24 godine. Najviše bolesnika bilo je u šestoj i sedmoj deceniji života, a prosečna starosna dob iznosila je 57,38 godina. *Levi F. i saradnici* govore da se tumori bubrežnog parenhima najčešće javljaju u šestoj i sedmoj deceniji života, a oko 80% bolesnika ima više od 50 godina. U poslednjoj deceniji sve je veći broj i mlađih bolesnika od pedeset godina kod kojih je otkriven tumor bubrežnog parenhima.(6)

Obzirom na stranu prezentovanja tumora, odnosno gde se tumor javio, u našoj seriji iz analize se vidi da je učestalost pojave tumora u odnosu na stranu javljanja gotovo bila u podjednakoj srazmeri, s tim da je sinhrona bilateralnost, odnosno tumorsko zahvatanje oba bubrega bila kod 16 (7%) pacijenta. U velikoj multicentričnoj studiji iznosi se da se nalaz sinhrono bilateralnosti susreće u 3-7%. U našoj grupi pacijenata kojima je urađena poštedna operacija bubrega, 79 (68,7%) pacijenata nije imalo komorbiditet, dok je njih 36 (31,3%) bilo sa komorbiditetom. Kod pacijenta kojima je učinjena radikalna nefrektomija njih 60 (67,3%) nisu imali pridružene bolesti, dok je 29 (32,7%) imalo pored karcinoma bubrežnog parenhima i prisustvo drugih sistemskih oboljenja. Postojanje komorbiditeta i simptomatsko prezentovanje tumora loš su prediktor za preživljavanje pacijenata sa RCC, dok godine starosti i pol nisu dokazani kao faktori koji determinišu prognozu. (105,106)

U našoj analizi tumor je akcidentalno dijagnostikovao, odnosno bez simptoma koji bi ukazivali na postojanje tumorske lezije kod 72 (62,4%) pacijenata. Kod 43 (37,6%) pacijenta postojao je neki od karakterističnih simptoma koji je ukazivao na eventualno postojanje tumora bubrega. U poslednjoj deceniji napredkom dijagnostičnih procedura i zbog njihove dostupnosti pacijentima, kao i zbog povećane zdravstvene prosvetljenosti, više od polovine tumora bubrega otkrije se akcidentalno pri ispitivanju drugih oboljenja i nespecifičnih simptoma. **(51)** Ranije opisivana karakteristična simptomatologija ovog malignoma koja je podrazumevala hematuriju, bol i palpabilnu tumefakciju "*klinički trijas*", danas se na sreću znatno ređe susreće svega u 6-10% **(50)**

Andre i saradnici u svom radu navode da je u periodu 1974-77. godina bilo otkriveno svega 5,3% tumora manjih od 3 cm, ali neposredno nakon uvođenja ultrazvuka u kliničku praksu, procenat otkrivenih malih tumora bubrega dramatično je porastao i u periodu 1982-85 godina iznosio je na 25,5%. **(199)** Analizom našeg materijala, konzervirajuće operacije zbog lokalizovanog karcinoma bubrega ranije su znatno češće rađene iz imperativnih indikacija nego elektivnih razloga, međutim taj trend se promenio u poslednjoj deceniji u korist elektivnih indikacija. Trend elektivnih indikacija u period 1996 – 2010. godine raste, dok se broj imperativnih indikacija u istom periodu ostaje gotovo nepromenjen. Podaci nacionalnog registra SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) iz SAD navode da je u periodu 1988-2002.godina broj pošteđenih operacija (PN) u lečenju tumora bubrega bio upadljivo mali (<10%) u odnosu na ukupan broj nefrektomija posmatrano u tom periodu. **(121)**

Danas se na našoj klinici kod malih tumora bubrega T1a češće sprovodi pošteđena procedura nego radikalna nefrektomija, koja se ranije smatrala „zlatnim standardom“. Trend broja pošteđenih operacija (NSS) od 1996-2010 godine raste, dok broj radikalnih nefrektomija (RN) u istom period blago pada. Razlika između ova dva trenda je statistički značajna: $p < 0,01$.

U našoj analizi uočili smo da u poslednjoj deceniji, u tretmanu malih tumora bubrega odnos pošteđenih operacija u odnosu na radikalnu nefrektomiju iznosi 2:1. Iz analize šest tercijarnih uroloških centara u Evropi pokazano je da se za period 2004-2007.godina parcijalna nefrektomija izvodila kod 50% pacijenata sa lokalizovanim RCC. Kod pacijenata sa tumorom <2cm u 86%, kod tumora 2-4cm u 69%, a kod tumora T1b stadijuma (4-7cm) u 35% slučajeva **(124)** Iskustva *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre* (MSKCC) za period 2000-2007.godina navode da se parcijalna nefrektomija izvodila u 56% kod lokalizovanog karcinoma bubrega.

Pri elektivnim indikacijama za tumore T1a stadijuma (<4cm) trend rasta pošteđnih procedura stalno je rastao, pa je njihov procenat od 69% za 2000.godinu, porastao na 89% NSS procedura u 2007.godini. **(125)**

Iz analize preoperativnog stanja bubrežne funkcije svih pacijenata u našoj studiji kojima je urađena konzervirajuća operacija, vidimo da je 86 (68,8%) pacijenata imalo preoperativno normalnu bubrežnu funkciju. Blagi oblik insuficijencije /serumski Kr 120-160/ imalo je 26 (20,8%) pacijenata, dok je sa srednje teškom bubrežnom insuficijencijom /serumski Kr 160-200/ bilo 13(10,4%) pacijenata. Međutim bubrežna slabost bila je znatno češće zastupljena kod pacijenata kojima je pošteđna operacija bubrega učinjena iz imperativnih razloga, pa je od ukupno 32 bolesnika u našoj seriji samo njih 11 (34,4%) imalo je preoperativno normalnu bubrežnu funkciju. Blagi oblik insuficijencije /serumski Kr 120-160/ imalo je 12 (37,5%) pacijenata, dok je sa srednje teškom bubrežnom insuficijencijom /serumski Kr 160-200/ bilo njih 9 (28,1%). U našoj seriji nismo imali pacijente sa teškim oblikom bubrežne insuficijencije, niti one koji su preoperativno bili na programu hemodijalize. Pored ostalih činjenica koji afirmišu pošteđene operacije u tretmanu lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima je i taj da veliki broj radova ističu značajno bolju bubrežnu funkciju nakon konzervirajuće procedure u odnosu na radikalnu nefrektomiju u tretmanu ovog malignoma. Osnovni princip za što bolju postoperativnu bubrežnu funkciju nakon konzervirajuće procedure je maksimalan volumen prezerviranog parenhima. **(244)** *Simmons MN i saradnici* u svom radu ističu da prezervacija bubrežnog parenhima ima veoma bitnu ulogu posebno kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. **(245)** U našoj studiji za analizu patoanatomskih karakteristika tumora korišćena je aktuelna TNM klasifikacije iz 2009 godine. **(87)** Analizom zastupljenosti stadijuma anatomskog razvoja iskazanog kroz TNM-klasifikaciju, tumorski stadijum T1a(<4cm.) bio je ubedljivo najzastupljeniji sa 90,4%. Tumorski stadijum T1b (4-7cm.) bio je zastupljen kod 10 (8%) pacijenata, a samo 2 (1,6%) pacijenta imala su tumor stadijuma T2a (7-10cm). Prosečna dimenzija tumorske lezije, posmatrano za sve naše pacijente u studiji koji su tretirani pošteđnom operacijom, iznosila 38,78 ±8,06. U analizi patohistoloških nalaza svih naših pacijenata najzastupljenije bili su tumori dimenzija 40mm, dok je kod samo 12 pacijenata tumorska lezija bila veća od 4cm (T1b i T2a-stadijum). Pošteđne operacije smatraju se „zlatnim standardom“ u tretmanu RCC T1a (<4cm) i kod tumora T1b (4-7cm.) stadijuma ukoliko za to postoje tehnički uslovi, jer se sa ovom procedurom obezbeđuje identična kontrola bolesti kao kada se sprovede radikalna nefrektomija. **(285,291)**

Analizom intraoperativnih podataka dobili smo da je prosečno vreme trajanja operacije, posmatrano za sve pacijente kojima je urađena konzervirajuća procedura zbog tumora bubrežnog parenhima iznosilo 121 minut, a da je prosečan gubitak krvi u toku sprovođenja konzervirajuće operacije iznosio 387,8 ml. Takođe je pokazano da prosečno vreme trajanja operacije kod bolesnika operisanih konzervirajućom procedurom iz elektivnih indikacija bilo kraće i iznosilo je $114,55 \pm 19,8$ minuta. *Cofin i saradnici* iznose da nema statistički značajne razlike u pogledu dužine trajanja operacije, ali je kod elektivne grupe pokazan bolji hirurški ishod u smislu manjeg gubitka krvi i bolje kontrole postoperativnog nivoa serumskog kreatinina. **(243)** Kod pacijenata kojima je zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima učinjena radikalna nefrektomija, prosečan gubitak krvi je bio manji nego kod sprovođenja konzervirajuće operacije i iznosio je 359,5 ml uz približno isto vreme trajanja hirurške procedure koje je bilo 116,06 minuta. EORTC 30904 trajal govori da je perioperativni gubitak krvi $< 0,5$ l bio kod 17,1%, dok je gubitak veći od 1 l bio kod 3,1% pacijenata. **(235)**

VanPoppel i saradnici u prospektivnoj randomiziranoj EORTC studiji navode da poređenjem komplikacija ovih dveju procedura rađenih iz elektivnih razloga, da je hemoragija nešto češće zastupljena kod poštudnih procedura u odnosu na radikalnu nefrektomiju (3,1% vs.1,2%). **(241)** Kod 92(80%) pacijenta perioperativno i postoperativno učinjena je nadoknada krvi sa transfuzijama, dok kod 23 (20%) pacijenta nije bilo potrebe za nadoknadom krvi. *Patard i saradnici* u multicentričnoj studiji kojom je analizirano 730 elektivnih parcijalnih nefrektomija navodi se da je procenat transfuzija krvi kod tumora < 4 cm bio 6,3%, dok je kod tumora > 4 cm iznosio 14,8%. **(236)**

U cilju smanjenje intraoperativnog gubitka krvi u toku hirurškog rada za vreme izvođenja konzervirajuće procedure kod 85 (73,91%) pacijenata sprovedeno je klemovanje renalnih sudova sa mekim vaskularnim klemama. Zbog povoljnih anatomskih uslova i malih dimenzija tumora kod 30 (26%) bolesnika nije bilo potrebe za klemovanjem bubrežnih sudova. Prosečno vreme ishemije bubrega zbog klemovanja bubrežnog hilusa iznosilo je $22,41 \pm 10,19$ minuta. U većini slučajeva u našoj seriji pre i za vreme klemovanja bubrežnog hilusa sprovedena je hladna ishemija sa jastucima od leda u cilju smanjenja perfuzije u bubregu.

Thompson i saradnici ističu da kada je klemovanje vaskularnog hilusa neophodno kod izvođenja konzervirajuće operacije, potrebno je da se vreme tople ishemije ograniči do 20 minuta, i da hladna ishemija ne bi trebala da traje duže od 35 minuta, da bi se smanjio rizik od hronične bubrežne insuficijencije i akutne slabosti bubrega. Duže vreme tople ishemije povećava rizik od postoperativnih komplikacija, pre svega krvarenja i curenja urina. **(250)**

Gradus tumora veoma je bitan prognostički faktor, jer stepen ćelijske diferencijacije značajno utiče na prognozu bolesti. U velikim multicentričnim studijama gde je procenjivan rizik od mortaliteta prema Fuhrman gradus sistemu (FGS) pokazano je da petogodišnje preživljavanje za tumore gradus I iznosi 86-89%, kod tumora gradus II ono je 72-79%, za tumore gradus III 50-60 %, dok za tumore gradus IV po Fuhrmanu ono se kreće 28-30%. Obzirom da je gradiranje tumora subjektivna procena patologa, gradus tumora ima manji prognostički značaj u odnosu na stadijum tumora. **(94,95)**

U našoj grupi bolesnika kojima je urađena konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima patohistološka analiza tumora vršena je od strane patologa na osnovu postoperativno dobijenog materijala. Posmatranjem procentualne zastupljenosti prema stepenu maligniteta tumora primenom Fuhrman gradusnog sistema (FGS) u analizi se vidi da je najveći broj bolesnika 63 (51,2 %) imao tumor Gr II. Tumor Gr I potvrđen je kod 45 (36%) bolesnika, dok je 7 (5,6 %) bolesnika imalo tumor Gr III. Pacijenti koji su lečeni radikalnom nefrektomijom zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma imali su statistički značajno zastupljenije tumore većeg gradusa u odnosu na grupu bolesnika kojima je učinjena konzervirajuća operacija iz elektivnih indikacija zbog tumora T1a stadijuma. Tumor gradusa I u grupi naših bolesnika tretiranih radikalnom nefrektomijom imalo je 29 (32,6%) pacijenata, tumor gradusa II 49 (55,1%) pacijenata, dok je tumor gradusa III imalo njih 11 (12,4%). *SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)* navodi podatak iz analize kojom je obuhvaćeno 19.932 pacijenta sa lokalizovanim RCC, da je kod 84% bolesnika koji su hirurški lečeni zbog tumora <4cm, imali lezije niskog gradusa. **(47)**

U patohistološkoj analizi tumora u našoj studiji najzastupljeniji histološki tip bio je clear cell koji je verifikovan kod 88 (76,5%) bolesnika, papilarni tip karcinoma nađen je kod 18 (15,6%) bolesnika, hromofobni tip imalo je 7 (6%) bolesnika, dok su 2 (1,7%) pacijenta imali duktalni karcinom bubrežnog parenhima.

Pregledom literature koja se bavi patohistološkom analizom tumora bubrežnog parenhima navodi se da se kao najčešći tumor ubedljivo izdvaja karcinom bubrežnih ćelija (RCC) sa više od 80% zastupljenosti. Od njegovih podtipova koji se susreću u kliničkoj praksi najzastupljeniji su: svetloćelijski RCC (70-80%), papilarni RCC (14-17%), hromofobni RCC (4-8%), multilokularni svetloćelijski RCC (1-3%). Duktalni karcinom-*Belinijev tumor* zastupljen je sa manje od 1% svih karcinoma tubularnog porekla bubega. **(24)**

Svetloćelijski karcinom bubrega, kao najčešći histološki tip RCC, posmatrano za sve graduse, ima oko 60% petogodišnje preživljavanje. Papilarni tip karcinoma ima približno isto ili bolje preživljavanje u odnosu na svetloćelijski RCC, a njega karakteriše multifokalnost, s tim da se ne zna da li ona ima značaja. Pokazana je bolja prognoza kod papilarnog *tip1* u odnosu na *tip2* koji je višestruko agresivniji i sklon metastaziranju. Hromofobni tip RCC ima najbolju prognozu, i u nekim serijama posle petogodišnjeg praćenja preživljavanje je iznosilo 100%. Ovaj tip tumora obično je niskog gradusa i ograničen je na bubreg. Duktalni karcinom */Bellini/* je izuzetno redak tip RCC, obično je visokog stepena anaplazije, veoma agresivan i često udružen sa udaljenim metastazama. **(96,97)** *Ficarra i saradnici 2006.godine* iznose podatak da petogodišnje kancer specifično preživljavanje (CSS) za svetloćelijski tip iznosi 43-83%, za papilarni tip RCC 61-90%, dok se za hromofobni RCC ono kretalo 80-100%. **(98)**

U našoj seriji nakon sprovedene poštudne operacije zbog tumora bubrega kod 13 (11,3%) bolesnika je u postoperativnom toku došlo do razvoja komplikacija, dok 102 (88,7%) bolesnika nisu imali nikakve komplikacije. Od 13 (11,3%) bolesnika koji su imali komplikacije, jedan pacijent je imao udruženo više komplikacija. Kod 7 (6%) bolesnika postoperativno došlo je do hemoragije nakon konzervirajuće operacije, pa je kod njih 4 (3,47%) morala da se uradi nefrektomija zbog postoperativnog krvarenja. Kod 2 (1,7%) bolesnika učinjena je sutura krvarećeg mesta na bubregu zbog postoperativne hemoragije, dok je jednom bolesniku zbog postoperativnog krvarenja učinjena embolizacija krvarećeg suda u bubregu.

Lesage et al., 2007 iznose da je krvarenje od svih intraoperativnih komplikacija kod izvođenja konzervirajuće operacije zbog tumora bubrega najčešće susreće (1,2-14,5%), dok su od ostalih postoperativnih komplikacija najzastupljenije: urinarna fistula (1,4-7%), infekcija rane (1,2-5,9%), akutna bubrežna slabost (0,7-6%) perinefritički absces (0,6-3,2%) i hronična bubrežna insuficijencija (3,2-12%) **(240)** *Stroup i saradnici* ističu da zahvaćenost kanalnog sistema tumorom, dodatno otežava izvođenje poštudne hirurške procedure i povezano je sa postoperativnim komplikacijama. Curenje urina posle parcijalne nefrektomije susreće se kod 4-5% slučajeva. **(237)**

Analizom komplikacija bolesnika kojima je urađena poštudna operacija zbog tumora bubrega u našoj seriji pokazalo se da su 3 (2,6%) bolesnika imali postoperativno curenje urina iz bubrega. Jednom bolesniku perirenalni urinom rešen je perkutanim plasiranjem drena u perirenalni prostor oko operisanog bubrega.

Drugom bolesniku je osim perkutano plasiranog drena u okolinu bubrega, endoskopski plasirana i JJ sonda u kanalni sistem, dok je trećem bolesniku postoperativno curenje urina rešeno plasiranjem JJ sonde. Kod tog pacijenta je u postoperativnom toku došlo i do razvoja akutne bubrežne insuficijencije (ABI), koja je konzervativno tretirana i rešena.

Bove P. i saradnici navode da se urinarna fistula u nekim slučajevima može rešiti i konzervativnim pristupom, plasiranjem ureteralnog stenta ili perkutanom drenažom, ali da preoperativno plasiranje ureteralnog katetera ne smanjuje procenat učestalosti postoperativnog curenja urina. **(239)**

U našoj seriji 2(1,7%) bolesnika u postoperativnom toku imala su akutnu bubrežnu insuficijenciju koja je uz konzervativno sprovedene mere uspešno rešena. *Russo P. 2010 god.* ističe da stariji pacijenti sa komorbiditetom (dijabetes, hipertenzija) imaju najčešće narušenu bubrežnu funkciju zbog glomerulonefro-arterioskleroze, pa je kod njih preporučeno sprovođenje površnog hladjenja bubrega zbog delimičnog ublažavanja štetnih posledica tople ishemije. **(251)**

U našoj studiji prosečno vreme praćenja pacijenata kojima je urađena poštedna operacija zbog tumora bubrežnog parenhima iznosilo je 81,57 \pm 38,4 meseci. Najduže vreme onkološkog praćenja bilo je 144 meseca, dok je najkraće iznosilo 60 meseci. Za vreme onkološkog praćenja od ukupnog 115 pacijenata kojima je učinjena konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima, kod 11 (9,56%) bolesnika registrovana je klinička progresija bolesti. Prosečno vreme do nastanka progresije iznosilo je 24 meseca. U našoj studiji od ukupnog broja pacijenata operisanih poštednom operacijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima, kod 4 (3,47%) bolesnika u daljem kliničkom praćenju došlo je do razvoja lokalnog recidiva. Od njih četvoro samo je jedan pacijent imao izolovani lokalni recidiv bez diseminacije u druge organe, koji je imidžing procedurama verifikovan i nakon učinjenje „*selvage nefrektomije*“ i histološki potvrđen.

Van Poppel i saradnici navode da je lokalni recidiv rezultat inkompletne resekcije primarnog tumora, ili je postojala tumorska invazija izvan pseudokapsule, pa hirurška margina nije bila dovoljno široka. **(272)** *UzzoRG. i saradnici* u velikoj seriji Klivlend klinike navode da je multifokalnost tumora bubrega nađena u oko 5% slučajeva. **(273)** Kod 2 bolesnika u postoperativnom toku osim lokalnog recidiva nakon sprovedene poštedne operacije razvile su se i udaljene metastaze. Kod jednog bolesnika se pored lokalnog recidiva nakon poštedne procedure zbog tumora bubrega razvila lokoregionalna limfadenopatija (N+).

Jednom bolesniku u postoperativnom praćenju viđena je tumorska promena na kontralateralnom bubregu (asinhrona bilateralnost) nakon poštedne operacije, koji je u vreme prve operacije bio normalnog nalaza. Iskustvo dva tercijarna centra u SAD gde je parcijalnom nefrektomijom tretirano 1.390 pacijenata, govori da je kod njih 77 (5,5%) nađena pozitivna hirurška margina. Analizom podataka nije pokazana značajna razlika za nastanak lokalnog recidiva i udaljenih metastaza kod pacijenta sa pozitivnim (PSM) i negativnim (NSM) hirurškim marginama. Autori u radu zaključuju da nalaz pozitivne hirurške margine nakon parcijalne nefrektomije unapred ne najavljuje lošu prognozu. **(276)**

Ukupno 8 (6,95%) bolesnika koji su operisani poštednom procedurom imalo je klinički verifikovane metastaze u udaljenim organima. Kod 4 (3,46%) bolesnika radilo se o izolovanim metastazama (3-pluća, 1-pluća+kosti). Dva bolesnika pored metastaza u udaljenim organima imali su i retroperitonealnu limfadenopatiju (M+,N+). Prethodno smo naveli da dva bolesnika kod kojih je pored lokalnog recidiva koji se javio nakon konzervirajuće operacije bubrega, u daljem toku praćenja došlo je do pojave i udaljenih metastaza.

Lam i saradnici iznose da praćenjem 365 pacijenata operisanih radikalnom nefrektomijom i 154 kojima je uradjena NSS, ukupan procenat recidiva bolesti iznosio je 5,2%, s tim da je zabeležen manji procenat recidiva u grupi kojima je rađena poštedna operacija. **(293)** Kod 11 bolesnika kod kojih je u kliničkom praćenju došlo do progresije bolesti nakon poštedne operacije zbog karcinoma bubrežnog parenhima preduzete su u daljem toku lečenja: 1- (nefrektomija -kontralateralni bubreg), 1- („*selvage nefrektomije*“), 1- (nefrektomija + imunoterapija), 1- (nefrektomija + hemioterapija), 3- (metastazektomije). Kod jednog pacijenta je sprovedena samo imunoterapija, dok kod 3 bolesnika zbog stepena diseminacije i lošeg performans statusa nije sprovedeno specifično onkološko lečenje. *Sundaram i saradnici 2011 god.* iznose da nakon konzervirajuće operacije, samo kod 7% pacijenata sa pozitivnom hirurškom marginom bio je potreban ponovni hirurški tretman zbog zaostale tumorske lezije. **(277)** Sa onkološkog stanovišta radikalna nefrektomija je adekvatna opcija kod nalaza pozitivnih hirurških margina, ali samo kod 6,9%-15% pacijenata sa pozitivnim hirurškim marginama potrebno je učiniti nefrektomiju zbog razvoja lokalnog recidiva. **(278,279)** *Stewart i saradnici* navode da je procenat abdominalnih recidiva posle NSS iznosio 5,4%, dok je kod onih kojima je urađena RN taj procenat iznosio 3,3%. Međutim ukupan broj recidiva bio je veći posle RN u odnosu na NSS (8,4% vs. 6,4%). **(289)**

Analizom preživljavanja pomoću Kaplan-Majer metode za sve pacijente kojima je zbog lokalizovanog karcinoma učinjena konzervirajuća operacije, pokazano je da prosečno vreme preživljavanja iznosi $81,58 \pm 3,042$ meseca. Sprovedenom analizom može da se očekuje da će 25% pacijenata preživeti $122 \pm 11,04$ meseca, 50% bolesnika da preživi $74 \pm 2,14$ meseca, a 75% pacijenata da preživi $64 \pm 1,4$ meseca. Očekivano vreme preživljavanja za preostalih 25% manje je od 64 meseca. Od ukupno 115 pacijenta koji su operisani konzervirajućom operacijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima, njih 105 imalo je tumor $<4\text{cm}$ (T1a-stadijum), dok je njih 10 imalo tumor $>4\text{cm}$ (T1b i T2a-stadijum). U grupi pacijenata koji su tretirani konzervirajućom operacijom zbog tumora T1a ($<4\text{cm}$) stadijuma, prosečno vreme preživljavanja iznosilo je $84,70 \pm 2,959$ meseci. Nakon sprovedene analize preživljavanja pokazano je da kod 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja $122,0 \pm 10,76$ meseci, za 50% pacijenata je $76,0 \pm 2,41$ mesec i za 75% pacijenata je $64,0 \pm 1,35$ meseci. Očekivano vreme preživljavanja za ostalih 25% pacijenata je manje od 64 meseca.

U grupi pacijenata kod kojih je učinjena poštedna operacija zbog tumora $>4\text{cm}$, (T1b i T2 stadijum) prosečno vreme preživljavanja bilo je $48,90 \pm 11,561$ meseci. Nakon učinjene analize pokazano je da kod 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja iznosi $74,0 \pm 24,03$ meseca, za 50% pacijenata ono je $34,0 \pm 3,16$ meseci i za 75% pacijenata je $18,0 \pm 10,14$ meseci. Očekivano vreme preživljavanja za ostalih 25% pacijenata manje je od 18 meseci. Poštedne operacije u tretmanu tumora bubrežnog parenhima imaju dvostruku ulogu. Prvi je onkološki aspekt, jer se uklanja tumorska lezija uz minimalne komplikacije, dok je prezervacija preostalog bubrežnog parenhima druga važna strana ove procedure. **(213)** *Novick A. i saradnici, 1995.* iznose prvu veliku seriju elektivnih poštednih operacija kod tumora bubrežnog parenhima. U tom radu je analizirano 315 pacijenata sa RCC $<3,5$ cm kod kojih je učinjena konzervirajuća operacija bubrega i navodi se da je kancer specifično preživljavanje nakon tri godine praćenja iznosilo 95%, uz samo 2 slučaja lokalnog recidiva. **(211)** U prilog sprovođenja poštednih operacija ide i činjenica da su male tumorske lezije uglavnom niskog stepena maligniteta ili su benigne prirode i pokazano je da veličina tumorske lezije korelira sa malignim potencijalnom tumora **(200)** Onkološkim praćenjem pacijenata koji su operisani zbog T1b stadijuma (4-7cm) nije pokazana statistički značajna razlika između tretmana NSS i RN. **(296)**

Poseban akcenat u ovom radu stavljen je na značaju konzervirajućih operacija pre svega iz elektivnih indikacija, jer je danas zbog povećane zdravstvene prosvete kao i zbog dostupnosti neinvazivnih dijagnostičkih procedura sve veći broj novootkrivenih tumora bubrega male tumorske lezije (SRM). *Zini L. i saradnici 2009.* iznose zbirne podatke šest tercijarnih uroloških centara u Evropi i navode da je u periodu 2004-2007. godina elektivna parcijalna nefrektomija (PN) bila zastupljena sa 50% slučajeva u tretmanu tumora bubrega. Posmatrano u odnosu na veličinu tumora, ustanovljeno je da je 86% bilo sa tumorom veličine <2cm, i 69% sa tumorom veličine 2-4cm, lečeno poštudnom operacijom. Kod 35% bolesnika sa tumorom stadijuma T1b (4-7cm) sprovedena je konzervirajuća operacija. **(204)**

U našoj studiji u grupi pacijenata kojima je urađena elektivna poštudna operacija zbog tumora bubrežnog parenhima prosečno vreme praćenja iznosilo je $83,68 \pm 28,84$ meseci. Najduže vreme onkološkog praćenja iznosilo 144 meseca, dok je najkraće bilo 26 meseci zbog letalnog ishoda pacijenta. Za vreme onkološkog praćenja od ukupno 83 pacijenata kojima je učinjena elektivna konzervirajuća operacija zbog tumora bubrežnog parenhima kod 4 (4,8%) bolesnika registrovana je progresija bolesti. Primenom Kaplan-Majerove metode prosečno vreme preživljavanja u ovoj grupi pacijenata iznosilo je $83,69 \pm 3,167$ meseci. Učinjenom analizom je pokazano da se očekuje da 25% pacijenata preživi $120 \pm 14,17$ meseci, 50% pacijenata da preživi $76,0 \pm 1,95$ meseci, a 75% pacijenata će preživeti $64,0 \pm 1,58$ meseci. Za preostalih 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja je manje od 64 meseca. Poštudne operacije smatraju se „zlatnim standardom“ u tretmanu RCC T1a (<4cm) i kod tumora T1b (4-7cm.) stadijuma ukoliko za to postoje tehnički uslovi, jer se sa ovom procedurom obezbeđuje identična kontrola bolesti kao kada se sprovede radikalna nefrektomija. **(285,291)** *Fergany AF i sar. 2000god.* navode da posle 10 godina praćenja bolesnika kod kojih je sprovedena poštudna operacija bubrega zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima, nisu zabeleženi lokalni recidivi kod tumora T1a, T1b i T2 stadijuma RCC. **(292)** U grupi pacijenata iz naše studije kojima je poštudna operacija učinjena zbog imperativnih indikacija kod tumora bubrežnog parenhima prosečno vreme praćenja iznosilo je $80,2 \pm 40,85$ meseci. Pojedinačno najduže vreme onkološkog praćenja u ovoj grupi iznosilo je 142 meseca, dok je najkraći period praćenja bio svega 10 meseci, zbog letalnog ishoda pacijenta. Za vreme onkološkog praćenja od ukupnog 32 bolesnika kod kojih je učinjena konzervirajuća operacija imperativnih razloga zbog tumora bubrežnog parenhima kod 7 (21,9%) bolesnika registrovana je progresija bolesti. Prosečno vreme preživljavanja pacijenata kojima je urađena poštudna operacija iz imperativnih indikacija u našoj studiji iznosilo je $76,12 \pm 7,223$ meseca.

Analizom je pokazano da se očekuje da 25% pacijenata preživi $122 \pm 19,87$ meseca, 50% će preživeti $72 \pm 2,81$ meseca, a 75% pacijenata samo $38 \pm 14,70$ meseci. Za preostalih 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja je manje od 38 meseci.

Fergany i sar. 2006. ističu da je nakon desetogodišnjeg praćenja 400 pacijenata posle parcijalne nefrektomije zbog tumora na jedinom bubregu, kancer specifično preživljavanje/CSS/ iznosilo 82 %. **(209)** *Ghavamian i sar.* iznose da je petogodišnje tumor specifično preživljanje (CSS) posle poštodne operacije (NSS) na jedinom bubregu iznosilo 81%, dok je nakon 10 godina ono bilo 64%, a procenat bez lokalnog recidiva iznosio je 89%. **(210)**

U najnovijim urološkim vodičima gde se na osnovu brojnih retrospektivnih studija koje su se bavile rezultatima lečenja lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima radikalnom nefrektomijom i konzervirajućom operacijom, nakon dužeg vremena praćenja rezultata, pokazan je identičan terapijski učinak ovih procedura. Poštodne operacije /NSS/ za male tumore bubrežnog parenhima T1a prihvaćene su kao standardna procedura u lečenju ovih pacijenata. **(206,207)** Glavni cilj u našem radu bio je da se utvrdi uloga i mesto elektivnih konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima stadijuma T1a(<4cm). U našoj studiji zbog procene uspešnosti lečenja lokalizovanog karcinoma bubrega T1a stadijuma (<4cm) u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu (elektivna indikacija), poredili smo bolesnike koji su lečeni konzervirajućom operacijom, sa onima gde je sprovedena radikalna nefrektomija.

Trend broja poštodnih operacija (NSS) od 1996-2010 godine raste, dok broj radikalnih nefrektomija (RN) u istom period opada, pa je razlika između ova dva trenda je statistički značajna ($\chi^2 = 32,22$, $p < 0,01$). Podatci Memorial Sloan Kettering Cancer Centra (MSKCC) za period 2000-2007.godina parcijalna nefrektomija u lečenju tumora bubrežnog parenhima bila je zastupljena sa 56% u odnosu na radikalnu nefrektomiju posmatrano ukupno za sve stadijume. Kod tumora <4cm parcijalna nefrektomija je u 2000.godini sprovedena u 69% slučajeva, a 2007.godine njen procenat je porastao na 89%. **(205)** U našoj studiji nalizom podataka koji govore o kliničkoj prezentaciji tumora između ove dve grupe bolesnika, odnosno da li su imali simptomatologiju zbog postojanja tumora ili je tumor akcidentalno otkriveni, pokazano je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na grupu pacijenata koji su zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom ($p < 0,01$)

U grupi bolesnika kod kojih je sprovedena poštedna operacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima T1a stadijuma, tumor se asimptomatski prezentovao kod 77,2% bolesnika, dok je u grupi koji su tretirani radikalnom nefrektomijom procenat akcidentalno otkrivenih tumora iznosio 61,8%.

U poslednje tri decenije dramatično se povećao broj asimptomatski otkrivenih tumora bubrega primenom savremenih dijagnostičkih procedura, pa se danas smatra da više od 60% tumora bubrega se akcidentalno otkrije. *Lau WK i sar.* navode da su akcidentalno otkriveni tumori često su male tumorske lezije /<4cm/ sa sporim rastom i niskim malignim potencijalom, od kojih je 20 % benigne prirode.(214) Analizom veličine tumorske lezije kod bolesnika operisanih konzervirajućom operacijom nađeno je da je prosečna veličina tumora iznosila 37,08±4,42 cm. , dok je kod bolesnika operisanih radikalnom nefrektomijom prosečna veličina tumora iznosila je 38,483±3,144 cm. Međutim kod analize ove dve grupe bolesnika gde se govori o zastupljenosti gradusa tumora, odnosno distribuciji tumora prema stepenu maligniteta, pokazano je da su u grupi pacijenata tretiranih radikalnom nefrektomijom bili nešto više zastupljeni visokogradusni tumori (p< 0,02)

Analizom podataka koji govore o zastupljenosti postoperativnih komplikacija kod bolesnika koji su tretirani konzervirajućom operacijom, u odnosu na pacijenate koji su zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika. Od ukupno 6 bolesnika koji su imali postoperativne komplikacije posle urađene elektivne konzervirajuće operacije zbog tumora T1a stadijuma, kod 4 bolesnika postoperativno došlo je do hemoragije. Kod 3 bolesnika morala da je uradi nefrektomija zbog postoperativnog krvarenja, dok je jednom bolesniku učinjena sutura krvarećeg mesta na bubregu zbog postoperativne hemoragije. U našoj seriji jedan bolesnik imao je postoperativno curenje urina iz bubrega, pa je njemu perirenalni urinom rešen perkutanim plasiranjem drena u perirenalni prostor oko bubrega. Kod jednog bolesnika je u postoperativnom toku došlo do razvoja akutne bubrežne insuficijencije (ABI), koja je uz konzervativno sprovedene mere uspešno rešena. U prospektivnoj randomiziranoj EORTC studiji navode da je procenat komplikacija kod otvorene parcijalne nefrektomije (OPN) neznatno veći nego kod otvorene radikalne nefrektomije (ORN). Oni u navedenoj studiji poredeći komplikacije ovih dveju procedura, koje su rađene iz elektivnih razloga, iznose da je hemoragija nešto češće zastupljena kod poštedne procedure u odnosu na radikalnu nefrektomiju (3,1%vs.1,2%).

Urinarna fistula nakon parcijalne nefrektomije susretala se u 4,4%, dok su povreda slezine i lezija pleure bile podjednako zastupljene kod obe grupe. Abnormalnosti na postoperativnom CT-u češće su zastupljene nakon parcijalne nego posle radikalne nefrektomije (5,8%vs.2,0%). Reoperaciju zbog komplikacija neophodno je bilo uraditi u 4,4% posle parcijalne nefrektomije i kod 2,4% nakon RN. **(241)** U grupi bolesnika kojima je urađena radikalna nefrektomija zbog tumora T1a stadijuma, kod 5 bolesnika u postoperativnom toku došlo je do razvoja komplikacija. Dva bolesnika zbog hemoragije su perioperativno reoperisani, do je kod 3 bolesnika u postoperativnom toku došlo do razvoja tranzitorne bubrežne insuficijencije, koja je na konzervativne mere koje su primenjene uspešno rešena. *VanPoppel i saradnici* ističu da komplikacije kod otvorene radikalne nefrektomije susrećemo u relativno malom procentu, od kojih najčešće se javljaju akutna bubrežna insuficijencija (ABI), urinarna fistula i infekcija. Povrede okolnih organa, postoperativno krvarenje koje zahtevaju reoperaciju susrećemo u 3%, dok perioperativni mortalitet zbog ove procedure iznosi <1%. **(147)**

U našoj studiji prosečno vreme praćenja pacijenata kojima je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih indikacija zbog tumora bubrežnog parenhima T1a stadijuma iznosilo je $84,65 \pm 28,9$ meseci, dok je kod bolesnika koji su tretirani radikalnom nefrektomijom zbog tumora T1a stadijuma prosečno vreme praćenja bilo je $89,21 \pm 28,86$ meseci. Za vreme onkološkog praćenja od ukupno 79 pacijenata kojima je učinjena konzervirajuća operacija iz elektivnih indikacija zbog tumora bubrežnog parenhima T1a stadijuma kod 2 bolesnika registrovana je progresija bolesti. U grupi bolesnika koji su tretirani radikalnom nefrektomijom zbog tumora istog stadijuma od njih 89, progresija je klinički zabeležena kod 8 bolesnika. *Lam i saradnici* iznose da praćenjem 365 pacijenata operisanih radikalnom nefrektomijom i 154 kojima je urađena NSS, da je ukupan procenat recidiva bolesti iznosio 5,2%, s tim da je zabeležen manji procenat recidiva u grupi kojima je rađena poštedna operacija. **(293)** *Stewart i saradnici* navode da je procenat abdominalnih recidiva posle NSS iznosio 5,4%, dok je kod onih kojima je urađena RN taj procenat iznosio 3,3%. Međutim ukupan broj recidiva bio je veći posle RN u odnosu na NSS (8,4% vs. 6,4%). **(289)** Primenom Kaplan-Majerove metode pokazano je da u grupi bolesnika kod kojih je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih indikacija zbog tumora T1a (<4cm.) stadijuma, prosečno vreme preživljavanja iznosi $84,66 \pm 3,255$ meseca. Dodatnom analizom preživljavanja je pokazano da je za 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja $122,0 \pm 13,42$ meseca, da je za 50% pacijenata očekivano vreme preživljavanja $76,0 \pm 2,96$ meseci,

dok za 75% pacijenata ono iznosi $64,0 \pm 1,55$ meseci. Očekivano vreme preživljavanja za ostalih 25% pacijenata je manje od 64 meseca.

U grupi pacijenata naše studije kojima je učinjena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima T1a (<4cm) stadijuma, prosečno vreme preživljavanja iznosilo je $89,25 \pm 30,95$ meseci primenom Kaplan-Majer metode. Analizom preživljavanja pokazuje se da je očekivano vreme preživljavanja za 25% pacijenata $120 \pm 5,22$ dana, za 50% pacijenata ono iznosi $86,0 \pm 3,13$ dana. Kod 75% pacijenata u ovoj grupi bolesnika očekivano vreme preživljavanja bi iznosilo $70,0 \pm 3,38$ dana. Za preostalih 25% pacijenata očekivano vreme preživljavanja je manje od 70 meseci. U radovima koji su se bavili preživljavanjem bolesnika sa karcinomom bubrežnog parenhima iznosi se da je petogodišnje preživljavanje 75-95% kod tumora koji je lokalizovan samo na bubrež. **(146)** *Hemal i saradnici* u prospektivnoj kohortnoj studiji navode da je nakon pet godina praćenja preživljavanje iznosilo 88,7% kod pacijenata tretiranih otvorenom radikalnom nefrektomijom zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima. **(154)**

Srednja vrednost vremena preživljavanja u grupi pacijenata kojima je zbog lokalizovanog karcinoma bubrega urađena radikalna nefrektomija iznosila je $89,25 \pm 30,95$ meseci. U grupi pacijenata koji su lečeni konzervirajućom operacijom iz elektivnih indikacija zbog tumora T1a stadijuma ona je nešto niža u odnosu na kontrolnu grupu (RN) i iznosi $84,66 \pm 3,255$ meseci. Primenom Log rank (Mantel-Cox) testa dobija se zaključak da razlika u preživljavanju između ove dve grupe bolesnika nije statistički značajna ($p = 0,601$) *Fergany AF i saradnici* ističu da je preživljavanje nakon deset godina praćenja kod malih tumora bubrega /<4cm/ identično nakon poštrednih operacija i onih gde je učinjena radikalna nefrektomija. **(219)**

Herr HW. u svom istraživanju iznosi podatak da je posle deset godina praćenja pacijenata kojima je iz elektivnih indikacija urađena konzervirajuća operacija kod dobro diferentovanih karcinoma bubrežnog parenhima, tumor specifično preživljavanje iznosilo 97%. **(212)**

6. ZAKLJUČCI

U našem radu na osnovu svih prikazanih rezultata i diskusije mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Epidemiološkom analizom pacijenata koji su hirurški lečeni u periodu 1996-2010.godine zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima konzervirajućom operacijom (elektivne i imperativne indikacije) i radikalnom nefrektomijom zbog tumora T1a stadijuma, uočeno je da po pitanju starosne dobi bolesnika, polne distribucije, strane javljanja tumora i lokalizacije tumorske lezije, nije bilo statistički značajne razlike.
- U posmatranom periodu od 15 godina pokazan je značajan trend rasta broja konzervirajućih operacija rađenih zbog elektivnih indikacija kod lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima u odnosu radikalnu nefrektomiju za tumore T1a stadijuma. Broj poštednih operacija iz imperativnih indikacija u istom periodu nije se značajnije menjao.
- Ukupno posmatrano, konzervirajuće operacije rađene iz imperativnih indikacija ranije su znatno češće sprovedene nego elektivne, ali se trend promenio u poslednjoj deceniji u korist elektivnih indikacija.
- Analizom podataka koji govore o kliničkoj prezentaciji tumora, pokazano je da tumori koji su hirurški tretirani iz elektivnih indikacija, statistički su značajno češće asimptomatski (akcidentalno) dijagnostikovani od onih koji su hirurški lečeni zbog imperativnog razloga.

- Iz analize stanja bubrežne funkcije pre sprovođenja poštedne operacije bubrega pokazano je da postoji statistički značajno lošija bubrežna funkcija u grupi bolesnika kojima je poštedna operacija urađena iz imperativnih razloga u odnosu na pacijenate koji su tretirani elektivnom konzervirajućom operacijom.
- Pacijenti koji su lečeni radikalnom nefrektomijom zbog lokalizovanog tumora T1a stadijuma imali su statistički značajno zastupljenije tumore većeg gradusa u odnosu na grupu bolesnika kojima je učinjena konzervirajuća operacija iz elektivnih indikacija zbog tumora T1a stadijuma.
- Analiza zastupljenosti komplikacija kod bolesnika koji su lečeni konzervirajućom operacijom, pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika u postojanju postoperativnih komplikacija između pacijenata tretiranih iz elektivnih razloga i onih koji je zbog lokalizovanog karcinoma, učinjena poštedna operacija iz imperativnih indikacija. Međutim intraoperativna lezija i suturiranje kaliksa bubrega bilo je statistički značajno zastupljenije kod bolesnika tretiranih iz imperativnih razloga.
- Analizom rezultata uspešnosti konzervirajućih operacija praćenjem stope petogodišnjeg preživljavanja, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između bolesnika operisanih zbog elektivnih i imperativnih indikacija
- Primenom Kaplan-Mayer metode u analizi petogodišnjeg preživljavanja bolesnika kod kojih je učinjena konzervirajuća operacija, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja pacijenata kada je tumorska lezija bila <4cm (T1a stadijum), u odnosu na one gde je tumor bio >4cm (T1b i T2- stadijum).
- Analizom intraoperativnih i postoperativnih podataka bolesnika koji su hirurški tretirani zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima T1a (<4cm) stadijuma elektivnom konzervirajućom operacijom elektivne i radikalnom nefrektomijom, uočeno je da po pitanju dužine trajanja hirurške intervencije, intraoperativnog gubitka krvi, administracije transfuzija kao i dužini vremena hospitalizacije, nije bilo statistički značajne razlike između ove dve grupe bolesnika.

- U analizi uspešnosti lečenja lokalizovanog karcinoma bubrega T1a stadijuma (<4cm) u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu (elektivna indikacija), pokazano je da praćenjem stope petogodišnjeg preživljavanja nema statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika lečenih konzervirajućom operacijom u odnosu na one gde je sprovedena radikalna nefrektomija.
- Konzervirajuće operacije bubrega u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima čiji je prevashodni cilj prezervacija bubrežne funkcije zbog boljeg kvaliteta života pacijenata, pokazale su se opravdanim ukoliko se poštuju patoanatomske i morfološke karakteristike tumorske lezije na bubregu.

REFERENCE

1. Ferlay, J. et al, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;15:2893–917.
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46: 765–81.
4. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;101: 949–58.
5. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628–31.
6. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;14:288–301.
7. Chow WH, Devesa SS, Fraumeni Jr JF. Epidemiology of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1011–5.
8. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44:1345–89.
9. 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;114:101–8.
10. McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales: I. Cigarette smoking. *Eur J Cancer* 1992;28A:2050–4.
11. Dhoˆte R, Pellicercoeur N, Thiounn B, Vidaltrecan D, G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int* 2000;86(1):20.
12. Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N, et al. Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2003;107:642–6.

13. Hu J, Mao Y, White K, et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 2003;14:705–14.
14. Liehr JG. Hormone-associated cancer: mechanistic similarities between human breast cancer and estrogen-induced kidney carcinogenesis in hamsters. *Environ Health Perspect* 1997;105(S3):565–9.
15. Renehan, A.G., Tyson, M., Egger, M. et al, Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569.
16. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167:438–46.
17. Chow WH, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343:1305–11.
18. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:245–57.
19. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617–31.
20. Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 1730–9.
21. Whang YE, Godley PA. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2003;15:213–6.
22. Enterline PE, Hartley J, Henderson V. Asbestos and cancer: a cohort follow-up to death. *Br J Ind Med* 1987;44:396–401.
23. Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology* 2010;21:95–102.
24. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark*. 2010;9(16):461-73.
25. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
26. Grignon DJ, Che M. Clear cell renal cell carcinoma. *Clin Lab Med* 2005;25:305–16.
27. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival. *J Urol* 2001;166:453–6

28. Algaba F, Trias I, Scarpelli M, Boccon-Gibod L, Kirkali Z, Van Poppel H. Handling and pathology reporting of renal tumor specimens. *Eur Urol* 2004;45:437–43.
29. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21: 621–35.
30. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;10:537–44.
31. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;10:537–44.
32. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995;153:907–12.
33. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604–14.
34. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477–90.
35. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:54–67.
36. Eble JN, Togashi K, Pisani P. Renal cell carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 12–43.
37. Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol* 2006;125:217–22.
38. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 10.
39. Rumpelt HJ, Storkel S, Moll R, et al. Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. *Histopathology* 1991;18:115–22.

40. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol* 2002;167:71–4.
41. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol* 2002;168:950–5.
42. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655–63.
43. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:1649–57.
44. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. *Cancer* 2005; 103:68–75.
45. Kato, M., Suzuki, T., Suzuki, Y. et al, Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol*. 2004;172:863.
46. Birnbaum, B.A., Bosniak, M.A., Krinsky, G.A. et al, Renal cell carcinoma: correlation of CT findings with nuclear morphologic grading in 100 tumors. *Abdom Imaging*. 1994;19:262.
47. Rothman J, Egleston B, Wong YN, Iffrig K, Lebovitch S, Uzzo RG. Histopathological characteristics of localized renal cell carcinoma correlate with tumor size: a SEER analysis. *J Urol* 2009;181:29–33, discussion 33–4.
48. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995;153:907–12.
49. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006;176:896–9.
50. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7:135–40.
51. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44:226–32.
52. Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 2672–731.

53. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7:158–71.
54. Helenon O, Correas JM, Balleyguier C, et al. Ultrasound of renal tumors. *Eur Radiol* 2001;11:1890–901.
55. Campbell SC, Fichtner J, Novick AC, et al. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. *J Urol* 1996;155:1191–5.
56. Kang SK, Kim D, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Curr Urol Rep* 2011;12:11–7.
57. Choyke PL, Pavlovich CP, Daryanani KD, et al. Intraoperative ultrasound during renal parenchymal sparing surgery for hereditary renal cancers: a 10 year experience. *J Urol* 2001;165:397–400.
58. Pickhardt PJ, Lonergan GJ, Davis CJ, Kahitani N, Wagner BJ. Infiltrative renal lesions: radiologic-pathologic correlation (from the archives of AFIP). *Radiographics* 2000;20:215–43.
59. Heidenreich A, Ravery V, European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World JUrol* 2004;22:307–15.
60. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim KR, Cho KS. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR* 2002;178:1499–506.
61. American College of Radiology. Practice guideline: CT abdomen and pelvis. Reston, VA: ACR; 2011.
62. Yuh BI, Cohan RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR* 1999;173:747–55.
63. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am* 2012;39:161–70.
64. Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, El-Baz M, Shaaban AA. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol* 2005;174:451–5.
65. Kopka L, Fischer U, Zoeller G, et al. Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for the evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. *AJR* 1997;169:1573–8.

66. Vikram R, Ng CS, Tamboli P, et al. Papillary renal cell carcinoma: radiologic-pathologic correlation and spectrum of disease. *Radiographics* 2009;29:741–54.
67. Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. *BJU Int* 2007;99:1002–6.
68. M, Caesar S, Mucksavage P, Guzzo T. Renal mass size: concordance between pathology and radiology. *Curr Opin Urol* 2013;23:389–93.
69. Wunderlich H, Reichelt O, Schubert R, Zermann DH, Schubert J. Preoperative simulation of partial nephrectomy with threedimensional computed tomography. *BJU Int* 2000;86:777–81.
70. Coll DM, Smith RC. Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;99:1217–22.
71. Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;92:240–4.
72. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. *Semin Urol Oncol* 1995;13:254–61.
73. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398–406.
74. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol* 2004;171:1802–5.
75. Leuret T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007;178: 1184–8, discussion 1188.
76. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008;180:2333–7.
77. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011;60:578–84.
78. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008;180:2333–7.
79. Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol* 2005;174:44–6.

80. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol* 2007;178:379–86.
81. Kyle CC, Wingo MS, Carey RI, Leveillee RJ, Bird VG. Diagnostic yield of renal biopsy immediately prior to laparoscopic radiofrequency ablation: a multicenter study. *J Endourol* 2008;22:2291–3.
82. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic review and metaanalysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69:660–73.
83. Li G, Forest F, Feng G, et al. Fine needle aspiration biopsy of complex renal cystic tumors in the era of modern imaging modalities: where shall we go? *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2014;36:231–4
84. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297–301.
85. Harmer M. TNM classification of malignant tumors. ed. 3. Geneva: International Union Against Cancer; 1974.
86. Greene FL, Page D, Morrow M, editors. AJCC cancer staging manual ed. 6. New York: Springer; 2002.
87. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology Web site. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf.
88. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:193–205.
89. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173:1853–62.
90. Méjean, A., Oudard, S., Thiounn, N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2003;169:821–827.
91. Greene LF, Page DL, Fleming D, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual. ed. 6 New York: Springer-Verlag; 2002.
92. Internationale Contre le Cancer. TNM classification of malignant tumors. ed. 6 New York: Wiley & Sons; 2002 .
93. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on Cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173:1889–92.

94. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23:2763–71.
95. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103:68–75.
96. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604–14.
97. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23:2763–71.
98. Ficarra V, Martignoni G, Galfano A, et al. Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. *Eur Urol* 2006;50:786–94.
99. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *AmJ Surg Pathol* 2001;25:275–84.
100. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1997;158:45–49.
101. Lang H, Lindner V, Saussine C, Havel D, Faure F, Jacqmin D. Microscopic venous invasion: a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2000;38:600–605.
102. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically non-metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158:45–9.
103. Sevinc M, Kirkali Z, Yorukoglu K, Mungan U, Sade M. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000;38:728–33.
104. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T, Tibshirani R, Brooks JD. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006; 3:e13.
105. Abou El Fettouh HI, Cherullo EE, El-Jack M, Al Maslamani Y, Novick AC: Sporadic renal cell carcinoma in young adults: presentation, treatment, and outcome. *Urology* 2002;60:806–810
106. Kim HL, Beldegrun 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;170:1742–1746

107. Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 2672–731.
108. Elson P, Witte R, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988;48:7310–3.
109. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530–40.
110. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454–63.
111. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:832–41.
112. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol* 2007;178:1901–5.
113. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–9.
114. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni Jr JF, Chow WH. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992. *Eur J Cancer Prev* 2002;11: 171–8.
115. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331–4.
116. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5–27.
117. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
118. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297–301.
119. Kuczyk M, Munch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002;89:517–22.
120. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology* 2006;67:254–9.

121. Porter MP, Lin DW. Trends in renal cancer surgery and patient provider characteristics associated with partial nephrectomy in the United States. *Urol Oncol* 2007;25:298–302.
122. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7:135–40.
123. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44:226–32.
124. Zini L, Patard JJ, Capitanio U, et al. The use of partial nephrectomy in European tertiary care centers. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:636–42.
125. Thompson RH, Kaag M, Vickers A, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *JUrol* 2009;181:993–7
126. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331–4.
127. 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.
128. 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.
129. Gill IS, Matin SF, Desai MM, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003;170:64–8.
130. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010;116:3119–26.
131. 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.
132. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006;176:896–9.
133. Pahernik S, Ziegler S, Roos F, Melchior SW, Thuroff JW. Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol* 2007;178:414–7.

134. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175:425–31.
135. Mason RJ, Abdolell M, Trottier G, et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:863–7.
136. Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* 2007;177:849–53.
137. Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. *BJU Int* 2007;99:1002–6.
138. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51:1606–15.
139. Van Poppel H, Joniau S. Is surveillance an option for the treatment of small renal masses? *Eur Urol* 2007;52:1323–30.
140. Barocas DA, Rohan SM, Kao J, et al. Diagnosis of renal tumors on needle biopsy specimens by histological and molecular analysis. *J Urol* 2006;176:1957–62.
141. The motion: surveillance is an option for renal cancer. For the motion: Jewett M.A.S. Against the motion: Stoćkle M. *Eur Urol* 2006;50:1363–6.
142. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297–301.
143. Van Poppel, H, Deroo F, Joniau S. Open surgical treatment of localized renal cell cancer. *AUA Update Series* 2003;1:220–5.
144. Hermanek P, Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes, and metastases classification of renal cell carcinoma. *JUrol* 1990;144:238–42.
145. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Beldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090–5.
146. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 2003;30:467–80.

147. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51:1606–15.
148. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1991;146:278–82.
149. Mattar K, Finelli A. Expanding the indications for laparoscopic radical nephrectomy. *Curr Opin Urol* 2007;17:88–92.
150. Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol* 2000;164:1153–9.
151. Simon SD, Castle EP, Ferrigni RG, et al. Complications of laparoscopic nephrectomy: the Mayo Clinic experience. *J Urol* 2004;171:1447–50.
152. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, Lymberakis C, Schulze M, Seeman O, et al. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol* 2003;169:2072–5.
153. Landman J, Clayman RV. Re: Port site tumor recurrences of renal cell carcinoma after videolaparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2001;166:629–30.
154. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007;177:862–6.
155. Portis AJ, Yan Y, Landman J, et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2002;167:1257–62.
156. Jeong W, Rha KH, Kim HH, et al. Comparison of laparoscopic radical nephrectomy and open radical nephrectomy for pathologic stage T1 and T2 renal cell carcinoma with clear cell histologic features: a multi-institutional study. *Urology* 2011;77:819–24.
157. Droller MJ. Anatomic considerations in extraperitoneal approach to radical nephrectomy. *Urology* 1990; 36:118-23
158. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000;163:442–5.
159. Shalev M, Cipolla B, Guille F, Staerman F, Lobel B. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 1995;153:1415–7.
160. Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Blute ML, Zincke H. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol* 1996;155:1844–6.

161. Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol* 2001;166:59–62.
162. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011;60:458–64.
163. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, deKernion JB, Beldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000;163:437–41.
164. Patnuk AJ, Zisman A, Beldegrun AS. The changing natural history of renal carcinoma. *J Urol* 2001;166:1611–23.
165. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169:2076–83.
166. Ming X, Ningshu L, Hanzhong L, Zhongming H, Tonghua L. Value of frozen section analysis of enlarged lymph nodes during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 2009;74:364–8.
167. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990;144:243–5.
168. Waters WB, Richie JP. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma. review of 130 cases. *J Urol* 1979;122:306–9.
169. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, et al. High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1271–7.
170. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172: 465–9.
171. Giuliani L, Martorana G, Giberti C, Pescatore D, Magnani G. Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1983;130:664–8.
172. Capitanio U, Jeldres C, Patard JJ, et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;103:33–7.
173. Johnsen JA, Hellsten S. Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. *J Urol* 1997;157:450–3.

174. Blom JHM, van Poppel H, Marechal JM, et al., for the EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 2009;55:28–34.
175. Blom JH, Schroder FH, Hammond B, Sylvester R. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of EORTC Protocol 30881. The EORTC Genitourinary Group. *Prog Clin Biol Res* 1992;378:161–7.
176. Blom JHM, Van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55:28–34.
177. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrin 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.
178. Medical Research Council Collaborators. Interferon- α and survival in metastatic renal cell carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:14–7
179. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35: 197–203.
180. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, Banowsky LH, Hewitt CB, Montague DK. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1977;117:272–5.
181. Flanigan 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;171:1071–6.
182. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:246–51.
183. Brookman-May SD, May M, Shariat SF, et al. Time to recurrence is a significant predictor of cancer-specific survival after recurrence in patients with recurrent renal cell carcinoma—results from a comprehensive multi-centre database (CORONA/SATURN-Project). *BJU Int* 2013;112:909–16.
184. Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Franc, ais d’Immunothérapie. *Ann Oncol* 2002;13:1460–8..
185. Bigot P, Lebdaï S, Ravaud A, et al. The role of surgery for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *World J Urol* 2013;31:1383–8.

186. Capitanio U, Abdollah F, Matloob R, et al. Effect of number and location of distant metastases on renal cell carcinoma mortality in candidates for cytoreductive nephrectomy: implications for multimodal therapy. *Int J Urol* 2013;20:572–9.
187. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1996;48:692–5
188. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. In press. [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.eururo.2015.01.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.005)
189. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:2044–51.
190. Capitanio U, Abdollah F, Matloob R, et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during followup. *BJU Int* 2013;112:E59–66.
191. Russell CM, Espiritu PN, Kassouf W, et al. Surgical outcomes in the management of isolated nodal recurrences: a multicenter, international retrospective cohort. *J Urol* 2014;192:350–6.
192. Esrig D, Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;147:1491–4.
193. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000;164: 322–5.
194. Tanguay S, Pisters LL, Lawrence DD, Dinney CP. Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. *J Urol* 1996;155: 26–9.
195. Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011; 185:439–44.
196. Simon G. *Chirurgie der Nieren, Vol II*. Stuttgart: Ferdinand Enke; 1876, p. 314.
197. Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol* 2005;173:705–8.
198. Vermooten V. Indication for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on growth pattern of the clear cell carcinoma. *J Urol* 1950;64:200–8.
199. Andre´ M, Helenon O, De Fromont M, et al. Tumeur du rein: donne´es anatomo-cliniques et de´tection. *J Radiol* 2002;83: 773–83.
200. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni Jr JF, Chow WH. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992. *Eur J Cancer Prev* 2002;11: 171–8.

201. Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989;170:699–703.
202. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma a case of underutilization? *Urology* 2006;67:254–9.
203. Porter MP, Lin DW. Trends in renal cancer surgery and patient provider characteristics associated with partial nephrectomy in the United States. *Urol Oncol* 2007;25:298–302.
204. Zini L, Patard JJ, Capitanio U, et al. The use of partial nephrectomy in European tertiary care centers. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:636–42.
205. Thompson RH, Kaag M, Vickers A, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *JUrol* 2009;181:993–7.
206. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398–406.
207. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182:1271–9.
208. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology Web site. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf.
209. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol* 2006;175:1630–3.
210. Ghavamian R, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H, Blute ML. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol* 2002;168:454–9.
211. Novick AC. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995;46:149–52.
212. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J Urol* 1999;161:33–4.
213. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010;183:1708–13.
214. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236–42.

215. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735–40.
216. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181:55–62.
217. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002;59:816–20.
218. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236–42.
219. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up. *J Urol* 2000;163:442–5.
220. Novick AC, Strem SB. Surgery of the kidney. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology* 7 Philadelphia: WB Saunders; 1998 . p. 2973– 3061.
221. Campbell SC, Fichtner J, Novick AC, et al. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. *J Urol* 1996;155:1191–5.
222. Lieser G, Simmons MN. Developments in kidney tumor nephrometry. *Postgrad Med* 2011;123:35–42.
223. Canter D, Kutikov A, Manley B, et al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decisionmaking of the enhancing renal mass. *Urology* 2011;78:1089–94.
224. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53.
225. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786–93.
226. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010;183:1708–13.
227. Bylund JR, Gayheart D, Fleming T, et al. Association of tumor size, location, R.E.N.A.L., PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and postoperative renal function. *J Urol* 2012;188:1684–9.

228. Okhunov Z, Rais-Bahrami S, George AK, et al. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P.A.D.U.A., and R.E.N.A.L. nephrometry scores. *J Endourol* 2011;25:1921–4.
229. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Nephrometry score is associated with volume loss and functional recovery after partial nephrectomy. *J Urol* 2012;188:39–44.
230. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL nephrometry score. *Eur Urol* 2011;60:241–8.
231. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Pre operative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786–93.
232. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53.
233. Jeldres C, Bensalah K, Capitanio U, et al. Baseline renal function, ischaemia time and blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. *BJU Int* 2009;103:1632–5.
234. Bruner B, Breau RH, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy. *BJU Int* 2011;108:67–72.
235. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51:1606–15.
236. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007;52:148–54.
237. Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology* 2012;80:151–6.
238. Tanagho YS, Kaouk JH, Allaf ME, et al. Perioperative complications of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of 886 patients at 5 United States centers. *Urology* 2013;81:573–80.
239. Bove P, Bhayani SB, Rha KH, Allaf ME, Jarrett TW, Kavoussi LR. Necessity of ureteral catheter during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2004;172:458–60.
240. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol* 2007;51:614–20.

241. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51:1606–15.
242. Roos F., Brenner W. & Jager W, (2010). Perioperative morbidity and renal function in young and elderly patients undergoing elective nephron-sparing surgery or radical nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm, *BJU Int*, Vol.107, No.4, (February 2011), pp. 554-561
243. Coffin G., Hupertan V. & Taskin L. (2011). Impact of Elective versus Imperative Indications on Oncologic Outcomes After Open Nephron-Sparing Surgery for the treatment of Sporadic Renal Cell Carcinoma, *Ann Surg Onco*, Vol.18 (April 2011), pp. 1151-57
244. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *JUrol* 2011;185:421–7.
245. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol* 2012;187:1667–73.
246. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008;180: 2363–8.
247. Patel AR, Eggener SE. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urol Oncol* 2011;29:826–8.
248. Choi JD, Park JW, Lee SY, et al. Does prolonged warm ischemia after partial nephrectomy under pneumoperitoneum cause irreversible damage to the affected kidney? *J Urol* 2012;187:802–6.
249. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58:340–5.
250. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol* 2007;177:471–6.
251. Russo P. Partial nephrectomy for renal cancer (part II): the impact of renal ischaemia, patient preparation, surgical approaches, management of complications and utilization. *BJU Int* 2010;105:1494–507.
252. Abe T, Sazawa A, Harabayashi T, et al. Renal hypothermia with ice slush in laparoscopic partial nephrectomy: the outcome of renal function. *J Endourol* 2012;26:1483–8.

253. Rogers CG, Ghani KR, Kumar RK, Jeong W, Menon M. Robotic partial nephrectomy with cold ischemia and on-clamp tumor extraction: recapitulating the open approach. *Eur Urol* 2013;63: 573–8.
254. Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am* 1983;10:637–44.
255. Boylu U, Lee BR, Thomas R. Renal anatomy, physiology and its clinical relevance to nephrectomy. In: Patel VR, editor. *Robotic urologic surgery*. London: Springer; 2012. p. 269–76.
256. Power NE, Maschino AC, Savage C, et al. Intraoperative mannitol use does not improve long-term renal function outcomes after minimally invasive partial nephrectomy. *Urology* 2012;79:821–5.
257. Omae K, Kondo T, Takagi T, et al. Mannitol has no impact on renal function after open partial nephrectomy in solitary kidneys. *Int J Urol* 2014;21:200–3.
258. Van Poppel H. The optimal margins in nephron sparing surgery. *Curr Opin Urol* 2004;14:227-8
259. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *EurUrol*2010;57:466–73.
260. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6–18.
261. Simmons MN, Fergany AF, Campbell SC. Effect of parenchymal volume preservation on kidney function after partial nephrectomy. *JUrol*2011;186:405–10.
262. Breda A, Stepanian SV, Liao J, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *J Urol* 2007;178:47–50.
263. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME et al. Impact of positive surgical margin in patients undergoing partial nephrectomy for cortical tumours (online serial). *BJU Int* 2006(epub ahead of print)
264. Breda A, Stepanian SV, Liao J, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *J Urol* 2007;178:47–50.
265. Frank I, Colombo Jr JR, Rubinstein M, Desai M, Kaouk J, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy for centrally located renal tumors. *J Urol* 2006;175:849–52.
266. Venkatesh R, Weld K, Ames CD, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal masses: effect of tumor location. *Urology* 2006;67: 1169–74.

267. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57:466–73.
268. Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S. Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: our 20-year experience. *Eur Urol* 2006;50:1263–71.
269. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57:466–73.
270. Van Poppel H, Joniau S. How important are surgical margins in nephron-sparing surgery. *Eur Urol Suppl* 2007;6:533–9.
271. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol* 2011;185:1604–10.
272. Van Poppel H. Partial nephrectomy: the standard approach for small renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2003;13:431–2.
273. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6–18.
274. Carini M, Minervini A, Lapini A, Masieri L, Serni S. Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival. *J Urol* 2006;175:2022–6, discussion 2026.
275. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int* 2007;99:286–9.
276. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008;179:2158–63.
277. Sundaram V, Figenschau RS, Roytman TM, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology* 2011;77:1400–3.
278. Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2010;75:277–80.
279. Sundaram V, Figenschau RS, Roytman TM, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology* 2011;77:1400–3.
280. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1163–7.

281. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405–11.
282. Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol* 2004;172:58–62.
283. Gofrit ON, Shapiro A, Kovalski N, Landau EH, Shenfeld OZ, Pode D. Renal cell carcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery. *Eur Urol* 2001;39: 669–74, discussion 675.
284. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995;154: 28–31.
285. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. In press. [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.eururo.2015.01.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.005)
286. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Updated 2014.
287. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline 2013. *J Urol* 2013;190:407–16.
288. Doornweerd BH, de Jong IJ, Bergman LM, Ananias HJ. Chest x-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2014;32: 1015–9. testicular cancer using computerized tomography. *J Urol* 2009;181: 627–32, discussion 632–3.
289. Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2014;32:4059–65. EUROPEAN UROLOGY FOCUS 1 (2 0 1 6) 2 7 2 – 2 8 1280
290. Brookman-May SD, May M, Shariat SF, et al. Time to recurrence is a significant predictor of cancer-specific survival after recurrence in patients with recurrent renal cell carcinoma—results from a comprehensive multi-centre database (CORONA/SATURN-Project). *BJU Int* 2013;112:909–16.
291. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59: 543–52.
292. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up. *J Urol* 2000;163:442–5.

293. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Beldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prog-nostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174:466–72, discussion 472; quiz 801.
294. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41–6.
295. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup. *J Urol* 1990;144:852–7, discussion 857–8.
296. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int* 2012;109:1013–8.

SKRAĆENICE

ABI- akutna bubrežna insuficijencija

ALP- alkalna fosfataza

AS- aktivno praćenje

BMI- indeks telesne mase

CI- centralni index

CSS- kancer specifično preživljavanje

CT- kompjuterizovana tomografija

EAU- Evropska Urološka Asocijacija

EHO- ultrazvučni pregled

EORTC- Evropska Asocijacija za istraživanje i lečenje karcinoma

EU- Evropska unija

FGS- Fuhrman grading sistem

GFR- glomerulalna filtracija

KPS- Karnofsky performans status

NSM- negativna hirurška margina

NMR- nuklearna magnetna rezonanca

MSKCC- Memorial Sloan Kettering Cancer Centra

LDH- laktatdehidrogenaza

LRN- laparoskopiska radikalna nefrektomija

ORN- otvorena radikalna nefrektomija

PMS- pozitivna hirurgška margina

PN- parcijalna nefrektomija

PS- performans status

RCC- karcinom bubrežnih ćelija

RFA- radiofrekventna ablacija

RN- radikalna nefrektomija

SAD- Sjedinjene Američke Države

SEER- Surveillance, Epidemiology and End Results

SRM- mali tumori bubrega

TCC- karcinom prelaznog epitela

TCE- tri-hloroetilen

TNM- Tumor-Nodus-Metastaze

VCI- donja šuplja vena

VEGF- vaskularni endotelijalni faktor rasta

WHO- Svetska zdravstvena organizacija

X2- Hi kvadrat test

Biografija

Dr Aleksandar Janičić je rođen je 23.10.1971 godine u Sarajevu.

Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu maja 1995 godine, sa prosečnom ocenom 8,77.

Obavezni lekarski staž obavio je na klinikama Medicinskog fakulteta u Beogradu i položio stručni ispit za lekare sa odličnom ocenom.

Od 1996 godine zaposlen je na Institutu za Urologiju i Nefrologiju KCS u Beogradu.

U stalni radni odnos na Urološkoj klinici KCS primljen je 24.08. 2000 godine.

Specijalistički ispit iz urologije položio je decembra 2001 godine sa odličnom ocenom.

Magistarsku tezu " *Procena značaja sistemske hemioterapije po M-VAC protokolu u lečenju uznapredovalih karcinoma mokraćne bešike* " odbranio je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 20.10.2004. sa odličnom ocenom, pred komisijom koju su sačinjavali prof dr S. Mičić, prof dr Lj.Radošević-Jelić i Doc dr A. Milosević.

Dr Janičić član je Evropske Uroloske Asocijacije (EAU) , Svetskog Udruženja Urologa (SUI), Mediteranskog udruženja urologa (MUA). Takodje aktivan je član Srpskog Urološkog Društva kao i Urološke sekcije Srpskog Lekarskog Društva

Autor je i koautor 42 rada, uključujući i dva poglavlja u monografijama. Od ukupno 42 rada, 10 je štampano u celini, od kojih je 8 u časopisima koji su indeksirani u bazi podataka *medline*. Dva rada su objavljena u celini u časopisima koji nisu indeksirani u napred navedenim bazama podataka. 32 rada je štampano kao izvodi u zbornicima međunarodnih i nacionalnih skupova.

Govori engleski jezik

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani **Aleksandar Janičić**

broj upisa

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Značaj konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12. Maj 2016.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Aleksandar Janičić**

Broj upisa

Studijski program

Naslov rada **Značaj konzervirajućih operacija u lečenju
lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima**

Mentor **Prof. Cane Tulić**

Potpisani **Aleksandar Janičić**

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.maj 2016.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Značaj konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12. maj 2016.