



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Предраг Марић**

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

докторска дисертација

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

Крагујевац, 2018. год.

## **Сажетак:**

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

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

## **Abstract:**

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

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

## 1. Увод

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

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

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

### 1.1. Хируршка анатомија бубрега

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

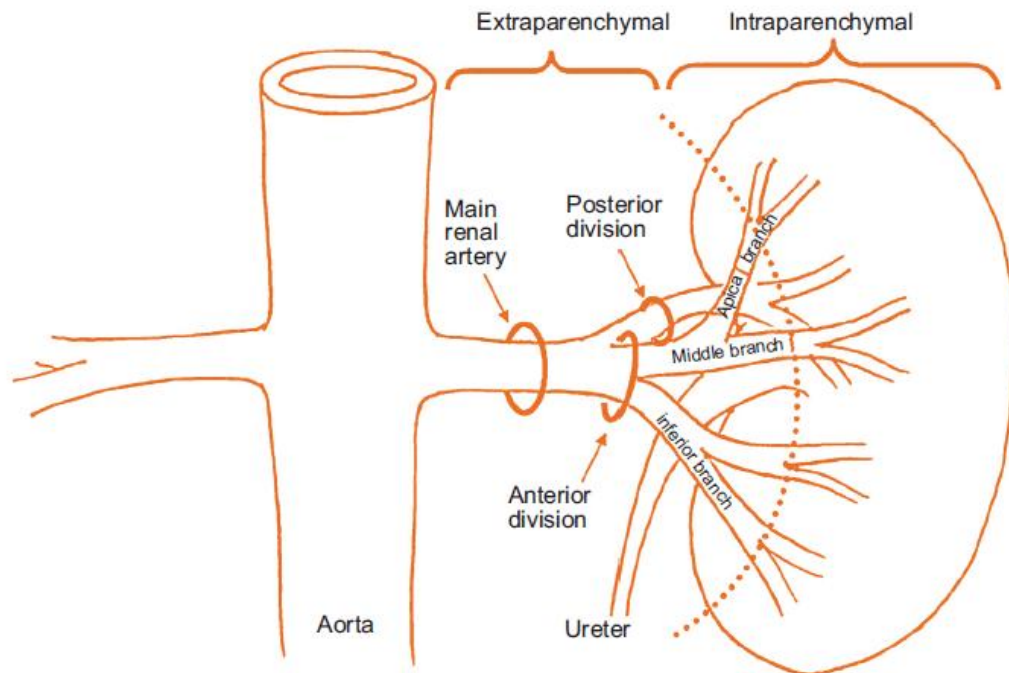
десни бубрег прекривен јетром и десном флексуром колона, а хилус десног бубрега прекривен је десцедентним делом дуоденума и главом панкреаса. Леви бубрег је пак напред прекривен десцедентним колоном а његов хилус је у блиском односу са репом панкреаса и крвним судовима за слезину. На горњи пол се наслања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

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

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

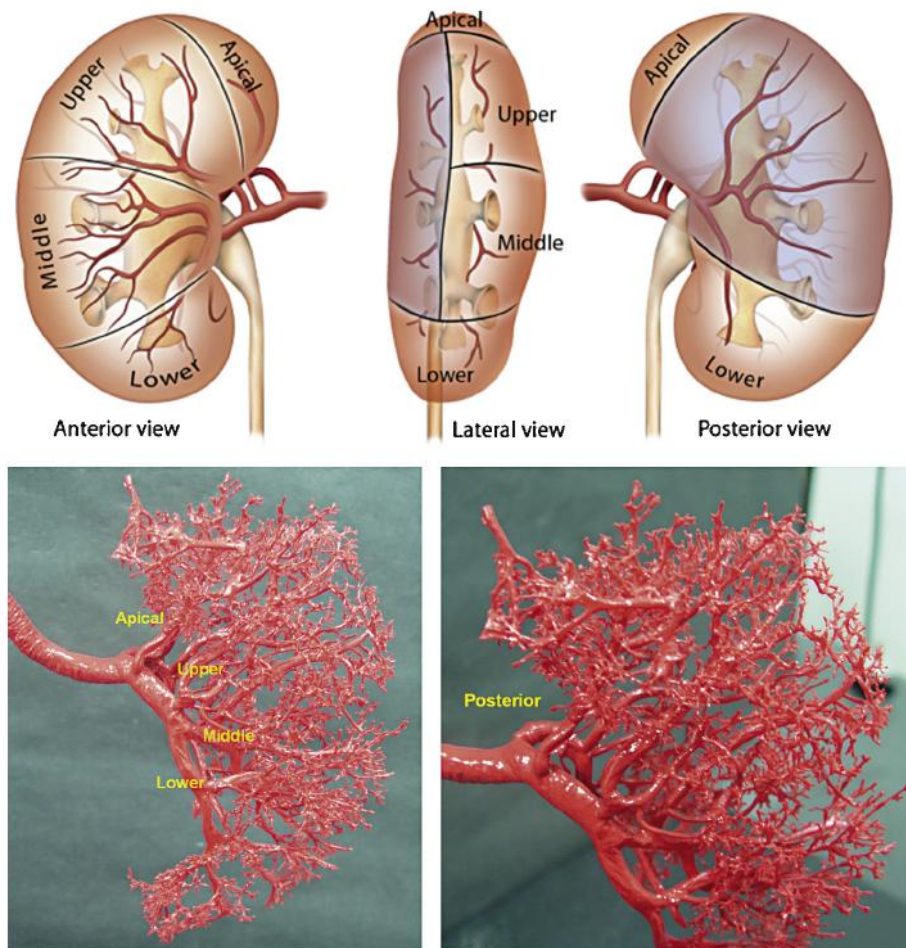
Ренална артерија се најчешће испред хилуса грана у две одвојене гране, предњу која доноси око 75% крви и задњу која снабдева бубрег са 25% крви. Екстра- и интра-паренхиматозно артеријско гранање може бити различито (Слика 1). Дуж латералне контуре бубрега, између артеријског гранања, налази се аваскуларна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

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



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

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



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

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

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

## 1.2. Хистопатолошка класификација карцинома бубрежних ћелија

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

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

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



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

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

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

### **1.3.Клиничка слика пацијената са карциномом бубрежних ћелија**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **1.4.Дијагностика карцинома бубрежних ћелија**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **1.5. TNM класификација и одређивање стадијума карцинома бубрежних ћелија**

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

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

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

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

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

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

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

**Табела 1.** *T* компонента *TNM* система

<b><i>T</i> компонента</b>	
<i>T<sub>x</sub></i>	Није могућа процена примарног тумора
<i>T0<sub>x</sub></i>	Нема знакова примарног тумора
<i>T1</i>	Тумор величине до 7 cm ограничен на бубрег
<i>T1a</i>	Тумор величине до 4 cm ограничен на бубрег
<i>T1b</i>	Тумор > 4 cm а ≤ од 7 cm ограничен на бубрег
<i>T2</i>	Тумор већи од 7 cm ограничен на бубрег
<i>T2a</i>	Тумор > 7 cm а ≤ од 10 cm ограничен на бубрег
<i>T2b</i>	Тумор већи од 10 cm ограничен на бубрег
<i>T3</i>	Тумор се шири у главне вене, периренално масно ткиво, али не у ипсилатералну надбубрежну жлезу и не пробија Герота фасцију
<i>T3a</i>	Ренална вена или њене гране, захвата периренално ткиво и/или ренални синус али не пробија Герота фасцију
<i>T3b</i>	Шири се у вену каву испод дијафрагме
<i>T3c</i>	Захвата вену каву или њен зид изнад дијафрагме
<i>T4</i>	Тумор је пробио Герота фасцију (и ипсилатералну надбубрежну жлезду)

**Табела 2.** *N* компонента *TNM* система

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



**Табела 3. М компонента TNM система**

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

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

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

### **1.6.Лечење пацијената са карциномом бубрежних ћелија**

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

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

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

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

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

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

локализованих или код тумора чији је раст више екстрареналан него интратеналан. Када пацијент има само један бубрег или има обољења која у перспективи могу да нарушавају бубрежну функцију ове операције постају императивне. Парцијална нефректомија се може радити отвореним приступом, лапараскопски и робот-асистираном методом, зависно од опремљености центара.

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

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

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

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

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

### 1.7.Преживљавање пацијената са карциномом бубрежних ћелија

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

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

**Табела 4.** Петогодишње преживљавање пацијената са КБЋ

	Петогодишње преживљавање у %
Стадијум I	81
Стадијум II	74

Стадијум III	53
Стадијум IV	8

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

Према *UCLA* интегрисаном стејџинг систему (77) код пацијената са локализованим карциномом бубрега (рак који се није проширио на лимфне чворове или удаљене органе), петогодишња стопа преживљавања била је 97% за групу са ниским ризиком, 81% за групу средњег ризика и 62% за групу са високим ризиком (75). Код пацијената са раком бубрега који се проширио на лимфне чворове или удаљене органе, стопе преживљавања од 5 година биле су 41% за групу са ниским ризиком, 18% за групу средњег ризика и 8% за групу са високим ризиком (75). Подела на ове три подгрупе урађена је на основу *Leibovich skora*. Овај скор приликом израчунавања узима у обзир примарни туморски статус, статус

регионалних лимфних нодуса, величину тумора, нуклеарни градус и хистолошких налаза стадијума и некрозе. Ако је вредност скорa од 0-2, онда су то пацијенти са ниским ризиком, ако је скор од 3-5 онда је то група са средњим ризиком, а ако је скор већи од 6 онда је то група са високим ризиком.

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

### **1.7. Време до појаве рецидива пацијената са карциномом бубрежних ћелија**

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

пацијената који су искусили рецидив болести, од тога 1402 током првих пет година, односно 310 после пет година од операције. Медијана периода праћења ових пацијената је била 49,5 месеци. У групи код којих се јавила појава рецидива у првих пет година пацијенти су најчешће били са *T3* стадијумом, док у групи код које се јавио рецидив после пет година најчешће су били пацијенти са *T3* и *T1b*. У овој студији је показано да је најзначајнији фактор дугорочне прогнозе болести, било удружено било изоловано, појава рецидива.

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

На основу свега наведеног постављени су следећи циљеви и хипотезе:

## 2. Циљеви и хипотезе

### 2.1. Циљеви студије:

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

### 2.2. Хипотезе студије:

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



### **3. Пацијенти и методе**

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

#### **3.1. Врста студије**

Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија типа серије случајева и спроведена је на пацијентима оперативно леченим у Клиници за урологију ВМА од 2006-2013 године, код којих је због дијагностикованог карцинома бубрега учињена парцијална или радикална нефректомија и патохистолошки доказано постојање КБЋ. Подаци су се делом прикупљали ретроспективно а делом проспективно.

#### **3.2. Популација која је анализирана**

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

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

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

### 3.3.Узорковање

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

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

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

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања били су:

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

### 3.4. Варијабле које су мерене у студији

Независне варијабле:

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

Зависне варијабле:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Компликације четвртог степена које укључују по живот опасне компликације и

- Компликације петог степена које подразумевају смртни исход.

Клиренс креатинина је одређиван применом *CKD-EPI* формуле ( $GFR = 141 \times \min(Scr / k, 1)^\alpha \times \max(Scr / k, 1)^{-1.209} \times 0.993 \text{ ж. доб} \times 1.018$  [ако је особа женског пола]) и изражен у ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ради што бољег упоређивања бубрежних функција, групе радикално и парцијално нефректомисаних болесника су подељене у три подгрупе у зависности од вредности гломеруларне филтрације, од 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (групе болесника са смањеном бубрежном функцијом) и изнад 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (група болесника са нормалном бубрежном функцијом).

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

### 3.5.Терапијски протокол у нашој Клиници

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

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

### 3.6.Статистичка обрада података

Свеобухватна статистичка обрада података је одрађена у статистичком сефтверу *PASW Statistics*, верзија 18. Све дескриптивне варијабле су представљене фреквенцијом појединих категорија, а  $\chi^2$  тестом је употребљен за испитивање статистичке значајности између појединих категорије. Континуалне варијабле су представљене средњом вредношћу  $\pm$  стандардне девијације (уколико су подаци имали нормалну расподелу) односно медијаном и интерквartilним распоном - 25-75 перцентил (уколико подаци нису имали нормалну расподелу). За испитивање постојања разлика у континуалним варијаблама коришћен је *Student*-ов *t* тест за независне узорке, а *Mann Whitney U* или *Wilcoxon*-ов тест за зависне узроке у зависности од нормалности расподеле која је испитивана употребом *Kolmogorov-Smirnov* теста. Корелација између појединих варијабли је тестирана *Pearson*-овом или *Spearman*-овом корелацијом, а степен корелације је процењиван у складу са *Cohen*-овим критеријумима:  $r > 0,5$  веома јака корелација;  $r 0,3-0,49$  средње јака корелација;

$r < 0,29$  слаба корелација. За све анализе статистичка значајност је процењена за  $p < 0,05$ .

Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

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

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

## 4. Резултати

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

### 4.1. Демографске карактеристике пацијената са КБЋ

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

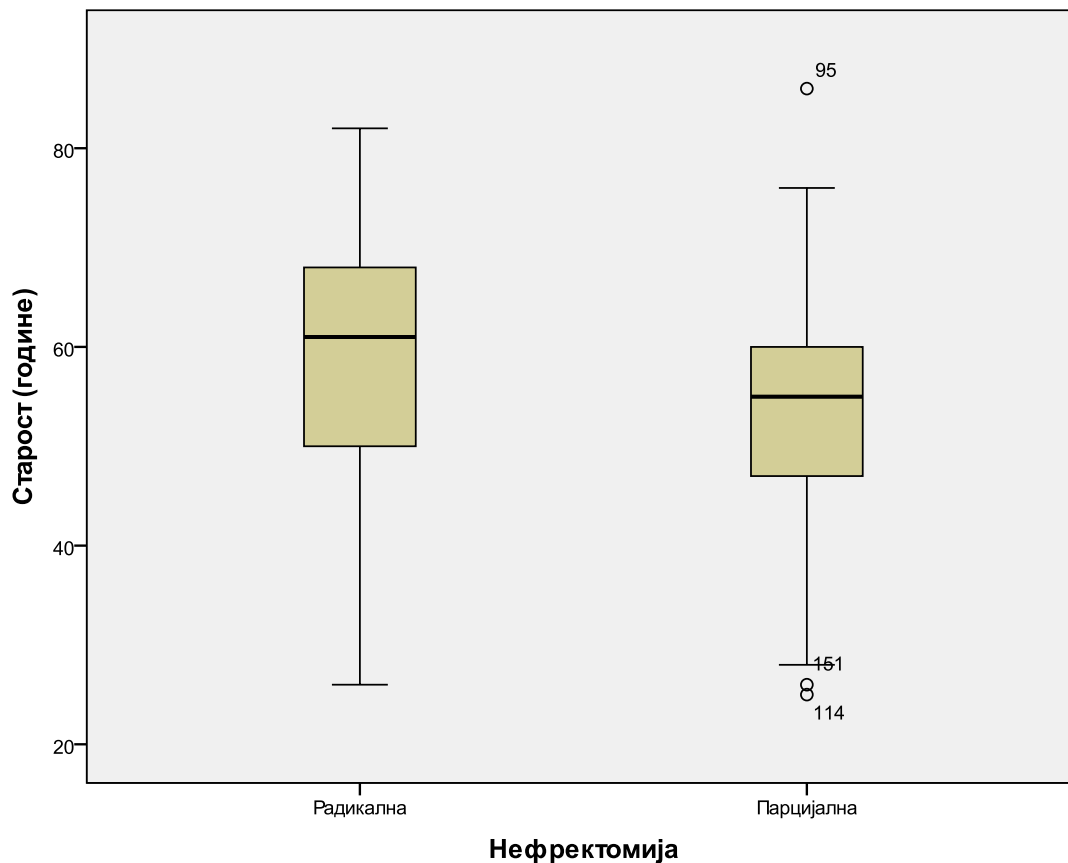
**Табела 5.** Дистрибуција пацијената према полу

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

\*- Chi-square test

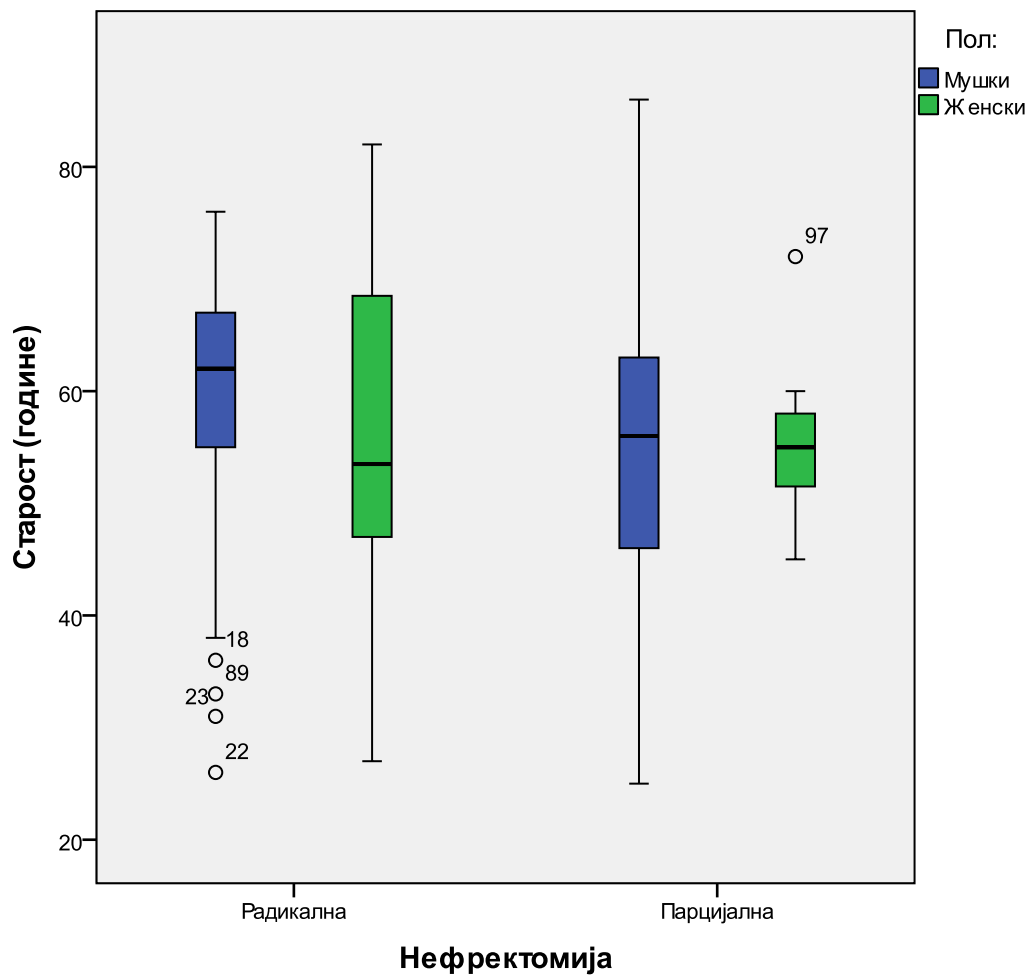


**Графикон 1.** Старост пацијената у тренутку постављања дијагнозе КБГ



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

**Графикон 2.** Старост пацијената у односу на пол



**Табела 6.** Старост пацијената у односу на пол

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

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

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

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

#### 4.2. Основне клиничке карактеристике пацијената са КБЋ

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

Радикална нефректомија је најчешће рађена код локализације КБЋ у горњем полу (37,1% пацијената којима је рађена РН), а нешто ређе код локализације у интерполарној регији (35,1%) (Табела 8). Код парцијално нефрекомисаних пацијената најчешће је тумор био локализован у пределу доњег пола бубрега (43,9% од свих са ПН). Међутим, статистички значајна разлика није показана између ПН и РН пацијената.

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

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

\*- Chi-square test

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

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

\*- Chi-square test

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

**Табела 9.** Дистрибуција пацијената у односу на симптоматологију

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

\*- Chi-square test

**Табела 10.** Промер извађене туморске масе

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

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

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

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

#### **4.3.Патохистолошке карактеристике хируршки одстрањеног туморског ткива**

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

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

**Табела 11.** Патохистолошки градус тумора

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

\*- Chi-square test

**Табела 12.** Лимфна инвазија туморског ткива

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

\*- Chi-square test

**Табела 13.** Васкуларна инвазија туморског ткива

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

\*- Chi-square test

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

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

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

**Табела 14.** Патохистолошки подтип тумора

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

\*- Chi-square test

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

**Табела 15.** Патохистолошки стадијум болести

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

\*- Chi-square test

#### 4.4.Оперативне карактеристике пацијената

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

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

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



**Табела 16.** Хирушка ресекција надбубрега

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

\*- Chi-square test

**Табела 17.** Трајање операције

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

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

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

**Табела 18.** Надокнада крви током и након операције

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

\*- Chi-square test

**Табела 19.** Трајање хоспитализације

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

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

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

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

**Табела 20.** Волумен дренаже до скидања дрена након операције

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

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

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

**Табела 21.** *Carlson comorbidity index*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\*- Chi-square test

**Табела 24.** Дистрибуција компликација током операције и раног постоперативног периода

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

\*- Chi-square test

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

**Табела 25.** Дистрибуција коморбидитета (1. део)

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

**Табела 25.** Дистрибуција коморбидитета (2. део)

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

#### 4.5. Функција бубрега пре и после операције

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

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

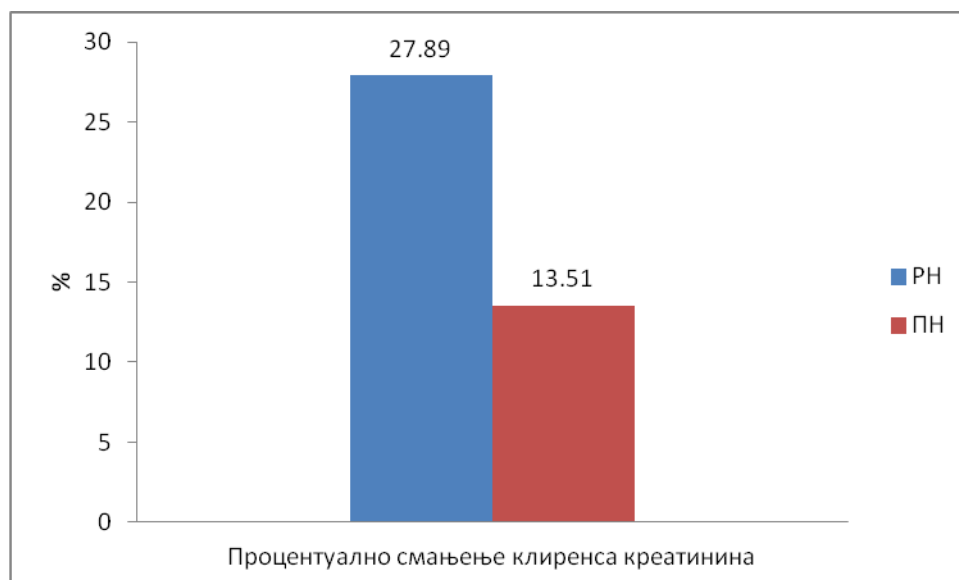
Када се процена бубрежне функције изрази преко подгрупа гломеруларне филтрације (Табела 27), пре саме операције није било значајне разлике у дистрибуцији пацијената, па је у обе групе, код РН и ПН, највише пацијената имало вредност 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. С друге стране, након саме хируршке ресекције, на крају периода праћења код РН највише је пацијената било у групи са гломеруларном филтрацијом између 30 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> је имало 46,8% пацијената са РН, а 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> је имало 49,4% пацијената са РН), док је код ПН и даље било највише пацијената са 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (52,1% од свих пацијената са ПН), што значи да се код РН повећава број пацијената са слабијом бубрежном функцијом.

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

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

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

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





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

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

\*-Chi-square test

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

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

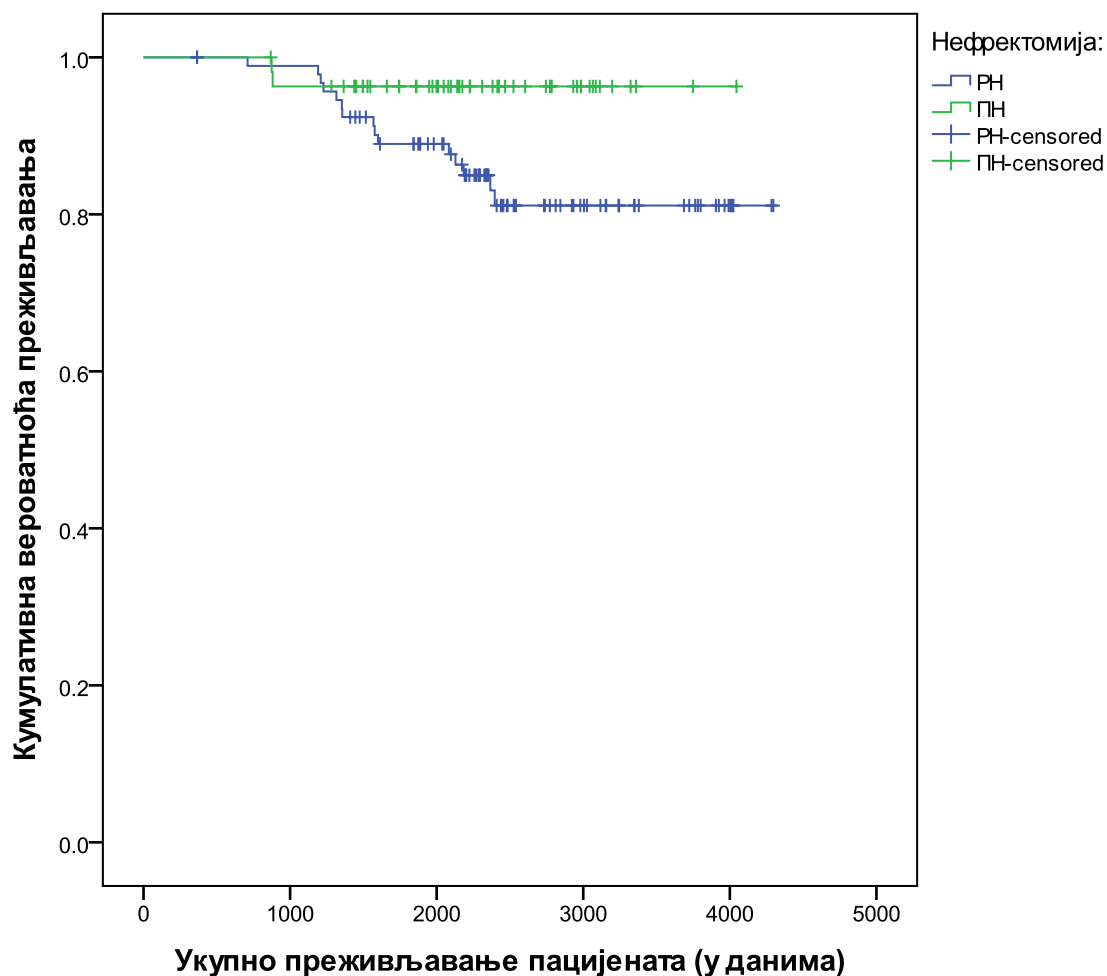
преживљавање пацијената са нефректомијом је статистички значајно дуже у групи са ПН у односу на оне са РН (*Log Rank (Mantel-Cox) test*;  $p = 0,042$ ). Просечно су пацијенти са ПН живели дуже око 120 дана у односу на оне са РН, односно просечно укупно преживљавање свих пацијената је било нешто дуже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

**Табела 28.** Анализа укупног преживљавања

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

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

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



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

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

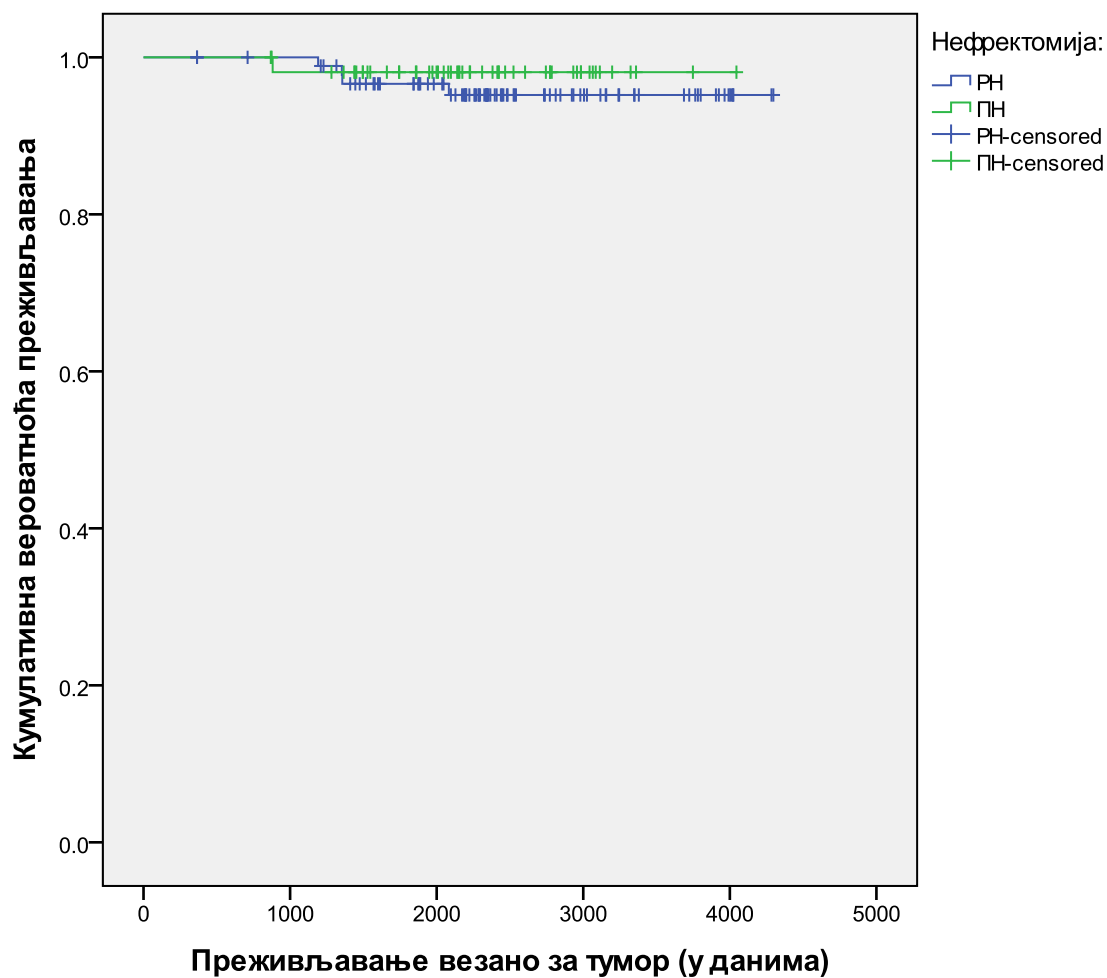
чега је и рађена нефректомија, дошло је до смртог исхода. Код осталих пацијената водећи узрок смрти није био у вези са оперисаним КБЋ, већ су пацијенти углавном умирали због цереброваскуларних и кардиоваскуларних болести.

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

**Табела 29.** Анализа преживљавања везаног за тумор

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

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

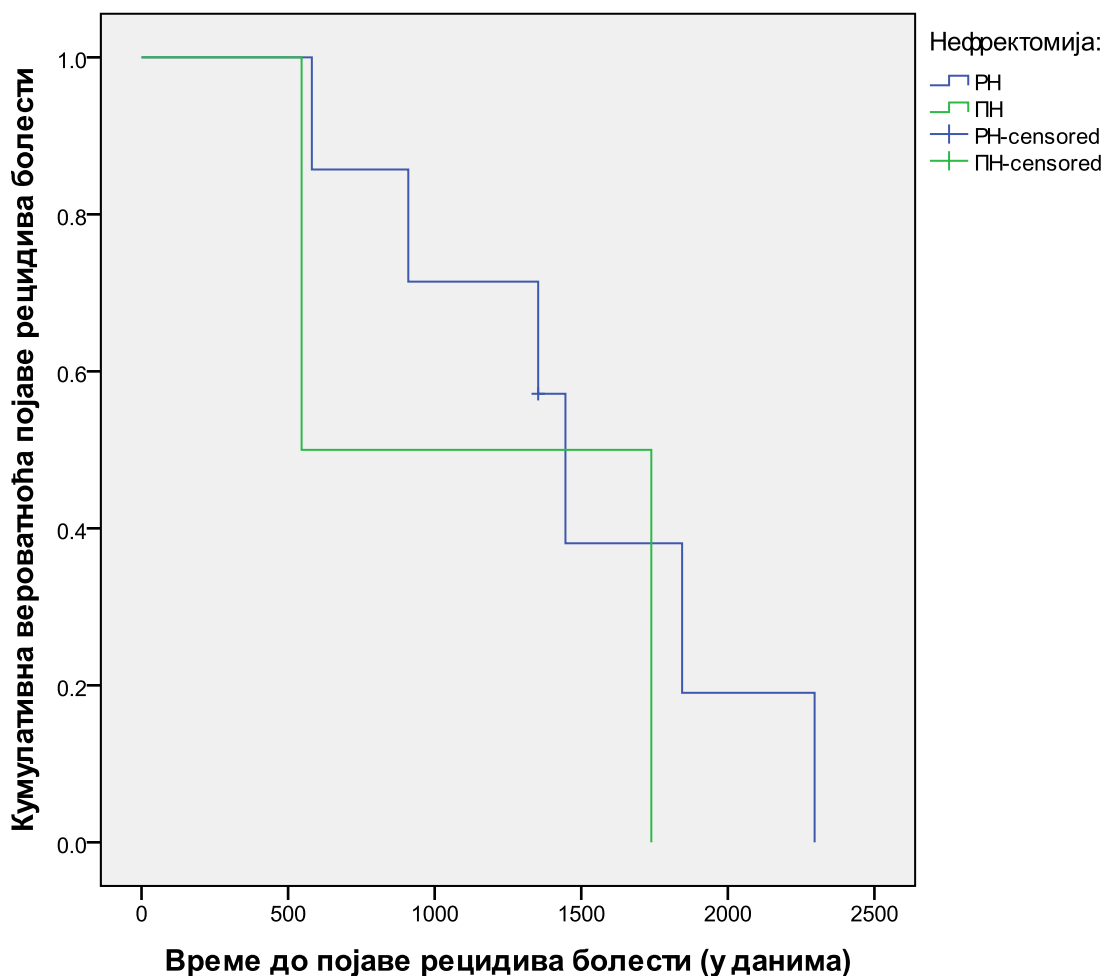


**Табела 30.** Време до појаве рецидива болести

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

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

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



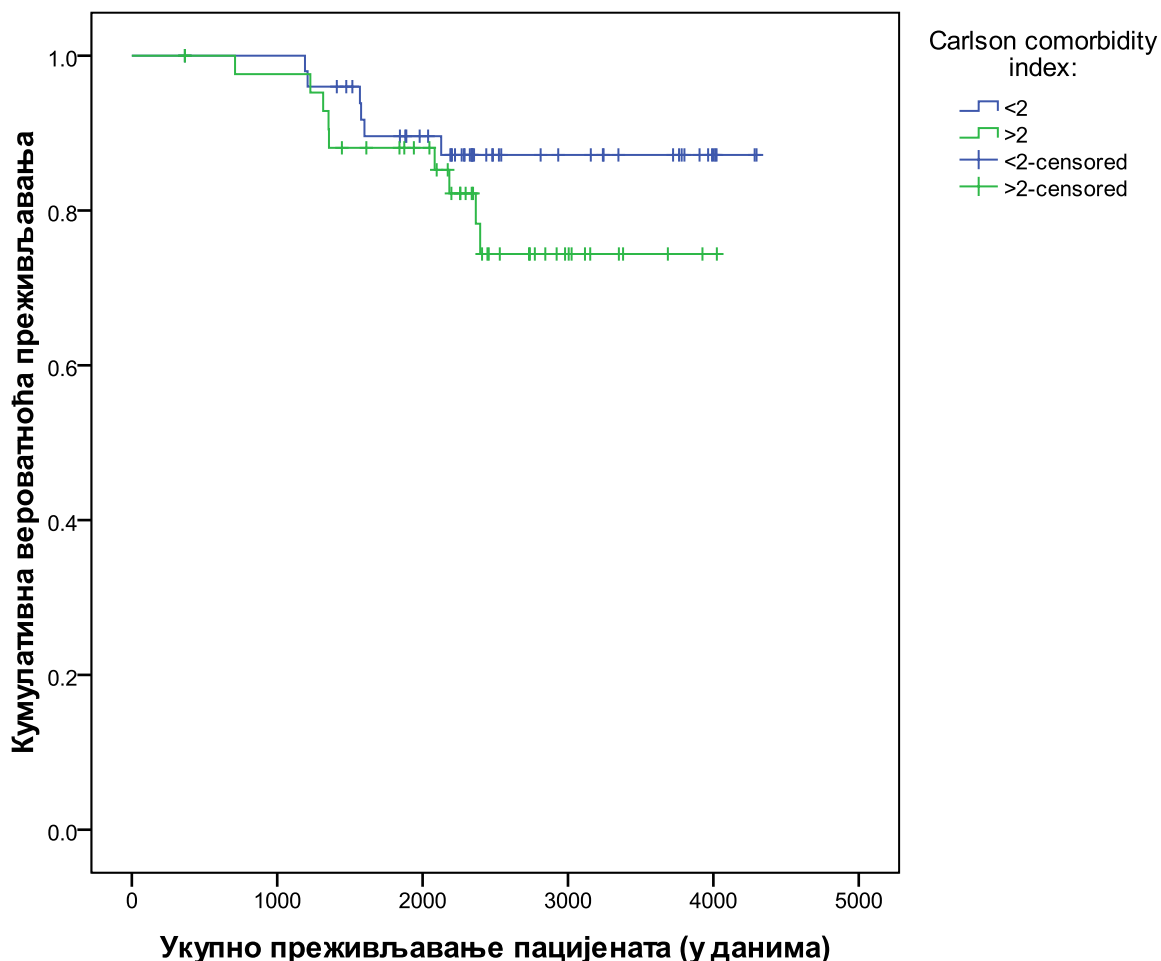
Утицај коморбидитета на укупно преживљавање пацијената није се показао статистички значајним код ПН и РН пацијената. Код РН пацијената са вредношћу индекса  $<2$  имали су просечно дуже преживљавање у односу на групу са вредношћу индекса  $>2$  (*Log Rank (Mantel-Cox) test*;  $p = 0,252$ ) (Графикон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

**Табела 31.** Анализа укупног преживљавања у односу на коморбидитет

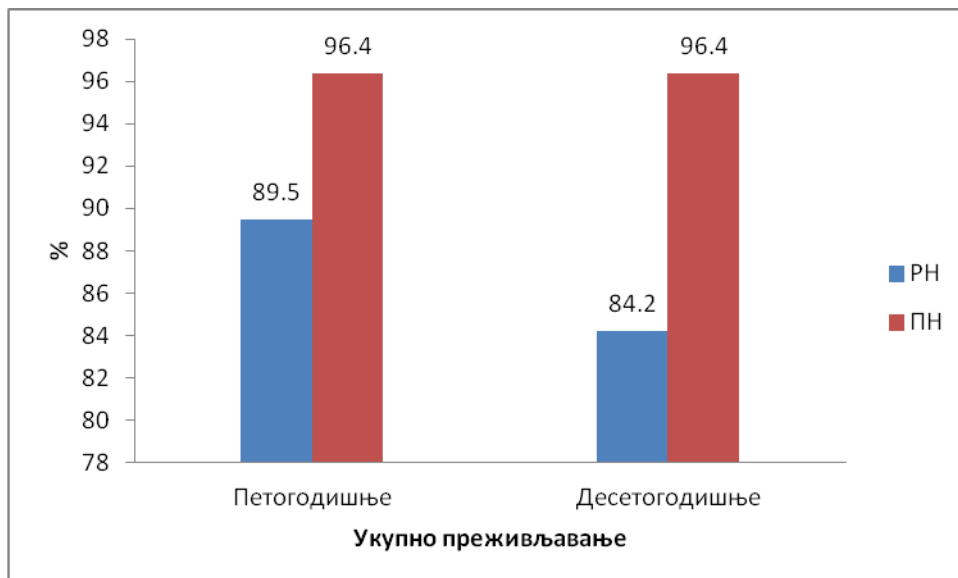
Нефректомија:	CCI	Укупно	Умрли	<i>Censored;</i> број (%)	Укупно преживљавање (дани)*
Радикална	<2	51	6	45 (88,2)	3946,83 (3684,13-4209,53)
	>2	44	9	35 (79,5)	3447,11 (3114,09-3780,13)
Парцијална	<2	32	1	31 (96,9)	3282,53 (3133,08-3431,98)
	>2	23	1	22 (95,7)	3900,86 (3624,85-4176,88)

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

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



**Графикон 8.** Петогодишње и десетогодишње преживљавање пацијената



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

Утицај бубрежне функције на укупно преживљавање пацијената није се показао статистички значајним код РН пацијената, док код ПН због преживљавања скоро свих пацијената није било могуће урадити ову анализу. Код РН пацијената дуже преживљавање је било у групи пацијената са вредношћу гломеруларне филтрације преко 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> пре саме операције у односу на групе са 30-60 и 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (*Log Rank (Mantel-Cox) test*; p = 0,286) (Графикон 9) (Табела 32).

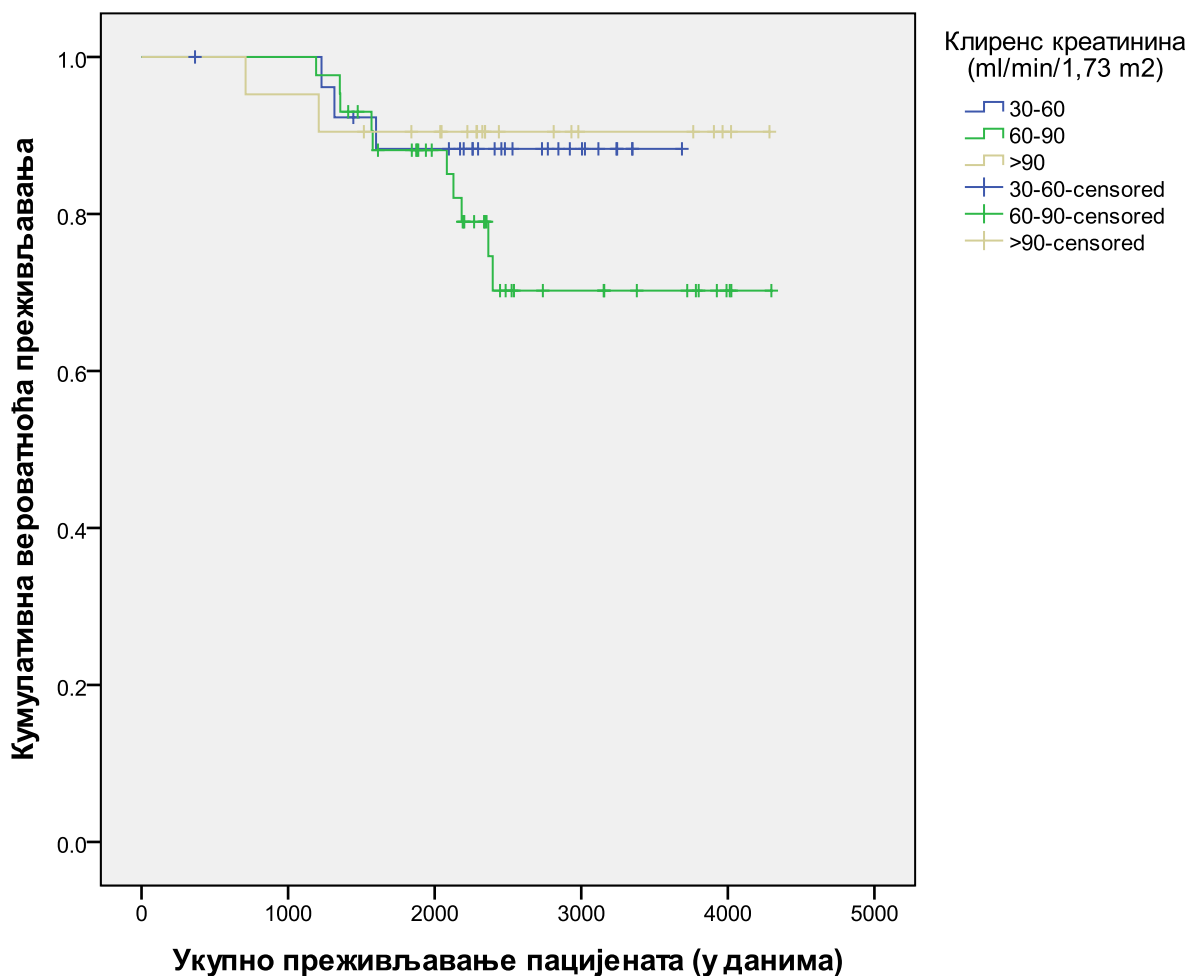


**Табела 32.** Анализа укупног преживљавања у односу на степен бубрежне функције пре операције

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

\*средња вредност (95% интервал поверења: доња и горња граница); ГФ- гломеруларна филтрација (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. Дискусија

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Постоји и мањи број радова у којима није доказано боље укупно преживљавање у ПН групи, односно па чак је и боље у болесника оперисаних РН. Једна од таквих студија је истраживање европске организације за истраживање и третман карцинома која је показала боље укупно преживљавање у групи РН болесника. Ово истраживање је било код болесника са туморима мањим од 5 cm. Истраживање су проверавали и други



аутори који су дошли до закључка да је било много болесника са коморбодитетима и да због тога ПН није могла да да бенефит на укупно преживљавање (99).

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

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

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

У већ помињаним радовима, осим боље презервације бубрежне функције код болесника са карциномом бубрежних ћелија у клиничком стадијуму T1b лечених ПН, доказано је да постоперативна бубрежна слабост представља значајни предиктор

укупног и кардиоваскуларног специфичног преживљавања. Такође се указује колико је битно чувати нормално функционално ткиво бубрега при операцијама локализованих тумора бубрега (104).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Међутим, ако се анализира патохистолошки Т стадијум, онда је нађена значајна разлика између пацијената са РН и ПН. Код РН најчешће се радило о Т1b и Т3a стадијуму, док се код ПН најчешће радило о Т1a и Т1b стадијуму. Пошто је улазни критеријум за студио био да су сви пацијенти у клиничком Т1b стадијуму, то значи да је код РН пацијената само у 44,8% случајева потврђен овај стадијум болести, док је код ПН овај удео био већи (57,9%). Код остатка пацијената са РН или се радило о нижем или значајно чешће вишем стадијуму болести, док се код ПН најчешће радило о нижем а само код пет пацијената о вишем стадијуму болести. У литератури постоје слични резултати о не слагању између преоперативног и послеоперативног стадијума болести (122), а стопа грешака у Т и N стадијуму је око 35%. Најчешће је прављена грешка током мерења дијаметра тумора (гранични случајеви), у 92% случајева, и погрешној процени локалног ширења тумора у периренално масно ткиво. N стадијум је био адекватно процењен у 94% пацијената. Међутим, МСЦТ и даље представља најбољи метод за идентификацију и преоперативну процену стадијума КБЋ. Главно ограничење се односи на процену величине тумора и локорегионалног ширења у сумњивим (граничним) случајевима (122).

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

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

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

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

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



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

Већина наших пацијената је имала неки коморбидитет, али је најчешће то била артеријска хипертензија у обе групе пацијената (42 пацијента са РН и 26 са ПН). Остале компликације су биле веома ретке.

Процена бубрежне функције пре и након нефректомије између осталог врши се уз помоћ вредности креатинина и израчунате вредности клиренса креатинина (59). Код наших пацијената, било са РН, било са ПН, дошло је до пада вредности клиренса креатинина након нефректомије. Међутим, тај пад је био мањи у групи са ПН, тако да су вредности клиренса креатинина након 5 година од операције биле статистички значајно веће у ПН пацијената (медијане, РН 60,80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ПН 69,15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Код наших пацијената је показано да ако се процена бубрежне функције изрази преко подгрупа гломеруларне филтрације, пре саме операције није било значајне разлике у дистрибуцији пацијената, па је у обе групе, и код РН и ПН, највише пацијената имало вредност 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. С друге стране, након саме хируршке ресекције, на крају периода праћења код РН највише је пацијената било у групи са гломеруларном филтрацијом између 30 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, док је код ПН и даље било највише пацијената са 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, што значи да се код РН повећава број пацијената са ослабљеном бубрежном функцијом.

Слично је показано и у студији на 611 корејских пацијената који су поредили РН и ПН пацијенте (59). Већ након три месеца од операције показане су значајно ниже вредности клиренса креатинина код РН у односу на ПН пацијенте (59,27 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vs. 71,99 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), а слична разлика је постојала и до краја периода праћења од 48 месеци. Изгледа да се бубрежна функција нагло смањује током прва 3 месеца након нефректомије и одржава током периода праћења након хирургије. Међутим, проценат пада клиренса креатинина од преоперативног па надаље током периода праћења је

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

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

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

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

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

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

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

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

Утицај бубрежне функције на укупно преживљавање пацијената код наших пацијената није се показао статистички значајним код РН пацијената. Код РН пацијената дуже преживљавање је било у групи пацијената са вредношћу гломеруларне филтрације преко 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> пре саме операције у односу на групе са 30-60 и 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Вероватно није добијена значајна разлика због малог броја пацијената по групама. Али ако се погледа средња вредност преживљавања, она је највећа у групи преко 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, а затим се смањује са смањењем гломеруларне филтрације али је разлика између група са вредношћу од 30-60 и 60-90 минимална. Сличне резултате су добили и други аутори који су показали да што је већа вредност гломеруларне филтрације преоперативно то је боље и укупно преживљавање пацијената (143). Ова студија је показала да се основна гломеруларна филтрација (пре операције) може смањити код пацијената код којих је присутан КБЋ, с једне стране, а с друге стране због утицаја других фактора, јер базна вредност је повезана са присуством хипертензије, коморбидитета, величином тумора, старошћу пацијената и других фактора. Ови фактори могу делимично да објасне смањење бубрежне функције након ресекције током времена, али године од операције и степен бубрежне конзервације остају и даље једни од најзначајнијих фактора који утичу на укупно преживљавање пацијената.

Петогодишње и десетогодишње преживљавање пацијената са ПН је било 96,4%, док је тај проценат код РН био мањи, након пет година 89,5%, а након десет година 84,2%. Ови подаци су у складу са литературом где се види да је значајно боље преживљавање код ПН у односу на РН пацијенте (59). Процењено десетогодишње укупно преживљавање пацијената је знатно било веће у групи са ПН (85,7%) у односу на групу са РН (73,3%) ( $p = 0,003$ ). Код наших пацијената је показано још боље преживљавање у односу на ову процену. Постоје и студије са опречним резултатима као што је студија Попела и сарадника (144), где је показано значајно боље преживљавање код РН пацијената у односу на ПН пацијенте (81,1% у односу на 75,7%;  $p = 0,03$ ). Своје резултате су образложили критиком других студија да су супериорни исход ПН у другим студијама резултат у великој мери избора пацијента, тј. да су пацијенти са бољом прогнозом (бољом бубрежном функцијом) у времену доношења одлуке о хируршкој ресекцији бубрега оперисани ПН. Међутим, оваква хипотеза није потврђена у студији Јанга и сарадника који нису показали утицај преоперативне бубрежне функције на преживљавање пацијената (59). Слично нашим резултатима у најновијој студији која пореди ПН и РН пацијената у T1b-2N0M0 стадијуму болести, показано је да је ПН доминантна метода у односу на РН, али само у одређеним подгрупама, мушкарци, старији од 65 година са T1b стадијумом болести и јасним хистолошким типом КБТ, док у односу на друге карактеристике није добијена значајна разлика (145).

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

У систематском прегледу литературе са мета-анализом где је укључена 21 студија случај-контрола са преко 11000 пацијената, закључено је да је ПН одржива опција лечења за велике бубрежне туморе, јер нуди прихватљив хируршки морбидитет,

еквивалентну контролу карцинома и бољу заштиту бубрежне функције у односу на РН, са потенцијалом за боље дуготрајно преживљавање пацијената (146). Код тумора стадијума T2, закључено је да употреба ПН треба да буде селективнија узимајући у обзир многе друге клиничке параметре. Такође је показано да је ПН повезана са бољом постоперативном функцијом бубрега, што је показано вишом постоперативном брзином гломеруларне филтрације, односно клиренса креатинина и мањом вероватноћом постоперативне појаве хроничне бубрежне инсуфицијенције са мањим падом клиренса креатинина у односу на вредности код РН пацијената. ПН група је имала мању вероватноћу појаве рецидива болести (OR 0,6;  $p < 0,001$ ), морталитета од самог КБТ (OR 0,58;  $p = 0,001$ ) и укупног морталитет од било ког узрочника (OR 0,67;  $p = 0,005$ ).

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

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

Смањењу времена исхемије треба увек тежити. Ако се клемује ренална артерија, клему треба што пре скинути, односно одмах после прошивања лежишта тумора (151). Много је боље клемовати сегменталне артерије и добити много мање поље исхемије за

рад, што је чешће код минимално инвазивних процедура и лапароскопске ПН (152). Најновије студије показују да је код болесника, који већ имају неку врсту бубрежне слабости, исхемија доводи до већих оштећења и они имају дугорочно лошије резултате у погледу бубрежне функције у поређењу са болесницима код којих је бубрежна слабост индукована хируршки (153).

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

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

Минимизирање компликација после ПН: Две најчешће компликације након операције су крварење и цурење урина. Фактори ризика за настајање компликација

могу бити анатомски, хируршки, или везани за пацијента. Анатомски фактори ризика су сумирани у нефрометријским скоринг системима (168-170). На анатомске и факторе ризика везане за пацијента се не може деловати али они могу бити водич за хируршки приступ.

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

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

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



## 6. Закључак

Из претходно изложених резултата можемо на крају донети следеће закључке:

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

7. Лимфна инвазија туморског ткива нађена је статистички значајно чешће код пацијената који су радикално нефректомисани, у преко 70% случајева, док је код ПН лимфна инвазија била присутна код 50,0% случајева.
8. Васкуларна инвазија је била статистички значајно чешћа код РН (75,0% од свих са РН), док је код ПН била присутна у 41,2% пацијената.
9. У обе групе најчешће се радило о светлоћелијском КБЋ (у преко 82% случајева).
10. Код РН најчешће се радило о T1b и T3a патохистолошком стадијуму, док се код ПН најчешће радило о T1a и T1b стадијуму.
11. Надбубрег са исте стране ресекције тумора најчешће није уклањан код ПН, док је код РН уклоњен у скоро 60% пацијената.
12. Што се тиче ресекционог руба код парцијално нефректомисаних пацијената, само је код једног пацијента нађен позитиван руб ресекције.
13. Медијана индекса за коморбидитет код обе групе је била 2,00, што би одговарало процењеном десетогодишњем преживљавању пацијената у обе групе од 90%.
14. Између две групе пацијената није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији компликација током операције и првих шест месеци након тога уз помоћ *Clavien-Dindo* система. И РН и ПН пацијенти су најчешће били без компликација. ПН пацијенти су чешће имали компликације првог до трећег степена у односу на РН (код ПН 34,5% пацијената је имало компликације, док је код РН компликације имало 22,1%).
15. Ниво креатинина у крви је након пет година од операције био значајно виши и код ПН и код РН пацијената.
16. Клиренс креатинина је био значајно мањи након операције у односу на вредности пре операције у обе групе. Смањење клиренса креатинина

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

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

Препоруке за даљу праксу и будућа истраживања:

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

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

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

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

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

## 7. Литература

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



86. Geynisman DM, Hu JC, Liu L, Tina Shih YC. Treatment patterns and costs for metastatic renal cell carcinoma patients with private insurance in the United States. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(2):e93-100. doi: 10.1016/j.clgc.2014.08.013.
87. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology.* 1995;45(1):34-40; discussion 40-1.
88. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, Bader M, Tilki D, Roosen A, Karl A, Reich O, Khoder WY, Wyler S, Stief CG, Staehler M, Bachmann A. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009;104(4):470-5.
89. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdonà S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol.* 1997;79(1):15-9.
90. Lee, Jin-Hyung; You, Chang-Hee; Min, Gyeong-Eun; Park, Jin-Sung; Lee, Sang-Bok; Ahn, Han-Jong; Kim, Choung-Soo. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol.* 2007;48(7):671-6.
91. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Colombel M, Klotz L, Skinner E, Keane T, Marreaud S, Collette S, Sylvester R. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;59(4):543-52.
92. Veys R, Abdollah F, Briganti A, Albersen M, Poppel HV, Joniau S. Oncological and functional efficacy of nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy

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

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

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

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

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

- complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.* 2012;110(9):1276-82.
131. Lee H, Lee CU, Yoo JH, Sung HH, Jeong BC, Jeon SS, Lee HM, Choi HY, Jeong CW, Kwak C, Seo SI. Comparisons of oncological outcomes and perioperative complications between laparoscopic and open radical nephrectomies in patients with clinical T2 renal cell carcinoma ( $\geq 7$ cm). *PLoS One.* 2018;13(1):e0191786. doi: 10.1371/journal.pone.0191786.
  132. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol.* 2004;171(1):130-4.
  133. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(12):1236-42.
  134. Sells H, McInerney P. Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *BJU Int.* 2001;88(1):126.
  135. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol.* 2007;51(3):614-20.
  136. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Colombel M, Klotz L, Skinner E, Keane T, Marreud S, Collette S, Sylvester R. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;59(4):543-52.

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



144. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Colombel M, Klotz L, Skinner E, Keane T, Marreaud S, Collette S, Sylvester R. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;59(4):543-52.
145. Zhang M, Zhao Z, Duan X, Deng T, Cai C, Wu W, Zeng G. Partial versus radical nephrectomy for T1b-2N0M0 renal tumors: A propensity score matching study based on the SEER database. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193530. doi: 10.1371/journal.pone.0193530. eCollection 2018.
146. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol.* 2017;71(4):606-17.
147. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, Novick AC. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;180(6):2363-8; discussion 2368-9.
148. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, Hernandez AV, Boorjian SA, Thompson RH, Fergany AF, Love TE, Campbell SC. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol.* 2011;185(2):421-7.
149. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol.* 2012;187(5):1667-73.

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

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

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

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

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