

Usporedba kliničkih značajki bolesnika s karcinomom bubrega tijekom 20 godina

Matulić, Ante

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:199664>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ante Matulić

USPOREDBA KLINIČKIH ZNAČAJKI BOLESNIKA S

KARCINOMOM BUBREGA TIJEKOM 20 GODINA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ante Matulić

USPOREDBA KLINIČKIH ZNAČAJKI BOLESNIKA S

KARCINOMOM BUBREGA TIJEKOM 20 GODINA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Dean Markić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 19. lipnja 2021. godine na Katedri za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.
2. izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr,med.
3. izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži 37 stranica, 11 slika, 4 tablice, 39 literaturna navoda.

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Deanu Markiću, dr. med na velikoj pomoći, pristupačnosti, strpljenju i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima, braći i sestrama na bezuvjetnoj podršci prilikom studiranja, i svim prijateljima sa fakulteta i izvan njega, koji su napravili ovo razdoblje studiranja nezaboravnim.

SADRŽAJ RADA

1. UVOD	1
1.1 Klinička slika	3
1.2 Dijagnostika	4
1.3 Liječenje	5
1.4 Klasifikacija i prognoza karcinoma bubrega	6
2. SVRHA RADA	8
3. ISPITANICI I POSTUPCI	10
4. REZULTATI	12
5. RASPRAVA	24
7. ZAKLJUČAK	27
8. SAŽETAK	28
9. SUMMARY	30
10. LITERATURA	32
11. Životopis	37

Popis skraćenica i akronima:

RCC - eng. *Renal cell carcinoma*, karcinom bubrega

WHO - eng. *World Health Organization*, Svjetska Zdravstvena Organizacija

ISUP - eng. *International Society of Urological Pathology*, Međunarodno društvo urološke patologije

JRC - eng. *Joint Research Centre*, Zajednički istraživački centar

BMI - eng. *Body Mass Index*, Indeks tjelesna mase

TNM - eng. *Tumor Node Metastasis*, Tumor, Limfni čvorovi, Metastaze

AJCC - eng. *The American Joint Committee on Cancer*, Američko društvo za rak

CT - eng. *Computed Tomography*, kompjuterizirana tomografija

UZV - eng. *Ultrasound*, ultrazvuk

MR - eng. *Magnetic resonance*, magnetna rezonancija

PET CT - eng. *Positron emission tomography-computed tomography*, Pozitronska emisijska tomografija - kompjuterizirana tomografija

VHL - eng. *Von Hippel-Lindau*, Von Hippel-Lindau

1. Uvod

Karcinom bubrega (kratica RCC od engl. Renal cell carcinoma) je maligna novotvorina podrijetla epitelnih stanica kanalića bubrega koji predstavlja 85% svih zloćudnih novotvorina bubrega. Karcinom bubrega podrijetlom iz uroepitela obuhvaća 12%, dok 3% karcinoma ulazi u skupinu rijetkih uzroka karcinoma bubrega (1). Tumori bubrega podijeljeni su histološki prema službenoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (kratica WHO od engl. World Health Organization) iz 2004. godine u 11 subtipova: svjetlostanični, kromofobni, papilarni, karcinom sabirnih tubula (Bellini), medularni karcinom, karcinom s Xp11 translokacijom, karcinom udružen s neuroblastomom, mucinozno-tubularni karcinom, karcinom vretenastih stanica i neklasificirani karcinom (2).

Kombinacijom različitih morfoloških, imunohistokemijskih i citogenetskih karakteristika dodatno je revidirana klasifikacija tumora bubrega od strane Međunarodnog društva za urološku patologiju (ISUP od eng. The International Society of Urological Pathology) 2013. godine. Dogovornom Vancouverskom klasifikacijom tumora bubrega predlaže se izmjena na novu podjelu bubrežnih neoplazmi predstavljenu u 4. izdanju klasifikacije tumora mokraćnog sustava i muških spolnih organa WHO-a iz 2016. godine (3). Karcinomi bubrega imaju sve veću učestalost i uzrok su visokog mortaliteta među tumorima urogenitalnog sustava. Karcinom bubrega se u muškaraca pojavljuje 1,5 puta češće nego kod žena. Najčešće se dijagnosticira u bolesnika nakon šezdesete godine života (4). Karcinomi bubrega predstavljaju 3% od ukupnog broja malignih bolesti u odrasloj populaciji. U muškaraca predstavljaju 9. najučestaliji karcinom, dok u žena 14. najučestaliji karcinom u svijetu (5). Prema zadnjim procjenama iz 2018. godine, u svijetu je od karcinoma bubrega oboljelo više od 400 000 ljudi. Incidencija je viša u razvijenim zemljama, poput Sjeverne Amerike, Australije i Europe te osobito u zemljama Istočne i Sjeverne Europe. Niže stope incidencije se javljaju u Africi i Aziji. U Hrvatskoj broj novooboljelih od tumora bubrega u 2018. godini kod muškaraca

iznosio 586, odnosno 5% ukupnog broja svih novooboljelih od tumora, a u žena 3% ukupnog broja, odnosno 287 novooboljelih (6). Zajednički istraživački centar (kratica JRC od eng. Joint Research Centre) Europske komisije objavio je procjene o opterećenju rakom u EU-27 (kojoj pripada i Hrvatska) za 2020. godinu. Podaci su prikupljeni iz Europske mreže registra za rak te iz baze podataka o umrlim osobama Svjetske zdravstvene organizacije. Na temelju prikupljenih podataka, u Hrvatskoj je 2020. godine karcinom bubrega trebao biti novootkriven kod 572 muškarca i 319 žena. Ukupna stopa incidencije raka bubrega u Hrvatskoj iznosi 20,1, dok stopa mortaliteta iznosi 9,3, što predstavlja relativni prosjek Europe čija ukupna incidencija iznosi 18,4, odnosno stopa mortaliteta 7,2. Na samom vrhu po incidenciji prednjače zemlje Srednje Europe, gdje je na samom vrhu Češka sa najvišom stopom incidencije, zatim Bjelorusija, Estonija, Litva i Latvija. Prema statističkim podacima Hrvatska je po incidenciji svrstana na 14. mjesto, dok je po mortalitetu na 6. mjestu u Europi (7). Ukupna godišnja incidencija karcinoma bubrega u svijetu je u porastu. Točnije, u zadnjih 20 godina porasla je 2,4% (8). Stalni porast incidencije, osobito u razvijenim zemljama može se objasniti boljim socioekonomskim statusom, produljenjem očekivanog trajanja života i učestalijom primjenom dijagnostičkih metoda. Stopa mortaliteta u mnogim zemljama je u padu, osobito u razvijenim zemljama, dok je mortalitet još uvijek visok u zemljama niskog, odnosno srednjeg socioekonomskog statusa, što se povezuje sa pristupačnošću dijagnostičkim postupcima i terapijskim mogućnostima (9,10).

Etiologija je još uvijek nepoznata, međutim poznati su rizični faktori koji doprinose razvoju karcinoma bubrega. U najvažnije faktore rizika kod bolesnika spadaju pušenje, arterijska hipertenzija i pretilost. Pušači imaju 1,36, a bivši pušači 1,16 puta veći rizik razvoja karcinoma bubrega u odnosu na nepušače (11). Pretilost se definira kao indeks tjelesne mase iznad (kratica BMI od eng. Body Mass Index) $> 29,99 \text{ kg/m}^2$. Pretilo osobe imaju povećan rizik, kod muškaraca taj je rizik veći 1,57, odnosno 1,72 puta kod žena (12). Ljudi s povišenim

arterijskim tlakom koji je često udružen s pretilošću, imaju relativni rizik od skoro 2 puta za razvoj karcinoma bubrega u odnosu na zdravu populaciju (3). Među ostale čimbenika rizika ubrajaju se: dugotrajna dijaliza, terapija antihipertenzivnim lijekovima, estrogenska terapija, terapija analgeticima, izloženost azbestu, produktima petroleja i teškim metalima (4,13). Karcinomi bubrega mogu se pojavljivati u sklopu nasljednih sindroma ili kao povremeni uzroci. U 2 do 3 % bolesnika rak bubrega javlja se u sklopu nekoliko nasljednih sindroma gdje je poznata mutacija supresor gena ili onkogeno koja je dovela do razvoja tumora. U sklopu nasljednih sindroma najčešće se karcinom bubrega javlja u sklopu von Hippel–Lindauove bolesti uslijed mutacije VHL-gena. VHL gen je tumor supresorski gen koji se nalazi na kromosomu 3p25. Mutacijom tog gena kod bolesnika se razvije rak bubrežnih stanica, obično uz bilateralne tumore i to svijetlostaničnog tipa (14). Od značajnijih nasljednih čimbenika koji uzrokuju karcinom bubrega tu je tuberozna skleroza (4,13).

1.1 Klinička slika

Simptomi koji su dugo vremena predstavljali klasični trijas za karcinom bubrega, bol u lumbalnoj regiji, makrohematurija, i palpabilna masa u abdomenu, danas se izuzetno rijetko javljaju i to u svega 5% bolesnika. Pojava ovih simptoma znak je uznapredovale bolesti. Zbog široke upotrebe dijagnostičkih metoda, karcinomi bubrega se otkrivaju u asimptomatskoj fazi u preko 60% bolesnika (15). Razlozi dolaska bolesnika su često nespecifični sistemski simptomi kao što su: gubitak tjelesne težine, anoreksija, bol u abdomenu i vrućica. U gotovo 40% bolesnika prva manifestacija karcinoma bubrega javlja se u sklopu paraneoplastičnog sindroma. Pojam paraneoplastični sindrom odnosi se na stvaranje bioloških aktivnih tvari iz tumora ili na modulaciju imunološkog sustava. Znakovi i simptomi su sekundarni u odnosu na prisutnost maligne bolesti. Najčešće endokrine manifestacije paraneoplastičnog sindroma su hiperkalcijemija, vrućica nepoznata uzroka, hipertenzija, eritrocitoza i hipoglikemija. Od neendokrinih manifestacija posljedično nalazimo neuromiopatiju, koagulopatiju, amiloidozu i

anemiju (16). U trenutku postavljanja dijagnoze oko 25 % bolesnika ima diseminiranu bolest. Karcinom se lokalno širi u nadbubrežnu žlijezdu i u donju šuplju venu, a najčešće mjesto sijela metastaza su pluća, limfni čvorovi, jetra, kosti i mozak (17).

1.2 Dijagnostika

Prvi pristup svakom bolesniku je dobro uzeta anamneza i napravljen odgovarajući fizikalni pregled. Fizikalni pregled je ograničen, izuzev u uznapredovaloj bolesti koja se manifestira opipljivom trbušnom masom, cervikalnom limfadenopatijom, nesmanjujućom varikokelom ili obostranim edemima donjih ekstremiteta.

Laboratorijskim pretragama krvi i analizom urina dopunjujemo obradu bolesnika. Ti postupci nam mogu ukazati na poremećaje serumskog kreatinina, C-reaktivnog proteina, hemoglobina, broja leukocita i trombocita, omjera limfocita i neutrofila, laktat dehidrogenaze, što može ići u prilog promjena na bubregu. (18,19).

Razvoj slikovnih metoda doveo je do povećanja broja novootkrivenih karcinoma bubrega. Među prvim metodama korištena je intravenska urografija koja je kasnije zamijenjena sofisticiranim slikovnim metodama kao što su ultrazvuk i kompjuterizirana tomografija (CT). Ultrazvučna metoda je prvi izbor u dijagnozi zbog svoje široke dostupnosti i neštetnosti. Ograničavajući čimbenik kod ove metode je to što kod tumora veličine do 3 cm u promjeru ima smanjenu osjetljivost ispod 80%, čiji se postotak povisuje ako je tumor većeg promjera od 3 cm (20). Metoda izbora za potvrdu dijagnoze karcinoma bubrega je CT. Točno se može utvrditi veličina i lokalizacija lezije, kao i njeno moguće širenje u okolne strukture. Magnetna rezonanca (MR) je posebno korisna metoda u detekciji manjih lezija, u bolesnika alergičnih na kontrast, u trudnica i djece kod kojih nije poželjno izlaganje radijaciji. Pretrage koje se dodatno koriste za potvrdu i određivanje proširenosti bolesti su rentgenski pregled pluća, scintigrafija kostiju i PET-CT (4,18).

1.3 Liječenje

Karcinomi bubrega se liječe kiruškim putem, medikamentozno i zračenjem. Kiruško liječenje predstavlja još uvijek jedini način potpunog izliječenja. Kiruški pristup, radikalna ili parcijalna nefrektomija su standardi u terapiji karcinoma bubrega.

Radikalna nefrektomija podrazumijeva uklanjanje bubrega s karcinomom, Gerotovom fascijom, regionalnim limfnim čvorovima i ipsilateralnom nadbubrežnom žlijezdom. Operaciju je moguće izvesti otvorenim pristupom (lumbotomijom ili transabdominalno) ili laparoskopski. Uklanjanje nadbubrežne žlijezde više nije indicirano, osim ako se radi o tumoru u gornjem polu bubrega ili tumora većeg od 7 centimetara. Danas se sve više izvode laparoskopske operacije koje su poštjednije za bolesnika i doprinose bržem oporavku. Parcijalna nefrektomija („nephron sparing surgery“) je kiruška metoda odabira kod bolesnika sa karcinomom bubrega do 4 cm veličine. Treba se provoditi i u odabrane skupine bolesnika, kao što su bilateralni tumori, bolesnika s jednim bubregom, kod neadekvatne funkcije drugog bubrega i bolesnika s malim unilateralnim tumorima. Ovaj tip operacije se također može izvesti otvorenim ili laparoskopskim putem. Kemoterapija i zračenje se danas ne koriste kao adjuvantna terapija u liječenju karcinoma bubrega jer nema dokaza da djeluju dugoročno na izliječenje. Radioterapija se preporuča u palijativne svrhe, kod metastatskih koštanih i moždanih promjena. U otprilike 30% bolesnika s lokaliziranim tumorom nakon kirurške terapije dolazi do povratka bolesti u prosjeku godinu i pol nakon radikalne nefrektomije (4,18).

Metastatski rak bubrega rezistentan je na kemoterapiju i hormonsku terapiju. Značajan napredak postignut je uvođenjem ciljane terapije koja blokira točno određenu molekulu koja ima ulogu u tumorigenezi: sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, kombinacija bevacizumaba i interferona (21).

1.4 Klasifikacija karcinoma bubrega

Određivanje histološkog gradusa jedan je od prognostičkih čimbenika kod karcinoma bubrega. Za stupnjevanje nuklearnog gradusa koristi se Fuhrmanova podjela. Temelji se na veličini jezgre, iregularnosti jezgre, nukleolarnoj prominenciji ili prisustvu neobičnih multilobularnih jezgara i grubo grudastog kromatina. Podijeljena je u 4 stupnja (22).

Sustav stupnjevanja nuklearnog gradusa prema Fuhrmanu mijenja se prema novoj ISUP/WHO-ovoj Vancouverskoj klasifikaciji s uvrštenjem novo prepoznatih tumorskih entiteta, zbog dostupnosti molekularnih i imunohistokemijskih metoda (Tablica 1) (23).

Tablica 1. ISUP sustav stupnjevanja nuklearnog gradusa kod karcinoma bubrega

Stupanj 1	Jezgrice su u tumorskim stanicama nevidljive ili male bazofilne na povećanju x400
Stupanj 2	Jezgrice su dobro vidljive na povećanju x400, ali neprimjetne na povećanju od x100
Stupanj 3	Jezgrice su vidljive na povećanju x100
Stupanj 4	Tumorske stanice pokazuju ekstremni stanični pleomorfizam i/ili se nalazi bilo koji postotak sarkomatoidne i/ili rabdoidne dediferencijacije

Stadij tumora određujemo TNM klasifikacijom koja prikazuje veličinu tumora i njegovu lokalnu proširenost (oznaka T), zatim zahvaćenost limfnih čvorova (oznaka N) te postojanje udaljenih metastaza (oznaka M). Ona omogućava kliničarima planiranje liječenja, procjenu rezultata liječenja i prognozu bolesti. Određuje se na temelju kliničkog pregleda, dijagnostičkih pretraga, međutim definitivno postavljanje je na temelju patohistološkog nalaza. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) postavilo je TNM klasifikaciju kao univerzalno prihvaćen sustav određivanja stadija tumora. Od svog prvog objavljivanja 1977. prošao je kroz 8 revizija. Od 2018. godine na snazi je 8. izdanje klasifikacije (Tablica 2) (24-26).

Tablica 2. TNM – klasifikacija raka bubrega

Primarni tumor (T)	
T0	Nema dokaza primarnog tumora
T1	Tumor do 7 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
T1a	Tumor do 4 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
T1b	Tumor veći od 4 cm, a manji od 7 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
T2	Tumor veći od 7 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
T2a	Tumor veći od 7 cm, manji od 10 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg
T2b	Tumor je veći od 10 cm u promjeru
T3	Tumor invadira donju šuplju venu ili perirenalno tkivo, ali bez zahvaćenosti ipsilateralne nadbubrežne žlijezde ili proboja Gerotove fascije
T3a	Tumor invadira bubrežnu venu ili perirenalno tkivo
T3b	Tumor se širi u donju šuplju venu ispod ošita
T3c	Tumor se širi u donju šuplju venu iznad ošita ili zahvaća vensku stijenku
T4	Tumor se širi izvan Gerotove fascije ili invadira ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu
Limfni čvorovi (N)	
N0	Bez metastaza u regionalne limfne čvorove
N1	Metastaze u 1 ili više limfnih čvorova
Udaljene presadnice (M)	
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze

Određivanje stadija karcinoma bubrega je postupak procjene veličine primarnog tumora i opsega njegovog širenja. Predstavlja jedan od glavnih prognostičkih čimbenika, gdje se iz TNM-klasifikacije razlikuje 4 klinička stadija. Na temelju stadija karcinoma bubrega donose se odluke o liječenju bolesnika (27) (Tablica 3).

Tablica 3. Klinički stadiji karcinoma bubrega prema TNM-klasifikaciji

Klinički stadij			
STADIJ I	T1	N0	M0
STADIJ II	T2	N0	M0
STADIJ III	T3	N0	M0
STADIJ IV	T4	N0 ili N1	M0
	Bilo koji T	N0 ili N1	M1

2. Svrha rada

Svrha ovog rada je prikazati kliničke značajke karcinoma bubrega i usporediti ih u vremenskom razdoblju od 20 godina kod bolesnika koji su operirani na Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Dobiveni rezultati će se usporediti u kontekstu vremena u kojem su dijagnosticirani. Rezultati će biti uspoređeni sa relevantnim podacima iz literature.

3. Ispitanici i postupci

U istraživanju je korištena arhivska medicinska dokumentacija pacijenata koji su liječeni od karcinoma bubrega na Klinici za urologiju u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. U ispitivanju su pacijenti podijeljeni u dvije skupine (dva vremenska razdoblja): prva skupina je operirana od 01. 01. 1995. do 31.12.2000. godine te druga skupina od 01.01.2015. do 31.12.2020. godine. U prvoj skupini u razdoblju od 01.01.1995. do 31.12.2000. godine kod bolesnika nije određivan histološki podtip tumora. Zbog nedostatka arhivske dokumentacije kod bolesnika u tom razdoblju je otežano određivanje stupnja diferencijacije tumorskih stanica po Fuhrmanu. U drugoj skupini u analizi su uvršteni samo bolesnici kod kojih je dijagnosticirana bubrežna neoplazma na temelju WHO klasifikacija iz 2004. godine, odnosno na temelju posljednje izmjene, 4. izdanja WHO-ove klasifikacije tumora mokraćnog sustava i muških spolnih organa iz 2016. godine. Dobročudni tumori bubrega kao i tumori prijelaznog epitela i zloćudne novotvorevine koji potječu iz mezenhima ili njegovih derivata su isključeni iz analize. Iz ispitivanja su isključeni i bolesnici čiji podaci postoje u pisanom protokolu međutim bez potvrđene dijagnoze karcinoma bubrega.

Karcinomi bubrega su prilikom analize podijeljeni na dva osnovna podtipa na temelju histoloških karakteristika: svjetlostanični i nesvjetlostanični podtip.

Kod ispitanika u istraživanju su analizirani sljedeći parametri: histološki podtip karcinoma, dob bolesnika, spol bolesnika, promjer tumora, lateralizacija karcinoma, operacijska metoda, nuklearni gradus po WHO/ISUP, upotreba dijagnostičkih metoda, prisutnost simptoma prilikom postavljanja dijagnoze, postoperativne komplikacije te prisustvo metastaza.

Podaci prikupljeni u svrhu ove studije dobiveni su obradom podataka iz arhive, te pregledom nalaza iz informatičkog sustava IBIS na Klinici za urologiju pri KBC- u Rijeka. Prikupljeni

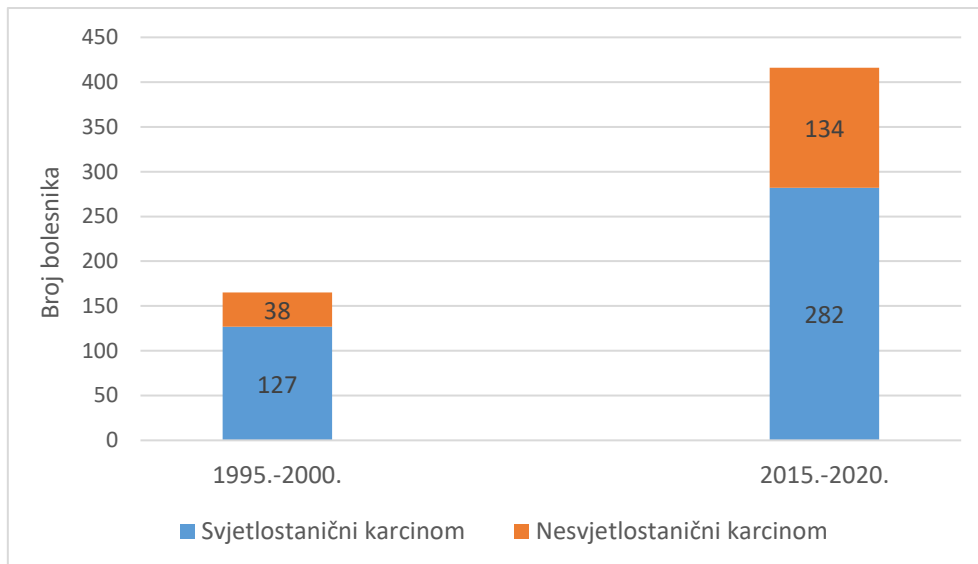
podaci uneseni su u računalne programe JASP u svrhu statističke analize, Microsoft Office Excel 2016. u svrhu tabličnog prikaza te Microsoft Office u svrhu obrade teksta.

4. Rezultati

U prvom promatranom periodu od pet godina, od 1.1.1995. do 31.12.2000. godine u istraživanje je uključeno 165 bolesnika kojima je potvrđena patohistološka dijagnoza karcinoma bubrega. Od ukupnog, 127 je bilo svjetlostaničnih (76,96 %) te 38 nesvjetlostaničnih karcinoma bubrega (23,04 %). U drugom promatranom razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2020. godine dijagnosticirano je ukupno 416 bolesnika s karcinomom bubrega. Raspodjela zastupljenosti svjetlostaničnog karcinoma u studiji je 282 (67,78 %), dok je udio nesvjetlostaničnih karcinoma 134 (32,21 %) (Slika 1.).

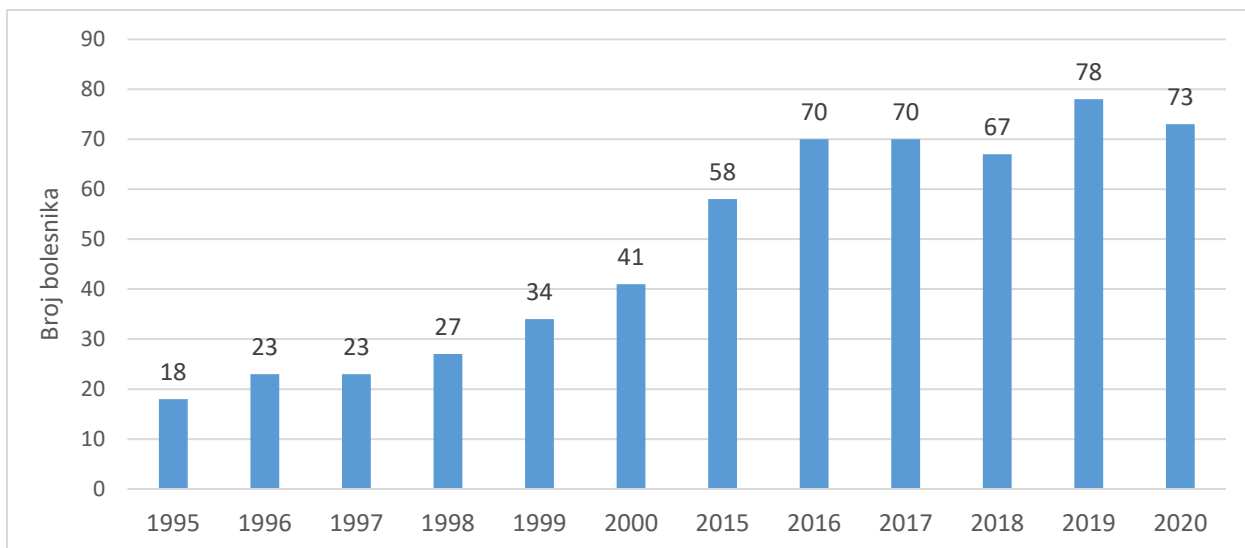
Od ukupnog broja nesvjetlostaničnih karcinoma u prvom razdoblju bilo je 24 papilarnih (63,15%), 5 kromofobnih (13,16%) te 9 ostalih karcinoma (23,69%). Podjela nesvjetlostaničnih karcinoma u drugom razdoblju pokazala je kako je bilo 76 papilarnih (57,14 %), 36 kromofobnih (27,06 %) i 24 ostalih karcinoma (18,04 %). U kategoriju ostalih karcinoma ulaze karcinom sabirnih kanalića (tzv. Bellinijev tumor bubrega) s 6 bolesnika (4,51 %), cistična multilokularna neoplazma niskog malignog potencijala s 4 bolesnika (4,51 %), mucinozno tubularni i vretenasti karcinom s 3 bolesnika (2,25 %), karcinom bubrežnih stanica s translokacijom gena MiT porodice s 1 bolesnikom (0,75 %), tubulocistični karcinom s 1 bolesnikom (0,75 %) i nespecifični (NOS) sa 7 bolesnika (1,86 %).

U analizu nije uključen 31 bolesnik s dobroćudnim tumorom bubrega koji se spominju u ovom radu. Ukupno je bilo 6 bolesnika u prvom razdoblju, od toga 2 angiomiolipoma, 1 cistični nefrom, 1 onkocitom, 1 metanefritički adenom i 1 benigni solitarni fibrozni tumor bubrega. Od 25 bolesnika u drugom razdoblju, onkocitom je zastupljen kod 12 bolesnika, u 6 bolesnika utvrđen je angiomiolipom, kod 2 cistični nefrom, zatim 2 papilarna adenoma, te 1 oksifilni adenom i 1 multilokularna cistična tvorba.

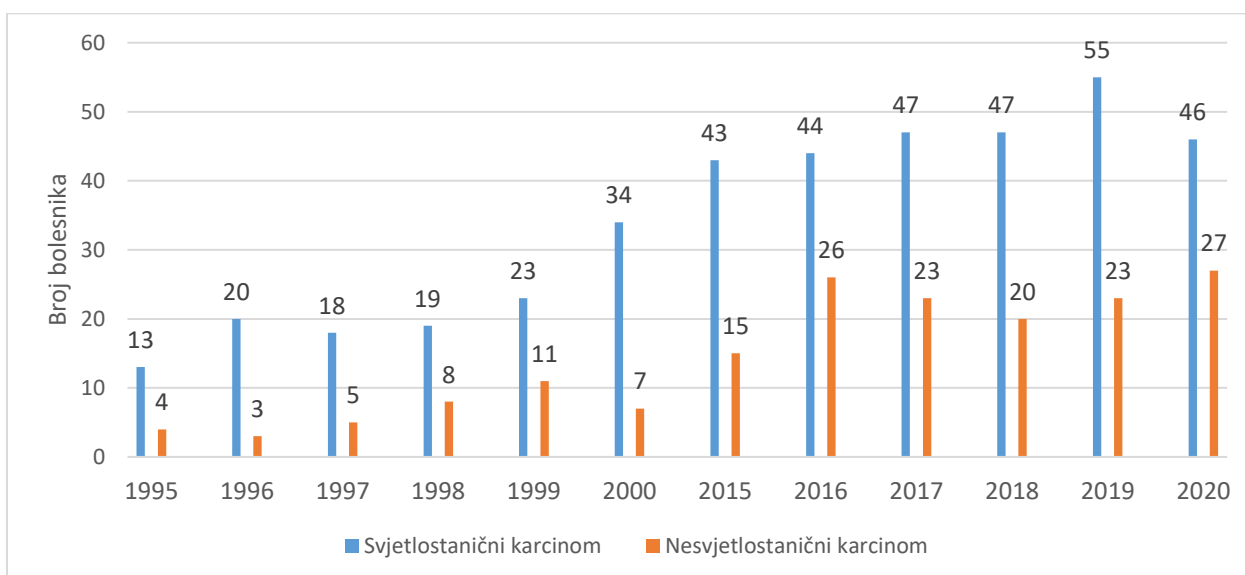


Slika 1. Raspodjela bolesnika prema histološkom tipu karcinoma bubrega, N=581

Raspodjela po godinama pokazala je kako je broj oboljelih od svjetlostaničnog karcinoma najveći bio 2019. (n=55), a najmanji 1995. godine (n=13). Najveći broj oboljelih od nesvjetlostaničnog karcinoma bubrega bio je 2020. godine (n=27), a najmanji 1996. godine (n=3). U promatranom periodu primjetno je značajan porast broja dijagnosticiranih bolesnika za oba histološka tipa karcinoma bubrega (Slika 2. i 3.).



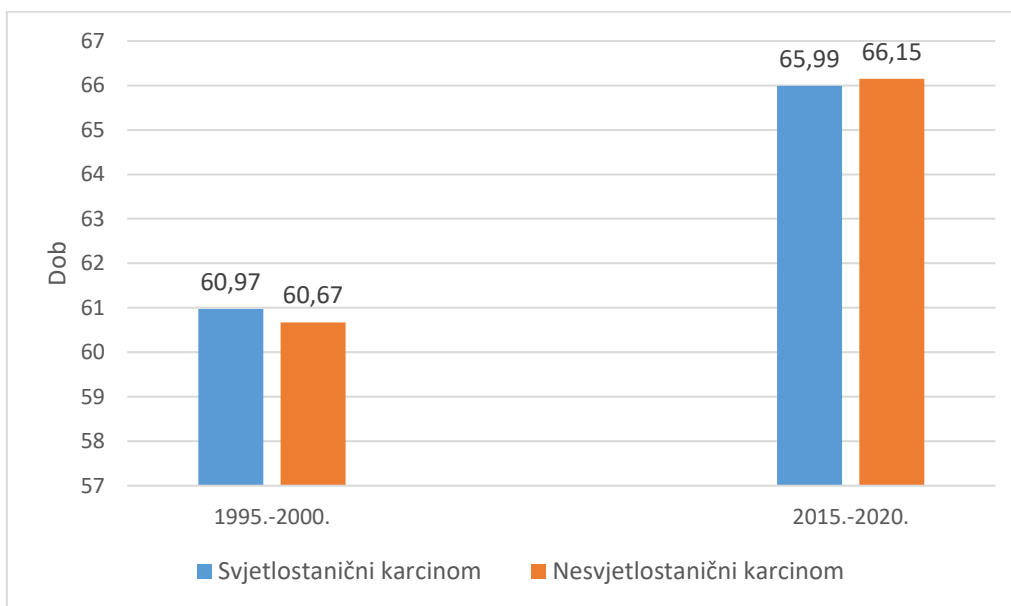
Slika 2. Godišnja raspodjela bolesnika oboljelih od karcinoma bubrega



Slika 3. Godišnja raspodjela bolesnika oboljelih od svjetlostaničnog i nesvjetlostaničnog karcinoma bubrega

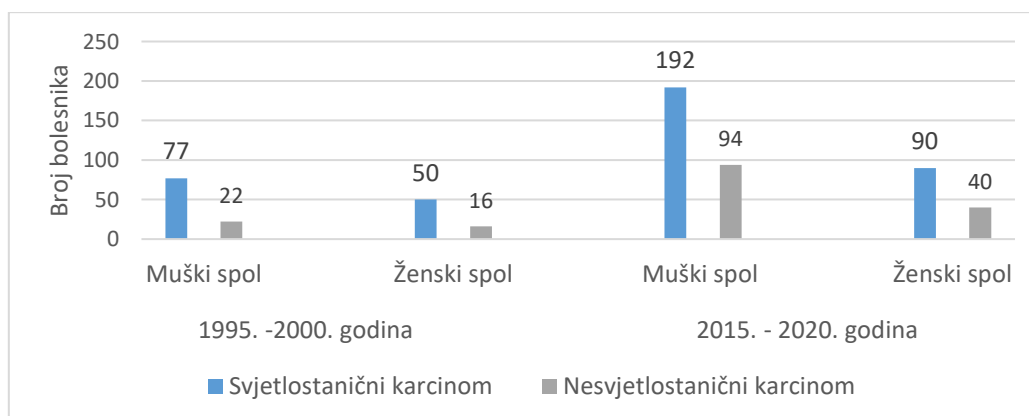
Bolesnici koji su operirani u prvom razdoblju od svjetlostaničnog karcinoma, u prosjeku su imali 60,97 godina (raspon 32-83 godine), dok prosjek godina bolesnika operiranih od nesvjetlostaničnog karcinoma je 60,67 godina (raspon 25-81 godina). Prosječna dob bolesnika sa svjetlostaničnim karcinomom u drugom razdoblju iznosi 65,69 (raspon 32-92 godine), dok

kod bolesnika s nesvjetlostaničnim karcinomom iznosi 66,15 godina (raspon 18-86 godina) (Slika 4.).



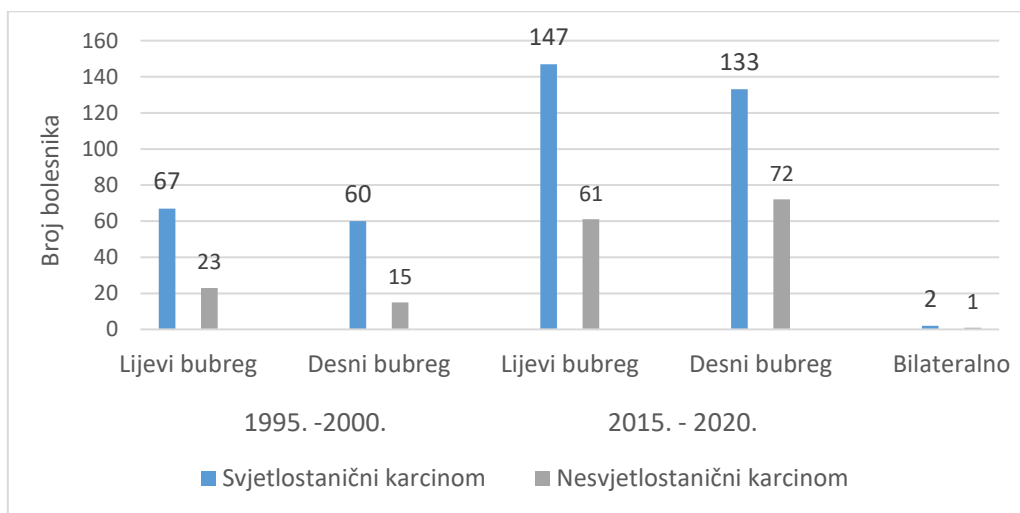
Slika 4. Prikaz prosječne dobi s obzirom na histološki tip karcinoma

Od ukupnog broja bolesnika sa svjetlostaničnim karcinomom (n=409) na muškarce otpada 269 (65,77%), a na žene 140 (34,22%). Od ukupnog broja bolesnika sa nesvjetlostaničnim karcinomom (n=172), 116 (67,44%) su bili muškarci, a 56 (32,55%) žene (Slika 5.).



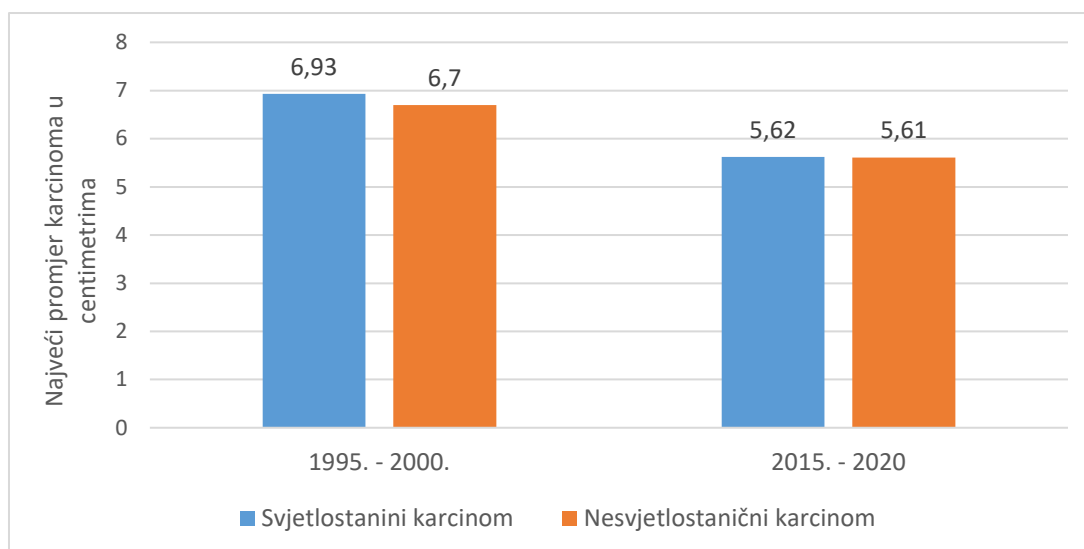
Slika 5. Raspodjela oboljelih od svjetlostaničnog i nesvjetlostaničnog karcinoma bubrega s obzirom na spol

U prvom razdoblju je svjetlostanični karcinom otkriven u lijevom bubregu u 67 (52,75%) bolesnika, dok je u desnom bubregu otkriven kod njih 60 (47,25%). Nesvjetlostanični karcinom se kod 23 bolesnika (60,52%) javljao u lijevom, a kod 15 bolesnika (39,48 %) u desnom bubregu. U drugom razdoblju svjetlostanični karcinom se u 147 bolesnika (52,12%) nalazio u lijevom, u 133 bolesnika (47,16%) u desnom bubregu. Kod 2 bolesnika (0,72%) nailazimo na slučaj bilateralnog karcinoma. U istom razdoblju kod 61 bolesnika (45,52%) se pojavljuje nesvjetlostanični karcinom desno, kod 72 bolesnika (53,73%) lijevo, a u 1 bolesnika (0,74%) bilateralno (Slika 6.).



Slika 6. Raspodjela bolesnika s obzirom na lateralizaciju karcinoma

Prosječna veličina svjetlostaničnog karcinoma bubrega analiziranog u razdoblju od 1.1.1995. do 31.12.2000. godine iznosila je 6,93 cm (raspon 2 – 14,5 cm), a nesvjetlostaničnog karcinoma 6,70 cm (raspon 2 – 16,5 cm). U razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2020. godine kod bolesnika sa svjetlostaničnim karcinomom bubrega prosječna veličina je iznosila 5,62 cm (raspon 0,9 – 15,5 cm), te u bolesnika s nesvjetlostaničnim karcinomom bubrega iznosila je 5,61 cm (raspon 1,2 – 14 cm) (Slika 7).



Slika 7. Prosječna veličina karcinoma bubrega izražena u centimetrima

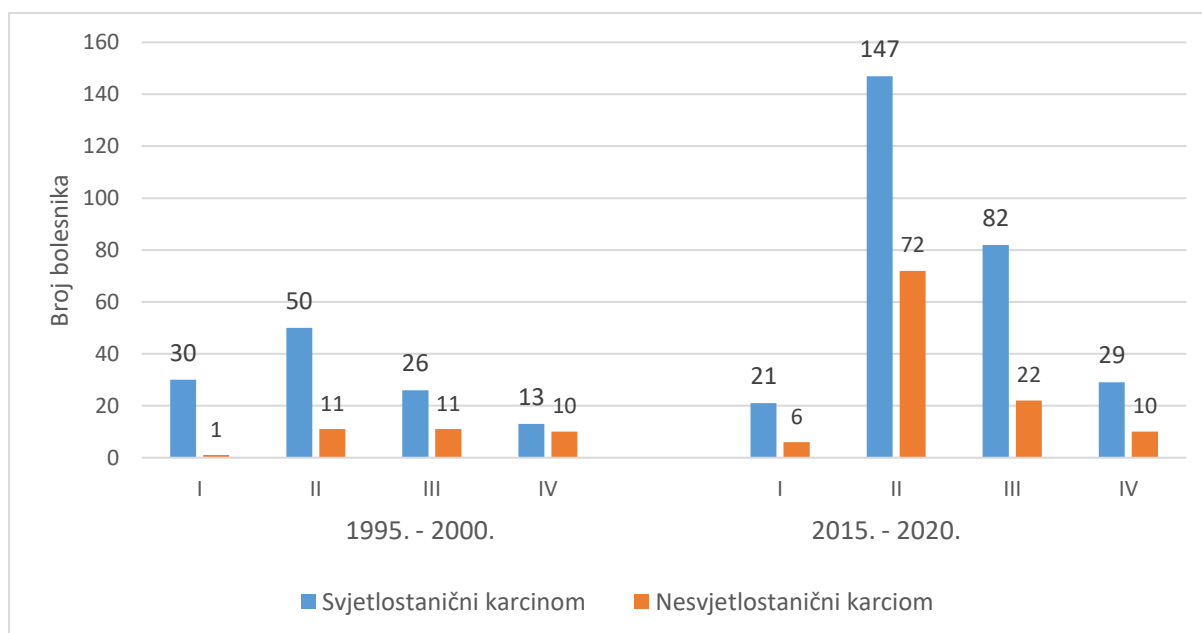
Razdoblje

1995. – 2000. godina

2015. – 2020. godina

Karakteristke bolesnika		Svjetlostanični karcinom bubrega (n=127)	Nesvjetlostanični karcinom bubrega (n=38)	Svjetlostanični karcinom bubrega (n=282)	Nesvjetlostanični karcinom bubrega (n=134)
Spol (N=581):	Žene, n (%)	50 (39,38%)	16 (42,10%)	90 (31,92%)	40 (29,85%)
	Muškarci, n (%)	77 (60,62%)	22 (57,90%)	192 (68,08%)	94 (70,15%)
Dob Medijan (raspon)		61 (32-83)	61 (25-81)	66 (32-89)	66 (18-85)
Strana (N=581):	Lijeva, n (%)	67 (52,75%)	23 (60,52%)	147 (52,12%)	72 (53,73%)
	Desna, n (%)	60 (47,25%)	15 (39,48%)	133 (47,16%)	61 (45,52%)
	Bilateralno, n (%)			2 (0,72%)	1 (0,74%)
Vrsta operacije (N=581):	Nefrektomija, n (%)	127 (100%)	38 (100%)	219 (77,67%)	89 (66,41%)
	Parcijalna nefrektomija, n (%)			61 (21,63%)	45 (33,9%)
	Eksplorativna lumbotomija, n (%)			1 (0,35%)	
	Biopsija, n(%)			1 (0,35%)	
		N=119	N=33	N=279	N=110
Fuhrman klasifikacija (N=541):	I, n (%)	30 (25,21%)	1 (3,04%)	21 (7,52%)	6 (5,45%)
	II, n (%)	50 (42,01%)	11 (33,33%)	147 (52,69%)	72 (65,45%)
	III, n (%)	26 (21,85%)	11 (33,33%)	82 (29,39%)	22 (20,00%)
	IV, n (%)	13 (10,93%)	10 (30,30%)	29 (10,40%)	10 (9,10%)
Prosječna veličina karcinoma (cm)		6,93	6,70	5,62	5,61
Dijagnostika (N=541)	UZV, n(%)	125 (98,42%)	36 (94,73%)	270 (95,74%)	130 (97,01%)
	IVU, n(%)	97 (76,37)	29 (76,31%)	0 (00,00%)	0 (00,00%)
	CT, n(%)	46 (36,22%)	18 (47,36%)	275 (97,51%)	130 (97,01%)
	MR, n(%)	0 (00,00%)	0 (00,00%)	9 (3,19%)	11 (8,20%)
Postoperativne komplikacije	n (%)	14 (11,00%)	4 (10,52%)	98 (34,75%)	46 (34,32%)

Tablica 4. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika s karcinomom bubrega



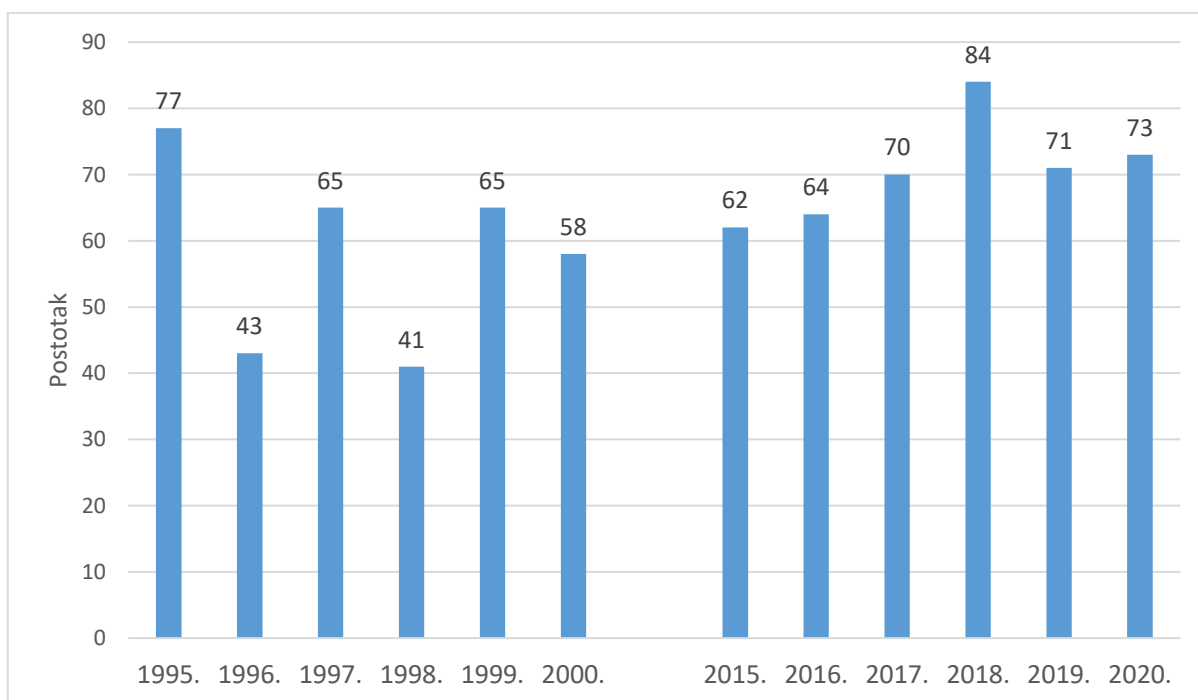
Slika 8. Raspodjela bolesnika s obzirom na Fuhrmaničin nuklearni gradus

Intravenska urografija i renalna angiografija bile su dvije temeljne metode dijagnostičke obrade pacijenata, gdje su zajedno sa pojavom ultrazvuka u širokoj primjeni tijekom 80-ih i 90-ih godina 20. stoljeća (tablica 4). Upotrebljavaju se kao komplementarne dijagnostičke metode za postavljanje dijagnoze karcinoma bubrega dok se renalna angiografija sve rjeđe koristi. Danas osnovne metode korištene u dijagnostici karcinoma bubrega su ultrazvučni pregled i kompjuterizirana tomografija, što je intravensku urografiju potpuno izbacilo iz upotrebe. Magnetna rezonanca (MR) se u zadnje vrijeme sve češće koristi kao dijagnostička metoda izbora.

Intravenska urografija u analiziranom razdoblju od 1.1.1995. do 31.12.2000. godine učinjena je u 126 bolesnika sa karcinomom bubrega, što je tada zajedno sa ultrazvučnom dijagnostikom predstavljalo temeljne metode izbora za potvrdu dijagnoze. U istom razdoblju renalna angiografija učinjena je kod 21 bolesnika, a embolizacija karcinoma bubrega kod njih 13. Trend upotrebe dijagnostički metoda u drugom analiziranom razdoblju od 1.1.2015. godine do

31.12.2020 godine se mijenja pri čemu su glavne metode izbora kod svih bolesnika ultrazvučna pretraga i kompjuterska tomografija. Intravenska urografija nije učinjena niti u jednog bolesnika (Tablica 1.)

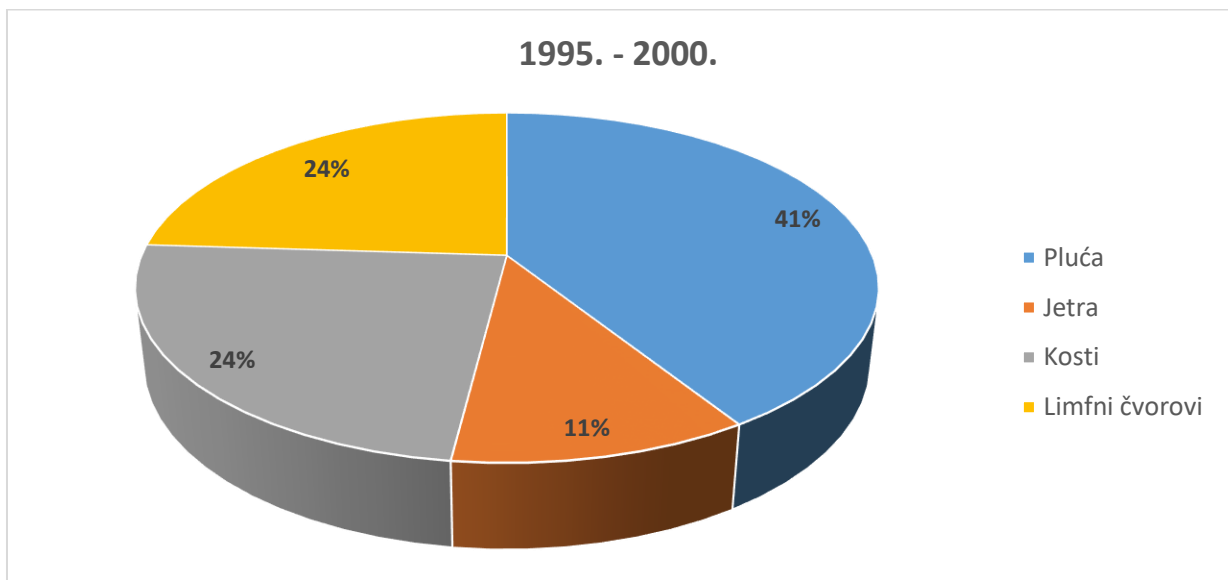
Prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma bubrega u prvom razdoblju 105 bolesnika (60 %) je bio asimptomatsko, dok njih 70 (40%) je imalo simptome i znakove vezane za karcinom bubrega. Hematurija je bila prisutna kod 24 (34,28%) bolesnika, a bolovi u donjem dijelu leđa kod 23 (32,85%) bolesnika i to su bili najčešći simptomi i znakovi koji su prevladavali prilikom postavljanja dijagnoze. U drugom periodu 296 (71,15%) bolesnika nije imalo simptoma, a 100 (24,03%) bolesnika imalo je simptome i znakove karcinoma bubrega, dok za 20 (4,80%) bolesnika nisu pronađeni podaci ili su obrađivani u drugim ustanovama. Od simptoma i znakova prilikom postavljanja dijagnoze kao i u prethodno analiziranom periodu, hematurija je bila prisutna kod 30 (30%) bolesnika, a bolovi u lumbalnom dijelu leđa kod 26 (26%) bolesnika (Slika 9.).



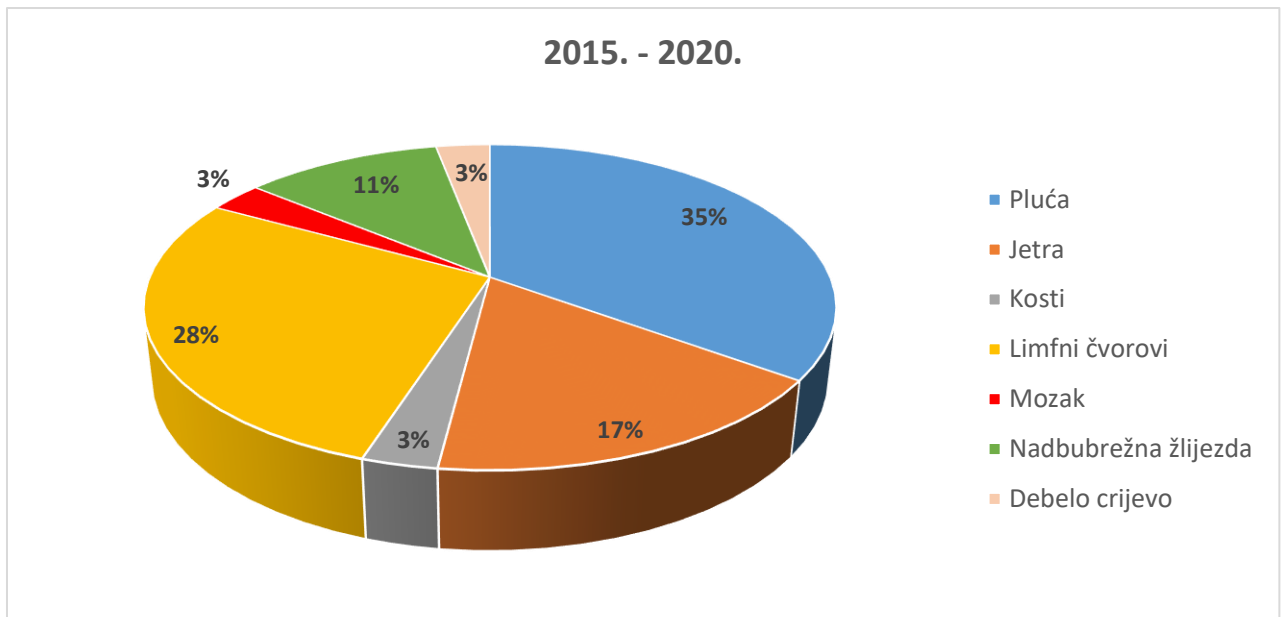
Slika 9. Udio asimptomatskih bolesnika u promatranom razdoblju u postocima

Poslijeoperacijske komplikacije su: febrilitet kod 78 bolesnika, 17 bolesnika primilo je transfuziju krvi, 8 bolesnika je imalo retroperitonealni hematoma, dok je kod 6 bolesnika učinjena splenektomija. Četvoro bolesnika je preminulo nakon operacije uslijed srčanog aresta ili urosepse.

Analiza proširenosti karcinoma pokazala je da kod 37 bolesnika postoje udaljene presadnice. U prvom razdoblju presadnice su potvrđene kod 15 bolesnika što predstavlja 9,09% od ukupnog broja oboljelih. Na svjetlostanične karcinome bubrega otpada njih 12 (9,44%), a na nesvjetlostanične karcinome 3 bolesnika (7,89%) s udaljenim metastazama. U drugom periodu otkriveno je 22 bolesnika s presaadnicama, što čini udio od 5,28%. Kod 18 bolesnika (6,38%) sa svjetlostaničnim karcinom bubrega te kod 4 bolesnika (2,98%) s nesvjetlostaničnim karcinomom bubrega pronađene su udaljene metastaze (Slika 10. i 11.).



Slika 10. Raspodjela bolesnika prema metastazama u prvom razdoblju



Slika 11. Raspodjela bolesnika prema metastazama u drugom razdoblju

5. Rasprava

Od ukupnog broja malignih bolesti u odrasloj populaciji, prosječno 3% otpada na karcinom bubrega. Etiologija karcinoma bubrega još uvijek nije potpuno poznata, međutim brojna istraživanja usmjerena su na otkrivanje interakcije između genske predispozicije i vanjskih čimbenika. Incidencija karcinoma bubrega zadnjih je godina u stalnom porastu u SAD-u i u Europi. U Hrvatskoj je u periodu 2003.-2007. godine dijagnosticirano 1865 tumora bubrega u muškaraca, tj. 3,3 % ukupnog broja tumora, a u žena 1142 tumora bubrega, odnosno 2,4 % od ukupnog broja svih oboljelih od različitih tumora prema spolu (28). Broj novooboljelih od tumora bubrega u 2018. godini kod muškaraca iznosio je 586, odnosno 5% ukupnog broja svih novooboljelih od tumora, a u žena 3% ukupnog broja, odnosno 287 novooboljelih (6). Iz analiziranih rezultata ovog rada uočava se stalan porast broja bolesnika s karcinomom bubrega i to oba histološka podtipa. Porast broja novodijagnosticiranih karcinoma bubrega u periodu 2015.-2020. je izravna posljedica sve veće primjene ultrazvučne dijagnostike kao i novih dijagnostičkih metoda poput kompjuterizirane tomografije i magnetske rezonancije. Raspodjela karcinoma prema histološkom podtipu pokazala je kako 75-80% karcinoma bubrega čini svjetlostanični karcinom bubrega, a 10-15% otpada na papilarni karcinom bubrega, 5% na kromofobni karcinom bubrega i manje od 1% spada na ostale tipove karcinoma bubrega (14,24). Rezultati ovog rada pokazuju za razdoblje 1995.-2000. godine jednaku raspodjelu prema histološkom podtipu u odnosu na navedene studije. S druge strane nešto je niži postotak učestalosti od 67,78 % svjetlostaničnih karcinoma bubrega u razdoblju 2015.–2020. u odnosu na povećan udio nesvjetlostaničnih karcinoma, osobito papilarnog (18,26%) i kromofobnog (8,65%) u odnosu na druge studije (29-31).

Woldrich i sur. su u svome istraživanju pokazali kako se karcinom bubrega češće javlja kod muškaraca nego kod žena i to u omjeru 1,65:1. U prvom analiziranom periodu od 1995.-2000.

godine podatci pokazuju 1,5:1 veću učestalosti kod žena, dok u drugom promatranom periodu od 2015.-2020. godine omjer se pomiče u korist muškaraca 2,2:1, što je povećana pojavnost karcinoma bubrega u muškaraca u odnosu na opisanu studiju (32). Pojavnost karcinoma bubrega kod bolesnika ovisna je o populaciji i o vremenskom razdoblju u kojem je tumor otkriven. Prema rezultatima ovog rada srednja dob bolesnika u razdoblju od 1995.-2000. iznosila je prosječno 61 godinu, dok u razdoblju od 2015.-2020., iznosi 66 godina. Rezultati su slični sa studijom rađenoj u Europi od Karakiewicza i suradnika, koja je uključivala 14 europskih centara u razdoblju od 1980.-2000., gdje je prosječna dob iznosila 67 godina. U azijskoj populaciji prosječna dob bolesnika niža je nego u europskoj. Studija provedena u Kini prikazuje prosječnu dob bolesnika od 52 godine u periodu od 1993.-2010. godine. Različita prosječna dob bolesnika u europskoj i azijskoj populaciji, kao i razlika između naša dva analizirana perioda povezana su sa većom dostupnošću dijagnostičkih metoda kao i dužim očekivanim trajanjem života (33,34).

Prognostički čimbenik važan za određivanje ishoda bolesti je i prosječna veličina karcinoma. Karcinom bubrega je bio prosječne veličine oko 7 cm u razdoblju od 1995.-2000., dok je prosječna veličina u razdoblju 2015.-2020., oko 5,6 cm što se poklapa sa rezultatima studije Thompson i sur. u čijoj je studiji prosječna veličina karcinoma bubrega iznosila 5,4 cm (35).

Porast broja bolesnika oboljelih od karcinoma bubrega se pripisuje razvoju dijagnostike i njezine češće upotrebe u svakodnevnoj praksi. Klasični trijas simptoma koji uključuje makrohematuriju, palpabilnu tvorbu u abdomenu i bolove u lumbalnoj regiji, sve se rjeđe nalazi u kliničkoj praksi (36). U danskoj studiji Rabjerga i sur. simptome karcinoma bubrega imalo je 44% bolesnika, što znači da je gotovo 55% bolesnika bilo bez simptoma. Trend porasta asimptomatskih bolesnika s karcinomom bubrega se potvrđuje i u ovom radu, gdje u razdoblju od 1995. do 2020. godina sa 60% asimptomatskih bolesnika dolazi do porast broja na 71,15% u drugom razdoblju (37).

Važan prognostički čimbenik kod bolesnika su i udaljene metastaze. Bolesnici prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma bubrega se u 30% bolesnika prezentiraju smetnjama zbog udaljenih metastaza (38). Analizom podataka u Kliničkom bolničkom centru Rijeka udaljene presadnice za oba promatrana razdoblja su ispod očekivanih rezultata drugih studija. Prema Bianchiju i suradnicima najčešća sijela metastaza su pluća 45,2%, kosti 29,5%, limfni čvorovi 21,8%, jetra 20,3%, nadbubrežna žlijezda 8,9% i mozak 8,1%. Podudarni su rezultati sa našim istraživanjem, gdje u periodu 2015.-2020. godine je nešto viši udio metastaza u limfnim čvorovima, a manje u plućima (39).

7. Zaključak

U oba promatrana razdoblja i za obje histološke skupine došlo je do značajnog porasta incidencije i to čak 150%. Značajan porast je posljedica razvoja i široke upotrebe slikovnih dijagnostičkih metoda. Udio bolesnika kod kojih je otkriven karcinom bubrega bez prisustva simptoma je sve veći, kao slučajni nalaz. Muškarci češće oboljevaju od žena u obje histološke skupine. Prosječna dob bolesnika u obje histološke skupine je narasla u drugom razdoblju za 5 godina, dok se prosječna veličina karcinoma bubrega smanjila u drugom promatranom periodu. Nefrektomija i dalje predstavlja zlatni standard liječenja bolesnika, međutim opcija poštedne kirurgije bubrega sve je češća opcija liječenja. Karcinom bubrega je agresivna ali izlječiva bolest koja nakon kirurškog liječenja iziskuje redovite kontrole u svrhu pravovremenog otkrivanja potencijalne progresije bolesti.

8. Sažetak

Uvod: Karcinom bubrega je zbog visoke učestalosti i mortaliteta jedan od najznačajnijih tumora urogenitalnog sustava.

Svrha rada: Svrha ovog rada je prikazati kliničke značajke karcinoma bubrega i usporediti ih u vremenskom razdoblju od 20 godina.

Ispitanici i metode: U ispitivanje su uvršteni bolesnici s karcinomom bubrega operirani na Klinici za urologiju, u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Raspoređeni su u dva vremenska razdoblja, prva skupina od 1.siječnja 1995. do 31.prosinca 2000. godine te druga skupina 1. siječnja 2015. do 31.prosinca 2020. godine. Ciljevi ove studije bili su retrospektivno analizirati broj oboljelih, godišnju raspodjelu oboljelih prema histološkom podtipu karcinoma bubrega te demografska i patohistološka obilježja.

Rezultati: Ukupno je operiran 581 bolesnik. U promatranom razdoblju od 20 godina prikazan je porast broja dijagnosticiranih za oba histološka tipa karcinoma, od 20 bolesnika godišnje krajem 90-tih godina na preko 70 posljednjih godina. Prosječna dob bolesnika porasla je sa 61 na 66 godina. Broj asimptomatskih bolesnika je u stalnom porastu. Muškarci su češće obolijevali od žena u oba histološka tipa karcinoma bubrega. Poštedna kirurgija bubrega ima sve veći značaj kod operacija karcinoma bubrega. Veličina karcinoma bubrega prilikom postavljanje dijagnoze u 2 desetljeća smanjila se sa 6,9 cm, na 5,62 cm.

Zaključak: Učestalost karcinoma bubrega se povećala tijekom posljednja 2 desetljeća. Novije dijagnostičke metode omogućuju redovite kontrole u svrhu otkrivanja tumora u što ranijem stadiju te samim time i poštednije kirurško liječenje i oporavak uz redovite praćenje.

Ključne riječi: Dijagnostičke metode – dijagnoza, Karcinom bubrega, nefrektomija, TNM
klasifikacija

9. Summary

Introduction: Kidney cancer is one of the most significant tumors of the urogenital system due to its high incidence and mortality.

Purpose: The purpose of this paper is to present the clinical features of renal cell carcinoma and compare them over a period of 20 years.

Subjects and methods: The study included patients who underwent surgery on at the Clinic of Urology, Clinical Hospital Center Rijeka. They were divided into two groups, the first group from 1st of January 1995 to 31st of December 2000, and the second group from 1st of January 2015 to 31st of December 2020. Aim of this study was to retrospectively analyze the number of patients, the annual distribution of patients according to the histological subtype of renal cell carcinoma, and demographic and pathohistological characteristics.

Results: A total of 581 patients underwent surgery. In the observed period of 20 years, the analysis of the annual distribution of patients shows an increase in the number diagnosed for both histological types of cancer, from 20 patients per year in the late 90s to over 70 in recent years. The average age of patients increased from 61 to 66 years. The number of asymptomatic patients is constantly increasing. Nephron sparing surgery tends to increase in kidney cancer surgery. The size of kidney cancer at the time of diagnosis 2 decades ago decreased from 6.9 cm to 5.62 cm.

Conclusion: The incidence of kidney cancer has increased over the last 2 decades. The use of newer diagnostic methods allowed detection of RCC at the earliest possible stage, thus more sparing surgical treatment and recovery with regular monitoring.

Key words: Diagnostic imaging – diagnosis, nephrectomy, Renal cell cancer, TNM classification,

10. Literatura

1. Bostwick D, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Mosby Elsevier, 2008.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press. 2004;12-44.
3. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D et al. ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013; 37(10): 1469-89.
4. Fučkar Ž, Španjol J. Urologija I i II, Medicinski fakultet u Rijeci, 2013.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M at al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019; 144(8): 1941-53.
6. Šekerija M. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018.godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak. Zagreb, 2020. Bilten br.43
7. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> (Pristupljeno: 02.06.2021.)
8. Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, Ruhban IA, Sonbol MB, Ho TH. Trends in Renal-Cell Carcinoma Incidence and Mortality in the United States in the Last 2 Decades: A SEER-Based Study. Clin Genitourin Cancer. 2019; 17(1): 46-57.
9. Wong MCS, Goggins WB, Yip BHK, Fung FDH, Leung C, Fang Y et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries. Sci Rep 7. 2017; 7(1): 15698.
10. Du Z, Chen W, Xia Q. et al. Trends and projections of kidney cancer incidence at the global and national levels, 1990–2030: a Bayesian age-period-cohort modeling study. Biomark Res. 2020;8(16).

11. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016; 70(3): 458-66.
12. Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev. Med.* 2013;2013:680536.
13. Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
14. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark.* 2010; 9(1-6): 461-73.
15. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002; 7(4): 135-40.
16. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2002; 4(4): 163-70.
17. Vrdoljak E, Krajina Z, Šamija M. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
18. Šitum M, Gotovac J. *Urologija*. 2.izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
19. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol.* 2007; 51(6): 1502-10.
20. Jiang J, Chen Y, Zhou Y, Zhang H. Clear cell renal cell carcinoma: contrast-enhanced ultrasound features relation to tumor size. *Eur J Radiol.* 2010; 73(1): 162-7.
21. Petković M, Vrdoljak E, Pavlović Ružić I, Belev B, Omrčen T, Ledina D et al. *Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka bubrega*. *Liječnički vjesnik.* 2012;1-2(134):5-8.
22. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6(7): 655-63.

23. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37(10): 1490-504.
24. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol.* 2018; 36(12): 1913-26.
25. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2): 93-99.
26. Swami U, Nussenzevig RH, Haaland B, Agarwal N. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med.* 2019 ;7(Suppl 1):S18.
27. Shao N, Wang HK, Zhu Y, Ye DW. Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma. *Cancer Med.* 2018;7(11):5431-38.
28. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164.* Lyon: International Agency for Research on Cancer. 658-60.
29. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2763-71.
30. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(6):621-35.

31. Pradhan D, Kakkar N, Bal A, Singh SK, Joshi K. Sub-typing of renal cell tumours; contribution of ancillary techniques. *Diagn Pathol* [Internet]. 28.6. 2009 [citirano 2.6.2021]; 2009;4(21). Dostupno na: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-4-21#citeas>
32. Woldrich JM, Mallin K, Ritchey J, Carroll PR, Kane CJ. Sex differences in renal cell cancer presentation and survival: an analysis of the National Cancer Database, 1993-2004. *J Urol*. 2008;179(5):1709-13.
33. Karakiewicz PI, Jeldres C, Suardi N, Hutterer GC, Perrotte P, Capitanio U et al. Age at diagnosis is a determinant factor of renal cell carcinoma-specific survival in patients treated with nephrectomy. *Can Urol Assoc J*. 2008;2(6):610-7.
34. Cai M, Wei J, Zhang Z, Zhao H, Qiu Y, Fang Y et al. Impact of age on the cancer-specific survival of patients with localized renal cell carcinoma: martingale residual and competing risks analysis. *PLoS One* [Internet]. 30.10.2012. [citirano 7.6.2021]; 2021;7(10): 48489. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0048489>
35. Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, et al. Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *J Urol*. 2009;181(5):2033-6.
36. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ Jr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology*. 1976;8(3):201-6.
37. Rabjerg M, Mikkelsen MN, Walter S, Marcussen N. Incidental renal neoplasms: is there a need for routine screening? A Danish single-center epidemiological study. *APMIS*. 2014;122(8):708-14.
38. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2005;23(3):202-12.

39. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(4):973-80.

11. Životopis

Ante Matulić rođen je 7. travnja 1996. godine u Splitu. Završio je osnovnu školu „Vladimir Nazor“, u Postirama na otoku Braču. Nakon toga, pohađa opći smjer gimnazije u Supetru do 2015. godine koju završava 2015. godine. Kroz osnovnu i srednju školu sudjeluje je u raznim školskim i županijskim natjecanjima iz geografije, povijesti i različitih sportova.

Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine upisuje 2015. godine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Tijekom studija član je fakultetskoga zbora “AXIS MedRi” te studentske udruge “FOSS MedRi”. Za vrijeme akademske godine 2019./20. i 2020./21. član je Studentskoga zbora Medicinskoga fakulteta u Rijeci i Fakultetskog vijeća.

Volontirao je u Respiracijskom centru za vrijeme pandemije COVID-19 i u sklopu Twinning međunarodne bilateralne razmjena studenata posjetio Moldaviju. Aktivno i pasivno sudjeluje na brojnim studentskim kongresima i radionicama.

Aktivno se služi engleskim, a pasivno talijanskim jezikom.