

# Usporedba patohistoloških karakteristika raka bubrega nakon kirurškog liječenja u KBC-u Split između dva četverogodišnja perioda

---

**Bonacin, Ivo**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:361907>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivo Bonacin**

**USPOREDBA PATOHISTOLOŠKIH KARAKTERISTIKA RAKA BUBREGA  
NAKON KIRURŠKOG LIJEČENJA U KBC-U SPLIT IZMEĐU DVA  
ČETVEROGODIŠNJA PERIODA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivo Bonacin**

**USPOREDBA PATOHISTOLOŠKIH KARAKTERISTIKA RAKA BUBREGA  
NAKON KIRURŠKOG LIJEČENJA U KBC-U SPLIT IZMEĐU DVA  
ČETVEROGODIŠNJA PERIODA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med**

**Split, srpanj 2020.**

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija bubrega.....	2
1.2. Embriologija bubrega.....	4
1.3. Histologija bubrega.....	5
1.4. Rak bubrega.....	7
1.4.1. Epidemiologija raka bubrega .....	8
1.4.2. Etiologija raka bubrega .....	8
1.4.3. Patologija i patohistologija raka bubrega .....	9
1.4.3.1. Patohistologija svjetlostaničnog raka bubrega .....	11
1.4.3.2. Patohistologija papilarnog raka bubrega .....	11
1.4.3.3. Patohistologija kromofobnog raka bubrega .....	12
1.4.3.4. Patohistologija raka sabirnih tubula .....	13
1.4.3.5. Patohistologija medularnog raka bubrega.....	13
1.4.3.6. Patohistologija nediferenciranog raka bubrega .....	13
1.4.4. Klinička slika raka bubrega .....	14
1.4.5. Dijagnostika raka bubrega .....	15
1.4.6. Procjena stadija raka bubrega .....	15
1.4.7. Terapija raka bubrega.....	17
1.4.8. Prognoza raka bubrega .....	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	21
2.1. Ciljevi istraživanja .....	22
2.2. Hipoteze istraživanja .....	22
3. ISPITANICI I METODE .....	23
3.1. Ispitanici .....	24
3.2. Mjesto studije .....	24
3.3. Organizacija studije .....	24
3.4. Opis istraživanja .....	24
3.5. Metode prikupljanja i obrade podataka.....	25
3.6. Etička načela.....	25
4. REZULTATI .....	26
5. RASPRAVA.....	33

6. ZAKLJUČCI .....	38
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	40
8. SAŽETAK.....	47
9. SUMMARY .....	49
10. ŽIVOTOPIS.....	51

*Zahvaljujem se zaručnici, obitelji, prijateljima i jednom anđelu čuvaru na podršci tokom ovog dugotrajnog puta.*

*Hvala mentoru prof. Šitumu i tajnici Danki na pomoći da uspješno obilježim svoj akademski put.*

## **POPIS KRATICA**

SMV – srčani minutni volumen

Th – lat. *thoracis* (prsni)

L – lat. *lumbales* (lumbalni)

ADH – antidiuretski hormon

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

BMI – engl. *Body Mass Indeks* (indeks tjelesne mase)

VHL – engl. *Von Hippel-Lindau disease* (Von Hippel-Lindaova bolest)

WHO – engl. *World Health Organization* (Svjetska Zdravstvena Organizacija)

ISUP – engl. *International Society of Urological Pathology* (Međunarodno Društvo Urološke Patologije)

UZV – ultrazvuk

CT – engl. *computed tomography* (kompjutorizirana tomografija)

MRI – engl. *magnetic resonance imaging* (magnetska rezonancija)

TNM – engl. *tumor, node, metastasis* (tumor, čvor, presadnice)

UICC – engl. *The Union for International Cancer Control* (Savez za Međunarodnu Kontrolu Raka)

AJCC – engl. *American Joint Committee on Cancer* (Američki Zajednički Odbor za Rak)

MUC – engl. *mucin cell surface associated* (mucin, povezana stanična površina)

CK – engl. *cytokeratin* (citoskelet, citokeratin)

CEA – karcinoembrionalni antigen

CD 10 – engl. *neprylisin* (neprilizin, neutralna endopeptidaza)

PD-1 – engl. *programmed cell death protein* (programirani protein smrti 1 stanice)

VEGFR – engl. *vascular endothelial growth factor receptor* (receptor za vaskularni endotelni faktor rasta)

PBRM 1 – engl. *protein Polybromo 1* (protein Polibromo 1)

mTOR – engl. *the mammalian target for rapamycin* (meta sisavaca za rapamicin)





## 1.1. Anatomija bubrega

Bubreg (*lat. ren, grč. nephros*) je parni organ. Teži 100-120 grama, duljine je 10-12 cm, širine 5-7cm i debljine otprilike 3 cm (1). Ima oblik zrna graha i crvenkastosmeđe je boje (2).

Bubrezi leže retroperitonealno, između 12. prsnog i 3. slabinskog kralješka. Desni se uvijek nalazi nešto niže zbog položaja jetre u desnom hipohondriju. Za razliku od njega, lijevi je uži i duži, te leži bliže središnjoj crti. Duga os bubrega usmjerena je inferolateralno, odnosno prema dolje i van, dok poprječna os ide u posterolateralnom smjeru, odnosno prema natrag i van. Zbog toga su prednja i stražnja strana bubrega, zapravo anterolateralna i posteromedijalna. Gornji je kraj bubrega, *extremitas (polus) superior*, debeo, okruglast i bliže središnjoj crti. Na njemu leže nadbubrežne žlijezde. Donji je kraj bubrega, *extremitas (polus) inferior*, nešto tanji i manji te se proteže do 2,5 cm iznad bočnog luka (2).

Bubreg ima dva ruba, lateralni i medijalni. Lateralni je, *margo lateralis*, konveksan, dok je medijalni, *margo medialis*, konveksan blizu krajeva i konkavan u sredini. Na medijalnoj strani svakog bubrega je okomita pukotina, *hilum renale*, koja se potom otvara u zaton, *sinus renalis*, u kojem se najpovršnije nalazi bubrežna vena, *v. renalis*, ispod nje bubrežna arterija, *a. renalis*, a najdublje bubrežna zdjelica, *pelvis renalis* (Slika 1) (2).

U zdjelicu se otvaraju bubrežne papile, *papillae renales*. Ima ih obično sedam do osam, a na njihovim se vrhovima otvaraju otvori izvodnih kanalića bubrega u ljevkaستا proširenja nakapnice koja se nazivaju bubrežnim vrčevima, *calices renales minores*, koji se potom stapaju u dva ili tri velika bubrežna vrča, *calices renales majores* (2).

Bubreg je obavijen vezivnom ovojnicom, *capsula fibrosa*, koja obavija cjelokupni bubrežni parenhim s iznimkom bubrežnog hiluma. Oko nje nalazi se sloj perinefritičkog masnog tkiva, *capsula adiposa*. Sloj masnog tkiva obavijen je još jednom ovojnicom, *fascia renalis*, koja nastaje tako što se subperitonealno vezivno tkivo, došavši do lateralnog ruba bubrega, podijeli na dva lista koja obuhvata bubreg i nadbubrežnu žlijezdu. Kranijalno i lateralno, Gerotova fascija je zatvorena spajanjem prednjeg i stražnjeg lista, dok kaudalno i medijalno nema tog spoja (1).

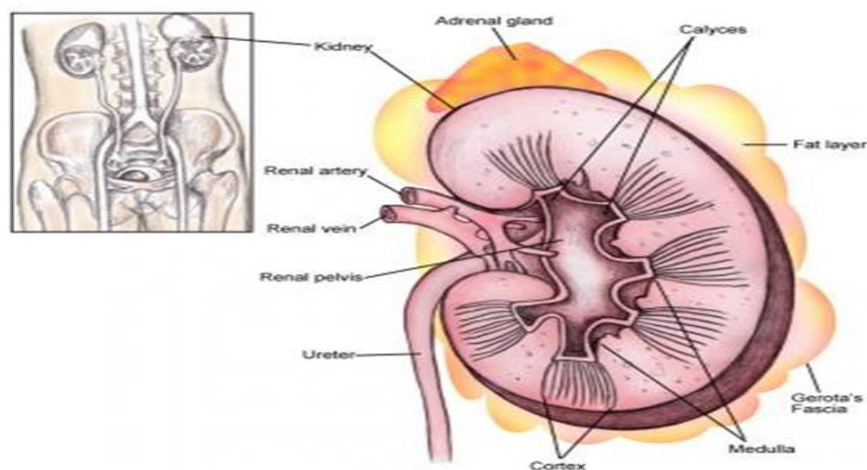
Topografski, na gornjim krajevima oba bubrega nalaze se nadbubrežne žlijezde, s tim da lijevi bubreg nije pokriven u potpunosti, već nadbubrežna žlijezda malo sklizne na medijalni rub. Odnosi prednje strane razlikuju se na lijevoj i desnoj strani. Na lijevoj strani, prednju stranu bubrega pokrivaju slezena, velika krivina želuca i rep gušterače, dok na desnoj strani veliku površinu pokriva jetra na kojoj se u tom području nalazi bubrežno udubljenje, *impressio renalis* (2,3). Donje dijelove oba burega obično prekriva debelo crijevo. Na stražnjoj

strani, dijafragma prekriva gornju trećinu oba bubrega s uobičajenim prolaskom 12. rebra preko gornjeg pola. Također, stražnji lateralni dio bubrega leži na *m. quadratus lumborum*, a medijalni na *m. psoas major* (3).

Krvna opskrba bubrega vrlo je složena zbog same složene građe bubrega i funkcije kao takve. Svaki bubreg je opskrbljen jednom renalnom arterijom, *a. renalis*, koja mu omogućava dovodjenje 20% SMV-a i venom, *v. renalis*. Ponekad se mogu uočiti određene anomalije u krvnoj opskrbi bubrega. Uglavnom je riječ o akcesornim renalnim arterijama koje se najčešće odvajaju od aorte, a u određenim slučajevima mogu i od gornje mezenterične arterije, *a. mesenterica superior* (4). Prije ulaska u hilus bubrežna arterija dijeli se na prednju i stražnju granu, *r. anterior i posterior*, koje potom daju segmentne arterije, *aa. segmenti*. Prednja grana daje 4 segmentne arterije, a stražnja samo jednu. U bubrežnom hilusu segmentne arterije prelaze u unutarbubrežne arterije, *aa. intrarenales*, koje se dijele na međurežanjske arterije, *aa. interlobares*, koje se potom bubrežnim stupovima penju uz piramide i na čijim se bazama podijele u dvije lučne arterije, *aa. arcuate*. Arkuatne arterije idu po bazi piramida i daju veći broj kortikalnih zrakastih arterija, *aa. corticales radiatae*. Zrakaste arterije idu prema površini bubrega ili se nekoliko puta granaju. Daju arteriju koje ulazi u glomerularno tijelo, *arteriola glomerularis afferens*. Aferentna arteriola ulazi u žilni pol bubrežnog tjelešca, rasipa se u kapilare i izlazi kao *arteriola glomerularis efferens* koja obično daje gustu peritubularnu kapilarnu mrežu oko proksimalnoga i distalnoga zavijenog kanalića. Iz ove kapilarne mreže nastaju sve veće vene koje prate odgovarajuće arterije- *vv. corticales radiate, vv. arcuate i vv. interlobares*. Na kraju venska krv iz interlobarnih vena odlazi bubrežnom venom (2).

Limfna drenaža paralelno prati venski drenažni sustav. Nakon napuštanja bubrežnog hiluma, lijeva primarna limfna drenaža ulazi u lijeve lateralne limfne čvorove aorte, uključujući čvorove sprijeda i straga od aorte, koji se nalaze između inferiorne mezenterijske arterije i dijafragme. S desne strane ulijeva se u desne lateralne kavalne limfne čvorove (3).

Autonomna inervacija bubrega dolazi od preganglijskih simpatičkih živčanih vlakana koja potječu od segmenata Th8-L1 leđne moždine. Ona se prekapčaju u celijačnom i aortikorenalom gangliju te potom pleksusom živaca koji se nalaze oko arterija, dolaze do bubrega. Parasimpatičku inervaciju bubrezi dobijaju putem desetoga kranijalnog živca, *n. vagus* (3).



**Slika 1.** Anatomija bubrega

(preuzeto s <https://emedicine.medscape.com/article/1948775-overview#a2>)

## 1.2. Embriologija bubrega

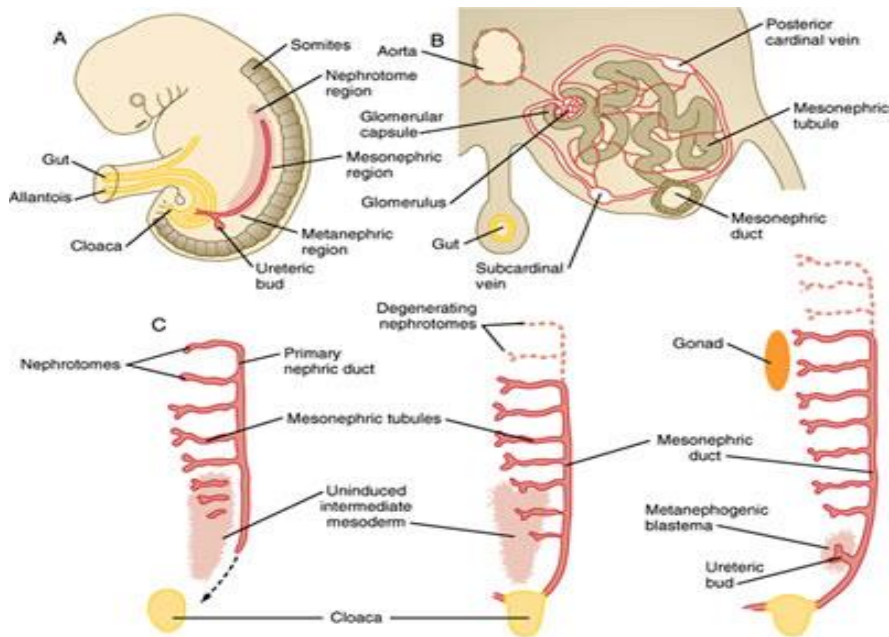
Tijekom intrauterinog života ljudi formiraju se tri blago preklapajuća sustava bubrega, od kranijalnog prema kaudalnom smjeru, a to su: *pronephros*, *mesonephros* i *metanephros* (Slika 2) (5).

1. *Pronephros* - Javlja se već početkom 4. tjedna intrauterinog života, u obliku nekoliko poprečno postavljenih kanalića koji izrastaju iz kranijalnih nefrotoma u dorzolateralnom smjeru. Već tjedan dana nakon nastanka, iščezava najvećim dijelom (5).

2. *Mesonephros* – Nastaje iz intermedijarnog mezoderma krajem 4. tjedna u području od gornjih torakalnih do gornjeg lumbalnog segmenta (L3), odnosno nešto kasnije i kaudalnije od *pronephrosa*. U njemu se formira čitav niz mjehurića, koji se preobrazu u dobro diferencirane kanaliće među kojima se razlikuju sekretni i odvodni dijelovi. Početni slijepi dio sekretornih kanalića se proširi i invaginira te na taj način nastane Bowmannova čahura, koja obuhvati glomerul. Za razliku od njih, odvodni kanalići otvaraju se u primarni mokraćovod, koji leži lateralno od njih. Tada primarni mokraćovod postaje odvodni kanal prabubrega ili *Wolffov kanal* (5,6).

3. *Metanephros* – Definitivni bubreg nastaje u 5. tjednu u visini gornjih sakralnih segmenata. Tijekom razvitka definitivni bubreg mijenja položaj zbog rasta njegove osnove u kranijalnom smjeru, *ascensus renis*. Pri tom procesu, bubreg se okreće oko uzdužne osi te zbog toga, često ventralni hilus dospije na medijalnu stranu. Žljezdani dijelovi definitivnog bubrega razvijaju se od nefrogenog tračka kaudalno od *mesonephrosa* (metanefrogeno tkivo), a odvodni

kanali od mokraćovodnog pupoljka. Čahura bubrega i intersticijsko tkivo razvijaju se iz mezenhima (6).



**Slika 2.** Embriologija tumora  
(preuzeto s <https://web.duke.edu/anatomy/embryology/urogenital/urogenital.html>)

### 1.3. Histologija bubrega

Osnovna funkcionalna jedinica bubrega je nefron. U svakome bubregu ima ih između 1 do 4 milijuna. Nefron čine: bubrežno tjelešće, proksimalni zavijeni kanalić, tanki i debeli krak Henleove petlje i distalni zavijeni kanalić (Slika 3). Sabirne cjevčice i cijevi, koje su drugačijeg podrijetla od nefrona, skupljaju mokraću nastalu u nefronima i odvođe je u bubrežnu nakapnicu (7).

Bubrežno tjelešće ima promjer oko 200  $\mu\text{m}$  te se sastoji od klupka kapilara (glomerul), okruženog epitelnom čahuricom dvostruke stijenke (Bowmanova čahura). Unutrašnji (visceralni) list čahure obavlja kapilare glomerula, dok vanjski (parijetalni) list čini vanjsku granicu bubrežnog tjelešća. Između ta dva lista nalazi se mokraćni (interkapsularni) prostor, u koji se kroz stijenku kapilara i visceralni list filtrira tekućina (glomerularni filtrat). Parijetalni list Bowmanove čahure sastoji se od jednoslojnog pločastog epitela s bazalnom laminom i tankog sloja retikulinskih vlakana. Za razliku od jednolične građe parijetalnog lista, visceralni list se tokom embrionalnog razvoja mijenja. Sadrži stanice, podocyte, koje imaju stanični trup, od kojega odlazi nekoliko primarnih izdanaka. Svaki od njih ima brojne sekundarne izdanke

(nožice), koje obuhvaćaju kapilare glomerula. Sekundarni izdanci ulaze jedan među druge i omeđuju prostore, filtracijske pukotine (7).

Između fenestriranih endotelnih stanica kapilara i podocita, nalazi se debela bazalna lamina. Elektronskim mikroskopom razlikuje se središnji, elektronski gusti sloj, *lamina densa*, i sa svake strane elektronski svjetliji sloj, *lamina rara*. Glomerularna bazalna lamina selektivni je makromolekularni filter, u kojem lamina densa djeluje kao fizički filter, dok lamina rara djeluje kao barijera naboj, zbog polianionske molekule heparan-sulfata kojeg sadrži (7).

Na mjestima gdje bazalna lamina čini omotač koji obuhvaća dvije ili više kapilara, endotelnim stanicama i podocitima, prijanjaju mezangijske stanice. One sintetiziraju amorfnu matriks, koji ih okružuje i podupire stijenku kapilara (7).

Na mokraćnom polu bubrežnog tjelešca pločasti epitel parijetalnog lista Bowmanove čahure prelazi u jednoslojni kubični ili cilindrični epitel koji izgrađuje proksimalno zavijeni kanalić. Sa slobodne plohe stanice polaze brojni mikrovili, dugi oko 1  $\mu\text{m}$ , koji čine četkastu prevlaku. U njemu započinje proces apsorpcije i ekskrecije. Apsorbira iz filtrata svu glukozu i aminokiseline te oko 85 % natrijeva klorida i vode (7).

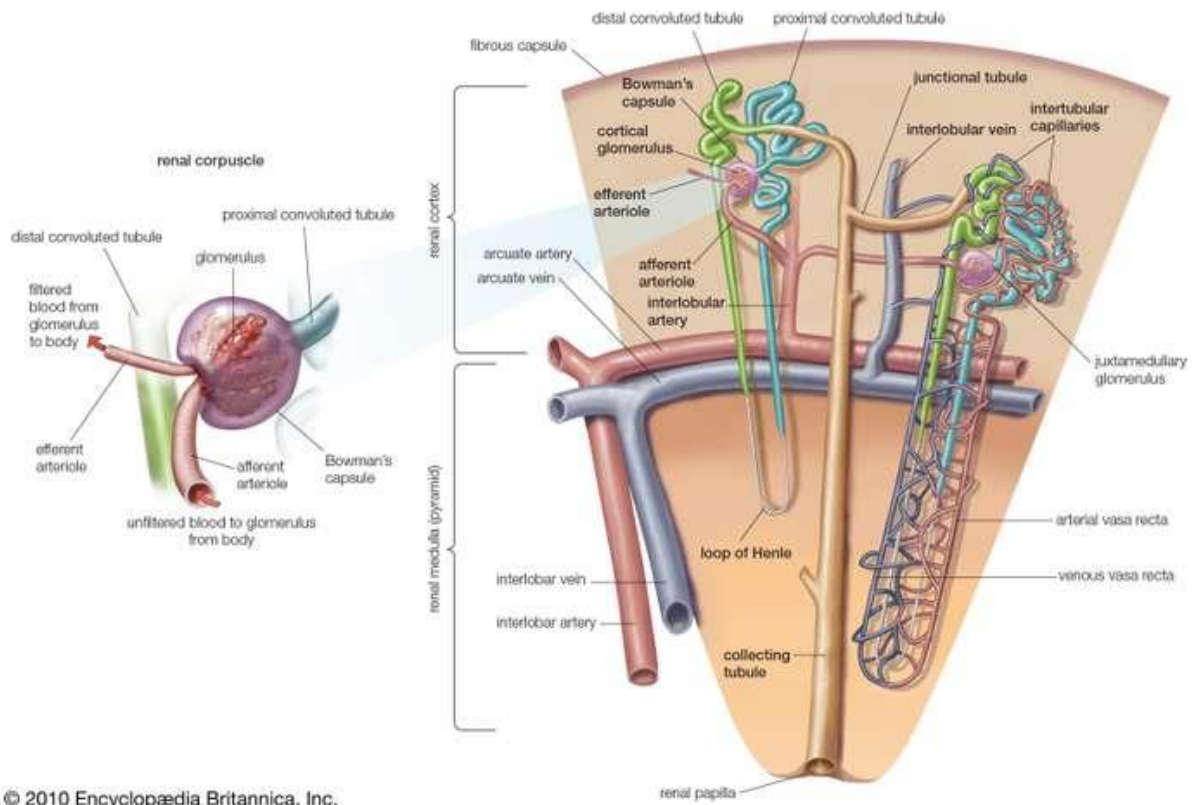
Proksimalni zavijeni kanalić nastavlja se na Henleovu petlju, *ansa nephroni*, koja ima oblik slova U. Sastoji se od debelog dijela silaznog kraka, tankog dijela silaznog kraka, tankog dijela uzlaznog kraka i debelog dijela uzlaznog kraka. Henleova petlja stvara u intersticiju srži gradijent hipertoničnosti koji ima veliku ulogu na koncentriranje mokraće. Tanki dio silaznog kraka petlje potpuno je propustan za vodu, za razliku od uzlaznog kraka koji je potpuno nepropustan (7).

Kad debeli uzlazni krak Henleove petlje uđe u koru, zadržava svoju histološku građu, ali postaje zavijen i naziva se distalni zavijeni kanalić. To je ujedno posljednji odsječak nefrona, obložen jednoslojnim kubičnim epitelom. Za razliku od proksimalnih kanalića, distalni kanalići imaju širi lumen, manje i plosnatije stanice te im stanice ne sadrže četkastu prevlaku što omogućava mikroskopsku razliku. Oni su mjesto djelovanja mehanizma koji nadzire ukupnu količinu soli i vode u tijelu te imaju sposobnost izlučivanja vodika i amonijevih iona što je važno za regulaciju acidobazne ravnoteže (7).

Iz distalnih zavijenih kanalića mokraća ulazi u sabirne cjevčice, koje se udružuju u veće sabirne cijevi, Bellinijeve papilarne kanale. Manje sabirne cjevčice obložene su kubičnim epitelom koji postepeno prelazi u cilindrični. Epitel sabirnih cijevi je pod utjecajem ADH-a te kao takav ima glavnu ulogu u koncentriranju mokraće (7).

Također, valja naglasiti ulogu jukstaglomerularnog aparata, koji je specijalizirana struktura u bubrežnoj kori koja predstavlja glavnu strukturnu komponentu RAAS-a i jedno je

od najvažnijih regulatornih mjesta očuvanja bubrežne soli i vode te održavanja krvnog tlaka. Sastoji se od tubularne komponente, makule dense, ekstraglomerularnog mezangija i vaskularnog elementa koji uključuje terminalne dijelove aferentne arteriole koji sadrže jukstaglomerularne stanice koje proizvode renin (8).



**Slika 3.** Građa nefrona  
(preuzeto s <https://www.britannica.com/science/nephron>)

#### 1.4. Rak bubrega

Tumori bubrega i bubrežne nakapnice mogu biti benigni i maligni. Benigni su mnogo rjeđi i čine oko 15% svih klinički dijagnosticiranih novotvorina bubrega. Za razliku od njih, maligni su mnogo češći i klinički mnogo značajniji (9). Među njima, najčešći su oni podrijetlom iz bubrežnih stanica koji čine 85% svih malignih tumora, potom 12% onih koji nastaju iz uroepitela te ostali rijetki maligni tumori. Rak bubrežnih stanica u literaturi se može naći pod više različitih sinonima, između ostalog i kao karcinom bubrega, nefrokarcinom ili hipernefrom, jer se prije smatralo da ova novotvorina nastaje iz ostataka nadbubrežne žlijeze u kori bubrega (10).

#### **1.4.1. Epidemiologija raka bubrega**

Rak bubrega kao najzastupljenija maligna novotvorina bubrega čini oko 2% svih zloćudnih novotvorina u odraslih, te mu je incidencija u konstantnom porastu (11). Generalno gledajući, protekla 2 desetljeća zabilježen je porast incidencije raka bubrega globalno i u Europi, ali valja naglasiti razliku u incidenciji i smrtnosti diljem svijeta, gdje su one izrazito naglašene na strani razvijenijih zemalja Sjeverne Amerike i Europe u odnosu na Afriku. Posljedica toga je 99 200 novih slučajeva raka bubrega u zemljama Europe te 39 100 smrtnih slučajeva povezanih s istom bolesti u 2018. godini. Stope smrtnosti u Europi su dosegle vrhunac ranih 1990-ih, a otada postupno opadaju, prvenstveno u skandinavskim zemljama i zemljama zapadne Europe, no u istočnim zemljama, uključujući i Hrvatsku, i dalje rastu (48,49). U Hrvatskoj su u 2018. godini zabilježena 954 slučaja i 427 smrti, što ga svrstava kao sedmu najučestaliju novotvorinu odraslih s udjelom od 3,8% u populaciji, te dvanaestim uzročnikom smrti među umrlima od malignih bolesti s udjelom od 3% (13). Muškarci obolijevaju češće, s omjerom 2:1, a u Hrvatskoj je omjer otprilike na istoj razini na strani muškaraca. Po istim podacima, šesti je najčešći zloćudni tumor u muškaraca te osmi najčešći malignom u žena. Rijetko se pojavljuje prije tridesete godine života, a najčešći je u dobi između 60 i 70 godina života (48). Zbog česte uporabe slikovne dijagnostike abdomena u porastu je učestalost tzv. incidentalnog (slučajno otkrivenog) raka bubrega koji danas čini 25-40% svih tumora bubrega, a koji je povezan s dobrom prognozom i ishodom (12).

#### **1.4.2. Etiologija raka bubrega**

Postoje brojni etiološki čimbenici za koje se sumnja da povećavaju rizik nastanka raka bubrega. Od vanjskih čimbenika, za određene je u svim studijama uočena povezanost s nastankom raka bubrega poput pušenja, pretilosti i hipertenzije. Drugi čimbenici, kao što su dijabetes, fizička aktivnost, konzumiranje alkohola, paritet žena te izloženost trikloretilenu, promatrani su u brojnim studijama, ali u nekima su rezultati bili oprečni. Nije se mogla utvrditi neovisnost učinka pojedinog faktora rizika od drugih poznatih faktora (dijabetes), poteškoće u procjeni izloženosti (alkohol, trikloretilen), ovisnost o količini doze (alkohol, trikloretilen, paritet, fizička aktivnost) (14).

Povišen rizik imaju pušači, bivši pušači i oni koji su nekad pušili u usporedbi s onima koji nisu nikad. Također, rizik eskponencijalno raste s intenzitetom pušenja, odnosno brojem konzumiranih cigareta dnevno, linearno s vremenom tokom kojeg se puši, dok linearno opada s vremenom prestanka pušenja (15).

Pretilost se ističe kao drugi najvažniji vanjski čimbenik rizika. Već blaga pretilost, BMI 25–<27.5 kg/m<sup>2</sup>, znatno povećava rizik. Također, težina dobivena u ranoj odrasloj dobi (18-35 godina) i srednjoj odrasloj dobi (36-50 godina), je u izravnoj korelaciji s rizikom za nastanak karcinoma bubrega, za razliku od težine dobivene poslije 50 godina, za koju nije uočeno da povećava rizik (16).

Hipertenzija isto tako pozitivno korelira s rizikom za nastanak raka bubrega. Neregulirana ili loše kontrolirana, povezana je s većim rizikom, za razliku od one koja je dobro regulirana. Bolesnici koji koriste diuretike i druge antihipertenzive, također su bili povezani s rizičnom skupinom, ali kod njih naposljetku nije uočen neposredni efekt djelovanja lijekova na mogući nastanak raka bubrega. Stoga, bolesnici s dobro reguliranom hipertenzijom, unatoč korištenju antihipertenziva, imaju niži rizik u odnosu na one koji ne koriste lijekove, a imaju nereguliranu hipertenziju (17).

Otprilike 3% svih karcinoma bubrega javlja se u sklopu obiteljskih sindroma. Najčešći među njima je von Hippel-Lindauov sindrom s incidencijom 1:30 000, čija se patogeneza temelji na mutaciji VHL, tumorsupresorskog gena, čija je funkcija posljedično tome poremećena. Od ostalih sindroma ističu se Birt-Hogg-Dube sindrom, hereditarna lejomiomatoza, hereditarni papilarni karcinomi te karcinomi nastali zbog mutacije sukcinantne dehidrogenazne podjedinice. Karcinomi u sklopu nasljednih sindroma češće se javljaju u mlađoj dobi, te su najčešće bilateralni i multicentrični (18).

### **1.4.3. Patologija i patohistologija raka bubrega**

Na temelju morfologije tumora, kromosomskih alteracija i molekularne signalizacije, WHO organizacija je 2016. godine donijela histološku podjelu raka bubrega u nekoliko tipova. Ta podjela se uvelike bazira na Vancouverskoj podjeli raka bubrega iz 2013. godine. Svjetlostanični tip najčešći je tip s udjelom od oko 75-80% svih karcinoma bubrega. Među bolesnicima s nesvijetlostaničnim tipom, najčešći je papilarni koji čini 10-15% slučajeva. On obuhvaća dva podtipa koja se razlikuju u molekularnoj signalizaciji i prognozi bolesti. Ostali nesvijetlostanični tipovi su kromofobni tip s incidencijom oko 5%, karcinom sabirnih tubula (Bellinijev tumor) koji čini manje od 1 % slučajeva te medularni tip. Oko 4-5% tumora ostaju neklasificirani. Ostali, iznimno rijetki tumori, prema klasifikaciji iz 2016. godine su: multilokularne cistične neoplazme niskog malignog potencijala, tubulocistični karcinom bubrežnih stanica, karcinom bubrežnih stanica povezan sa stečenom cističnom bolešću bubrega, svjetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica, karcinomi bubrežnih stanica s translokacijom gena MiT porodice, karcinom bubrežnih stanica povezan sa sindromom



nasljedne lejomiomatoze, karcinom bubrega povezan s nedostatkom sukcin-t dehidrogenaze te papilarni adenom i onkocitom (19,20).

Predloženo je mnogo sustava za gradiranje raka bubrega. Diljem svijeta se najčešće koristi Fuhrmaničin sustav gradiranja tumora koji postoji od 1982. godine. Temelji se na istodobnoj procjeni veličine i nepravilnosti jezgre te istaknutosti jezgrica. Obuhvaćajući ta 3 parametra, tumori se gradiraju u 4 stupnja, tako da je 4. stupanj karakteriziran pleomorfizmom i/ili divovskim tumorskim stanicama (Tablica 1) (46).

**Tablica 1.** Kriteriji Fuhrman gradusa (44).

<b>Fuhrman nuklearni gradus</b>	
<b>I°</b>	jezgre okrugle, uniformne, do 10 μm, jezgrica neprimjetna / odsutna
<b>II°</b>	jezgre umjereno nepravilne, do 15 μm, jezgrica primjetna pri povećanju 400 x
<b>III°</b>	jezgre vrlo nepravilne, do 20μm, jezgrica velika i vidljiva
<b>IV°</b>	jezgre bizarne i nepravilne, nakupine kromatina, veće od 20 μm, jezgrice prominiraju

Ali, unatoč širokoj prihvaćenosti i primjeni, postoji nekoliko problema u vezi gradiranja tumora. Kao glavni se ističe upravo korištenje 3 gore navedena parametra kao podjednako važna, no smjernice ne daju upute kako gradirati tumor ukoliko su 2 ili sva 3 parametra u kontradiktornosti jedan drugome. Stoga je 2017. godine donesen WHO/ISUP sustav gradiranja za svjetlostanični i papilarni tip, koji se sve češće koristi protekom vremena (46). Također, Fuhrmanov sustav nije potvrđen za većinu novih subtipova raka bubrega niti se može koristiti kod kromofobnog tipa (41). Relativno novi WHO/ISUP sustav bazira se na diferencijaciji tumora prema nukleolarnoj istaknutošću. Prva tri stupnja tumora se razlikuju prema upravo navedenoj nukleolarnoj istaknutošću, dok je četvrti stupanj definiran prema nukleolarnom pleomorfizmu, divovskim tumorskim stanicama i/ili rabdoidnoj i/ili sarkomatoidnoj komponenti (Tablica 2) (42).

**Tablica 2.** Kriteriji WHO/ISUP sustava (42).

<b>WHO/ISUP sustav za gradiranje svjetlostaničnog i papilarnog raka bubrega</b>	
<b>I°</b>	Nukleoli su odsutni ili neprimjetni te bazofilni pri povećanju 400x
<b>II°</b>	Nukleoli su vidljivi i eozinofilni pri povećanju 400x te vidljivi, ali ne i istaknuti pri povećanju 100x
<b>III°</b>	Nukleoli su vidljivi i eozinofilni pri povećanju 100x
<b>IV°</b>	Prisutan je nuklearni pleomorfizam, divovske tumorske stanice, i/ili rabdoidna i/ili sarkomatoidna komponenta

#### **1.4.3.1. Patohistologija svjetlostaničnog raka bubrega**

Kao što je već rečeno, svjetlostanični tip raka bubrega je najčešći tip i kao takav javlja se u 75-80 % slučajeva. Većina karcinoma je sporadična (oko 95%), dok je ostalih 5% povezano s hereditarnim sindromima (21). Prosječna starosna dob kod koje se ovaj tip karcinoma dijagnosticira je 62,5 godine (22). Omjer muškaraca prema ženama je 1,73:1 (24). Potječe od epitela proksimalno zavijenih kanalića te pokazuje ekspanzivan način rasta (21).

Makroskopski, to je čvrsta, žućkasta lezija s promjenjivim stupnjevima nekroze, krvarenja i cistične degeneracije. Potonje karakteristike najčešće su vidljive kod brzorastućih tumora koji dosegnu veliki volumen. Također, mogu se vidjeti kalcifikacije tumora. Histološki, lezije su svijetle boje zbog toga što im je citoplazma bogata lipidnim i glikogenskim sadržajem. U nekim slučajevima, određeni broj tumorskih stanica ima granuliranu eozinofilnu citoplazmu koja je također češći nalaz u brzorastućih tumora (21).

Mikroskopski, tumor pokazuje varijabilnu arhitekturu, uključujući čvrste, alveolarne i cistične strukture. Rijetko, uočavaju se sarkomatoidne komponente (oko 5% slučajeva), te su povezane s lošijim ishodom (22).

Imunohistokemijske karakteristike su pozitivna bojanja s niskomolekularnim citokeratinima, CK 8, CK 18, CK 19, AE 1, Cam 5.2. i vimentinom. Visikomolekularni citokeratini poput CK 14 su rijetko pozitivni. Većina ih reagira s markerima za rak bubrega, CD 10 i epitelnim membranskim antigenom. MUC 1 i MUC 3 su uglavnom izraženi (23).

#### **1.4.3.2. Patohistologija papilarnog raka bubrega**

Drugi po učestalosti, pojavljuje se u oko 10% slučajeva. Papilarni rak bubrega može se javiti sporadično i u sklopu hereditarnih sindroma, ali vrlo rijetko (21). Prosječna starosna dob javljanja tumora otprilike je ista kao i kod svjetlostaničnog, a iznosi 62,1 godine, dok je omjer prema nekim studijama veći u korist muškaraca, za razliku od svjetlostaničnog, točnije 3,8:1 (24). Nastaje iz epitela distalno zavijenih kanalića, te s obzirom na histološku građu i ponašanje samog tumora, dijeli se na dva podtipa (21).

Makroskopski, papilarni karcinom često sadrži područja hemoragije, nekroze i cistične degeneracije, a u dobro ograničenim tumorima ponekad se može naići i na pseudokapsulu. Bilateralni i multifokalni tumori su češći kod papilarnih karcinoma nego u ikojih drugih parenhimskih malignih tumora. Ponekad se u hereditarno nastalih papilarnih karcinoma može vidjeti i do 3400 mikroskopskih tumora (23).

Tip 1 (bazofilni) sastoji se od jednog sloja bazofilnih stanica koje okružuju bazalnu membranu. U tim stanicama nalazi se oskudna citoplazma i hiperkromatska jezgra. S druge strane, tip 2 (eozinofilni) sastoji se od papila prekrivenih stanicama s obilatom zrnastom citoplazmom te istaknutim nukleolima koji su povezani s područjima nekroze. Tip 1 obično se dijagnosticira u ranijim stadijima i s nižim gradusom, te je povezan s boljom prognozom. Za razliku od njega, tip 2 dijagnosticira se kao tumor visokog gradusa, te često s metastazama na ganglijima i ponekad širenjem na venu (21,24).

Imunohistokemijski, ima slične karakteristike sa svjetlostaničnim tipom, s tim da valja naglasiti da su prijavljeni slučajevi ekspresije CK 7, ali dosta češće kod tipa 1 (87%) u odnosu na tip 2 (20 %) (23).

#### **1.4.3.3. Patohistologija kromofobnog raka bubrega**

S 5% slučajeva, kromofobni tip je treći najučestaliji među karcinomima bubrega te najčešće nastaje u šestom desetljeću života. Muškarci i žene podjednako obolijevaju. Obično se dijagnosticira u prvom ili drugom stadiju, te je bolje prognoze u odnosu na svjetlostanični i papilarni tip (25). Često se javlja u sklopu Birt-Hogg-Dubinog sindroma (26). Nastaje od interkaliranih stanica distalno zavijenih kanalića (21).

Makroskopski, to je čvrsta, dobro ograničena lezija s blago lobuliranom površinom. U nefiksiranim preparatima, rezna ploha je svijetlo smeđe boje, dok nakon obrade formalinom poprima svijetlo sivu boju (23).

Mikroskopski, sastoji se od velikih, poligonalnih stanica s istaknutom staničnom membranom. Citoplazma je blijeda i otporna na bojenje hematoksilinom i eozinom. Sadrže nepravilne jezgre s perinuklearnim haloom. Gore navedeno je primjer klasičnog tipa kromofobnog raka bubrega, koji je obično udružen s nekrozom i sarkomatoidnom promjenom. Ostali tipovi su eozinofilni i miješani. Eozinofilni sadrži više od 80% eozinofilnih stanica te u mnogome slični onkocitomu. Uočava se ugniježđena, alveolarna ili lisnata arhitektura stanica s eozinofilnom granularnošću i periferno istaknutom citoplazmom. Također, često je bilateralan (11%) i multifokalan (22%). Naposljetku, miješani tip sadrži karakteristike oba prethodno navedena tipa (25).

Imunohistokemijske karakteristike mu se razlikuju od ostalih tipova raka bubrega. Ne reagira s CD 10 i vimentinom, dok s ostalim markerima raka bubrega ima varijabilnu reaktivnost. Pozitivno reagira na bojanja s pan-citokeratinima i parvalbuminom (23).

#### **1.4.3.4. Patohistologija raka sabirnih tubula**

Naziva se još i Bellinijev tumor te je odgovoran za oko 1% slučajeva raka bubrežnih stanica. Valja naglasiti agresivnost u rastu ove vrste tumora te sukladno tome lošije prognoze u odnosu na ostale tipove raka bubrega (21). Medijan javljanja Bellinijeva tumora je 55 godina s omjerom muškaraca prema ženama 2:1 (23). Nastaju iz stanica sabirnih kanalića (21).

Makroskopski, obično su locirani u središnjoj regiji bubrega. Tumor je najčešće veličine oko 5 cm te sivo-bijele boje s nepravilnim rubovima. Određeni karcinomi razvijaju se kao mase unutar bubrežne zdjelice. Također, mogu se uočiti područja nekroze i satelitnih nodula (23).

Histološki, karakteriziran je nepravilnom infiltracijom stanica u stijenkama sabirnih kanalića te dezmozoplazijom tumorskih stanica. Lezije obično nastaju u srži, što podrazumijeva diferencijalnu dijagnozu prema karcinomu prijelaznih stanica te u određenim slučajevima prema drugim tipovima raka bubrežnih stanica (svijetlostanični, papilarni), stoga je predložen kriterij za dijagnozu Bellinijevog tumora. Tipični tumor sabirnih tubula sadrži tubularni ili tubulopapilarni obrazac rasta s nepravilnim rasporedom stanica koje infiltriraju bubrežni parenhim i pokazuju dezmozoplaziju (21,23).

Tumorske stanice pokazuju pozitivnost na široki spektar niskomolekularnih keratina. Također, ekspresija keratina visokomolekularne mase je pozitivna, uključujući CK 19 i u određenim slučajevima, vimentin. Bojanja na CD 10 i vilin su negativna (23).

#### **1.4.3.5. Patohistologija medularnog raka bubrega**

Medularni rak bubrega vrlo je rijetka vrsta tumora bubrega s incidencijom manjom od 1%. Vrlo je agresivan tumor koji se uglavnom javlja kod bolesnika koji imaju srpastu anemiju, i to najčešće u drugom ili trećem desetljeću života s omjerom 2:1 u korist muškaraca (27).

Makroskopski, riječ je o slabo ograničenim tumorima koji se obično razvijaju u središnjem području bubrega. Većina pokazuje znakove krvarenja i nekroze (23).

Histološki, uglavnom se radi o slabo diferenciranim stanicama s visoko dezmozoplastičnom stromom. Uobičajeni obrasci rasta su retikularni ili adenoidni. Stanice su eozinofilne s jasno vidljivim jezgrama te istaknutim jezgricama. Također, mogu biti prisutna područja upale u kojima dominiraju neutrofilni i limfociti (23,27).

Keratin A1/A3 je pozitivan, kao i CEA i CAM 5.2. Pozitivna bojanja su uočena i s CK 20, CK 7 i vimentinom. Bojanja s visokomolekularnim keratinima su negativna (27).

#### **1.4.3.6. Patohistologija nediferenciranog raka bubrega**

4-6% karcinoma bubrega ne može se klasificirati na temelju histologije u niti jedan od prethodno navedenih tipova. Tumori koji spadaju u ovu kategoriju heterogene su naravi, i u

većini slučajeva radi se o tumorima visokog gradusa. Uočene su određene značajke koje mogu implicirati da je riječ o ovoj vrsti tumora, a to je prisutnost sarkomatoidne komponente bez uočavanja ikakve epitelne komponente, produkcija mucina, prisutnost miješane stromalne i epitelne komponente i neprepoznatljivost stanica na temelju čega se ne mogu svrstati u ikoji tip raka bubrežnih stanica. Prognoza u ovoj skupini tumora je najlošija jer se obično radi o vrlo agresivnim tumorima (28).

#### **1.4.4. Klinička slika raka bubrega**

U prošlosti, oko 90% bolesnika s rakom bubrega manifestiralo se simptomima, no s ekspanzijom rutinskog korištenja slikovne dijagnostike poput UZV-a i CT-a, povećala se incidencija dijagnosticiranja raka bubrega. To je posljedično dovelo do veće pojave otkrivanja tumora u ranijoj fazi i nižeg stadija, samim time i manjeg broja bolesnika sa simptomima. Smatra se da danas samo 30-50% bolesnika ima neke od simptoma raka bubrega (29,30).

Klasična trijada simptoma: hematurija, bol u slabinama i palpabilna abdominalna masa; su lokalni simptomi raka bubrega. Kao što je već rečeno, za razliku od nekoć, javljaju se u mnogo manjoj mjeri, točnije određene studije pokazuju da se bol u slabinama javlja u 11% slučajeva, hematurija u 10-20% slučajeva, palpabilna abdominalna masa u manje od 1% slučajeva, a u 3% slučajeva javljaju se združeno bol u slabinama i hematurija (30,32). Također, na kliničkom pregledu od lokalnih nalaza moguće je zamijetiti varikokelu zbog povišenog venskog tlaka koji nastaje uslijed pritiska tumorske tvorbe na venu ili formacije tromba (29).

Osim lokalnih znakova ili simptoma, postoje i drugi koji su dio paraneoplastičnog sindroma. Nastaju kao posljedica lučenja citokina, prostaglandina i ostalih proupalnih medijatora, a prisutni su u 30% simptomatskih bolesnika (34). Najčešći među njima su hipertenzija, koja nastaje uglavnom zbog izravne produkcije renina, ali i može zbog pritiska tumorske mase na renalnu arteriju, te potom anemija i kaheksija čija se patofiziološka podloga temelji upravo na lučenju brojnih proupalnih medijatora. Od ostalih simptoma navode se pireksija, povišeni jetreni enzimi, hiperkalcemija, policitemija, hipoglikemija, Cushingov sindrom, galaktoreja, ginekomastija, smanjeni libido te amenoreja (33).

U vrijeme postavljanja dijagnoze oko 25% bolesnika ima diseminiranu bolest, a oko 30% lokalno uznapredovalu bolest (12). Rak bubrega najčešće metastazira u pluća (45% slučajeva), potom slijede kosti (29% slučajeva), limfni čvorovi (22% slučajeva), jetra (20% slučajeva) te naposljetku nadbubrežna žlijezda i mozak s oko 8% slučajeva. Pojedinačne metastaze javljaju se u 61% slučajeva, dok se više sjela metastaza pronalazi u preostalim 39%

slučajeva. Zanimljivo je naglasiti da bolesnici mlađe dobne skupine imaju veće šanse za razviti multiple presadnice od bolesnika starije dobi (36).

#### **1.4.5. Dijagnostika raka bubrega**

Generalno gledajući, klinički pregled ima limitirajuću ulogu u dijagnostici raka bubrega, ali prisustvo nekog od simptoma poput varikokele, otekline donjih udova, palpabilne tumorske mase ili hematurije, trebalo bi biti upozorenje te hitna indikacija za slikovnu dijagnostiku u otkrivanju moguće malignosti (29).

Danas se 60% raka bubrega dijagnosticira slučajno abdominalnim UZV-om ili CT-om obavljenim iz nekih drugih razloga. UZV je dobar za uočavanje tumorskih tvorbi i dijagnozu jednostavnih cista, ali za potvrdu dijagnoze malignosti tvorbe potreban je CT s kontrastom (10,34). To potvrđuje i podjela bubrežnih masa na solidne i cistične, gdje je najvažniji kriterij za diferencijaciju malignosti kod solidnih tvorbi prisutnost nakupljanja kontrasta (34). Njime se i procjenjuje klinički stadij bolesti, odnosno proširenost bolesti izvan bubrega (status limfnih čvorova, nadbubrežne žlijezde, jetre, prodor u bubrežnu venu). Također, kod inicijalne obrade važno je i napraviti rtg pluća zbog mogućih metastaza u plućima, dok je CT toraksa najtočniji za diferencijaciju mikrometastaza od uvećanih limfnih čvorova (10,34). U slučaju cističnih masa, postoji klasifikacija po Bosniaku gdje ovisno o stupnju klasifikacije postoji određeni postotak da je lezija maligna. U tim situacijama, MRI pokazuje superiornost u odnosu na CT, pogotovo ukoliko je riječ o cistama 3. stupnja po Bosniaku (34).

U zadnje vrijeme sve češće se koristi perkutana biopsija zbog histološke dijagnostike kako bi se izbjegla nepotrebna operacija u slučaju benignosti lezije. Također, korisna je i kod praćenja bolesnika ili utvrđivanja histologije prije ablativnog tretmana. Biopsije središta lezije preferiraju se više od aspiracije finom iglom kod čvrstih tvorbi, no ne preporučuju se kod cističnih lezija, osim ako nema okolnog čvrstog dijela (37).

#### **1.4.6. Procjena stadija raka bubrega**

Tumorski stadij bolesti ukazuje na anatomska proširenost bolesti i napredovanje same bolesti. Koristi se za procjenu veličine, lokalnog proširenja tumora te stanja lokoregionalnih limfnih čvorova i prisutnosti eventualnih udaljenih metastaza. Važan je prediktor ishoda bolesti te strogo povezan s vjerojatnošću preživljenja (38). Za rak bubrega koriste se TNM klasifikacija i Robsonova klasifikacija, no zbog potreba za kliničkom i znanstvenom dosljednošću diljem svijeta, rabi se TNM klasifikacija (39). Prva TNM klasifikacija raka bubrega objavljena je 1974. godine od strane UICC-a te je otada mnogo puta revidirana kako bi kliničarima olakšala planiranje liječenja, omogućila postavljanje prognoze bolesti, pomogla u procjeni rezultata

liječenja i olakšala razmjenu informacija vezanih za karcinom između centara za liječenje karcinoma (38). AJCC 2017. godine objavljuje najnoviju verziju TNM klasifikacije (Tablica 2) (40).

**Tablica 3.** TNM klasifikacija raka bubrega (40).

<b>Primarni tumor (T)</b>	
<b>Tx</b>	Primarni tumor ne može se procijeniti
<b>T0</b>	Nema dokaza primarnog tumora
<b>T1</b>	Tumor do 7 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
<b>T1a</b>	Tumor do 4 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
<b>T1b</b>	Tumor veći od 4 cm, a manji od 7 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
<b>T2</b>	Tumor veći od 7 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
<b>T2a</b>	Tumor veći od 7 cm, manji od 10 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
<b>T2b</b>	Tumor je veći od 10 cm u promjeru
<b>T3</b>	Tumor invadira donju šuplju venu ili perirenalno tkivo, ali bez zahvaćenosti ipsilateralne nadbubrežne žlijezde ili proboja Gerotove fascije
<b>T3a</b>	Tumor invadira bubrežnu venu ili perirenalno tkivo
<b>T3b</b>	Tumor se širi u donju šuplju venu ispod ošita
<b>T3c</b>	Tumor se širi u donju šuplju venu iznad ošita ili zahvaća vensku stijenku
<b>T4</b>	Tumor se širi izvan Gerotove fascije ili invadira ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu
<b>Limfni čvorovi (N)</b>	
<b>Nx</b>	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
<b>N0</b>	Nema zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova
<b>N1</b>	Zahvaćeni regionalni limfni čvor/čvorovi
<b>Udaljene presadnice (M)</b>	
<b>cM0</b>	Nema udaljenih presadnica
<b>cM1</b>	Udaljene presadnice
<b>pM1</b>	Udaljene presadnice, mikroskopski potvrđene

Prema elementima iz TNM klasifikacije razlikujemo 4 klinička stadija bolesti (20).

**Tablica 4.** Stadiji raka bubrega (20).

<b>Klinički Stadij</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 ili T2	N1	M0
	T3	Bilo koji N	M0
IV	T4	Bilo koji N	M0
	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

#### 1.4.7. Terapija raka bubrega

Kirurško liječenje je glavni kurativni tretman lokaliziranog raka bubrega. Bazirano na procjeni stadija bolesti, tumori prvog stadija bolesti, odnosno pT1a-b po TNM klasifikaciji, odstranjuju se parcijalnom nefrektomijom zbog boljeg očuvanja bubrežne funkcije, odnosno manjeg rizika za razvitak metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja, u odnosu na radikalnu nefrektomiju (34).

Radikalnom nefrektomijom odstranjuje se cijeli bubreg, dok se parcijalnom čuva dio bubrega koji nije zahvaćen tumorom te se tako smanjuje mogućnost bubrežne insuficijencije inducirane operacijom. U prošlosti je radikalna nefrektomija bila zlatni standard za lokalizirane tumore bubrega, ali je upravo zbog gore navedenih razloga radikalna zamijenjena parcijalnom (50). Općenito su indikacije za parcijalnu nefrektomiju proširivane godinama, od situacija u prošlosti u kojima je bila jedino rješenje poput bilateralnog tumora, solitarnog bubrega ili visokog rizika za bubrežnu insuficijenciju, do danas kad se svi bolesnici s prvim stadijem raka bubrega liječe tom metodom (51).

I sama radikalna nefrektomija je doživjela određene promjene kroz vrijeme. U početku ju je temeljito opisao Robson koji je zajedno s kolegama preporučavao torakoabdominalni pristup, ili u slučaju tumora donjeg pola bubrega, transperitonealnu inciziju. Također, izvođenje tog zahvata je zahtijevalo i uklanjanje perinefritičkog masnog tkiva, priležećeg peritoneja, nadbubrežne žlijezde i disekciju limfnih čvorova (51). Današnja verzija je modificirana, te se tako ne preporučava adrenaletomija ukoliko nema radioloških znakova širenja presadnica jer su određene studije dokazale da je prisutnost širenja tumora u nadbubrežnu žlijezdu vrlo mala ukoliko radioloki znakovi nisu pozitivni (52). Nadalje, čak i u klinički suspektnim limfnim čvorovima, patološka pozitivnost se nađe u samo 20% njih, dok u klinički negativnim, još i manje (53). Po najnovijim smjernicama, limfadenektomija i adrenaletomija se rutinski ne izvode u sklopu radikalne nefrektomije ako nema radioloških znakova infiltracije istih (34).

Također, još jedna opcija se nameće kod lokaliziranih tumora, a to je aktivno praćenje ili nadzor. To se pogotovo odnosi na starije bolesnike koji sami po sebi imaju više komorbiditeta, te samim time veći rizik za kratkoročne i srednjoročne komplikacije samog operativnog zahvata. Osim toga, imaju manji rizik za metastaziranje raka u odnosu na mlađe bolesnike. Aktivno praćenje nudi se kao opcija i kod velikih tumora kako bi se utvrdila kinetika rasta tumora u bolesnika u kojih je životni vijek limitiran (29).

Ukoliko bolesnik iz bilo kojeg razloga nije podoban za klasičnu operaciju, postoje mogućnosti korištenja minimalno invazivnih tehnika poput radiofrekventne ablacije ili



krioterapije (29). Njihovo djelovanje bazira se na djelovanju niske ili visoke temperature koje onda uzrokuju apoptozu tumorskih stanica (34). Ne preporučuju se u liječenju velikih tumora ili onih koji su locirani kod hiluma bubrega ili proksimalnog uretera (29).

Većina bolesnika s metastatskim oblikom raka bubrega zahtjeva sistemsku terapiju, no ima i onih u kojih se izvodi samo lokalna terapija. Sistemskim pregledom komparativnih studija utvrđeno je da intervencije poput metastazektomije i stereotaktičke radioterapije poboljšavaju prognozu te se postiže bolja kontrola simptoma u odnosu na grupu bolesnika kojima nije učinjena potpuna metastazektomija ili uopće nije učinjena (57).

Znajući da hormonska terapija, radioterapija i citotoksična kemoterapija imaju vrlo mali ili skoro nikakav učinak na metastatski oblik raka bubrega, prije ere tzv. "pametnih lijekova", temelj sistemskog liječenja ovog oblika raka bubrega bio je citoreduktivna nefrektomija i imunoterapija, što potvrđuju i brojna istraživanja bazirana na ovoj vrsti terapije. Ona su utvrdila povećanje preživljenja bolesnika liječenih kombinacijom citoreduktivne nefrektomije i imunoterapije u odnosu na bolesnike gdje je proveden samo jedan način liječenja ili nijedan (57-59). Zasebno gledajući imunoterapiju, interferon alfa bio je glavni temelj u liječenju metastatskog oblika do prije 10 godina, ali problem je što u konačnici ima učinak u samo 12% bolesnika te visoku toksičnost (54). Neke studije su zabilježile potpuni odgovor na interleukin 2 u 5% bolesnika, ali je problem u toksičnom djelovanju interleukina na kardiovaskularni sustav, stoga se može primijenjivati samo u posebnim centrima u kojima se pravilno mogu tretirati njegove nuspojave (55,56).

"Pametni lijekovi" prvi put su predstavljani 2006. godine, a pravi zamah u liječenju metastatskog oblika raka bubrega doživjeli su prije 10-ak godina. Njihovo djelovanje se bazira na djelovanju protiv određenog molekularnog cilja kojim može biti receptor, enzim, protein ili npr. proces stvaranja novih krvnih žila (angiogeneza) koji je neophodan za rast tumora (34).

Danas postoji mnogo lijekova koji su odobreni u korištenju u liječenju raka bubrega i svaki ima svoj mehanizam djelovanja. Po najnovijim smjernicama kao prva opcija u liječenju metastatskog raka bubrega s dobrom prognozom se preporučuju sunitinib i pazopanib kao oralni lijekovi koji djeluju na više meta poput VEGF receptora 1, 2 i 3, određene faktore rasta i druge tirozin kinaze (34). Kod onih s lošijom prognozom u obzir dolazi imunoterapija s nivolumabom i ipilimumabom kao protutijelima koja blokiraju inhibitorni PD-1 receptor na T limfocitima (60). Također, i temsirolimus je odobren kao prva linija u onih s lošijom prognozom, a djeluje kao kompetitivni inhibitor mTOR kompleksa 1 (54).

Druga linija liječenja se također bazira na blokiranju VEGFR te se uglavnom koriste kabozantinib i axitinib kao multikinazni inhibitori, između ostalog i VEGFR. Od ostalih

mogućih lijekova, kao moguća rješenja za drugu liniju liječenja i kasnije opcije nameću se everolimus, još jedan inhibitor mTOR kompleksa, bevacizumab (monoklonsko protutijelo koje blokira VEGFR) i lenvatinib (inhibitor VEGFR), ali samo u kombinaciji s drugim lijekovima (34, 54).

Također, valja naglasiti da ove smjernice prvenstveno vrijede za svijetlostanični tip kao najčešći tip raka bubrega. Naime, za ostale histološke tipove provedena je tek nekolicina istraživanja te je uočena smanjena učinkovitost gore navedenih lijekova (61).

#### 1.4.8. Prognoza raka bubrega

Prognostički znakovi su anatomski, histološki, klinički i molekularni čimbenici.

Anatomski čimbenici unutar kojih je najvažniji čimbenik veličina tumora, sadržani su u TNM klasifikaciji, te se stoga ona nameće kao jedan od najpouzdanijih pokazatelja mogućeg ishoda (Tablica 5).

**Tablica 5.** Postotak preživljenja prema stadiju bolesti (62).

Stadij bolesti	Postotak preživljenja
I	81
II	74
III	53
IV	8

Što je veća veličina tumora, to je negativni ishod izgledniji (44). Također, u studiji Sorbellinija je dokazana veličina tumora kao važni prediktor ishoda, ali je zanimljivo naglasiti kako isto nije uočeno i za patološki stadij, premda veličina tumora uvelike određuje patološki stadij (45).

Histološki čimbenici obuhvaćaju nuklearni gradus, histološke tipove raka, sarkomatoidnu komponentu, mikrovaskularnu invaziju i nekrozu tumora. Unutar tih čimbenika, kao zaseban, najvažniji je nuklearni gradus, koji ukoliko je veći, to je prognoza lošija (46). Također, ovisno i o histološkom tipu tumora, prognoza je drukčija. Uočeno je da svijetlostanični tip ima lošije petogodišnje preživljenje u odnosu na papilarni i kromofobni tip, točnije 68,9% prema 87,4% i 86,7%. Zanimljivo je naglasiti i kako nekroza tumora povećava smrtni ishod u svijetlostaničnom tipu, ali isto ne vrijedi i za papilarni tip. Prisutnost sarkomatoidne komponente u bilo kojem tipu pogoršava prognozu (28).

U kliničke čimbenike spadaju lokalni simptomi i paraneoplastični znakovi. Jedna studija zaključila je da 74% posto bolesnika kod kojih je rak bubrega otkriven slučajno, ima tumor rastom ograničen na bubreg, za razliku od samo 48% slučajeva u onih koji su bili simptomatski. Stoga, prisustvo simptoma implicira na tumor koji je već možda uznapredovao i potvrđuje gore navedenu vezu između incidentalno otkrivenih karcinoma bubrega i nižeg stadija tumora u odnosu na simptomatske karcinome bubrega i višeg stadija tumora (31). Isto tako, druga studija u Japanu došla je do zaključka da pojava simptoma povećava smrtni ishod za 198% (35). Također, pojava simptoma sama po sebi donosi određeni rizik da se dijagnosticira rak bubrega. Najveći pojedinačni rizik za dijagnozu raka bubrega nosi hematurija koja, ukoliko se javi u bolesnika starijih od 60 godina, nosi šanse od 1% da će se tom bolesniku dijagnosticirati rak bubrega (32). Simptomi u sklopu paraneoplastičnog sindroma javljaju se rijetko, ali njihova prisutnost izuzetno pogoršava prognozu, točnije smrtni ishod povećava se za 200% (35).

Brojni molekularni čimbenici se istražuju, i tek predstoji uvidjeti je li zasebno imaju ulogu u ishod bolesti. No, za ekspresiju BAP1 i PBRM1 gena koji se nalaze na 3. kromosomu u regiji koja je deletirana u određenim slučajevima kod svijetlostaničnog tipa, uočeno je da utječu na ishod bolesti. Točnije, mutacija odnosno nedostatak obaju gena znatno povećava rizik smrtnog ishoda (47).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Ciljevi istraživanja**

Glavni cilj ovog istraživanja je usporedba patohistoloških obilježja raka bubrega nakon kirurškog liječenja u KBC-u Split između dva četverogodišnja perioda od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2015. godine te od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine.

Podciljevi su:

1. usporediti broj oboljelih između dva perioda
2. usporediti demografske karakteristike bolesnika (spol i prosječnu dob bolesnika)
3. usporediti karakteristike tumora (prosječnu veličinu, postotak bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima, postotak s metastatskim rakom i najčešća sjela metastaza)
4. usporediti udio radikalne i parcijalne nefrektomije

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

Incidencija raka bubrežnih stanica tijekom promatranog perioda se neće promijeniti. U Drugom periodu patološki T stadij bolesti, status limfnih čvorova, status udaljenih metastaza i gradus raka bit će nižeg stupnja nego u Prvom periodu. Tijekom studije očekujemo veću pojavnost manje agresivnih histoloških podtipova tumora (kromofobni, papilarni rak tipa 2). Broj parcijalnih nefrektomija će porasti tijekom godina istraživanja.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su svi bolesnici operirani zbog raka bubrega na Zavodu za urologiju Kliničkog Bolničkog Centra Split u periodu između 1. siječnja 2012. godine i 31. prosinca 2019. godine.

*Kriteriji uključenja:*

1. Bolesnici oba spola koji su kirurški liječeni zbog raka bubrežnih stanica u Klinici za urologiju KBC-a Split
2. Bolesnici kojima je učinjena radikalna ili parcijalna nefrektomija zbog raka bubrega

*Kriteriji isključenja:*

1. Bolesnici kojima je dijagnosticiran benigni tumor bubrega
2. Bolesnici kojima su dijagnosticirane druge zloćudne novotvorine bubrega, osim raka bubrežnih stanica
3. Bolesnici kojima je učinjena samo biopsija tumora bubrega

### **3.2. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno na Zavodu za urologiju KBC-a Split.

### **3.3. Organizacija studije**

Povijesna presječna studija.

### **3.4. Opis istraživanja**

Izvori podataka su pisani Protokol Klinike za urologiju, pismohrana povijesti bolesti i patohistološke potvrde dijagnoze raka bubrega. Ispitanici su podijeljeni u dva četverogodišnja vremenska perioda u kojem su kirurški liječeni. Prvi period, obuhvaća operirane bolesnike od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2015. godine. Drugi period, uključuje bolesnike operirane između 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine. Svakom ispitaniku analizirani su sljedeći parametri: dob, spol, veličina tumora (dimenzije odođene u centimetrima), proširenost primarnog tumora, zahvaćenost limfnih čvorova, udaljene presadnice, stadij, gradus, tip karcinoma bubrega te način kirurškog liječenja, odnosno je li bolesnicima učinjena radikalna ili parcijalna nefrektomija. U bolesnika s multiplim tumorima uzeta je najviša dimenzija tumora, kao i viši stupanj gradusa i stadija bolesti.

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

Podaci su prikupljeni pregledom pisanog protokola, arhive povijesti bolesti i patohistoloških nalaza na Klinici za urologiju. Prikupljeni podaci uneseni su u Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza te su potom obrađeni u programu STATISTICA 12.5.192.7 (StatSoft, Tulsa, OK, SAD). Podaci su analizirani pomoću deskriptivne statistike, dok su pomoću inferencijalne statistike testirane razlike među grupama rezultata. Pri prikazivanju kvantitativnih podataka su se računale vrijednosti aritmetičke sredine (*AS*), medijana (*M*), standardne devijacije (*SD*) i granice pouzdanosti pri 95%. Pri prikazivanju kategorijalnih podataka, koristili smo apsolutnu frekvenciju (broj oboljelih u danoj kategoriji) i relativnu frekvenciju (udio oboljelih u postotku). Za testiranje razlika između perioda korišteni su razni testovi ovisno o potrebi. Kada su kvantitativni podaci zadovoljavali pretpostavke o normalnosti i homoscedasticitetu, korišten je t-test, dok s druge strane kada to nije bio slučaj, korišten je Mann-Whitneyev U test. Za usporedbu kategorijalnih podataka je korišten hi-kvadrat test i naposljetku kriterij statističke značajnosti iznosio je  $p < 0.05$ .

### **3.6. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnik i njegov mentor uputili su zamolbu za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja te je isto i odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split.



#### **4. REZULTATI**

U istraživanom razdoblju od 01. siječnja 2012. do 31. prosinca 2019. godine na Zavodu za urologiju KBC–a Split liječno je 716 bolesnika s rakom bubrega. U studiju je uključeno 618 bolesnika s dijagnozom raka bubrežnih stanica, a njih 15 je liječeno zbog primarnih tumora na oba bubrega, te je stoga zabilježeno ukupno 633 bolesnika. Isto tako, kod 15 bolesnika dijagnosticirano je više tumora na istom bubregu. U Prvom periodu zabilježena su 304 bolesnika, dok je u Drugom periodu zabilježeno 329 bolesnika. U Tablici 6. prikazana je ukupna incidencija raka bubrežnih stanica, kao i analiza po spolu i dobnim skupinama. Bolesnici su podijeljeni u pet dobnih podskupina (65). Između dva četverogodišnja perioda nisu utvrđene značajne razlike u incidenciji bolesti ( $\chi^2(1, N=633)=0.99; p=0.32$ ).

**Tablica 6.** Incidencija dijagnoze raka bubrežnih stanica s obzirom na spol i dob bolesnika KBC-a Split u razdoblju 2012.-2019. (n=633)

Godina	Ukupno	Spol		Dobna skupina				
		Muškarci	Žene *	20-44 †	45-54 †	55-64 †	65-74 †	75+ †
		*						
<b>2012.-2015.</b>	304	210 (69.1%)	94 (30.9%)	13 (4.3%)	47 (15.4%)	90 (29.6%)	99 (32.6%)	54 (17.8%)
<b>2016.-2019.</b>	329	240 (72.9%)	89 (27.1%)	12 (3.6%)	43 (13.1%)	92 (28.0%)	106 (32.2%)	75 (22.8%)
<b>Ukupno ‡</b>	<b>633</b>	<b>450 (71.1%)</b>	<b>183 (28.9%)</b>	<b>25 (3.9%)</b>	<b>90 (14.2%)</b>	<b>182 (28.7%)</b>	<b>205 (32.4%)</b>	<b>129 (20.4%)</b>

Podaci prikazani kao apsolutna frekvencija dijagnoza karcinoma bubrežnih stanica, u zagradama relativna frekvencija u postotku.

\* U zagradama stupca je označen spolni udio unutar vremenskog perioda.

† U zagradama stupca je označen udio pojedine dobne skupine unutar vremenskog perioda.

‡ U zagradama reda je označen ukupni udio spola/dobne skupine u ukupnom uzorku.

Ali su utvrđene značajne razlike između pojedinih dobnih podskupina u čitavom vremenskom periodu istraživanja ( $\chi^2(4, N=633)=165.47; p<0.0001$ ). Najviša incidencija je unutar dobnih skupina 65-74 (32.4%) i 55-64 (28.7%). Značajno manje je bolesnika u dobnoj skupini 75+ (20.4%;  $\chi^2(1, N=311)=9.03; p<0.01$ ). Zatim slijedi značajan pad u dobnoj skupini 45-54 (14.2%;  $\chi^2(1, N=219)=6.95; p<0.01$ ). Konačno, značajno najmanje oboljelih je u skupini 20-44 (3.9%;  $\chi^2(1, N=115)=36.74; p<0.0001$ ).

Srednja životna dob bolesnika u prvom periodu bila je  $64 \pm 11,4$  godine, dok je u drugom iznosila  $65 \pm 11,2$  godina. Također, nije utvrđena značajna razlika u incidenciji između perioda unutar svake dobne skupine, što ukazuje na to da su dobni trendovi ostali stabilni (Tablica 7).

**Tablica 7.** Dob bolesnika s dijagnozom raka bubrežnih stanica u KBC-u Split u periodu 2012.-2019. godine (n=633)

Godina	AS	M	SD	Interval pouzdanosti (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
2012.-2015.	64.00	65.0	11.37	10.52	12.38
2016.-2019.	65.28	66.0	11.16	10.36	12.08
<b>Ukupno</b>	<b>64.65</b>	<b>65.0</b>	<b>11.25</b>	<b>10.66</b>	<b>11.91</b>

Podaci prikazani kao aritmetička sredina (AS), medijan (M), standardna devijacija (SD) i interval pouzdanosti od 95% dobi bolesnika.

U ukupnom uzorku značajno je više muškaraca (71% muškaraca, 29% žena), ( $\chi^2(1, N=663)=112.62$ ;  $p<0.0001$ ). Isto vrijedi i zasebno za Prvi period ( $\chi^2(1, N=304)=44.26$ ;  $p<0.0001$ ) i Drugi period ( $\chi^2(1, N=329)=69.30$ ;  $p<0.0001$ ). Pri tome se ni broj muškaraca ( $\chi^2(1, N=450)=2.00$ ;  $p=0.16$ ) ni žena ( $\chi^2(1, N=183)=0.14$ ;  $p=0.71$ ) nije značajno promijenio između dva četverogodišnja perioda.

Prosječna veličina tumora u prvom promatranom periodu bila je  $5,44 \pm 3,28$  cm, dok je u drugome ona iznosila  $5,15 \pm 2,85$  cm., Uočeno je smanjenje u prosječnoj veličini raka, ali ne statistički značajno ( $t(630)=1.16$ ;  $p=0.25$ ) (Tablica 8.)

**Tablica 8.** Usporedba veličine tumora (cm) u oba perioda (n=630)

Godina	AS	M	SD	Interval pouzdanosti (95%)	
				Donja granica	Gornja granica
2012.-2015.	5.44	4.7	3.28	3.04	3.57
2016.-2019.	5.15	4.5	2.85	2.64	3.10
<b>Ukupno</b>	<b>5.29</b>	<b>4.5</b>	<b>3.06</b>	<b>2.90</b>	<b>3.25</b>

Podaci prikazani kao aritmetička sredina (AS), medijan (M), standardna devijacija (SD) i interval pouzdanosti od 95% veličine tumora (cm). Podaci za 3 bolesnika su nedostupni.

U Tablici 9. prikazani su patološki T i N stadij bolesti i klinički M stadij bolesti. Patološki T stadiji bolesti između dva istraživana perioda nisu se značajno mijenjali ( $\chi^2(3, N=633)=4.08; p=0.25$ ). U oba perioda najviše bolesnika bilo je stadija pT1 (65.3%), s tim da je značajno više pT1a stadija, nego pT1b stadija (63.9% vs. 36.1%;  $\chi^2(1, N=413)=32.02; p<0.0001$ ). Slijedi pT3 (23.9%), s daleko većom incidencijom pT3a naspram pT3b (96.7% vs. 3.3%;  $\chi^2(1, N=151)=131.66; p<0.0001$ ).

Najviše tumora pT3 stadija bolesti infiltrirali su perirenalno masno tkivo (60.0%), potom renalnu venu (37.4%), a najmanje donju šuplju venu (2.7%;  $\chi^2(2, N=182)=90.47; p<0.0001$ ).

Tumori stadija pT4 su značajno više bili prisutni unutar Gerotove fascije (zahvaćenost ipsilateralne nadbubrežne žlijezde) (76.5%), nego izvan Gerotove fascije (23.5%;  $\chi^2(1, N=17)=4.77; p<0.05$ ).

Između dva istraživana perioda uočen je porast pT1 stadija s 60,1% na 65,3%, statistički neznačajno. S druge strane, prisutan je pad pT3 stadija s 27,4% na 20,7%, također bez statističke značajnosti. Također, pT2a stadij bolesti porastao je s 65,2% na 89,3%, a pT2b se smanjio s 34,8% na 10,7%, ali bez statističke značajnosti.

U oba perioda, 91% bolesnika nije imalo zahvaćene regionalne limfne čvorove. Usporedbom između dva perioda, pokazali smo da je u Drugom periodu značajno manje bolesnika s patološkim limfnim čvorovima, nego u Prvom periodu ( $\chi^2(1, N=580)=4.33; p<0.05$ ).

U 5.5% bolesnika bile su prisutne metastaze. Analizom bolesnika između dva perioda, u Drugom periodu značajno je manje bolesnika s metastatskom bolesti nego u Prvom periodu (3,6% vs 7,6%;  $\chi^2(1, N=633)=4.64; p<0.05$ ). Većina bolesnika, njih 74% imalo je solitarnu metastazu (zahvaćen samo jedan organ), a 26% multiple metastaze (33.5%;  $\chi^2(1, N=34)=9.53; p<0.01$ ). Usporedbom dvaju perioda solitarne ( $\chi^2(1, N=27)=0.93; p=0.34$ ) metastaze su bile podjednako učestale u oba perioda, međutim multiple metastaze su se značajno smanjile u Drugom periodu ( $\chi^2(1, N=8)=4.50; p<0.05$ ). Od zahvaćenih organskih sustava, najveći broj bolesnika imao je plućne metastaze (45.5%), potom koštane (22.7%) i jetrene (11.4%).

**Tablica 9.** Incidencija raka bubrežnih stanica s obzirom na patološki stadij primarnog tumora, status limfnih čvorova i udaljenih metastaze u KBC-u Split u periodu 2012.-2019. godine (n=633)

	Ukupno		2012.-2015.		2016.-2019.	
	Frekvencija	Udio	Frekvencija	Udio	Frekvencija	Udio
<b>Primarni tumor</b>						
<b>T1 *</b>	<b>413</b>	<b>65.3%</b>	<b>190</b>	<b>62.7%</b>	<b>223</b>	<b>67.8%</b>
T1a †	264	63.9%	120	63.2%	144	64.6%
T1b †	149	36.1%	70	36.8%	79	35.4%
<b>T2 *</b>	<b>51</b>	<b>8.1%</b>	<b>23</b>	<b>7.6%</b>	<b>28</b>	<b>8.5%</b>
T2a †	40	78.4%	15	65.2%	25	89.3%
T2b †	11	21.6%	8	34.8%	3	10.7%
<b>T3 *</b>	<b>151</b>	<b>23.9%</b>	<b>83</b>	<b>27.4%</b>	<b>68</b>	<b>20.7%</b>
T3a †	146	96.7%	81	97.6%	65	95.6%
T3b †	5	3.3%	2	2.4%	3	4.4%
<b>T4 *</b>	<b>17</b>	<b>2.7%</b>	<b>7</b>	<b>2.3%</b>	<b>10</b>	<b>3.0%</b>
<b>Regionalni limfni čvorovi</b>						
<b>Nisu zahvaćeni</b>	<b>576</b>	<b>91.0%</b>	<b>269</b>	<b>88.5%</b>	<b>307</b>	<b>93.3%</b>
<b>Zahvaćeni</b>	<b>57</b>	<b>9.0%</b>	<b>35</b>	<b>11.5%</b>	<b>22</b>	<b>6.7%</b>
<b>Metastaze</b>						
<b>Odsutno ‡</b>	<b>598</b>	<b>94.5%</b>	<b>281</b>	<b>92.4%</b>	<b>317</b>	<b>96.4%</b>
<b>Prisutno ‡</b>	<b>35</b>	<b>5.5%</b>	<b>23</b>	<b>7.6%</b>	<b>12</b>	<b>3.6%</b>
Jednostruka zahvaćenost §	26	74.2%	16	69.6%	11	91.7%
Višestruka zahvaćenost §	9	25.8%	7	30.4%	1	8.3%

Podaci prikazani kao apsolutna i relativna (udio) frekvencija tumora ovisno o TNM klasifikaciji.

\* Udio se računa s obzirom na tip primarnog tumora (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4).

† Udio se računa s obzirom na udio podtipa unutar tipa tumora (npr. T1a vs. T1b).

‡ Udio se računa usporedbom bolesnika s i bez metastaza.

§ Udio se računa s obzirom na vrstu zahvaćenosti (jednostruka vs. višestruka) unutar onih bolesnika koji imaju metastaze.

U tablici 10 prikazani su gradusi tumora (1-4). Utvrđeno je da su se učestalosti u gradusima značajno mijenjale između Prvog i Drugog perioda ( $\chi^2(3, N=573)=21.29; p<0.0001$ ). Kada se kontrolirao tip gradusa, uočeno je da je incidencija gradusa 1 značajno veća u Drugom periodu ( $\chi^2(1, N=109)=16.96; p<0.0001$ ), a kod gradusa 4 je na granici značajnosti u korist Prvog perioda ( $\chi^2(1, N=64)=3.06; p=0.08$ ), dok su kod gradusa 2 i 3 one podjednake. Ako grupiramo gradus 3 i 4 skupa s obzirom na lošiju prognozu istih, uočava se statistički značajno manji broj agresivnijih gradusa u Drugom nego u Prvom periodu (27% vs 39%,  $p<0,0001$ ).

**Tablica 10.** Učestalost raka bubrežnih stanica s obzirom na gradus (n=573)

Godina	Gradus 1 *	Gradus 2 *	Gradus 3 *	Gradus 4 *
2012.-2015.	33 (12.0%)	135 (48.9%)	69 (25.0%)	39 (14.1%)
2016.-2019.	76 (25.6%)	142 (47.8%)	54 (18.2%)	25 (8.4%)
<b>Ukupno</b>	<b>109 (19.0%)</b>	<b>277 (48.3%)</b>	<b>123 (21.5%)</b>	<b>64 (11.17%)</b>

\* U zagradama stupca je označen udio s obzirom na gradus tumora unutar svake godine ili perioda. 30 bolesnika je isključeno iz analize, dok su za 30 bolesnika nepoznati podaci.

Najčešći histološki podtip tumora u oba analizirana perioda je svijetlostanični podtip (76.6%) (tablica 11). Značajno rjeđi bio je papilarni podtip (13.5%,  $\chi^2(1, N=566)=277.06$ ;  $p<0.0001$ ). Među papilarnim tumorima, tip 1 (51.8%) i tip 2 (40%) se ne razlikuju značajno, ali su značajno učestaliji od miješanih papilarnih tumora (8.2%,  $\chi^2(1, N=41)=17.78$ ;  $p<0.0001$ ). Usporedbom između dva perioda nije pronađena značajan promjena trend distribucije histoloških podtipova tumora ( $\chi^2(3, N=632)=5.39$ ;  $p=0.15$ ), (Tablica 11). Ipak, kada se analiziraju histološki podtipovi raka uočeno je manji udio agresivijih histoloških podtipova raka u Drugom periodu nego u Prvom periodu. Kada se podtip karcinoma držao pod statističkom kontrolom, incidencija papilarnih tumora se značajno smanjila ( $\chi^2(1, N=131)=11.61$ ;  $p<0.001$ ), a dodatnom analizom papilarnih tumora ova se razlika može objasniti značajnim padom papilarnog tumora tipa 2 između dva perioda ( $\chi^2(1, N=63)=9.92$ ;  $p<0.01$ ), dok su tip 1 i miješani bili podjednako zastupljeni. Također, utvrđeno je i da se broj kromofobnih tumora značajno povećao u Drugom periodu u odnosu na Prvi period ( $\chi^2(1, N=42)=7.71$   $p<0.01$ ). Broj nediferenciranih tumora također je značajno manji u Drugom periodu nego u Prvom (6 vs 13,  $p<0,05$ ).

**Tablica 11.** Incidencija histoloških podtipova raka bubrežnih stanica u oba perioda (n=632)

	Ukupno		2012.-2015.		2016.-2019.	
	Frekvencija	Udio	Frekvencija	Udio	Frekvencija	Udio
<b>Svijetlostanični *</b>	<b>481</b>	<b>76.6%</b>	<b>226</b>	<b>74.3%</b>	<b>255</b>	<b>78.2%</b>
<b>Papilarni *</b>	<b>85</b>	<b>13.5%</b>	<b>46</b>	<b>15.1%</b>	<b>39</b>	<b>12.0%</b>
Tip 1 †	44	51.8%	19	41.3%	25	64.1%
Tip 2 †	34	40.0%	24	52.2%	10	25.6%
Miješani †	7	8.2%	3	6.5%	4	10.3%
<b>Kromofobni *</b>	<b>30</b>	<b>4.8%</b>	<b>12</b>	<b>3.9%</b>	<b>18</b>	<b>5.6%</b>
<b>Nediferencirani *</b>	<b>19</b>	<b>3.0%</b>	<b>13</b>	<b>4.3%</b>	<b>6</b>	<b>1.8%</b>
<b>Ostali *</b>	<b>13</b>	<b>2.1%</b>	<b>5</b>	<b>1.6%</b>	<b>8</b>	<b>2.5%</b>

Nedostaje podatak za jednog bolesnika.

\* Udio se računa s obzirom na sve bolesnike

† Udio se računa s obzirom na ukupan broj papilarnih tumora

Također, analizirao se broj i odnos radikalnih i parcijalnih nefrektomija između perioda. Ukupni broj radikalnih nefrektomija (73.3%) bio je značajno veći od parcijalnih u oba perioda (26.4%;  $\chi^2(1, N=631)=139.79$ ;  $p<0.0001$ ). Broj radikalnih nefrektomija se neznajčajno promijenio s 221 na 243 ( $\chi^2(1, N=464)=1.04$ ;  $p=0.31$ ), dok je broj parcijalnih ostao skoro potpuno nepromijenjen (83 vs 84;  $\chi^2(1, N=167)=0.01$ ;  $p=0.94$ ) (Tablica 12).

**Tablica 12.** Učestalost radikalne i parcijalne nefrektomije zbog raka bubrežnih stanica u KBC-u Split u periodu 2012.-2019. (n=631)

<b>Godina</b>	<b>Radikalne</b>	<b>Parcijalne</b>
<b>2012.-2015. *</b>	221 (72.7%)	83 (27.3%)
<b>2016.-2019. *</b>	243 (74.3%)	84 (25.7%)
<b>Ukupno *</b>	<b>464 (73.5%)</b>	<b>167 (26.5%)</b>

Podaci prikazani kao apsolutna i relativna (udio) frekvencija tipova tumora. Nepoznati podaci za 2 bolesnika.

\* U zagradama redova je označen udio s obzirom na vrstu nefrektomije unutar svakog perioda ili ukupno.

## **5. RASPRAVA**



Naša studija pokazala je da je značajno više bolesnika s manje agresivnim rakom bubrega gradusa 1 u Drugom periodu nego u Prvom istraživanom periodu. Također smo pokazali da je manje bolesnika s agresivnim rakom bubrega gradusa 4 u Drugom nego u Prvom periodu. Gradus je jedan od glavnih pokazatelja mogućeg ishoda bolesti. Najčešće se koristi Fuhrmaničin način gradiranja tumora (46). U literaturi je najčešći gradus 2, s rasponom od 45% (Caliskan i sur.) do čak 61,5% (Pichler i sur) s tendencijom stabilnog održavanja trenda kroz određeni vremenski period (64-67). Također u studiji Pichlera i sur. (66) uočen je pad gradusa 1 s 32% na 14,8% te porast gradusa 3/4 s 12,7% na 20,3%, dok je s druge strane u studiji Gupte i sur. (62) prisutan porast gradusa 1 s 15,85% na 23,73% te pad gradusa 3/4 s 25% na 14,3%. Za razliku od gore navedenih studija naša studija provedena je u kraćem vremenskom periodu, ali smo također uočili slične trendove. Gradus 2 bio je najzastupljeniji (48,3%) s neznatnom promjenom između proučavana dva perioda. Također, uočen je evidentni porast gradusa 1 s 12% na 25,6% ( $p < 0,0001$ ) te s druge strane pad gradusa 4 na rubu značajnosti ( $p = 0,08$ ). No, ako po uzoru na druga istraživanja proanaliziramo gradus 3 i 4 skupa, uočava se drastičan pad s 39,1% na 26,6% ( $p < 0,0001$ ) čime se potvrđuje početna teza o eventualnom padu vrijednosti gradusa kroz vrijeme.

Najčešći histološki podtip raka bubrežnih stanica u našem cjelokupnom periodu istraživanja je bio svijetlostanični tip, na koji otpada 76,6% slučajeva. Slijedi papilarni s 13,5% slučajeva gdje se tip 1 i tip 2 neznatno razlikuju (51,8% vs 40,0%), ali su znatno češći od miješanog tipa. Na trećem mjestu nalazi se kromofobni tip s 4,8%, nakon njega nediferencirani tip s 3,0%, a ostali rijetki tipovi čine preostalih 2,1%. Trendovi između perioda pokazuju određene promjene. Uočen je pad incidencije papilarnih tumora s 15,1% na 5,6% ( $p < 0,001$ ) te unutar njih, isto tako smanjenje učestalosti tipa 2 ( $p < 0,01$ ). S druge strane, prisutan je porast incidencije kromofobnih karcinoma s 3,9% na 5,6% ( $p < 0,01$ ). Rezultati su usporedivi s drugim studijama po distribuciji i trendovima. Tako Pichler i sur. (66) navode svijetlostanični tumor kao najčešći s prosječnim udjelom od 85,1%, potom papilarni s 11,6% te kromofobni s 3,3%. U njihovoj studiji je također prisutan porast učestalosti kromofobnog tumora, s 1,1% u prvom promatranom periodu na 4,3% u zadnjem periodu. Kod Nasona i sur. (68) svijetlostanični tumor je također najčešći s prosjekom od 83%, iza njega je papilarni s 9,3% te potom kromofobni s 5,9%. Trendovi su slični našoj studiji, odnosno bilježi se značajan porast kromofobnih tumora s jedne strane između krajnje promatranih perioda, s 2,9% na 7,8%, dok se s druge strane bilježi pad papilarnih tumora s 10,5% na 7,5%.

Ako tumore podijelimo na lokalno ograničavajuće (pT1 i pT2) i uznapredovale (pT3 i pT4) te usporedimo navedena dva perioda, dobijemo podatak da je razlika distribucije između

perioda na rubu statističke značajnosti ( $p=0,08$ ), odnosno postotak bolesnika s lokalno ograničenim tumorima između dvije skupine raste sa 70,3% na 76,3%, dok se s druge strane postotak bolesnika kod kojih je tumor lokalno uznapredovao smanjuje s 29,7% na 23,7%. Unutar toga, razlike su manje i neznajne. Vidi se porast pT1 stadija sa 62,7% na 67,8% i pT2 sa 7,6% na 8,5%, no bez statističke značajnosti. Najveći pad zabilježen je kod bolesnika s pT3 stadijem, s 27,4% na 20,7%, veći nego sveukupni pad lokalno uznapredovalih tumora, ali i dalje bez statističke značajnosti. Promatrajući podtipove, najveće promjene zabilježene su kod stadija pT2a kod kojeg se bilježi rast s 65,2% na 89,3% te pT2b kod kojeg je prisutan pad s 34,8% na 10,7%, no također, bez statistički značajne promjene. Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova značajno se razlikuje između perioda ( $p<0,05$ ), no uvrštavanjem iste varijable pod statističku kontrolu ista je izgubila na značajnosti. Ista stvar je i s udaljenim presadnicama gdje je prisutna značajna razlika ( $p<0,05$ ), ali nakon provedbe statističke kontrole, ona je postala neznajna. TNM klasifikacija se preporučuje u kliničkoj praksi radi olakšanja planiranja liječenja, postavljanja prognoze bolesti, pomoći u procjeni rezultata liječenja i olakšanja razmjene informacija vezanih za karcinom između centara za liječenje karcinoma te kao takva je doživjela mnogo revizija, zadnju 2017. godine od strane AJCC (38,40). Kod određenih studija poput Pichlera i sur. (66), koje su obuhvatile veći vremenski period, pronađen je veliki porast lokalno ograničenih tumora s 36,9% na 73,2%, što je skoro pa dvostruko, dok studija Caliskana i sur. (67) čak navodi pad lokalno ograničenih tumora s 83,6% na 72,5% što objašnjavaju time da je njihova ustanova tercijarni referentni centar koja lijeći bolesnike u težem stanju.

Gledajući ovaj relativno kraći vremenski period, očekivao se pad veličine tumora, što je naša studija i potvrdila, s prosječne veličine od  $5,44\pm 3,28$  cm u prvom periodu ona je pala na  $5,15\pm 2,85$ cm, ali u konačnici se razlika pokazala kao statistički neznajna ( $p=0,25$ ). To može biti djelomice posljedica nepostajanja znatnije razlike u incidenciji dijagnosticiranja samog raka bubrega, čiju bi tvrdnju podupirala velika i sveobuhvatna studija iz Kalifornije na 77 363 ljudi u vremenskom periodu od 25 godina gdje je prije postizanja platoa incidencije raka bubrega, veličina tumora opadala, a onda i sama postigla plato (65).

Rak bubrega kao najzastupljenija maligna novotvorina bubrega čini oko 2 % svih zloćudnih novotvorina u odraslih, te mu je incidencija u konstantnom porastu, prvenstveno zbog česte uporabe slikovne dijagnostike abdomena zbog koje se ti isti dijagnosticirani tumori vrlo često otkrivaju slučajno (tzv. incidentalomi) te su povezani s boljom prognozom i ishodom (11,12). U ovoj studiji analizirali smo ukupni period od 8 godina gdje su se uspoređivale dvije skupine bolesnika podijeljene u periodima po 4 godine te nije zamijećen statistički značajan porast incidencije raka bubrežnih stanica ( $p=0,32$ ), za razliku od drugih studija poput Gupte i

sur. (63) te Sultana i sur. (64) koji su došli do drukčijih opažanja. Naše istraživanje je u rezultatima u incidenciji slično istraživanju Morrisa i sur. (65), koji su došli do zaključka da je nakon godina porasta incidencije došlo do platoa i prestanka trenda porasta novodijagnosticiranih karcinoma bubrega, no za takvo tumačenje rezultata potrebno nam je analizirati veći vremenski period.

Uglavnom stariji ljudi, odnosno pretežito oni u šestom i sedmom desetljeću oboljevaju od raka bubrega, što je i potvrđeno u našoj studiji gdje je prosječna dob oboljelih za obe populacije bila  $64 \pm 11,37$ , odnosno  $65,28 \pm 11,16$  godina te se nije drastično mijenjala (48). To je u skladu i s trendovima diljem svijeta (63,65,66). Također, incidencija unutar određenih dobnih skupina nije se mijenjala što odražava stabilne dobne trendove.

Za razliku od simetričnog porasta incidencije u oba spola, muškarci i dalje generalno gledajući oboljevaju mnogo češće od žena, u prosjeku u omjeru 2:1 (48,49). Omjer se razlikuje od studije do studije, pa ga tako Pichler i sur. (66) navode 1,39:1 u korist muškaraca, dok kod Morrisa i sur. (65) te Caliskana i sur. (67) omjer ide izrazitije na stranu muškaraca, točnije 1,77:1, odnosno 2,13:1. U našoj studiji, on je još više pomaknut na stranu muškaraca s prosjekom oko 2,46:1 te se ne mijenja znatno između dvije populacije. Gledajući ove podatke raznih istraživanja, kada se zbroje, uklapaju se pod gore navedeni prosječni omjer s naznakom da smo mi na jednom kraju spektra s većim oboljenjem muškaraca u odnosu na prosjek. Razlog tomu možda se krije u rizičnim čimbenicima koji su u našoj populaciji izraženiji u muškaraca, kao što su pušenje, hipertenzija i debljina, no to je tema za neko drugo istraživanje.

S obzirom na očekivani rast incidencije s jedne te promjene vezane za tumorske karakteristike s druge strane, očekivala bi se promjena i u broju i odnosu radikalnih i parcijalnih nefrektomija, no uzevši u obzir sve prethodne rezultate i vidjevši da nema znatnih promjena, osim gradusa, ne iznenađuje podatak da je broj radikalnih i parcijalnih nefrektomija otprilike jednak u oba perioda. Ovi podaci se razlikuju od trendova u svijetu gdje se bez obzira na demografske i tumorske karakteristike, odnos mijenja u korist parcijalne nefrektomije koja se sve češće koristi, kao i minimalno invazivna kirurgija (64,65,67,68).

Interpretirajući ova zapažanja, treba istaknuti određena ograničenja studije. Naime, prisutan je nedostatak podataka za određene varijable kod nekolicine bolesnika. Proučavajući osmogodišnji period, ovo ograničenje je najizraženije kod vrijednosti gradusa. Od 633 bolesnika, nedostajao je podatak o gradusu za njih 30, a kad njima pridodamo još 30 bolesnika koji su imali kromofobni tip raka te na kojima nije bilo moguće primijeniti Fuhrmaničin sustav gradiranja, dolazimo do vrijednosti od 10% bolesnika za koje nije postojao podatak o gradusu. Također, iz studije je isključeno 83 bolesnika čime je samo 88% bolesnika zadovoljavalo

kriterije uključenja u studiju i provedbe analize nad njihovim podacima. Nadalje, proučavani su samo oni bolesnici koji su kirurški liječeni jednom od dvije vrste nefrektomija, stoga su izostali podaci o onima kojima je učinjena samo biopsija ili koji su praćeni otprije. Za kraj, bolesnici su se podvrgli kirurškom tretmanu kod različitih kirurga te isto tako, patohistološke dijagnoze su potvrđivali različiti patolozi. No, bez obzira na ova ograničenja, naša studija je jedna od najobuhvatnijih studija po broju bolesnika i analiziranim podacima unutar zasebne ustanove KBC-a u Hrvatskoj.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. U novije vrijeme dolazi do pada u incidenciji agresivnih oblika raka bubrežnih stanica (smanjenje veličine, niži gradus, manje metastatskih tumora i prema N stadiju i prema M stadiju bolesti, manje agresivnih histoloških podtipova tumora).
2. Ukupna čvrsta incidencija raka bubrežnih stanica je stalna i incidencija među dobnim podsukupinama je stabilna tijekom promatranog vremena.
3. Incidencija bolesti je veća u muškarca nego u žena, s omjerom 2,5:1.
4. Broj i odnos radikalnih i parcijalnih nefrektomija je stalan.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Urology-Textbook.html [Internet]. Kidney: Anatomy, Histology and Function  
Dostupno na: <http://www.urology-textbook.com/kidney-anatomy.html>
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2.izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 353-60.
3. [emedicine.medscape.com](https://www.emedicine.medscape.com) [Internet]. Kidney  
Dostupno na: <https://www.emedicine.medscape.com/article/1948775-overview#a2>
4. Aristotle S, Sundarapandian, Felicia C. Anatomical study of variations in the blood supply of kidneys. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:1555–7.
5. Langman's Medical Embryology. 12th edition by Sadler, T. W., 2011; str. 232-234.
6. Duančić V. Osnove embriologije čovjeka. Beograd-Zagreb: Školska knjiga, 1985; str. 130-134.
7. Junqueira L, Carneiro J. Osnove histologije. Zagreb, Školska knjiga.; 1995; str. 373-391.
8. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1093–6.
9. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 563.
10. Šitum M, Gotovac J. Urologija. 2. izd, Zagreb, Medicinska naklada. 2011; str. 119-124.
11. Turajlic S, Swanton C, Boshoff C. Kidney cancer: The next decade. *J Exp Med.* 2018;215:2477–9.
12. Vrdoljak E, Belac-Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3.izd Zagreb, Medicinska naklada. 2018; str.153-156.
13. [gco.iarc.fr](https://gco.iarc.fr) [Internet]. Globocan Hrvatska 2018.  
Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/191-croatia-factsheets.pdf>
14. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7:245–57.
15. Liu X, Peveri G, Bosetti C, Bagnardi V, Specchia C, Gallus S i sur. Dose-response relationships between cigarette smoking and kidney cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;142:86–93.
16. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A i sur. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:268–77.



17. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A i sur. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008;167:438–46.
18. Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol.* 2018;36:1891–8.
19. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V i sur. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:v58–68.
20. Gallardo E, Méndez-Vidal MJ, Pérez-Gracia JL, Sepúlveda-Sánchez JM, Campayo M, Chirivella-González I i sur. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018;20:47–56.
21. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015;48:166–74.
22. Ji JX, Wang YK, Cochrane DR, Huntsman DG. Clear cell carcinomas of the ovary and kidney: clarity through genomics. *J Pathol.* 2018;244:550–64.
23. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon, 2004.
24. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C i sur. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma – A multicentre study. *Eur J Cancer.* 2012;48:2347–52.
25. Stec R, Grala B, Maczewski M, Bodnar L, Szczylik C. Chromophobe renal cell cancer- review of the literature and potential methods of treating metastatic disease. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:134.
26. Genetics Home Reference [Internet] - Birt-Hogg-Dubé syndrome  
Dostupno na: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/birt-hogg-dube-syndrome>
27. Liu Q, Galli S, Srinivasan R, Linehan WM, Tsokos M, Merino MJ. Renal medullary carcinoma: molecular, immunohistochemistry, and morphologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:368–74.
28. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma: *Am J Surg Pathol.* 2003;27:612–24.
29. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet.* 2016;387:894–906.
30. Hofbauer SL, de Martino M, Seemann C, Zamani N, Lucca I, Haitel A i sur. Associations between presenting symptoms, clinicopathological parameters and

- prognosis in a contemporary series of patients with renal cell carcinoma. *Korean J Urol.* 2014;55:505–10.
31. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol: Sem Orig Invest.* 2002;7:135–40.
  32. Shephard E, Neal R, Rose P, Walter F, Hamilton WT. Clinical features of kidney cancer in primary care: a case-control study using primary care records. *Br J Gen Pract.* 2013;63:250–5.
  33. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A i sur. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int.* 2009;83:1–11.
  34. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S i sur. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75:799–810.
  35. Kawata N, Nagane Y, Yamaguchi K, Ichinose T, Hirakata H, Takahashi S. How do symptoms have an impact on the prognosis of renal cell carcinoma? Symptomatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2008;15:299–303.
  36. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh Q-D, Briganti A i sur. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012;23:973–80.
  37. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J i sur. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol.* 2016;69:660–73.
  38. Ficarra V, Guillè F, Schips L, Taille A de la, Galetti TP, Tostain J i sur. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005;104:2116–23.
  39. Guinan P, Saffrin R, Stuhldreher D, Frank W, Rubenstein M. Renal cell carcinoma: Comparison of the TNM and Robson stage groupings. *J Surg Oncol.* 1995;59:186–9.
  40. Gress, D.M., Edge, Gershenwald, J.E. i sur. Principles of Cancer staging. *AJCC Cancer staging manual.* 8th Ed. New York: Springer; 2017:3-30
  41. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Martignoni G, Eble JN i sur. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:957–60.
  42. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016;70:93–105.

43. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry score: A comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182:844–53.
44. Mukhopadhyay SG, Mukherjee K, Kr. Manna A. Renal tumours in adults with correlation between Fuhrman grading and proliferative marker. *Iran J Pathol*. 2015;10:281–9.
45. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M i sur. A postoperative prognostic normogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell carcinoma. *J Urol*. 2005;173:48–51.
46. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Srigley JR, Coughlin G i sur. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of urological pathology grading. *Histopathology*. 2017;71:918–25.
47. Joseph RW, Kapur P, Serie DJ, Parasramka M, Ho TH, Cheville JC i sur. Clear cell renal cell carcinoma subtypes identified by BAP1 and PBRM1 Expression. *J Urol*. 2016;195:180–7.
48. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M i sur. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356–87.
49. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P i sur. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe: Changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*. 2008;101:949–58.
50. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH i sur. 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;188:51–7.
51. Kunath F, Schmidt S, Krabbe L, Miernik A, Dahm P, Cleves A i sur. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5.
52. Kuczyk M, Münch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J i sur. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience: Adrenalectomy in RCC. *BJU Int*. 2002;89:517–22.
53. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L i sur. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European

- Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009;55:28–34.
54. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2017;376:354–66.
55. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008;113:293-301.
56. Allard CB, Gelpi-Hammerschmidt F, Harshman LC, Choueiri TK, Faiena I, Modi P i sur. Contemporary trends in high-dose interleukin-2 use for metastatic renal cell carcinoma in the United States. *Urol Oncol.* 2015;33:496.e11-16.
57. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE i sur. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15:e549–61.
58. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA i sur. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–59
59. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966–70
60. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF i sur. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl JMed* 2018;378:1277–90
61. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L i sur. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2017;71:426–36.
62. The American Cancer Society [Internet]  
Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>
63. Gupta NP, Ishwar R, Kumar A, Dogra PN, Seth A. Renal tumors presentation: changing trends over two decades. *Indian J Cancer.* 2010;47(3):287–91

64. Alkhateeb SS, Alkhateeb JM, Alrashidi EA. Increasing trends in kidney cancer over the last 2 decades in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2015;36(6):698–703
65. Morris CR, Lara PN, Parikh-Patel A, Kizer KW. Kidney cancer incidence in California: End of the Trend? *Cancer.* 2017;1(1):71–81
66. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Eberhard K i sur. Trends of stage, grade, histology and tumour necrosis in renal cell carcinoma in a European centre surgical series from 1984 to 2010. *J Clin Pathol.* 2012;65(8):721–4
67. Çalışkan S, Koca O, Akyüz M, Öztürk Mİ, Karaman MI. Changing the Stage, Grade and Histological Subtypes of Renal Cell Carcinomas during 10 Years Period. *Prague Med Rep.* 2017;118(4):119–27
68. Nason GJ, McGuire BB, Kelly ME, Murphy TM, Looney AT, Byrne DP i sur. Clinico-pathological analysis of renal cell carcinoma demonstrates decreasing tumour grade over a 17-year period. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(3–4):125–32
69. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration. *Cancer.* 2008;113(1):78–83

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Usporedba patohistoloških obilježja raka bubrega (gradus, TNM stadij, veličina tumora) nakon kirurškog liječenja u KBC-u Split između dva četverogodišnja perioda

**MATERIJALI I METODE:** Provedena je retrospektivna studija u 618 bolesnika koji su kirurški liječeni zbog raka bubrežnih stanica na Zavodu za urologiju KBC-a Split u periodu od 1. siječnja 2012. godine do 31. prosinca 2019. godine. Podatci su prikupljeni na Zavodu za urologiju KBC-a Split, iz Operativnih protokola, pismohrane povijesti bolesti i patohistoloških potvrda dijagnoze raka bubrega. Bolesnici su podijeljeni u dva četverogodišnja perioda. Prvi period uključuje bolesnike koji su operirani od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2015. godine, a Drugi period uključuje bolesnike operirane od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2019. godine. U studiju su uključeni samo bolesnici operirani zbog raka bubrežnih stanica, a isključeni su bolesnici operirani zbog drugih malignih i benignih novotvorina bubrega te oni kojima je učinjena samo biopsija bubrega.

**REZULTATI:** U studiju je uključeno 633 bolesnika (450M, 183Ž) koji su podvrgnuti parcijalnoj ili radikalnoj nefrektomiji. U prvom Periodu bilo je 304 bolesnika (210M, 94Ž), a u Drugom periodu 329 (240M, 89Ž). Srednja dob bolesnika u oba perioda je usporediva (64 vs 65 godina). U oba perioda incidencija bolesti je veća u muškaraca nego u žena (omjer M:Ž; 2,5:1). Veličina tumora je nešto manja u Drugom nego u Prvom periodu (5,44cm vs 5,15cm). Udio lokalno ograničenih tumora (pT1 i pT2) porastao je s 70,3% na 76,3%, dok se s druge strane udio lokalno uznapredovalih tumora (pT3 i pT4) smanjio s 29,7% na 23,7% ( $p > 0,05$ ). Gradus 2 je u obe populacije najčešće zastupljen gradus s neznatnim promjenama i prosječnim udjelom od oko 48%. U Drugom periodu bilo je više bolesnika s tumorom gradusa 1, nego u Prvom istraživanom periodu (26% vs 12%,  $p < 0,05$ ). Bolesnici u Prvom periodu imaju veći udio gradusa 4, nego bolesnici u Drugom periodu (14% vs 8,4%,  $p = 0,08$ ). Najčešći tip u obe populacije bio je svijetlostanični tip s prosječnim udjelom od 76%. U Drugom periodu istraživanja više bolesnika je s manje agresivnim histološkim podtipovima tumora (papilarni tip 1 5% vs 12%; papilarni tip 2 52% vs 26%; kromofobni 4% vs 6%, nediferencirani 2% vs 4%). Broj i odnos radikalnih i parcijalnih nefrektomija nije se mijenjao.

**ZAKLJUČAK:** U našoj studiji nakon kratkog praćenja od svega 8 godina uočili smo stabilnu incidenciju raka bubrežnih stanica, veću incidenciju raka u muškaraca, te manju pojavnost agresivnih obilka raka bubrežnih stanica tijekom praćenja.

## **9. SUMMARY**



**OBJECTIVES:** Comparison of pathohistological features of kidney cancer (grade, TNM stage, tumor size) after surgical treatment at the University Hospital of Split between two four-year periods

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective study was conducted in 618 patients who were surgically treated for renal cell carcinoma at the Department of Urology, University Hospital Center Split in the period from Jan 1st 2012 to Dec 31st 2019. Data were collected at the Department of Urology of the University Hospital of Split, from the Operational Protocols, the archival history of the disease and the pathohistological confirmations of the diagnosis of kidney cancer. Patients were divided into two four-year periods. The first period includes patients who underwent surgery from Jan 1st 2012 to Dec 31st 2015, and the second period includes patients who underwent surgery from Jan 1st 2016 to Dec 31st 2019. The study included only patients operated on for renal cell carcinoma, and excluded patients operated on for other malignant and benign renal neoplasms and those who underwent only a kidney biopsy.

**RESULTS:** The study included 633 patients (450M, 183F) who underwent partial or radical nephrectomy. In the first period there were 304 patients (210M, 94F), and in the second period 329 (240M, 89F). The mean age of patients in both periods was comparable (64 vs 65 years). In both periods, the incidence of the disease is higher in men than in women (ratio M:F; 2,5: 1). Tumor size was slightly smaller in the Second than in the First period (5.44 cm vs 5.15 cm). The share of locally restricted tumors (pT1 and pT2) increased from 70.3% to 76.3%, while on the other hand the share of locally advanced tumors (pT3 and pT4) decreased from 29.7% to 23.7% ( $p > 0.05$ ). Gradus 2 is the most common grade in both populations with slight changes and an average share of about 48%. In the Second period, there were more patients with grade 1 tumor than in the First study period (26% vs 12%,  $p < 0.05$ ). Patients in the First Period have a higher proportion of grade 4 than patients in the Second Period (14% vs 8.4%,  $p = 0.08$ ). The most common type in both populations was the light cell type with an average proportion of 76%. In the Second study period, more patients had less aggressive histological tumor subtypes (papillary type 1 5% vs 12%; papillary type 2 52% vs 26%; chromophobic 4% vs 6%, undifferentiated 4% vs 2%). The number and ratio of radical and partial nephrectomies did not change.

**CONCLUSION:** In our study, after a short follow-up of only 8 years, we observed a stable incidence of renal cell carcinoma, a higher incidence of cancer in men, and a lower incidence of aggressive forms of renal cell carcinoma during follow-up.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Ivo Bonacin

**Datum rođenja:** 02. veljače 1996.

**Mjesto rođenja:** Split, Hrvatska

**Adresa stanovanja:** Varaždinska 53, Split

**Državljanstvo:** hrvatsko

**E-mail:** [ivo.bonacin11@gmail.com](mailto:ivo.bonacin11@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE:**

2002. – 2010. Osnovna škola „Manuš“, Split

2010. – 2014. V. gimnazija Vladimir Nazor, Split

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Aktivno služenje engleskim jezikom