

Tumori bubrega

Renal Tumors

KAZIMIR MILOSTIĆ, ŽANA SARATLIJA NOVAKOVIĆ

Zavod za urologiju KBC-a Split
21000 Split, Šoltanska 1

SAŽETAK Tumori bubrega čine 2–3% svih malignih bolesti u ljudi. Karcinom bubrega najčešća je solidna novotvorina bubrega i čini oko 90% svih malignoma bubrega. Češći je kod muškaraca, a vrh pojavnosti je nakon 60 godina. Novijim radiološkim tehnikama bolest se otkriva u sve ranijim fazama te se rijetko vide neoperabilni karcinomi. Zlatni standard liječenja je operacija; preporučuje se kada je moguće učiniti parcijalnu nefrektomiju, otvorenu ili laparoskopsku. Moderni lijekovi produžuju život kod metastatske bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: tumori bubrega, simptomi, dijagnostika, liječenje

SUMMARY Renal tumours represent 2–3% of all tumours. Renal cell carcinoma is the commonest solid renal lesion and represents almost 90% of all renal malignancies. It is predominant in men, with peak incidence after 60 years of age. Thanks to modern imaging techniques, tumours are detected in early stage and inoperable carcinomas are rare. The gold standard of cancer treatment is surgery; if possible nephron-sparing surgery, open or laparoscopic surgeries are recommended. Modern drugs have prolonged life expectancy in metastatic disease.

KEY WORDS: renal tumors, symptoms, diagnostics, treatment



Uvod i definicija

Tumor je prema definiciji novotvorina koja može biti benigna ili maligna, solidna ili cistična, primarna ili sekundarna te može zahvatiti parenhim ili kanalni sustav bubrega.

Epidemiologija i etiologija

Tumori bubrega čine 2–3% svih tumora. Incidencija je veća u zapadnim zemljama s godišnjim rastom incidencije od 2% tijekom posljednja 2 desetljeća, dok je u Skandinaviji zabilježen njezin pad (1). Smrtnost od tumora bubrega u Europi je od 1990. godine u stagnaciji, u Skandinaviji se bilježi pad smrtnosti, dok je u Hrvatskoj, Grčkoj, Estoniji, Irskoj i Slovačkoj i dalje vidljiv rast (2). Najčešća solidna novotvorina bubrega je karcinom; obuhvaća oko 90% svih malignoma bubrega (3). Omjer pojavnosti između muškaraca i žena je 1,5 prema 1, s vrhom pojavnosti između 60. i 70. godine života. U etiologiji se ističu pušenje, debljina i hipertenzija (4, 5). Zahvaljujući neinvazivnim pretragama, ultrazvuku (UZ) i kompjutoriziranoj tomografiji (CT), u porastu je broj slučajnih nalaza tumora bubrega, koji su češće manje veličine i nižeg stadija bolesti (6).

Simptomi

Većina karcinoma bubrega je asimptomatska, osim u odmaklim stadijima bolesti. Klasični trijas simptoma – lumbalna bol, hematurija i palpabilni tumor – sada je rijetkost (6–10%) i korelira s agresivnijim histološkim nalazom tumora i uznapređovalom bolešću (7). Paraneoplastički sindrom javlja se u oko 30% slučajeva: hipertenzija, kaheksija, gubitak tjelesne mase, vrućica, neuromiopatija, amiloidoza, ubrzana sedimentacija, anemija, poremećeni hepatogram, hiperkalcemija, policitemija. Neki bolesnici prezentiraju se simptomima uzrokovanim metastatskom bolešću, kao što su koštane metastaze ili upornim kašljem (8). Fizikalni pregled ima vrlo ograničenu ulogu osim u slučajevima palpabilne abdominalne mase, vratne limfadenopatije ili venskog zastoja skrotuma i nogu.

Dijagnostika

Većina bubrežnih tumora otkriva se UZ-om, CT-om ili magnetskom rezonancijom (MR). Upotreba kontrasta tijekom pretrage može biti vrlo dragocjena. CT daje informacije o funkciji i morfologiji kontralateralnog bubrega, o veličini i smještaju tumora, o njegovoj progresiji u venu, o prisutnosti

i veličini okolnih limfnih čvorova te o stanju nadbubrežne žlijezde i jetre. CT angiografija korisna je u izabranim slučajevima kad su potrebne detaljne informacije o vaskularnoj opskrbi bubrega (npr. ako se planira parcijalna nefrektomija sa svrhom očuvanja bubrežne funkcije) (9). Od ostalih dijagnostičkih metoda treba spomenuti renalnu angiografiju, venakavografiju te scintigrafiju bubrega. *Positron-emission tomography* (PET) još nije standardna pretraga, njezino značenje u dijagnostici i praćenju bolesnika s tumorom bubrega tek treba odrediti (10). Perkutana biopsija tumora bubrega upotrebljava se za histološku dijagnozu radiološki neodređenih bubrežnih promjena, za diferencijaciju primarnih bubrežnih karcinoma od metastaza kod bolesnika u kojih je ranije utvrđen ekstrarenalni primarni karcinom, za evaluaciju bubrežnih promjena kod solitarnih bubrega, diferenciranje kroničnih apscesa od cističnih karcinoma, za histološku verifikaciju kod bolesnika koji su kandidati za nekirurški tretman te za utvrđivanje najpovoljnije ciljane farmakološke terapije metastatske bolesti (11, 12).

Histološka dijagnostika

Bubrežni tumori imaju širok spektar histopatoloških entiteta opisanih u Klasifikaciji WHO-a iz 2004. godine, modificiranoj prema *International Society for Urological Pathology* (ISUP), Vancouverskoj klasifikaciji (13). S kliničkoga gledišta važna su tri glavna tipa karcinoma bubrega: svjetlostanični (engl. *clear cell*), papilarni i kromofobni. Sarkomatoidne promjene mogu se naći u svim tipovima karcinoma i pokazatelj su visoke agresivnosti tumora. Svjetlostanični karcinomi imaju lošiju prognozu od papilarnih ili kromofobnih karcinoma (14).

Klasifikacija i prognostički faktori

TNM klasifikacija vrlo je važna u kliničkoj i znanstvenoj praksi, stalno se nadopunjava, a njezina prognostička važnost potvrđena je brojnim studijama. Faktori koji utječu na prognozu jesu anatomski (veličina tumora, smještaj, invazija u venu, kapsulu, nadbubrežne žlijezde, limfne čvorove i udaljene metastaze), histološki (Fuhrmanov gradus, suptipovi, sarkomatoidne promjene, mikrovaskularna invazija, nekroze, invazija sabirnog kanala), klinički (opće stanje, lokalni i paraneoplastički simptomi, laboratorijske promjene) i molekularni (ugljična anhidraza, vaskularni endotelni čimbenik rasta, p53, C-reaktivni protein (CRP), E-kadherin, osteopontin i dr. (14 – 16).

TNM klasifikacija 2009. i TNM dodatak 2012.:

T – Primarni tumor

TX primarni se tumor ne može procijeniti
T0 nema dokaza o postojanju primarnog tumora
T1 tumor do 7 cm veličine, ograničen na bubreg
T1a tumor do 4 cm veličine, ograničen na bubreg

T1b tumor veličine od 4 do 7 cm, ograničen na bubreg
T2 tumor veći od 7 cm, ograničen na bubreg
T2a tumor veličine 7 – 10 cm, ograničen na bubreg
T2b tumor veći od 10 cm, ograničen na bubreg
T3 tumor se širi u glavne vene ili perirenalno tkivo, ali ne na ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu i ne širi se izvan Gerotove ovojnice
T3a tumor zahvaća bubrežnu venu ili njezine segmentalne ogranke, i/ili zahvaća perirenalno tkivo i/ili mast bubrežnog sinusa, ali se ne širi izvan Gerotove ovojnice
T3b tumor zahvaća šuplju venu ispod ošita
T3c tumor zahvaća šuplju venu iznad ošita ili zahvaća njezinu stijenku
T4 tumor se širi izvan Gerotove ovojnice.

N – Regionalni limfni čvorovi

NX regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0 nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1 metastaze u regionalne limfne čvorove.

M – Udaljene metastaze

M0 nema udaljenih metastaza
M1 udaljene metastaze.

Drugi tumori bubrega

Vancouverska revizija histopatološke klasifikacije (ISUP) bubrežnih tumora učinjena je 2013. godine (17). Od svih bubrežnih malignoma 85–90% čine svjetlostanični, papilarni i kromofobni karcinomi bubrega, dok ostalih 10–15% čine rijetki, sporadični i familijarni karcinomi te grupa neklasificiranih karcinoma. Tu treba spomenuti karcinom Belinijevih sabirnih kanalića, medularni bubrežni karcinom, sarkomatoidni karcinom, multilokularni cistični karcinom, hibridni onkocitom – kromofobni karcinom, familijarni translokacijski karcinom (MiT), tubulocistični karcinom, onkocitom, hereditarne bubrežne tumore, mezenhimalne tumore, angiomiolipom i druge. Oko 15% tumora bubrega je benigno. Osim angiomiolipoma mnogi od navedenih tumora ne mogu se diferencirati radiološkim tehnikama i treba ih retirirati na isti način kao i karcinome bubrega.

Liječenje lokaliziranih karcinoma bubrega – T1-2NOMO

U ne tako davnoj povijesti jedina opcija liječenja karcinoma bila je otvorena radikalna nefrektomija. U novije vrijeme sve veću ulogu ima parcijalna nefrektomija (engl. *nephron-sparing surgery*). Obje metode mogu se raditi otvorenim načinom, laparoskopski ili upotrebom robota. Izbor načina ovisi o raspoloživoj tehnici te o iskustvu i spretnosti operatera. Laparoskopski pristup, kao metoda minimalno invazivne tehnike, ima nekoliko važnih prednosti pred otvorenim pristupom: bolesnik lakše podnese sam zahvat, manja je

nadoknada krvi, manja uporaba analgetika, kraći boravak u bolnici, manji broj ranih postoperativnih komplikacija, manji morbiditet, ali bez razlike u onkološkim rezultatima. Otvorena radikalna nefrektomija prema Robsonu iz 1963. godine obuhvaća *en bloc* odstranjivanje bubrega u masnoj kapsuli zajedno s nadbubrežnom žlijezdom, proksimalnom trećinom uretera i regionalnim limfnim čvorovima (18). Ni studije koje su uspoređivale onkološke rezultate otvorene i laparoskopske parcijalne nefrektomije nisu pokazale znatnije razlike u onkološkim rezultatima, petogodišnje je preživljenje kod obje metode 90–96% (19, 20). No parcijalna nefrektomija poštena je operacija koja je indicirana u bolesnika s unilateralnim tumorima veličine do 4 cm (elektivna indikacija), pa čak i kod tumora do 7 cm kad god je moguća, kod bilateralnih tumora i u bolesnika sa samo jednim bubregom (apsolutna indikacija) te u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (relativna indikacija). Najvažnija prednost parcijalne pred radikalnom nefrektomijom jest što je ukupna poslijeoperacijska bubrežna funkcija bolja. Usporedivi su bili i rezultati studija petogodišnjeg preživljenja kod solitarnih T1-2 NOMO tumora veličine od 4 do 7 cm s normalnom funkcijom drugog bubrega, a kod kojih je provedena otvorena parcijalna ili otvorena radikalna nefrektomija (21). Otvorena radikalna nefrektomija ima veći mortalitet, ali nema bitnijih razlika u danima ležanja, gubitku krvi ili drugim komplikacijama u usporedbi s parcijalnom nefrektomijom. Neke su studije pokazale da je bitno bolja kvaliteta života nakon parcijalne nefrektomije. Dosadašnji onkološki rezultati pokazali su da nema bitnije razlike između parcijalne i radikalne nefrektomije, bez obzira na kirurški pristup (22). Stoga je parcijalna nefrektomija preporučena opcija kad god je moguće. Kod nekih bolesnika ona ipak nije moguća zbog lokalno uznapredovalog tumora, nepovoljne lokalizacije tumora ili zbog općeg stanja bolesnika. Multivarijatne su analize pokazale da lokacija karcinoma na gornjem polu bubrega nije prediktivni čimbenik zahvaćenosti nadbubrežne žlijezde, za razliku od veličine karcinoma. Stoga se kriterij za adrenalektomiju bazira na radiološkim i intraoperativnim nalazima te se ipsilateralna adrenalektomija ne preporučuje ako nema kliničkog dokaza za invaziju u nju (23). Uloga limfadenektomije je kontroverzna. Nalaz povećanih čvorova na CT-u ili MR-u ili intraoperacijski nalaz nije prediktivni faktor. Retrospektivne su studije utvrdile da limfadenektomija može biti korisna samo kod karcinoma većih od 10 cm, stadija T3–T4, visokog Fuhrmanova gradusa ili kod sarkomatoidne komponente. Studija EORTC pokazala je da je limfadenektomija u većini slučajeva *overtreatment* (24). Embolizacija može biti korisna palijacija za smanjivanje boli ili makrohaturije kod neoperabilne bolesti ili kontraindikacija za kirurški zahvat (25). Tumorski tromb u donjoj šupljaj veni loš je prognostički faktor. Savjetuje se agresivni kirurški pristup (nefrektomija i odstranjenje trom-

ba) kod bolesnika koji nemaju metastatski karcinom bubrega (26).

Alternativni terapijski pristupi

Kao alternativa kirurškom zahvatu mogu se provesti krioblacija, radiofrekventna, mikrovalna i laserska ablacija perkutanom putem ili laparoskopijom. Ove su metode korisne kod starijih bolesnika (više od 75 godina) ili kod bolesnika s komorbiditetima ako imaju malene karcinome (do 4 cm) bubrega. Kod takvih bolesnika dolazi u obzir kao dodatna opcija i aktivno praćenje. Nema kvalitetnih studija o koristima ovih metoda koje bi potvrdile prednosti u odnosu prema morbiditetu, onkološkom praćenju preživljenja ili kvaliteti života.

Liječenje lokalno uznapredovalog karcinoma bubrega

U prisutnosti klinički pozitivnih limfnih čvorova limfadenektomija je uvijek opravdana. Njezina proširenost i opseg i dalje su nedefinirani (27).

U bolesnika s inoperabilnim tumorima embolizacija može kontrolirati simptome, uključujući hematuriju ili lumbalnu bol. Uporaba neoadjuvantne ciljane terapije radi smanjenja tumorske mase eksperimentalna je i ne može se preporučiti izvan kliničkih studija (28 – 30).

Svi bolesnici s nemetastatskom bolešću, prihvatljivim općim stanjem (ECOG 0-1) i venskim tumorskim trombom trebaju se podvrći nefrektomiji i odstranjenju tromba, bez obzira na lokalizaciju. Kirurška tehnika i pristup za svaki pojedini slučaj ovisi o smještaju i proširenosti venskog tromba (31). Tumorska embolizacija ili filter u donjoj šupljaj veni ne pružaju nikakvu korist.

Adjuvantna terapija

Za bolesnike podvrgnute nefrektomiji zbog T3 tumora u tijeku je nekoliko randomiziranih kontroliranih studija o primjeni adjuvantne ili pridružene terapije (sunitinibom, sorafenibom, pazopanibom, aksitinibom i everolimusom). U ovom trenutku ne postoji dokaz za uporabu inhibitora vaskularnog čimbenika rasta (VGFR) ili mTOR (engl. *mammalian target of rapamicin*) inhibitorima jer ne utječu na preživljenje nakon nefrektomije.

Lokalna terapija kod metastatske bolesti

Tumorska je nefrektomija kurativna jedino ako su svi tumorski depoziti odstranjeni. Za većinu bolesnika s metastatskom bolešću citoreduktivna nefrektomija (CN) palijativni je oblik liječenja i dodatno sistemsko liječenje je nužno. Ona podrazumijeva odstranjenje bubrega zahvaćenog tumorom unatoč postojanju udaljenih presadnica. Preporučuje se u bolesnika s velikim volumenom primarnog tumora, dobrog općeg stanja i oligometastatskom bolešću. U bolesnika lošeg općeg stanja, s malim primarnim tumorom, sarkomatoidnom komponentom i diseminiranom metastatskom bolešću CN se ne preporučuje (32).

TABLICA 1. Motzerovi kriteriji u procjeni rizičnih faktora za progresiju karcinoma bubrega

Rizični faktori	Referentna vrijednost
Opće stanje po Karnofskom	<80
Vrijeme od dijagnoze do liječenja	<12 mjeseci
Hemoglobin	ispod donje granice referentnog raspona za laboratorij
LDH	>1,5 puta od gornje granice referentnog raspona za laboratorij
Korigirani serumski kalcij	>2,4 mmol/L

Embolizacija primarnog tumora kod bolesnika nepodobnih za kirurški zahvat ili kod inoperabilne bolesti radi kontrole simptoma bolesti preporučena je kako je navedeno gore (vidi liječenje lokalno uznapredovalog tumora).

Lokalna terapija metastaza kod metastatskog tumora bubrega

Uključuje metastazektomije, različite modalitete radioterapije i embolizaciju. Na temelju dosadašnjeg istraživanja opće preporuke ne postoje. Odluka o metastazektomiji treba se donijeti za svako sjelo bolesti pojedinačno, kao i za svakoga pojedinačnog bolesnika. U individualnim slučajevima stereotaktička radioterapija za koštane metastaze i radioterapija metastaza u mozgu indicirane su za olakšanje simptoma bolesniku, kao i embolizacija koštanih ili paravertebralnih metastaza.

Sistemska terapija metastatskog karcinoma bubrega

U bolesnika sa svjetlostaničnim metastatskim karcinomom bubrega (cc-mRCC) kemoterapija se ne smatra učinkovitom (33).

Imunoterapija interferonom alfa (IFN- α) ili visokodoznim interleukinom 2 (IL-2) rutinski se ne preporučuje kao prva linija liječenja.

U određenoj subgroupi bolesnika s cc-mRCC, dobrim prognostičkim kriterijima i plućnim presadnicama IFN- α može biti učinkovit, iako su sve studije usporedbe IFN- α i kombinacije ciljane terapije (sunitinib, bevacizumab, temsirolimus) pokazale nadmoć kombinacije nad INF- α (34).

Od 1985. godine u uporabi je IL-2 u liječenju mRCC-a sa stopom odgovora od 7 do 27%. Potpuni odgovor postignut je visokodoznim bolusima IL-2, ali je toksičnost veća nego one s INF- α . Primjena cjepiva s tumorskim antigenima i prva linija terapije (sunitinib, IL-2, IFN- α) nije pokazala znatnije poboljšanje preživljenja u odnosu prema prvotinijskoj standardnoj terapiji. Terapija monoklonskim protutijelima još je u fazi istraživanja i ne postoje standardne preporuke za nju.

Ciljana terapija cc-mRCC

Novijim molekularnim istraživanjima razvijeni su agensi koji inhibiraju neoangiogenezu (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF, *platelet-derived growth factor* – PDGF

TABLICA 2. Preporuke Europskog urološkog društva temeljene na dokazima za sistemska terapija bolesnika s mRCC* 2015.

Tip RCC	MSKCC rizična skupina	Prva linija liječenja	Druga linija liječenja	Treća linija liječenja	Kasnije terapije
Svjetlostanični RCC	Niski i srednji rizik	sunitinib pazopanib bevacizumab +IFN	Nakon VEGFR: aksitinib, sorafenib, everolimus Nakon citokina: sorafenib, aksitinib, pazopanib	Nakon VEGFR: everolimus Nakon mTOR: sorafenib	Bilo koja ciljana terapija
Svjetlostanični RCC	Visoki rizik	temsirolimus	Bilo koja ciljana terapija		
Nesvjetlostanični RCC	Bilo koja rizična skupina	sunitinib everolimus temsirolimus	Bilo koja ciljana terapija		

* mRCC - metastatski karcinom bubrega

inhibitori) (35). Dijelimo ih na inhibitore tirozin kinaze – TKI (sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib), monoklonska protutijela na cirkulirajući VEGF (bevacizumab) i mTOR inhibitore (temsirolimus, everolimus).

Da bi se odabrao odgovarajući lijek, bolesnici se dijele s obzirom na rizične faktore za progresiju bolesti na bolesnike s niskim, srednjim i visokim rizikom od progresije bolesti. Postoji nekoliko modela koji se rabe u definiranju rizičnih skupina, a najpoznatiji su Motzerovi kriteriji ili kriteriji Memorial Sloan-Kettering Cancer Centera (MSKCC) (tablica 1).

Niski rizični faktor – ako ne postoje rizični faktori prema Motzeru

Srednji rizični faktor – ako postoji jedan ili dva rizična faktora

Visoki rizični faktor – tri ili više rizičnih faktora

Postoji i IMDC (*International Metastatic Renal Cancer Database Consortium*) model koji u obzir uzima sve kriterije, kao i Motzerov model osim LDH, uz neutrofiliju i trombocitozu. Preporuke za liječenje metastatskog karcinoma bubrega

Europskog urološkog društva iz 2015. godine prikazane su u tablici 2.

Sekvencioniranjem terapije za bolesnike s mRCC-om postignut je velik napredak u medijanu preživljenja s 26 mjeseci na više od 32 mjeseca te se takav način liječenja preporučuje (36).

ZAKLJUČAK

Zahvaljujući radiološkim tehnikama koje su svakim danom sve bolje i dostupnije populaciji, tumori bubrega dijagnostičiraju se sve ranije i u ranijim stadijima. Danas se rjeđe viđaju bolesnici s uznapredovalim neoperabilnim karcinomima. Najučinkovitija terapija karcinoma jest kirurška terapija. Na osnovi današnjih saznanja treba što više primjenjivati parcijalnu nefrektomiju. Zahvaljujući napretku onkologije i molekularne biologije, bolesnici s metastatskom bolešću imaju dulje preživljenje i bolju kvalitetu života.

LITERATURA

- Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93:88–96.
- Levi F, Ferlay J, Galeone C i sur. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;101:949–58. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07451.x.
- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ i sur. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol* 1997;183:131–3.
- Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(6Pt1):2353–8.
- Weikert S, Boeing H, Pischon T 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.
- Pattard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumors. *BJU Int* 2002;90:358–63.
- Pattard JJ, Leray E, Rodriguez A i sur. Correlation between symptoms graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44:226–32.
- Kim HL, Belidegrun AS, Freitas DG i sur. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170:1742–6.
- Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol* 2007;62:295–301.
- Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;103:615–9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08150.x.
- Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM i sur. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:563–70.
- Veltri A, Garetto I, Tosetti I i sur. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol* 2011;21:393–401. doi: 10.1007/s00330-010-1938-9.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn AI. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. World Health Organisation Classification of Tumors. Lyon, IARC Press, 2004. Dostupno na: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>. Datum pristupa: 13. 7. 2015.
- Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL i sur. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183:1309–15. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.035.

15. Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG i sur. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170:1742–6.
16. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K i sur. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006;3:e13.
17. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN i sur. ISUP Renal Tumor Panel. The international Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469–89. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.
18. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963;89:37–42.
19. Hemal AK, Kumar A, Kumar R i sur. Laparoscopic vs. open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007;177:862–6.
20. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR i sur. Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomy for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41–6.
21. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W i sur. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543–52. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
22. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Moeckel M, Becht E. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 2003;62:814–20.
23. Lane BR, Tjong HY, Campbell SC i sur. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181:2430–6. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.027.
24. Bloom JH, Poppel H, Maréchal JM 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. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.052.
25. Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, Esper P, Redman B. Selective palliative transcatheter embolisation of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46:1012–18.
26. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP i sur. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1592–600.
27. Capitanio U, Becker F, Blute ML i sur. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:1212–20. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.003.
28. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E i sur. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007;80:96–102.
29. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G i sur. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo* 2006;178:391–9.
30. Lamb GW, Bronwicz EJ, Vasey P i sur. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy—natural history, complications and outcome. *Urology* 2004;64:909–13.
31. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004;171(2Pt1):598–601.
32. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R i sur. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6.
33. Gore ME, Griffin CL, Hancock B i sur. Interferon alfa-2a vs combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;375:641–8.
34. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P i sur. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
35. Yang JC, Haworth L, Sherry RM i sur. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–34.
36. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J i sur. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014;32(8):752–9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.5305.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Mr. sc. Kazimir Milostić, dr. med.
Zavod za urologiju KBC-a Split
21000 Split, Šoltanska 1
e-mail: kmilost@kbsplit.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

20. 1. 2015 / January 20, 2015

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. 7. 2015. / July 11, 2015

