

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Milanović**

**USPOREDBA PARCIJALNE I RADIKALNE NEFREKTOMIJE U LIJEČENJU  
RAKA BUBREGA U BOLESNIKA LIJEČENIH U KBC-u SPLIT U  
RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA 2011.  
DO 31. PROSINCA 2014. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Prof.dr.sc. Marijan Šitum dr.med.**

**Split, rujn 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Milanović**

**USPOREDBA PARCIJALNE I RADIKALNE NEFREKTOMIJE U LIJEČENJU  
RAKA BUBREGA U BOLESNIKA LIJEČENIH U KBC-u SPLIT U  
RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA 2011.  
DO 31. PROSINCA 2014. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Prof.dr.sc. Marijan Šitum dr.med.**

**Split, rujn 2016.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
<b>1.1. Anatomija bubrega</b> .....	2
<b>1.2. Rak bubrega</b> .....	5
<b>1.2.2. Etiologija</b> .....	5
<b>1.2.3. Patologija</b> .....	6
<b>1.2.4. Klinička slika</b> .....	7
<b>1.2.5. Dijagnoza</b> .....	7
<b>1.2.6. Liječenje</b> .....	8
<b>1.2.7. Procjena stadija bolesti</b> .....	9
<b>1.2.8. Prognoza bolesti</b> .....	10
<b>1.3. Nefrektomija</b> .....	11
<b>1.3.1. Radikalna nefrektomija</b> .....	12
<b>1.3.2. Parcijalna nefrektomija</b> .....	13
2. HIPOTEZA .....	15
3. MATERIJALI I METODE .....	17
<b>3.1. Ispitanici</b> .....	18
<b>3.2. Mjesto istraživanja</b> .....	18
<b>3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka</b> .....	18
<b>3.4. Opis istraživanja</b> .....	18
<b>3.5. Statistička analiza</b> .....	19
4. REZULTATI.....	20
5. RASPRAVA.....	28
6. ZAKLJUČAK .....	31
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	33
8. SAŽETAK.....	37
9. SUMMARY .....	40
10. ŽIVOTOPIS .....	43

*Posebno i veliko hvala izražavam svom mentoru Prof.dr.sc. Marijanu Šitumu dr.med. na neizmjernoj pomoći, strpljenju i brojnim nesebičnim savjetima pri izradi ovog rada.*

*Hvala mojim roditeljima i mojoj teti č.s. Marini na bezuvjetnoj ljubavi i podršci sve ove godine. Bili ste moj oslonac i snaga kada mi je bilo najteže.*

*Ovaj diplomski rad posvećujem svom pok. bratu Mariu. San koji smo skupa sanjali je konačno dosanjan. Bio si i ostao moja glavna zvijezda vodilja!*

## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija bubrega

Bubreg ima oblik zrna graha, crvenkastosmeđe je boje, duljine 10 cm, širine 5 cm i debljine 3 cm (1). U odrasla čovjeka masa je svakog bubrega oko 150 g, a velik je otprilike kao stisnuta šaka (2).

Bubrezi su smješteni retroperitonealno, između 12. prsnog i 3. slabinskog kralješka. Desni je uvijek nešto niže položen zbog jetre u desnom hipohodriju; lijevi je nešto duži i uži, te leži bliže središnjoj liniji. Duga os bubrega usmjerena je inferolateralno, odnosno prema dolje i van, a poprječna posterolateralno, odnosno prema natrag i van. Zbog toga su prednja i stražnja strana bubrega, zapravo anterolateralna i posteromedijalna (1). Gornji je pol bubrega debeo, okruglast i bliže središnjoj liniji. Na njemu leže nadbubrežne žlijezde. Donji je pol bubrega nešto tanji i manji i proteže se negdje do 2,5 cm iznad bočnog luka (1).

Bubreg ima dva ruba, lateralni i medijalni. Lateralni je rub bubrega konveksan. Medijalni je rub konveksan blizu krajeva i konkavan u sredini. Na medijalnoj je strani svakog bubrega uleknuto područje koje se zove hilus. Kroz hilus prolaze bubrežna arterija, bubrežna vena, limfne žile, živci i mokraćovod (2). Najpovršnije se nalazi bubrežna vena, ispod nje bubrežna arterija, a najdublje bubrežni pijelon (pelvis) (1).

Krvna opskrba bubrega vrlo je složena, a povezana je sa složenom građom i funkcijom bubrega (1). Protok kroz oba bubrega normalno iznosi oko 22% srčanoga minutnoga volumena, što je otprilike 1 100 mL/min (2). Iz aorte za svaki bubreg izlazi po jedna bubrežna arterija. Prije ulaska u hilus bubrežna se arterija dijeli na prednju i stražnju granu, koje pak daju segmentne arterije. Prednja bubrežna grana daje četiri segmentne arterije, a stražnja grana daje samo jednu (1).

U bubrežnom hilusu segmentne arterije prelaze u unutarbubrežne arterije, koje se dijele na međurežanjske ili interlobarne arterije. Interlobarna se arterija dijeli u dvije lučne arterije, a one dalje daju veći broj kortikalnih zrakastih arterija. Te zrakaste arterije daju ogranke koje ulaze u glomerularno tijelo. Aferentna arteriola rasipa se u glomerulu u kapilare i izlazi kao eferentna arteriola. Iz nastale kapilarne mreže nastaju vene koje prate odgovarajuće arterije. (1).

Bubrežna zdjelica ili pelvis, skuplja mokraću iz bubrega. U zdjelicu se otvaraju bubrežne papile. Ima ih obično sedam do osam, a na njihovim se vrhovima otvaraju otvori izvodnih kanalića bubrega u ljevkasta proširenja nakapnice koja se nazivaju bubrežnim

vrčevima. Bubrežni se vrčevi stapaju u dva ili tri veća bubrežna vrča, koji se pak nastavljaju u bubrežnu zdjelicu (1).

Bubreg je obavijen vezivnom ovojnicom, a oko te ovojnice nalazi se sloj masnog tkiva ili kapsula adipoza. Masna ovojnica obavija bubreg i nadbubrežnu žlijezdu. Masnu kapsulu obavija bubrežna ovojnica, koja nastaje tako što subperitonealno vezivno tkivo, došavši do lateralnog ruba bubrega, odeblja i podijeli se na dva lista koji potpuno obuhvate bubreg i nadbubrežnu žlijezdu. Na medijalnom se rubu bubrega ta dva lista opet spoje i razidu u okolno vezivno tkivo. Na taj način bubrežna ovojnica stvara potpuno zatvorenu vreću u kojoj se nalazi bubreg i nadbubrežna žlijezda. Na lateralnom rubu bubrega fascija se nastavlja u transverzalnu fasciju (1).

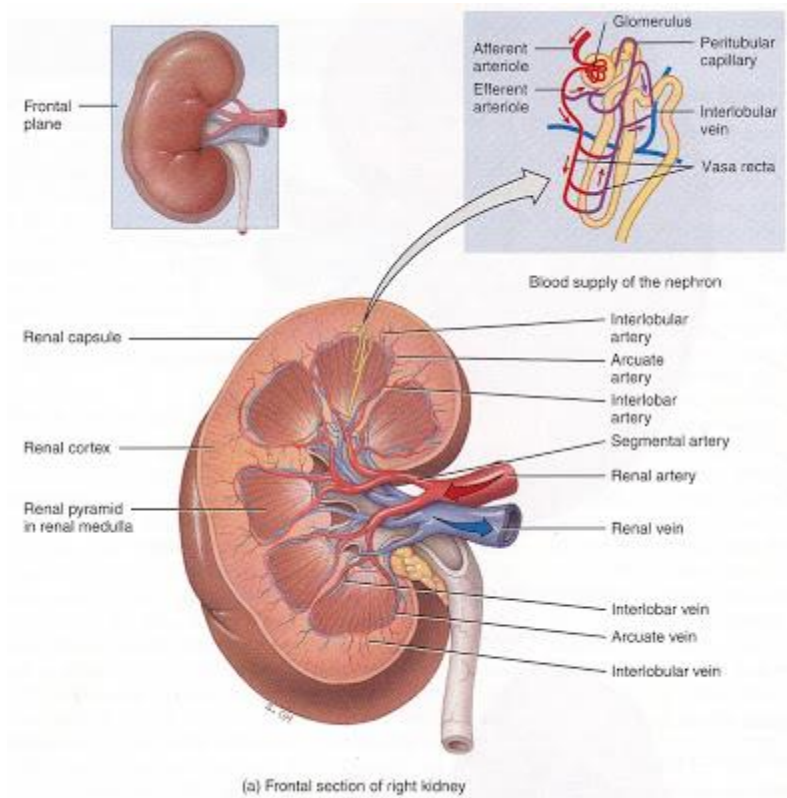
Topografski se odnosi prednje strane bubrega razlikuju na lijevoj i desnoj strani. Vrh desnog bubrega pokriva desna nadbubrežna žlijezda. Veliko područje ispod toga, gotovo tri četvrtine ukupne površine, pokriva jetra. Na jetri se u tome području nalazi bubrežno udubljenje. Između bubrega i jetre nalazi se subhepatični prostor. Gornji kraj lijevog bubrega nadbubrežna žlijezda ne pokriva u potpunosti nego malo sklizne na medijalni rub. Stražnja strana bubrega leži na mišiću quadratus lumborum, a medijalno dodiruje i mišić psoas major. Gornji kraj desnog bubrega u ravnini je dvanaestog rebra, a lijevi između jedanaestog i dvanaestog rebra (1).

Bubreg se sastoji od kore izvana i srži iznutra. U čovjeka se bubrežna srž sastoji od 10 do 18 čunjastih ili piramidnih tvorba, sržnih piramida. Od osnovice svake piramide prodiru u koru usporedni tračci cjevčica, sržni tračci. Svaki se bubreg sastoji od 1 do 4 milijuna nefrona (grč. nephros, bubreg). Nefron predstavlja funkcionalnu jedinicu bubrega a čine ga: bubrežno tjelešce, proksimalni zavijeni kanalić, tanki i debeli krak Henleove petlje, distalni zavijeni kanalić te sabirne cjevčice i cijevi (3).

Tlak u bubrežnoj arteriji približno je jednak sistemskom arterijskom tlaku, a tlak u bubrežnoj veni uglavnom je prosječno oko 0,4 do 0,5 kPa (2). Desna je vena zbog razvojnih razloga vrlo kratka jer je donja šuplja vena pomaknuta više udesno (1).

Limfna i živčana opskrba bubrega opisuju se zajedno jer su funkcionalno povezane. Bubrežne limfne žile prate renalnu venu i ulijevaju se u lumbalne limfne čvorove, i to najčešće u lateralne aortalne čvorove (1). Autonomna inervacija bubrega dolazi iz celijačnog plexusa, tj. njegova sekundarnog renalnog spleta. Bubrežni je splet gust a tvore ga grane

celijačnog, aortikorenalnog i aortalnog ganglija, te najniži prsni i prvi slabinski splanhnični živac. Živci u bubrež dolaze preko bubrežne arterije. Osjetna vlakna iz bubrega prate donji splanhnični živac od segmenata Th12 do L2 kralježnične moždine (1).



Slika 1. Anatomija bubrega. Preuzeto s <http://kalatiif.blogspot.hr/2012/05/perjalan-an-darah-di-ginjal.html>



## **1.2. Rak bubrega**

Postoji više klasifikacija tumora bubrega što nas upućuje na njihovu veliku raznolikost. Deming i Harward dijele novotvorine u 11 skupina i nekoliko podskupina. Glenn zagovara podjelu na benigne tumore, tumore bubrežnog pelvisa, pararenalne tumore, tumore embrionalnog podrijetla, nefrokarcinom i druge maligne tumore (primarne i sekundarne). Prema Barbaricu, bubrežni se tumori dijele na benigne, maligne i one upalnog podrijetla, a prema radiološkoj slici na jednostavne ciste, komplicirane ciste, tumore koji sadržavaju masno tkivo i druge tumore (rak bubrega, adenom, onkocitom, metastatski tumori i dr.) (4)

### **1.2.1. Epidemiologija**

Incidencija raka bubrega iznosi 9 : 100 000, što čini oko 3% svih zloćudnih tumora. Nešto češće se pojavljuje u muškaraca (omjer između muškaraca i žena je 2:1) (5). Prema podacima Hrvatskog registra za rak u 2013. godini otkriven je 481 muškarac i 261 žena s rakom bubrega. U Splitsko – dalmatinskoj županiji broj novootkrivenih slučajeva raka bubrega u 2013. godini iznosio je 58 u muškarca i 24 u žena, dok je stopa incidencije u muškarca iznosila 26.2 , a u žena 10.3 (6). Rak bubrega odnosno rak bubrežnih stanica (hipernejfrozom, nefrokarcinom) čini 85 – 90 % svih zloćudnih tumora bubrega. Od njega umire 40 % svih bolesnika, što ga čini najsmrtonosnijim urološkim tumorom (4). Zbog sve češće uporabe ultrazvuka abdomena u porastu je učestalost tzv. incidentalnog (slučajno otkrivenog) raka bubrega. Ovaj rani oblik raka bubrega povezan je s dobrom prognozom i ishodom (5).

### **1.2.2. Etiologija**

Etiologija još uvijek je nepoznata. Bolest se češće pojavljuje u pušača, pretilih osoba i onih koji uzimaju antihipertenzive (4). Ostali rizični čimbenici su kronična upala, dugotrajna primjena analgetika, dugogodišnja dijaliza, estrogenska terapija, izloženost azbestu, produktima petroleja i teškim metalima (7,8). 2 – 4 % raka bubrega javlja se u sklopu nekoliko nasljednih sindroma. Rizik razvoja dva do tri puta je veći u onih koji imaju u prvom rodbinskom koljenu oboljelog od raka bubrega (8). Najčešći tip je u sklopu von Hippel – Lindauove bolesti uslijed mutacije VHL-gena (4). VHL gen je tumor supresorski gen koji se nalazi na kromosomu 3p25, a u nasljednim slučajevima nepapilarnog karcinoma bubrežnih stanica često se nađe translokacija t(3;8) i t(3;11) (7). Oko 50 % bolesnika sa von Hippel – Lindauovom bolešću tijekom života razvije rak bubrežnih stanica, obično bilateralne tumore i to svijetlostaničnog tipa (4,9). Od nasljednih čimbenika rizika važno je još spomenuti

nasljednu policističnu bolest bubrega te tuberoznu sklerozu. Ipak, većina slučajeva raka bubrega javlja se sporadično.

### 1.2.3. Patologija

Na osnovi molekularnih i citogenetičkih analiza opisuje se najmanje šest različitih histoloških tipova: najčešći je konvencionalni (70 – 80 %), zatim papilarni (10 – 15 %), a rjeđe se javljaju kromofobni, medularni, sabirnih tubula (Bellinijev tumor) te neklasificirani rak (4). Konvencionalni karcinom dijelimo u tri podtipa: karcinom svijetlih stanica (najčešći), karcinom granuliranih stanica i miješani podtip dok se papilarni karcinom dijeli u dva podtipa: podtip 1 (kromofilni) niskog je gradusa i dobre prognoze i podtip 2 (eozinofilni) visokog gradusa i velikog rizika za razvoj metastaza (4).

Mikroskopski, tumorske stanice imaju većinom svijetlu citoplazmu što je posljedica nakupljanja glikogena i lipida koji se isperu pri pripremanju preparata i upravo zbog toga se nazivaju bubrežnim karcinomima svijetlih stanica (7). Papilarni karcinomi su građeni od kubičnih ili cilindričnih stanica eozinofilne citoplazme, koje stvaraju papile unutar većih ili manjih cističnih šupljina (7). Izgled jezgara je najvažnija mikroskopska osobina (9). Na osnovi izgleda jezgre rak bubrežnih stanica gradira se u četiri stupnja prema Fuhrmanovu sustavu (4). Za I. stupanj karakteristične su male, nenapadne uniformne jezgre bez nukleola, za II. stupanj srednje velike jezgre s nepravilnom površinom, za III. stupanj velike jezgre, nepravilne površine, jako uočljivih nukleola, za IV. stupanj velike jezgre, bizarne, multilobarnih nukleola s grudama kromatina (9).

FUHRMAN NUKLEARNI GRADUS	
I. STUPANJ	jezgre okrugle, uniformne, do 10 μm, jezgrica neprimjetna / odsutna
II. STUPANJ	jezgre umjereno nepravilne, do 15 μm, jezgrica primjetna pri povećanju 400 x
III. STUPANJ	jezgre vrlo nepravilne, do 20μm, jezgrica velika i vidljiva
IV. STUPANJ	jezgre bizarne i nepravilne, nakupine kromatina, veće od 20 μm, jezgrice prominiraju

Tablica 1. Kriteriji Fuhrman nuklearnog gradusa (8).

#### **1.2.4. Klinička slika**

Rak bubrega u ranoj fazi ne daje simptome, a najčešće se nađe slučajno tijekom obrade abdomena zbog nekih drugih razloga (4). Najčešći klinički znak raka bubrežnih stanica jest hematurija koja se javlja u više od 50 % slučajeva (7). Klasični trijas simptoma hematurija, bol u slabinama i palpabilna abdominalna masa znak je uznapredovale bolesti i javlja se u oko 10 % bolesnika (4). U 33 % bolesnika bolest se manifestira u obliku paraneoplastičnog sindroma odnosno simptoma vezanih za prisutnost raka a ne izravne posljedice njegovog širenja ili pridruženih metastaza (10). Najčešći paraneoplastični simptomi su vrućica nepoznata uzroka, eritrocitoza, hiperkalcijemija, hipertenzija, hipoglikemija, poremećaji jetrene funkcije, produljeno protrombinsko vrijeme, Cushingov sindrom (5). Tumor može biti jako velik tako da ispunjava trbuh. Nema prave kapsule već ga ograničava vezivno tkivo nastalo kompresivnim rastom. Krvarenje, nekroza te ciste karakteristične su promjene u tumoru. Kanalni sustav je potisnut ili infiltriran, a fibrozna kapsula sprječava širenje što dovodi do kompresije i invazije (9). Lokalno se širi u nadbubrežnu žlijezdu i u donju šuplju venu, a najčešća sijela udaljenih metastaza su pluća, limfni čvorovi, jetra, kosti i mozak (5).

#### **1.2.5. Dijagnoza**

Porastu incidencije raka bubrega danas najviše pridonosi razvoj i napredak brojnih dijagnostičkih metoda. Osnovu obrade svakog pacijenta čini detaljna anamneza, dobar klinički pregled pacijenta, analiza urina te laboratorijska obrada krvi. Gotovo 80 % tumora bubrega danas se otkriva slučajno, a u 25 – 30% slučajeva kod prvog pregleda već se zapažaju metastaze. Većina tumora se dijagnosticira pregledom ultrazvukom koji se obavlja iz najrazličitijih razloga (9). Konačna dijagnoza se potvrđuje kompjuteriziranom tomografijom (CT) s kontrastom a osim toga CT nam služi još i za procjenu kliničkog stadija bolesti kao i funkcionalnog statusa drugog bubrega (4). Također CT- om možemo procijeniti zahvaćenost vene renalis i vene kave tumorom, vidjeti metastaze u limfnim čvorovima i jetri, te odnos prema drugim organima (9). Magnetna rezonancija (MR) je indicirana u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću te u bolesnika alergičnih na kontrast i u onih s oštećenom bubrežnom funkcijom (4). Od ostalih pretraga se još izvode intravenska urografija, pregledna snimka pluća, scintigrafija skeleta, CT mozga i prsnog koša te punkcija i biopsija suspektih lezija (5,9).

### 1.2.6. Liječenje

Kirurško liječenje je najvažniji način liječenja raka bubrežnih stanica (9). Lokalizirani i lokalno uznapredovali tumori bubrega liječe se ponajprije kirurškim zahvatom – radikalnom ili parcijalnom nefrektomijom (nephron sparing kirurgija) (5). Ipsilateralna adrenalektomija indicirana je u bolesnika s tumorima gornjeg pola i kod tumora većih od 7 centimetara (4). Regionalna limfadenektomija nema utjecaja na preživljenje, a primjenjuje se radi određivanja stadija bolesti i prognoze (5). Poštedna operacija bubrega povezana je sa jednakim preživljenjem kao i radikalna nefrektomija kod tumora manjih od četiri centimetra (4). Kada je bolest uznapredovala i postoje već metastaze na drugim organima nefrektomija se, iako palijativni zahvat, svejedno primjenjuje. Razlozi su brojni: uklanjanje boli, pritisak na okolne organe, primjena imunoterapije, pa čak i zbog spontane regresije i smanjenja te nestanka metastaza (9). Nakon kirurškog uklanjanja tumora, u oko 30 % bolesnika s lokaliziranim tumorima dolazi do recidiva bolesti. Prosječno je vrijeme povratka bolesti nakon radikalne nefrektomije godina i pol, a većina recidiva se dogodi unutar prve tri godine (4). Neobične karakteristike raka bubrežnih stanica, primjerice spontana regresija, kasnija pojava metastaza, vrijeme potrebno za podvostručenje tumorske mase (“doubling time“) upućuju na važnost imunog sustava bolesnika. Važni lijekovi u kontroli bolesnika s metastatskom bolesti su interferon alfa i interleukin 2 a valja spomenuti u novije vrijeme i primjenu tumor – infiltrirajućih limfocita (TIL), koji su uzgojeni in vitro, posebno osjetljivi na tumorske antigene koji zatim djeluju protiv tumora (9). Rak bubrega relativno je otporan na kemoterapiju i zračenje te se danas ne primjenjuje adjuvantno liječenje. Radioterapija u raku bubrega ponajprije se primjenjuje u palijativne svrhe, kod koštanih, moždanih ili bolnih presadnica (5). U prvoj liniji liječenja metastatskog raka svijetlih stanica u bolesnika s dobrom i srednjom prognozom danas se primjenjuju sunitinib, kombinacija bevacizumaba i interferona alfa, pazopanib i sorafenib. Bolesnici s lošom prognozom ili s karcinomom nesvijetlih stanica liječe se m-TOR-inhibitorom temsirolimusom. Dok se kao ponajbolja opcija u drugoj liniji liječenja pokazao drugi m-TOR-inhibitor everolimus (5).

### 1.2.7. Procjena stadija bolesti

Rak bubrega klasificira se prema TNM - klasifikaciji zloćudnih tumora, ali se rabi i klasifikacija po Robsonu. Klinički stadij procjenjuje se na osnovi anamneze, kliničkog pregleda, radionuklidnih i radioloških metoda. Konačan patološki stadij bolesti procjeni se nakon kirurškog uklanjanja tumora na temelju patohistološkog nalaza (4).

<b>Primarni tumor (T)</b>	
T0	nema dokaza primarnog tumora
T1	tumor do 7 cm u promjeru, ograničen na bubreg
T1a	tumor do 4 cm u promjeru
T1b	tumor veći od 4, a manji od 7 cm
T2	tumor veći od 7 cm, ograničen na bubreg
T2a	tumor veći od 7 cm, ali manji od 10 cm
T2b	tumor veći od 10 cm
T3	tumor invadira donju šuplju venu ili perirenalno tkivo, ali bez zahvaćenosti ipsilateralne nadbubrežne žlijezde ili proboja Gerotove fascije
T3a	tumor invadira bubrežnu venu ili perirenalno tkivo
T3b	tumor se širi u donju šuplju venu ispod ošita
T3c	tumor se širi u donju šuplju venu iznad ošita ili zahvaća vensku stijenku
T4	tumor se širi izvan Gerotove fascije ili invadira ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu
<b>Limfni čvorovi (N)</b>	
N0	nema zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova
N1	jedan zahvaćeni regionalni limfni čvor
N2	više od jednog zahvaćenog limfnog čvora
<b>Udaljene presadnice (M)</b>	
M0	nema udaljenih presadnica
M1	udaljene presadnice

Slika 2. TNM - klasifikacija raka bubrega (5).

---

**STUPANJ PROŠIRENOSTI**

---

I. stadij:	tumor unutar kapsule bubrega
II. stadij:	invazija tumora u pararenalnu mast unutar fibrozne kapsule
III. stadij:	invazija u regionalne limfne čvorove i / ili bubrežnu venu i venu kavu
IV. stadij:	invazija okolnih organa ili udaljene metastaze

---

Tablica 2. Stupanj proširenosti raka bubrežnih stanica (9).

### 1.2.8. Prognoza bolesti

Prognostički znakovi kod raka bubrega su: klinički čimbenici (opće stanje bolesnika, paraneoplastični znakovi), histološki čimbenici (Fuhrmanov gradus, histološki podtip, postotak sarkomske komponente, postotak mikrovaskularne invazije, postotak tumorske nekroze te invazija pijelokalicealnog sustava) i molekularni biljezi (4). Sarkomska komponenta je obrazac rasta koji se može pojaviti u svim podtipovima, upućujući na agresivni tijek bolesti (4). Tri najvažnija prognostička pokazatelja su: patološki stadij tumora, veličina tumora te nuklearni gradus (9). Petogodišnje preživljenje kod lokalizirane bolesti nakon radikalne nefrektomije iznosi 85 – 95% dok kod metastaske bolesti iznosi manje od 15%. Nakon radikalnog kirurškog zahvata 20 – 30% bolesnika dobije povratak bolesti (5). Za tumore veće od 10 cm prognoza je loša, dok je za one manje od 5 cm bolja (9).

STADIJ	%
I	96
II	82
III	64
IV	23

Tablica 3. Petogodišnje preživljenje bolesnika s rakom bubrega ovisno o stadiju bolesti (5).

### 1.3. Nefrektomija

Postoje različiti klasični kirurški pristupi na bubreg: lumbotomijski, torakofrenolaparotomijski, transperitonealni, Najčešće se izvodi kirurški pristup sa stražnje strane, lumbotomija ili bočna incizija.

**BOČNA INCIZIJA** – rez je anatomski jer prati tok interkostalnih živaca uz minimalan rizik denervacije. Pacijent leži na posebnom zračnom madracu u lateralnom dekubitalnom položaju pri čemu je prsni koš pod kutem do 45°. Gornja ruka je prebačena preko tijela i postavljena na Mayo stalak ili podstavljenu podlošku. Donja noga je flektirana pod 90° a gornja ekstenzirana preko jednog ili dva jastuka. Stol se prilagođava tako da bok tijela bude paralelan s podom. Potom se zračni madrac aktivira a pacijent se osigurava širokim zaštitnim pojasom (11). Kirurški se rez radi između 11 i 12. rebra. Ispod kože i potkožnog tkiva nalazi se mišićni sloj. Najpovršnije je m. latissimus dorsi koji se reže na mjestu gdje mišićna vlakna polaze sa torakolumbalne fascije. Ispod latissimusa se može nalaziti slabo razvijeni m. serratus posterior inferior. Ispod vanjskog kosog trbušnog mišića se nalazi unutarnji kosi trbušni mišić, a još dublje je poprječni trbušni mišić. Mišići se mogu prepoznati po tijeku mišićnih vlakana; vanjski kosi teče koso prema dolje i medijalno, unutarnji kosi prema gore i medijalno, a poprječni horizontalno. Ispod dvanaestog rebra može se vidjeti n.subcostalis kako probija transversus abdominis i ide između njega i vanjskog kosog mišića. Iliohipogastrični živac ide usporedno s njim, ali odprilike 3 do 4 cm niže. Kirurški rez ide između i usporedno sa tim dvama živcima i s dvanaestim rebrom. Bubreg svojim medijalnim rubom leži na mišiću m. quadratus lumborum (1). Nefrektomiju je lakše napraviti na lijevoj strani jer je tamo manja opasnost da se bubrežna vena otrgne od donje šuplje vene (1). Od posebnog interesa urolozima je i blizina lijeve renalne arterije gornjoj arteriji mezenteriki, jer njihova zamjena i ne prepoznavanje može biti fatalna pogreška (12).

**TORAKOABDOMINALNA INCIZIJA** – pacijent leži ispruženih kukova, dok se zdjelica po potrebi može podignuti prema gore i to za 30°. Pacijentovo ipsilateralno rame se rotira za 45° te se ta ruka ekstenzira preko stola i oslanja također na Mayo stalak ili postavljeni naslon za ruku. Važno je pravilno postaviti zaštitne jastučice na sve točke pritiska. Ova incizija se radi preko 8., 9. ili 10. rebra, a može se napraviti i između rebra ili se ponekad dio rebra mora ukloniti. Kod otvaranja pleuralnog prostora glavni cilj je ne ozlijediti pluća, a u peritoneum se pristupa vanjskom ili unutarnjom incizijom (11).

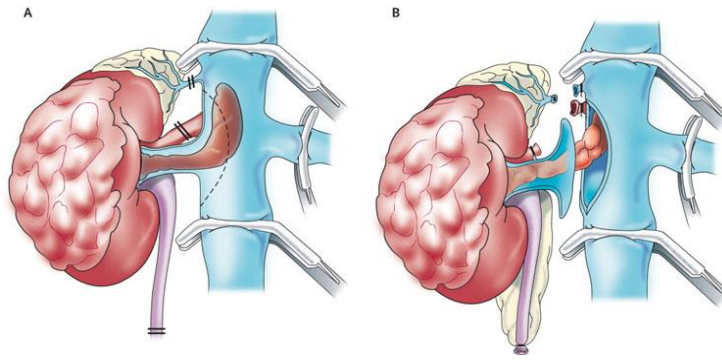
TRANSABDOMINALNA INCIZIJA – pacijent je u ležećem položaju. Operacijsko polje je blago bočno povišeno a pacijent je hiperekstendiran da bi se istaknula linija incizije. Sama incizija se radi odprilike od vrha 11. ili 12. rebra na ipsilateralnoj strani i širi se medijalno do ksifoidnog nastavka, potom se blago zakrivljuje preko središnje linije i ako je potrebno ide prema lateralno do vrha 11. kotralateralnog rebra. Incizija prema dolje ide do prednje fascije m.rectus abdominis. Mišići unutarnjeg i vanjskog kosog mišića kao i vlakna transversalnog mišića se razdvajaju dok se vlakna ravnog mišića prerežu elektrokauterom (11).

### **1.3.1. Radikalna nefrektomija**

Robson je 1963. godine utemeljio principe i tehniku otvorene radikalne nefrektomije (13). Danas je radikalna nefrektomija zlatni standard liječenja lokaliziranog raka bubrega, učinjena ili klasičnim otvorenim ili laparoskopskim pristupom (4). Osnovna kirurška načela otvorene radikalne nefrektomije jesu: rano podvezivanje renalnih krvnih žila, *en block* uklanjanje bubrega zajedno sa Gerotovom fascijom, ipsilateralnom nadbubrežnom žlijezdom te regionalnom limfadenektomijom (12). Kod velikih tumora koji kroz venu renalis urastaju u venu kavu zahvat se proširuje. Ako se tumor u veni kavi proširi iznad hepatalnih vena potrebno je otvaranje prsnog koša, prevencija plućne embolije tumorom uz primjenu izvantjelesnog krvotoka (9). Perkutana embolizacija renalne arterije je u kliničkoj praksi od 1970-ih i trenutno je zastupljena kao preoperativni ili palijativni dodatak u liječenju raka bubrega. Ona se primjenjuje u liječenju velikih renalnih tumora sa hipervaskularnim karakteristikama. Najčešće se radi 7-10 dana prije operacije. Arterijska embolizacija daje kirurgu mogućnost manjeg gubitka krvi tijekom zahvata (12). Postoje različiti faktori koji utječu na izbor incizije tijekom radikalne nefrektomije a najvažniji su lokalizacija tumora zahvaćenog bubrega, karakteristike i veličina tumora, tjelesna građa pacijenta i sklonosti samog kirurga. Najčešće korištene incizije su bočna, torakoabdominalna i transabdominalna (11). Bočne incizije su idealne za gojazne pacijente, dok su torakoabdominalne idealne za veće tumore gornjeg pola bubrega i one sa venskim trombovima. Inače, ekstraperitonealni pristupi (bočni i torakoabdominalni) su od velike koristi u pacijenata sa prethodnom abdominalnom operacijom ili kronično oboljelim bubregom. Transperitonealni pristupi dopuštaju direktan pristup bubrežnoj vaskularnoj peteljci kroz stražnji peritoneum i treba ih uzeti u obzir za uznapredovale tumore koji su često hipervaskularizirani (12). Najčešće komplikacije koje se javljaju uslijed radikalne nefrektomije su: pneumotoraks (1.5-



25%), ozljede slezene (5-10%), laceracije jetre, ozljede pankreatičnog glavnog voda, vaskularne ozljede i krvarenja općenito, dok su ozljede dudenuma i kolona rjeđe (12).

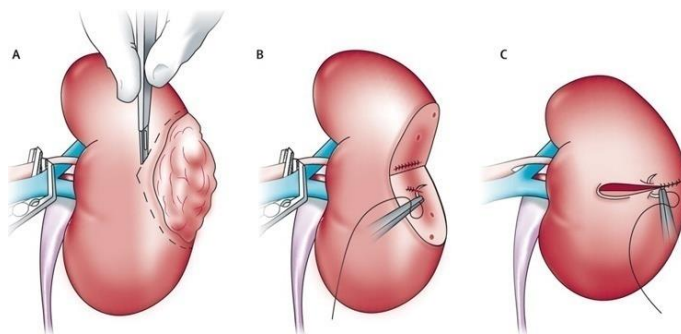


Slika 3. Radikalna nefrektomija. Preuzeto s:  
<http://www.northexstoneclinic.com/radical-nephrectomy.php>

### 1.3.2. Parcijalna nefrektomija

Otvorena parcijalna nefrektomija je standardna tehnika za umjerenu resekciju bubrega. Glavne prednosti parcijalne nefrektomije uključuju manji rizik za razvoj dugoročne bubrežne insuficijencije te pozitivan utjecaj na kvalitetu života (14). U novije vrijeme, minimalno invazivna alternativa postala joj je laparoskopna parcijalna nefrektomija (15). Otvorena parcijalna nefrektomija je tehnički veći izazov nego radikalna nefrektomija (16). Pokazalo se da su mlađi pacijenti i to muškog spola više podobni za ovu operacijsku tehniku (17). Parcijalna nefrektomija je indicirana kod solitarnog bubrega < 4 cm, bilateralnog sinkronog tumora, u bolesnika s von Hippel – Lindauovim sindromom, pri oslabljenoj funkciji ostatnog bubrega te kod vrlo ranih tumora (T1a tumori) (5). Osim toga, indikacije možemo podijeliti i na slijedeći način: na apsolutne (u slučaju anatomskog i funkcionalnog solitarnog bubrega), relativne (u prisutnosti funkcionalnog kontralateralnog bubrega koji je pogođen stanjem koje može pogoršati bubrežnu funkciju u budućnosti) te elektivne (u slučaju zdravog kontralateralnog bubrega) (16). Odstranjuje se dio bubrega zajedno s tumorom, a ostatak bubrega se ostavlja (9). U većini slučajeva se primjenjuje retroperitonealna bočna incizija. Prvi korak je identifikacija i kontrola uretera i krvnih žila bubrega uz pomoć omča (15). Gerotova fascija koja okružuje bubreg i perirenalno masno tkivo u potpunosti se uklanja sa bubrega. Bubreg treba pažljivo okružiti gazama i tuferima kako bi se spriječilo potencijalno “razlijevanje“ malignih stanica (18). Manji tumori se resekiraju bez ishemije, manualnom kompresijom renalnog parenhima od strane operacijskog asistenta. Za veće tumore

primjenjuje se ishemija. Prihvatljivo vrijeme tople ishemije za bubrež je još uvijek kontroverzno i ovisi o autoru, ali ona ne bi smjela trajati duže od 30 min. Za postizanje ishemije renalna se arterija selektivno steže tzv. "bulldog" stezaljkom. Za složenije parcijalne nefrektomije, bubrež se hladi nakon stezanja renalne arterije te je vrijeme hladne ishemije značajno dulje (15). Ako je očekivano vrijeme ishemije duže od 30 min treba se primijeniti *in situ* hlađenje bubrega. Budući da je metabolizam bubrega gotovo u potpunosti obustavljen pri temperaturi od 5 do 20 °C, hipotermija pruža zaštitu stanicama i omogućuje čak 3 h ishemije bez trajnog bubrežnog oštećenja (16). Da bi se smanjila reperfuzijska ozljeda nakon renalne ishemije, prije i poslije klemanja krvne žile daj se osmotski diuretik, najčešće Manitol u dozi od 25 g te 40 mg fursemida (15, 18). Ovisno o lokalizaciji i veličini tumora koriste se različite tehnike za eksciziju tumora: enukleacija, klinasta ekscizija i resekcija pola bubrega. Resekcija tumora bez ishemije izvodi se uz pomoć električnog skalpela ili ultrazvučnog noža. Ako se resekcija radi uz ishemiju, oštra i tupa disekcija bez koagulacije omogućuje odličnu vizualizaciju svih slojeva. Krvne žile se zašivaju ili klemaju. Priprema u ishemiji mora biti gotova unutar 20 min i tada se "bulldog" klema skida sa arterije renalis (15). Rezna površina parenhima se približava i priljubljuje, te šiva resorptivnim šavima 2-0 u obliku slova U (18). Lokalizirani tumori bubrega bez uvećanih limfnih čvorova mogu se tretirati bez limfadenektomije. Iako je rizik za metastaze u limfne čvorove mali, u slučaju uvećanih limfnih čvorova treba napraviti djelomičnu regionalnu limfadenektomiju (15). Kirurške komplikacije vezane za parcijalnu nefrektomiju mogu se svrstati u tri velike kategorije: krvarenje, urinarna fistula te infekcija. Od ostalih se još javljaju: akutno bubrežno zatajenje, retroperitonealno krvarenje, pneumotoraks, oštećenje susjednih organa, opstrukcija tankog crijeva (19).



Slika 4. Parcijalna nefrektomija. Preuzeto s:

<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/nephrology/renal-cell-carcinoma/>

## **2. HIPOTEZA**

U bolesnika nakon radikalne i parcijalne nefrektomije vrijednosti parametara crvene krvne slike su značajno lošiji nego prije operativnog zahvata. Bolesnici u kojih je učinjena parcijalna nefrektomija imat će bolju ostatnu bubrežnu funkciju (poslijeoperacijske vrijednosti ureje i kreatinina neće se značajno promijeniti nakon operativnog zahvata). Bolesnici operirani radikalnom operacijom imaju lošije onkološke karakteristike tumora u odnosu na bolesnike operirane parcijalnom nefrektomijom (histološki tip tumora, Fuhrmanov gradus).

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je obuhvatilo sve one bolesnike kojima je napravljena otvorena nefrektomija, bilo parcijalna ili radikalna u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2014. godine. Osnovni kriterij prema kojem smo uključivali bolesnike bila je postavljena dijagnoza raka bubrega tijekom temeljite prijeoperativne obrade. Studijom je bilo obuhvaćeno ukupno 247 bolesnika, od čega ih je parcijalnom metodom bilo operirano 52, a radikalnom metodom 195. Svi bolesnici operirani parcijalnom nefrektomijom imali su vrijeme tople ishemije kraće od 30 minuta.

### **3.2. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno na Odjelu za Urologiju KBC-a Split, lokalitet Križine.

### **3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Obrađeni podaci su prikupljeni retrospektivno pregledavanjem operacijskih protokola i pohranjenih uroloških povijesti bolesti.

### **3.4. Opis istraživanja**

Retrospektivnim uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika koji su bili hospitalizirani na Odjelu za Urologiju KBC-a Split u zadanom razdoblju i koji su bili operirani jednom od ove dvije kirurške metode uspoređivali smo sljedeće parametre:

- dob bolesnika (godine)
- spol bolesnika (muškarci/žene)
- operacijska metoda (parcijalna/radikalna nefrektomija)
- patohistološki nalaz (histološki tip tumora)
- Fuhrman gradus (od 1 do 4)
- prisutna sarkomska komponenta (DA/NE)

- vrijednosti crvena krvna slika: broj eritrocita  $\times 10^{12}/L$ , koncentracija hemoglobina (g/mL), vrijednost hematokrita (L/L), prosječni volumen eritrocita-MCV (fL), prosječni hemoglobin u eritrocitu-MCH (pg), prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu-MCHC (g/L), raspodjela eritrocita po veličini-RDW (%), širina distribucije volumena eritrocita-HDW (g/L) (prije/poslije operacije)
- vrijednosti ureja (mmol/L) i kreatinin ( $\mu\text{mol}/L$ ) (prije/poslije operacije)
- transfuzija krvi i plazme (DA/NE)
- temperatura (DA/NE  $\geq 38$  °C)
- infekcija kirurške rane (DA/NE, bris rane)
- sekrecija na dren (količina u ml)
- vrijeme uklanjanja drena (koliko dana poslije operacije)
- vrijeme uklanjanja šavi (koliko dana poslije operacije)
- vremensko trajanje hospitalizacije (dani)

### **3.5. Statistička analiza**

Rezultati ove studije su dobiveni obradom podataka preuzetih iz pismohrana uroloških bolesnika. Ti podaci su najprije bili uneseni u Microsoft Office Exel 2007 a potom statistički obrađeni u programu Statistica 8.0. (Stat soft Inc. Tulsa, SAD), pri čemu su primjenjeni Mann-Whitney test, t-test i  $\chi^2$  test.

#### **4. RESULTATI**



U istraživanje je bilo uključeno 247 bolesnika koji su operirani na Odjelu za urologiju KBC-a Split, Križine u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2014. godine. Od ukupnog broja ispitanika 52 ih je bilo operirano parcijalnom, a 195 radikalnom nefrektomijom (tablica 4). Testirano nezavisnim t-testom između operiranih skupina nije bilo značajne razlike u dobi. Aritmetička sredina dobi u parcijalno operiranih je  $62 \pm 12$  godina dok u radikalno operiranih ona iznosi  $64 \pm 12$  godina. Između spola i vrste zahvata (parcijalna vs. radikalna) nije bilo statistički značajne razlike (hi-kvadrant =0.28, p=0.60). Pa je tako 34 muškaraca operirano parcijalnom, a 135 radikalnom, dok je kod žena 18 njih operirano parcijalnom, a 60 radikalnom nefrektomijom. Obje skupine prije operacije nisu se statistički značajno razlikovale prema vrijednostima crvene krvne slike (broja eritrocita, koncentracije hemoglobina, vrijednosti hematokrita, MCV, MCH, MCHC, HDW), ureje i kreatinina (tablica 4).

Tablica 4. Značajke bolesnika operiranih parcijalnom ili radikalnom nefrektomijom u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2014.godine u KBC-u Split

Značajke bolesnika	Radikalna nefrektomija	Parcijalna nefrektomija	<i>P</i>
Broj bolesnika	195	52	
Dob u godinama	64	62	
Aritmetička sredina ± standardna devijacija	64±12	62±12	0,20
Muškarci/žene	135/60	34/18	0,60
Laboratorijske karakteristike			
Eritrociti x10 <sup>12</sup> /L	4,1±0,61	4,1±0,61	0,97
Hemoglobin (g/mL)	119±19	122±18	0,61
Hematokrit (L/L)	0,36±0,06	0,36±0,05	0,62
MCV (fL)	87±6,28	88±4,51	0,17
MCH (pg)	29±2,60	30±1,68	0,04
MCHC (g/L)	333±15	340±11	0,30
RDW (%)	14±1,37	14±1,20	0,18
HDW (g/L)	28±17	26±3	0,31
Ureja (mmol/L)	7,37±4	6,85±3	0,74
Kreatinin (μmol/L)	126±86	114±29	0,31

U tablici 5 prikazane su vrijednosti parametara crvene krvne slike u bolesnika prije i nakon radikalne nefrektomije. Svi parametri crvene krvne slike su značajno niži nakon operativnog zahvata. Vrijednost kreatinina u ovih bolesnika statistički je značajno porasla nakon radikalne nefrektomije ( $p < 0.001$ ).

Tablica 5. Vrijednosti parametara crvene krvne slike u bolesnika operiranih radikalnom nefrektomijom prije i nakon operacijskog zahvata

N=42	Prije radikalne nefrektomije	Nakon radikalne nefrektomije	P
Eritociti x $10^{12}/L$	4,4±0,7	3,9±0,6	<0,001
Hemoglobin (g/mL)	125±21	112±19	<0,001
Hematokrit (L/L)	0,38±0,06	0,34±0,05	<0,001
MCV (fL)	86,90±6,73	87,20±6,42	<0,001
MCH (pg)	28,84±2,91	29,26±2,78	<0,001
MCHC (g/L)	332±13,10	335±11,75	<0,001
RDW (%)	14,58±1,60	14,73±1,78	<0,001
HDW (g/L)	27,63±4,60	28,72±4,81	<0,001
Ureja (mmol/L)	7,4 ±4	7,2 ±5	0,82
Kreatinin (μmol/L)	126 ±86	160 ±134	<0,001

Nakon parcijalne nefrektomije vrijednosti broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i vrijednosti hematokrita značajno su bili niži nego prije operativnog zahvata. Ostale vrijednosti parametara crvene krvne slike nisu se statistički značajno promijenile. Vrijednost ureje i kreatinina također se statistički značajno nisu promijenile nakon operativnog zahvata (tablica 6).

Tablica 6. Vrijednosti crvene krvne slike u bolesnika operiranih parcijalnom nefrektomijom prije i nakon operacijskog zahvata

N=20	Prije parcijalne nefrektomije	Nakon parcijalne nefrektomije	P*
Eritociti x 10 <sup>12</sup> /L	4,8±0,5	3,9±0,5	<0,001
Hemoglobin (g/mL)	140±11	115±14	0,001
Hematokrit (L/L)	0,41±0,03	0,34±0,05	<0,001
MCV (fL)	86,55±5,70	86,16±5,38	0,38
MCH (pg)	29,36±2,40	29,75±2,58	0,22
MCHC (g/L)	339±9,35	30±2,58	0,17
RDW (%)	14,10±0,72	14,01±0,67	0,35
HDW (g/L)	27,66±2,96	27,58±3,17	0,59
Ureja (mmol/L)	6,8 ±3	6,8 ±3	0,84
Kreatinin (μmol/L)	114 ±30	135 ±50	0,22

\*Testirano Wilcoxon signet rank testom.

U tablici 7 prikazane su vrijednosti parametara crvene krvne slike i bubrežne funkcije u obje skupine bolesnika nakon operativnog zahvata. Koncentracija hemoglobina je statistički granično niža u bolesnika nakon radikalne nefrektomije nego u bolesnika nakon parcijalne nefrektomije. Vrijednost MCHC je statistički značajno viša u bolesnika nakon parcijalne nefrektomije nego u bolesnika nakon radikalne nefrektomije ( $340\pm 11$  vs.  $334\pm 15$ ,  $p=0.01$ ). Vrijednost HDW je značajno niža u bolesnika nakon parcijalne nefrektomije ( $26,1\pm 2,8$  vs.  $27,6\pm 4,1$ ,  $p=0.01$ ). Vrijednosti ureje i kreatinina su bile manje u bolesnika nakon parcijalne nefrektomije, ali nisu dosegnule statističku značajnost.

Tablica 7. Vrijednosti parametara crvene krvne slike i bubrežne funkcije u bolesnika nakon radikalne i parcijalne nefrektomije

	Nakon radikalne nefektomije  N=195	Nakon parcijalne nefektomije  N=52	P
Eritociti x $10^{12}/L$	4,0±0,5	4,1±0,9	0,43
Hemoglobin (g/mL)	115±19	121±14	0,07
Hematokrit (L/L)	0,34±0,05	0,36±0,05	0,19
MCV (fL)	86,7±6,3	88,9±4,6	0,18
MCH (pg)	29±2,7	29,9±1,7	0,05
MCHC (g/L)	334±15	340±11	0,01
RDW (%)	14,3±1,5	14±1,2	0,14
HDW (g/L)	27,6±4,1	26,1±2,8	0,03
Ureja (mmol/L)	7,2 ±5	6,8 ±3	0,62
Kreatinin (μmol/L)	160 ±134	133 ±50	0,09

Između promatranih skupina nije bilo statistički značajne razlike u sekreciji na dren (hi-kvadrat test=0.85, p=0.18), vremenu uklanjanja drena (hi-kvadrat test=0.54, p=0.11), trajanju hospitalizacije (hi-kvadrat test=0.20, p=0.02), vremenu uklanjanja šavi (hi-kvadrat test=0.80, p=0.63), transfuzijama krvi (hi-kvadrat test =0.72, p=0.39) i plazme (hi-kvadrat test=0.21, p=0.65) (tablica 8). Iz brisa rane najčešće je izoliran meticilin osjetljivi stafilokok (MSSA), a potom meticilin rezistentni stafilokok (MRSA). Više od 50% uzročnika infekcija kirurške rane čine MSSA i MRSA.

Tablica 8. Značajke bolesnika operiranih radikalnom i parcijalnom nefrektomijom izražene aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u razdoblju od 1.siječnja 2011. do 31.prosinca 2014. u KBC-u Split

Analizirani parametar	Radikalna nefrektomija	Parcijalna nefrektomija	<i>P</i>
	N=195	N=52	
Sekrecija na dren (ml)	394 ±382	383 ±275	0,18
Dan uklanjanja drena	4±2,04	4±1,20	0,11
Dani ležanja u bolnici	11±3,50	10±2,33	0,02
Dan uklanjanja šavi	8±1,45	8±1,35	0,63
Transfuzija krvi (da/ne)	44/151	9/43	0,39
Transfuzija plazme (da/ne)	27/168	6/46	0,65

U obje skupine najviše bolesnika bilo je Furhman gradusa 2. U 91 bolesnika operiranog radiklanom nefrektomijom i 32 bolesnika operiranog parcijalnom nefrektomijom prisutan je gradus 2 tumora. Između Fuhrman gradusa tumora i vrste zahvata dokazana je statistički značajna razlika (hi-kvadrat=16, p=0.001). U radikalno operiranih bolesnika značajno je veća zastupljenost višeg gradusa (gradus 3 i 4). U skupini bolesnika operiranih radikalnom operacijom bilo je 14 bolesnika sa sarkomskom komponentom tumora, a niti u jednog bolesnika nakon parcijalne nefrektomije (p<0.001).

## **5. RASPRAVA**



Rezultati našeg istraživanja pokazali su nepromjenjenu ostatnu bubrežnu funkciju u bolesnika nakon parcijalne nefrektomije. Vrijednost kreatinina u ovih bolesnika nije značajno porasla ( $p=0.22$ ). Iako vrijednost serumskog kreatinina ne reflektira pouzdano bubrežnu funkciju kao procjena glomerularne filtracije, kreatinin se često koristi kao brza orijentacija bubrežne funkcije (17). Ranije studije pokazuju oprečne rezultate u vrijednostima kreatinina prije i nakon operativnog zahvata. Studija Corman i sur. i studija Antoniewicz i sur. pokazale su porast vrijednosti kreatinina neposredno nakon parcijalne nefrektomije, koji je ostao značajno povišen i nakon dužeg praćenja ( $p<0.02$ ) (20, 21). Corman i sur. u svom radu nisu prikazali vrijeme tople ishemije. Danas nam je poznato ukoliko je vrijeme tople ishemije kraće od 30 minuta značajno se sačuva ostatna bubrežna funkcija (22). U studijama koje su imale vrijeme tople ishemije kraće od 30 minuta vrijednosti bubrežne funkcije i kreatinina se nisu značajno mijenjale u odnosu na prijeoperacijsko razdoblje (22, 23, 24, 25). U našoj studiji svi bolesnici operirani parcijalnom nefrektomijom imali su vrijeme tople ishemije kraće od 30 minuta. Vrijednosti kreatinina prije i nakon parcijalne nefrektomije u našoj studiji usporedivi su s rezultatima novih studija u kojima je vrijeme tople ishemije bilo kraće od 30 minuta (23, 24, 25, 26).

Rezultati naše studije su pokazali da bolesnici nakon radikalne nefrektomije imaju značajni porast vrijednosti kreatinina u odnosu na prijeoperativni period ( $p<0.001$ ), što je usporedivo s rezultatima i drugih studija (20, 21). Također, u našoj studiji smo pokazali da postoperativne vrijednosti kreatinina su granično značajno više u bolesnika nakon radikalne nefrektomije, nego u bolesnika nakon parcijalne nefrektomije. U studiji Antoniewicza i sur. također je zabilježen postoperativni porast vrijednosti serumskog kreatinina u obje operacijske skupine (radikalna i parcijalna nefrektomija), ali taj porast je bio mnogo značajniji u skupini radikalno operiranih bolesnika ( $p<0.02$ ) (21). Studija Huang i sur. pokazala je kako bolesnici koji su operirani parcijalnom nefrektomijom imaju manji rizik razvoja kronične bubrežne insuficijencije od bolesnika operiranih radikalnim zahvatom (26).

Iako je radikalna nefrektomija i dalje zlatni standard u liječenju raka bubrega, razvoj i rasprostranjena primjena novih slikovnih tehnologija dovela je do ranijeg otkrivanja bubrežnih kortikanih tumora. Od tada, parcijalna nefrektomija se svakim danom razvija. Pa tako, u posljednja dva desetljeća, povećana detekcija malih tumorskih masa vodi ka sve većoj iskoristivosti parcijalne nefrektomije (27). U našoj studiji smo uspjeli dokazati da se radikalna nefrektomija još uvijek češće primjenjuje nego parcijalna kao i to da su muškarci češći bolesnici nego žene, neovisno o tome koji se kirurški pristup primjenjuje. Te opće

karakteristike odgovaraju i rezultatima studija koje su proveli drugi autori diljem svijeta (14, 20, 23, 27). Medijan dobi naših bolesnika ( koji za skupinu parcijalno operiranih iznosi  $62\pm 12$ , a za skupinu radikalno operiranih  $64\pm 12$  godina) uklapa se u rezultate svjetskih studija. Taj zaključak smo donijeli uspoređujući naše rezultate sa studijom koju su proveli španjolski urolozi u Sveučilišnoj bolnici Madrid (Jose Medina-Polo i sur.) (23). Njihov medijan dobi iznosio je za parcijalnu  $62\pm 13$  a za radikalnu nefrektomiju  $63\pm 12$ . Slično je bilo i što se tiče povezanosti spola i vrste zahvata (23). Temeljem naših rezultata najčešći histološki tip tumora pokazao se svjetlostanični, potom papilarni dok su ostali bili rjeđe zastupljeni što se također uklapa u rezultate svjetskih studija (14, 28, 29). Naša studija je pokazala statistički značajnu razliku između Fuhrman gradusa i vrste zahvata, odnosno bolesnici sa gradusom III i IV su češće bili podvrgnuti radikalnoj nefrektomiji baš kao što su pokazale i druge studije (14). Slično je bilo i sa učestalošću samog gradusa. Postotak Fuhrman gradusa I i II je u porastu, a gradusa III i IV u opadanju, što se najprije može pripisati otkrivanju raka u ranijim stadijima. I tu smo našli sličnost sa svjetskim radovima (23, 28).

Iako je parcijalna nefrektomija mnogo složeniji postupak koji zahtjeva dodatne vještine kirurga, posebnu opremu kao i drugačiju vrstu postoperativne skrbi za očekivati je i različitu dužinu hospitalizacije, potrebu za transfuzijama krvi, različite vrijednosti parametara crvene krvne slike. Ali, to se nije pokazalo točnim. Naši rezultati kao i rezultati iz nama dostupne literature, pokazuju da nema značajne razlike u duljini trajanja hospitalizacije. Ona praktički traje podjednako za obe promatrane skupine (20, 30). Studija koju su radili Corman i suradnici pokazala nam je da nema statistički značajne razlike ni u infekciji kirurške rane kao ni u potrebi za transfuzijama krvi, što je također usporedivo s našim rezultatima (20, 31).

Rezultati naše studije pokazuju da u obje skupine bolesnika dolazi do pada parametara crvene krvne slike nakon operativnog zahvata. Ovi rezultati su usporedivi u obje skupine i prije i nakon operativnog zahvata. Prema nama dostupnoj literaturi parametri crvene krvne slike su usporedivi i u drugim studijama (25, 27).

## **6. ZAKLJUČAK**

Na temelju dobivenih rezultata ovog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

1. Bolesnici nakon parcijalne nefrektomije imaju bolju ostatnu bubrežnu funkciju (poslijeoperacijske vrijednosti kreatinina), nego bolesnici nakon radikalne nefrektomije.
2. Bolesnici operirani radikalnom operacijom imaju lošije onkološke karakteristike tumora u odnosu na bolesnike operirane parcijalnom nefrektomijom (histološki tip tumora, Fuhrmanov gradus).

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2.izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 353-60.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 11.izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
3. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. 10.izd, Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 383.
4. Šitum M, Gotovac J. Urologija. 2.izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 112-124.
5. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. 1.izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 143-46.
6. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. godine [Internet]. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013\\_final.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013_final.pdf).
7. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. 3.izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 684-86.
8. Bostwick D, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Mosby Elsevier, 2008;82-93.
9. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. 1.izd, Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. str. 1171-72.
10. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14:216-22.
11. Radical nephrectomy procedure steps [Internet]. Dostupno na: <https://urologysurgery.wordpress.com/2008/09/21/radical-nephrectomy/>.
12. Wotkowicz C, Libertino JA. Renal cell cancer: Radical nephrectomy. *BJU Int.* 2007;99(5 B):1231–8.
13. Tan AF, Joyce AD. Transperitoneal Radical Nephrectomy. U: de la Rosette J, Gill IS. *Laparoscopic Urologic Surgery in Malignancies.* Springer; 2005. p. 19–28.
14. Kim JM, Song PH, Kim HT, Park TC. Comparison of partial and radical nephrectomy for pT1b renal cell carcinoma. *Korean J Urol.* 2010;51(9):596–600.

15. Open partial nephrectomy [Internet]. Dostupno na: <http://www.urology-textbook.com/open-partial-nephrectomy.html>.
16. Porpiglia F, Volpe A, Billia M, Scarpa RM. Laparoscopic versus Open Partial Nephrectomy: Analysis of the Current Literature. *Eur Urol*. 2008;53(4):732–43.
17. Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, Montorsi F, Patard JJ, Rogers CG, et al. The Expanding Role of Partial Nephrectomy: A Critical Analysis of Indications, Results, and Complications. *Eur Urol*. 2010;57(2):214–22.
18. Whitehead DE. *Current operative urology*. J. B. Lippincott Philadelphia;1991. str. 48-50.
19. Russo P. Open partial nephrectomy. Personal technique and current outcomes. *Arch Esp Urol*. 2011;64(7):571–93.
20. Corman JM, Penson DF, Hur K, Khuri SF, Daley J, Henderson W, et al. Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: Results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *BJU Int*. 2000;86(7):782–9.
21. Antoniewicz AA, Poletajew S, Borówka A, Pasiński T, Rostek M, Pikto-Pietkiewicz W. Renal function and adaptive changes in patients after radical or partial nephrectomy. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(3):745–51.
22. Li HK, Chung HJ, Huang EY, Lin AT, Chen KK. Impact of warm ischemia time on the change of split renal function after minimally invasive partial nephrectomy in Taiwanese patients. *J Chin Med Assoc*. 2015 Jan;78(1):62-6.
23. Ljungberg B. Re: Can partial nephrectomy preserve renal function and modify survival in comparison with radical nephrectomy? *Eur Urol*. 2011;60(3):595–6.
24. Abarzua-Cabezas FG, Sverrisson E, De La Cruz R, Spiess PE, Haddock P, Sexton WJ. Oncological and functional outcomes of salvage renal surgery following failed primary intervention for renal cell carcinoma. *Int Braz J Urol*. 2015;41(1):147–54.
25. Jang HA, Park YH, Hong SH, Byun SS, Kim YJ, Park HS, et al. 1642 Oncologic and Functional Outcomes After Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in T1B Renal Cell Carcinoma: a Multicenter, Matched Case-Control Study in Korean Patients. *J Urol* [Internet]. 2013;189(4):1–9. Dostupno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713033843>

26. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006;7(9):735–40. Dostupno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204506708038>
27. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon S, Kim SW. Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC Nephrol*. 2014;1–8.
28. Choi SM, Choi DK, Kim TH, Jeong BC, Seo S Il, Jeon SS, et al. A comparison of radiologic tumor volume and pathologic tumor volume in renal cell carcinoma (RCC). *PLoS One*. 2015;10(3):1–10.
29. Kyung YS, You D, Kwon T, Song SH, Jeong IG, Song C, et al. The type of nephrectomy has little effect on overall survival or cardiac events in patients of 70 years and older with localized clinical T1 stage renal masses. *Korean J Urol*. 2014;55(7):446–52.
30. 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.
31. Long CJ, Canter DJ, Kutikov A, Li T, Simhan J, Smaldone M, et al. Partial nephrectomy for renal masses  $\geq 7$  cm: technical, oncological and functional outcomes. *BJU Int*. 2012 May;109(10):1450-6.



## **8. SAŽETAK**

## **Cilj istraživanja**

Cilj ovog rada bio je usporediti vrijednosti parametara crvene krvne slike, ostatnu bubrežnu funkciju i onkološke karakteristike tumora u bolesnika operiranih parcijalnom i radikalnom operacijom zbog raka bubrega.

## **Materijali i metode**

Provedeno je retrospektivno kliničko istraživanje na temelju podataka iz operacijskih protokola i pismohrana bolesti Odjela za urologiju Kliničkog bolničkog centra u Splitu u vremenskom periodu od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2014. godine. Studija je obuhvatila 247 bolesnika. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, bolesnici operirani parcijalnom nefrektomijom (52 bolesnika) i bolesnici operirani radikalnom nefrektomijom (195 bolesnika). Dob i spol bolesnika, patohistološki nalaz, Fuhrman gradus, prisutnost sarkomske komponente, vrijednosti crvene krvne slike, vrijednosti ureje i kreatinina, transfuzija krvi i plazme, postoperativna temperatura, infekcija kirurške rane, sekrecija na dren, vrijeme uklanjanja drena, vrijeme uklanjanja šavi i vremensko trajanje hospitalizacije su uspoređivani između dvije skupine bolesnika.

## **Rezultati**

Između operiranih skupina nije bilo značajne razlike u dobi i spolu te vrsti operativnog zahvata. Prije operacije nije bilo razlike ni u vrijednostima crvene krvne slike među skupinama. U skupini radikalno operiranih svi parametri crvene krvne slike su bili značajno niži nakon operativnog zahvata. Kod ovih bolesnika vrijednost kreatinina statistički je značajno porasla nakon radikalne nefrektomije ( $p < 0.001$ ). U skupini parcijalno operiranih vrijednosti broja eritrocita, koncentracije hemoglobina te vrijednosti hematokrita značajno su bili niži nego prije operativnog zahvata. Ostale vrijednosti parametara crvene krvne slike nisu se statistički značajno promijenile, kao ni vrijednosti ureje i kreatinina. Između Fuhrman gradusa tumora i vrste zahvata dokazana je statistički značajna razlika ( $p = 0.001$ ). U obje skupine najviše bolesnika bilo je Fuhrman gradusa 2, dok je zastupljenost višeg gradusa značajno veća u skupini radikalno operiranih.

## **Zaključak**

Bolesnici nakon parcijalne nefrektomije imaju bolju ostatnu bubrežnu funkciju, nego bolesnici nakon radikalne nefrektomije. Bolesnici operirani radikalnom nefrektomijom imaju znatno lošije onkološke karakteristike tumora u odnosu na bolesnike operirane parcijalnom nefrektomijom.

## **9. SUMMARY**

## **Diploma thesis title**

Comparison of partial and radical nephrectomy in the treatment of kidney cancer in patients treated in Clinical Hospital Center Split from 1<sup>st</sup> January 2011. to 31<sup>st</sup> December 2014.

## **Objectives**

The aim of this study was to compare the values of the parameters of red blood count, residual renal function and oncologic characteristics of tumors in patients treated with partial and radical surgery for kidney cancer.

## **Materials and methods**

A retrospective clinical study based on data from operational protocols and archives disease was conducted in the Department of Urology, University Hospital Center in Split in the period from 1<sup>st</sup> January 2011 to 31<sup>st</sup> December 2014. The study included 247 patients. Patients were divided into two groups, patients operated with partial nephrectomy (52 patients) and patients operated with radical nephrectomy (195 patients). Age and sex of patients, histopathologic findings, Fuhrman grade, presence of sarcoma components, values of red blood count, urea and creatinine values, blood and plasma transfusions, postoperative fever, infections of surgical wounds, the secretion on the drain, the removal time of drainage, the removal time of surgical sutures and weather length of hospitalization were compared between the two groups of patients.

## **Results**

Among treated group there was no significant differences in age and sex and the type of surgery. Before the operation there was no difference in the values of red blood count among groups. In the group of radical nephrectomy, all parameters of red blood counts were significantly lower after surgery. In these patients, serum creatinine was significantly increased after radical nephrectomy ( $p < 0.001$ ). In the group of partial nephrectomy value of the number of red blood cells, hemoglobin concentrations and hematocrit values were

significantly lower than before the surgery. Other parameter values of red blood count were not significantly changed, as well as values of urea and creatinine. Between Fuhrman grade of the tumor and the type of surgery has been demonstrated a statistically significant difference ( $p = 0.001$ ). In both groups, most patients were Fuhrman grade 2, while the presence of a higher grade is significantly higher in the group of radical surgery.

## **Conclusion**

Patients after partial nephrectomy have better residual renal function, than patients after radical nephrectomy. The patients who had surgery with radical nephrectomy have significantly worse oncologic characteristics of the tumor compared to patients operated with partial nephrectomy.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Marina Milanović

Datum rođenja: 06.08.1988.

Mjesto rođenja: Sinj, Splitsko-dalmatinska županija, Hrvatska

Adresa stanovanja: Donje Glavice 163, 21 230 Sinj

Državljanstvo: Hrvatsko

Nacionalnost: Hrvatica

Telefonski broj: 021/824-245

E-mail adresa: marina.mil68@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

1995.-2003. Osnovna škola Ivana Lovrića, Sinj, Hrvatska

2003.-2007. Opća gimnazija Dinka Šimunovića, Sinj, Hrvatska

2008.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer Doktor medicine, Split

**VJEŠTINE I KOMPETENCIJE:**

Strani jezici: engleski - aktivno

francuski - pasivno

Rad na računalu: MS Office (Word, Excel, PowerPoint, OneNote, Outlook)

Vozačka dozvola : B kategorija