

Tumori bubrega

Sorić, Mladen

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:876222>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mladen Sorić

Tumori bubrega

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za urologiju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Borisa Ružića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS OZNAKA I KRATICA

AD – autosomno dominantno nasljeđivanje

ACTH – adrenokortikotropni hormon, *prema engl. adrenocorticotropic hormone*

BMI – indeks tjelesne težine, *prema engl. body mass index*

BWS – Beckwith – Wiedmanov sindrom

cMET gen – tirozin protein kinaza Met gen, *prema engl. tyrosine-protein kinase Met gene*

cm – centimetar

COG – međunarodna skupina istraživača iz područja dječje onkologije, *prema engl. Children's Oncology Group*

CT – kompjutorizirana tomografija

CTNNB1 gen – gen koji kodira protein β -katenin

DDS – Denys-Drash sindrom

g. – godina

HU – Hounsfieldove jedinice, *prema engl. Hounsfield unit*

IGF-2 – faktor rasta nalik na inzulin, *prema engl. insulin-like growth factor*

IL-2 – interleukin 2

ILNO – intralobarni nefrogeni ostaci

INF α – interferon alfa

kg/m² – kilogram po metru kvadratnom

mm – milimetar

MR – magnetska rezonancija

mTOR – meta djelovanja rapamicina, *prema engl. mechanistic target of rapamycin*

NO – nefrogeni ostaci

NWTS group – nacionalna grupa za proučavanje Wilmsovog tumora u SAD-u, *prema engl. National Wilms Tumor Study Group*

PDGF – trombocitni faktor rasta, *prema engl. Platelet-derived growth factor*

PET – pozitronska emisijska tomografija

PLNO – perilobarni nefrogeni ostaci

SIOP – međunarodno udruženje pedijatrijske onkologije, prema franc. Société internationale d'oncologie pédiatrique

sy. – sindrom

UZV – ultrazvuk

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta, *prema engl. vascular endothelial growth factor*

VHL gen - von Hippel-Lindau gen, prema engl. von Hippel-Lindau gene

WAGR – Wilmsov tumor-aniridija sindrom

WT1 gen – Wilmsov tumor protein 1 gen, *prema engl. Wilms tumor protein 1 gene*

WT2 gen – Wilmsov tumor protein 2 gen, *prema engl. Wilms tumor protein 2 gene*

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| SAŽETAK..... | V |
| SUMMARY | VI |
| 1. BENIGNI TUMORI BUBREGA..... | 1 |
| 1.1. ONKOCITOM..... | 1 |
| 1.2. ANGIOMIOLIPOM..... | 3 |
| 1.3. LEJOMIOM..... | 5 |
| 1.4. METANEFRITIČNI ADENOM | 6 |
| 1.5. PAPILARNI ADENOM | 8 |
| 1.6. CISTIČNI NEFROM | 9 |
| 1.7. RENINOM (TUMOR PORIJEKLOM IZ JUKSTAGLOMERULARNIH STANICA)..... | 10 |
| 2. MALIGNI TUMORI BUBREGA..... | 12 |
| 2.1. KARCINOMI BUBREGA | 12 |
| 2.2. NEFROBLASTOM (WILMSOV TUMOR) | 25 |
| 2.3. SEKUNDARNI TUMORI BUBREGA..... | 33 |
| ZAHVALA..... | 35 |
| LITERATURA | 36 |
| ŽIVOTOPIS..... | 45 |

SAŽETAK, Tumori bubrega, Mladen Sorić

Pod pojmom tumori bubrega spada širok raspon međusobno jako različitih tvorbi. Uobičajena je podjela na benigne i maligne. U benigne tumore bubrega spadaju: onkocitom, angiomiolipom, lejomiom, metanefritični adenom, papilarni adenom, cistični nefrom i reninom. Onkocitom je tumor epitelnog porijekla sastavljen od onkocita i najčešći je od benignih tumora bubrega. Angiomiolipom je tumor mezenhimalnog porijekla sastavljen od tri vrste tkiva, izaziva bubrežno krvarenje češće nego bilo koji tumor bubrega, a, također, njegov klasični tip je jedina vrsta benignog tumora bubrega koja se može pouzdano dijagnosticirati radiološki. Lejomiom je tumor porijeklom od glatkih mišićnih stanica. Metanefritični adenom je rijetki tumor epitelnog porijekla te češće uzrokuje policitemiju nego ostale vrste tumora bubrega. Papilarni adenom je epitelna lezija tubulopapilarne arhitekture. Cistični nefrom je rijetka cistična bubrežna lezija, spada u skupinu miješanih mezenhimalnih i epitelnih tumora. U maligne tumore bubrega spadaju: karcinomi bubrega, Wilmsov tumor i sekundarni tumori bubrega. Karcinomi bubrega su adenokarcinomi porijeklom od epitelnih stanica bubrežnog tubula, najsmrtonosniji su tumori urogenitalnog sustava. Wilmsov tumor je bubrežna neoplazma embrionalnog porijekla te je najučestaliji maligni tumor bubrega kod djece. Uz benigne i maligne tumore koji spadaju u primarne bubrežne tumore, sekundarni tumori bubrega čine najbrojnije maligne neoplazme ovog organa (četiri puta su češći od primarnih), a prvo mjesto po učestalosti zauzimaju metastaze karcinoma pluća, zatim dojke te gastrointestinalnog sustava.

Ključne riječi: tumori bubrega, benigni tumori bubrega, karcinomi bubrega

SUMMARY, Kidney tumors, Mladen Sorić

The term kidney tumors includes a wide range of mutually distinct entities. The common division is on benign and malignant tumors. Benign kidney tumors include oncocytoma, angiomyolipoma, leiomyoma, metanephritic adenoma, papillary adenoma, cystic nephroma and reninoma. Oncocytoma is a tumor of epithelial origin composed of oncocytes and is the most common of benign kidney tumors. Angiomyolipoma is a tumor of mesenchymal origin composed of three types of tissue, causing kidney bleeding more frequently than any other kidney tumor, and also its classical type is the only type of benign renal tumor that can be reliably diagnosed radiologically. Leiomyoma is a tumor originating from smooth muscle cells. Metanephritic adenoma is a rare tumor of epithelial origin and more often causes polycythemia than any other type of kidney tumors. Papillary adenoma is an epithelial lesion of tubulopapillary architecture. Cystic nephroma is a rare cystic kidney disease, belongs to a group of mixed mesenchymal and epithelial tumors. Malignant kidney tumors include: kidney carcinomas, Wilms tumor and secondary kidney tumors. Kidney carcinomas are adenocarcinoma derived from epithelial cells of the renal tubule and are the most deadly of all urogenital cancers. Wilms tumor is a renal neoplasm of embryonic origin and is the most common malignant kidney tumor in children. With the benign and malignant tumors that fall into primary renal tumors, secondary tumors are the most malignant neoplasms of this organ (four times more common than the primary ones), and at the first place is metastasis of lung cancer, then breast cancer and gastrointestinal tract carcinoma metastasis.

Key words: kidney tumors, benign kidney tumors, kidney carcinomas

1. BENIGNI TUMORI BUBREGA

U benigne tumore bubrega spada velik broj različitih vrsta tumora koji su, uz rijetke iznimke, bezopasni za pacijente, no njihovo poznavanje je bitno jer mogu nalikovati na maligne tumore bubrega zbog čega se moraju uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze bubrežnih lezija. U nastavku su opisani: onkocitom, angiomiolipom, leiomiom, metanefritični adenom, papilarni adenom, cistični nefrom i reninom.

1.1. ONKOCITOM

Onkocitom je dobroćudni epitelni tumor sastavljen od onkocita, velikih tumorskih stanica eozinofilne citoplazme. Može biti lokaliziran u više organa u tijelu, a neki od njih su: štitnjača, paratiroidne žlijezde, žlijezde slinovnice, nadbubrežna žlijezda i bubreg.¹ Prvi puta je onkocitom opisan 1932. godine (Jaffe) kao benigni tumor lokaliziran u parotidi.² Bubrežni onkocitom je prvi put opisan 1942. godine, a kao odvojeni entitet je prihvaćen 1976. kada su Klein i Valensi opisali 13 slučajeva.^{3, 4} Od svih tumora bubrega onkocitomi čine 3-5% - najčešći su benigni tumori bubrega.² ⁴ Potječu od stanica distalnog tubula. Pojava metastaza je iznimno rijetka, u literaturi je opisan samo jedan slučaj metastaze u jetru.⁵ Može izazvati simptome poput hematurije i boli u abdomenu, no prisutni su kod manje od 20% pacijenata zbog čega većina onkocitoma bude otkrivena slučajno pri radiološkoj obradi pacijenta zbog drugih indikacija.^{1, 6} Medijan veličine u trenutku otkrivanja je pet centimetara (cm).⁷ Najčešće se otkrije kod ljudi u 6. i 7. desetljeću života (medijan dobi u trenutku otkrivanja tumora je 63,5 godina), kod muškaraca ga nalazimo dva puta češće nego kod žena.^{4, 6} Makroskopski su onkocitomi svijetlo ili tamno smeđe boje, dobro ograničeni od okoline vezivnom kapsulom, na prerezu u većini slučajeva nalazimo zrakasti ožiljak, nekrozu unutar samog tumora u pravilu ne nalazimo. Histološki, ovi

tumori su dobro diferencirani, sastoje se od velikih, uniformnih stanica s jako eozinofilnom citoplazmom (eozinofilna boja dolazi od velikog broja mitohondrija u citoplazmi), mitotičke aktivnosti se ne nalazi, stanični pleomorfizam je neuobičajen. Do 20% slučajeva pokazuje infiltraciju perirenalne masti, 5% slučajeva pokazuje vaskularnu invaziju, no to nema utjecaja na benigni tijek bolesti. Genetske abnormalnosti koje nalazimo kod ovog tumora možemo podijeliti u tri grupe: u prvoj su gubitak kromosoma 1 ili Y u tumorskim stanicama, druga skupina pokazuje translokaciju 11q13 u genomu tumorskih stanica, a u treću skupinu spadaju sve ostale, rjeđe abnormalnosti.⁷ Genetske abnormalnosti koje nalazimo kod onkocitoma su drugačije od onih koje nalazimo kod bubrežnih karcinoma što je još jedan dokaz da se ipak radi o odvojenom entitetu.⁶ Do 5% pacijenata ima tumore bilateralno, većina tih slučajeva spada u neki od sindroma u sklopu kojih se onkocitom pojavljuje, najčešći među njima je sy. Brit-Hogg-Dube (BHD sy.) kojeg čine bubrežni onkocitomi, benigni tumori dlačnih folikula, polipi kolona, ciste u plućima koje izazivaju česte spontane pneumotorakse. BHD sy. se nasljeđuje autosomno dominantno (AD), zahvaća otprilike 5 ljudi na 1 000 000, a 30% oboljelih razvije tumor bubrega (medijan dobi pojave tumora je 50 godina). Ti tumori često imaju hibridni izgled te pokazuju svojstva onkocitoma te kromofobnog bubrežnog karcinoma.⁸ Ako se na bubregu nalazi više tumora, mora se uzeti u obzir mogućnost istovremenog postojanja onkocitoma i bubrežnog karcinoma. Najveći dijagnostički izazov je preoperativno razlikovanje između onkocitoma i kromofobnog karcinoma bubrega, a kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) nisu dovoljno specifični za njihovo razlikovanje.⁷ Karcinom bubrega češće uzrokuje simptome u odnosu na onkocitom, no s obzirom na to da se danas veliki postotak obje vrste tumora otkrije slučajno, i to prije faze u kojoj bi izazvali simptome, ne možemo to

koristiti u razlikovanju.⁹ Onkocitom na angiografiji pokazuje zrakasti raspored krvnih žila, no osjetljivost i specifičnost tog znaka nisu dovoljni da bismo to mogli koristiti kao definitivni dokaz za isključenje dijagnoze karcinoma.⁶ Trenutno dijagnozu u većini slučajeva postavi patolog postoperativno te 3-4% uzoraka dobivenih parcijalnom (PN) ili radikalnom nefrektomijom (RN) otpada na onkocitome.⁷ Najviše obećavaju nove tehnike bojenja preparata dobivenih biopsijom tumora za koje se smatra da bi mogle dovoljno specifično razlikovati benigne i maligne tumore bubrega.¹⁰ Terapijske opcije koje imamo na raspolaganju su: praćenje, termalna ablacija, laparoskopska ili otvorena parcijalna nefrektomija te radikalna nefrektomija. Ako se sumnja da se radi o onkocitomu i operacija je indicirana, preferira se parcijalna nefrektomija, u odnosu na radikalnu, zbog benigne prirode tumora i malog postotka recidiva. Termalna ablacija se ne koristi često kao terapijski pristup jer za sobom povlači dugoročni radiološki nadzor pacijenta zbog niske uspješnosti. Kod starijih pacijenata te onih koji boluju od mnogih komorbiditeta većinom se odlučujemo na praćenje, dok se kod mlađih te onih pacijenata koji su inače zdravi češće odlučujemo za operacijsko liječenje. Smrznuti uzorci uzeti tijekom operacije nisu dovoljno ni osjetljivi ni specifični da bismo ih mogli koristiti u planiranju daljnjeg tijeka operacije i liječenja te ih treba izbjegavati.^{6, 9}

1.2. ANGIOMIOLIPOM

Angiomiolipom je benigni tumor mezenhimalnog porijekla koji se sastoji od tri vrste tkiva: krvnih žila, glatkih mišićnih stanica i zrelog masnog tkiva. Obuhvaća 0,3-3% bubrežnih tumora. Prije je smatran hamartomom, danas se smatra da pripada skupini tumora porijeklom od perivaskularnih epiteloidnih stanica.^{11, 12} Prvi ga je opisao Grawitz 1900. godine.⁶ Na prerezu je žute do sive boje, nema kapsulu, svojim rastom postupno odiže bubrežnu kapsulu, može se širiti u perirenalno masno tkivo i zahvatiti

regionalne limfne čvorove.¹³ Četiri puta češće se javlja kod ženskih osoba.¹² Nalazimo ga u dvije različite populacije: kod pacijenata oboljelih od tuberozne skleroze (TSC), koji obuhvaćaju 20% oboljelih od angiomiolipoma, te u sporadičnih pacijenata (80%).¹¹ Tumori koje nalazimo kod ove dvije populacije se međusobno histološki ne razlikuju.¹ TSC je genetska bolest koja se nasljeđuje AD, zahvaća 1 na 10 000 osoba, nastaje zbog mutacija na 9q ili 16p kromosomu; pacijenti mogu razviti bubrežne ciste, bubrežni angiomiolipom, epilepsiju, mentalnu retardaciju ili angiofibrome po licu.⁸ Približno polovica pacijenata s TSC dobije angiomiolipom - tumor se u prosjeku javlja ranije u odnosu na sporadične pacijente (medijan 30 godina), manje je izražena zastupljenost ženskih osoba među pacijentima, tumori su u većini slučajeva višestruki, obostrani i češće su simptomatski u trenutku dijagnoze u odnosu na drugu skupinu, u prosjeku su veći i brže rastu, veća je šansa da će zahtijevati liječenje.^{11, 14, 15} Simptomi koji su povezani s ovim tumorom su: tupi bol, palpabilna masa te spontana ruptura koja izaziva krvarenje (među svim bubrežnim tumorima ovaj najčešće izaziva krvarenje, a trudnoća povećava rizik krvarenja). Kroz povijest su se angiomiolipomi u čak do dvije trećine slučajeva otkrivali nakon pojave simptoma, danas se, zbog sve učestalijeg korištenja dijagnostičkih pretraga, 90% slučajeva otkrije prije pojave simptoma.^{6, 12} Angiomiolipom je jedan od češćih uzroka sy. Wunderlich (masivno bubrežno krvarenje ograničeno na retroperitonealni prostor) koji se danas sve rjeđe viđa zbog ranijeg dijagnosticiranja tumora.¹⁶ Radiološki dijelimo angiomiolipom na klasični podtip i podtip s malim postotkom masnog tkiva. Klasični podtip je jedini među svim benignim tumorima bubrega kojeg pouzdano možemo dijagnosticirati radiološki CT-om.¹⁷ Ultrazvuk (UZV) nas može uputiti na dijagnozu, ali za samo postavljenje dijagnoze je potreban CT.¹¹ MR je koristan za razlikovanje podtipa siromašnog masnim tkivom od karcinoma bubrega.¹⁸ U literaturi

se kao orijentacijska vrijednost za izbor daljnjeg liječenja navodi veličina tumora od 4 cm - oni koji su manji od toga se smatraju niskorizičnima za krvarenje te se preporučuje radiološko praćenje jedanput godišnje (UZV ili CT). Kod većih tumora se savjetuje kirurško liječenje ili embolizacija, no svakog pacijenta se mora individualno procijeniti te, osim veličine samog tumora, uzeti u obzir i (ne)postojanje aneurizmatškog proširenja vaskularizacije tumora te dosadašnje simptome i stanje pacijenta.^{11, 14} Transarterijska embolizacija je terapija prve linije za aktivno krvarenje i simptomatske lezije. Može se raditi i termalna ablacija tumora. Kroz povijest su parcijalna, odnosno radikalna nefrektomija bile terapije izbora, no danas ih smatramo drugom linijom terapije koja se koristi nakon neuspjeha embolizacije ili ablacije te, u slučaju dijagnostičke nesigurnosti, parcijalnu nefrektomiju preferiramo ispred radikalne. Zadnjih godina mTOR inhibitori (sirolimus, everolimus) su postali terapija prvog izbora za pacijente s TSC-om oboljele od angiomiolipoma te su kod ovih pacijenata embolizacija i operativno liječenje rezervirane za akutno krvarenje ili neuspjeh liječenja lijekovima.^{6, 12}

1.3. LEJOMIOM

Benigni tumor porijeklom od glatkih mišićnih stanica se naziva lejomiom. Najčešća sjela su: uterus, GI trakt i koža, u bubregu se pojavljuje rjeđe.^{6, 19} Prva osoba koja je opisala lejomiom kao takav je Virchow, a to je napravio 1854. g.²⁰ Bubrežni lejomiom porijeklom od bubrežne kapsule je prvi opisao Fishbone 1969. g. U bubregu većinom nastaju u bubrežnoj kapsuli (90%), mogu nastati i u bubrežnoj nakapnici te stijenkama bubrežnih krvnih žila.^{21, 22, 23} U dvije trećine slučajeva pacijenti s lejomiomom su žene te je opažena veća učestalost kod pripadnika bijele rase.²⁰ Većinom se otkrije slučajno, klinička učestalost je niska, čini 1,5% od svih liječenih benignih tumora bubrega, a 0,29% od ukupno liječenih tumora bubrega. Na

obdukcijama se nalazi u 4,2-5,2% svih obduciranih što nam pokazuje da većina lejomiona ne bude otkrivena za života.^{20, 24, 25} Klinički lejomione dijelimo u dvije grupe: u brojniju skupinu spadaju kortikalni tumori koji su manji od dva centimetra i mogu biti multipli (ovi tumori se obično nalaze na obdukciji i nisu klinički značajni), u drugu grupu spadaju veći, većinom solitarni lejomioni koji mogu uzrokovati simptome i dijagnosticiraju se patološki nakon nefrektomije.¹ Histološki se vide ukriženi snopovi glatkih mišićnih stanica bez hipercelularnosti, pleomorfizama, mitotske aktivnosti ili nekroze.^{22, 25} Imunohistokemijski markeri dezmin i aktin se koriste za razlikovanje bubrežnog lejomiona od ostalih bubrežnih tumora mezenhimalnog porijekla drugih linija diferencijacije.²⁵ U nekim slučajevima može histološki biti teško razlikovati lejomion od lejomiosarkoma, no prisutnost stanične atipije, nuklearnih pleomorfizama, tumorske nekroze ili visokog mitotskog indeksa govori u prilog tome da se radi o lejomiosarkomu.^{19, 25} Makroskopski je lejomion solidna, oštro ograničena tvorba koja je fibroznom kapsulom odvojena od okolnog tkiva.^{22, 25} U većini slučajeva ne uzrokuje simptome, u ostalim slučajevima se može prezentirati kao: palpabilna masa, tupa bol ili hematurija.²⁵ Radiološki ga je teško razlikovati od ostalih tumora bubrega, no postavljanje sumnje može voditi parcijalnoj umjesto radikalnoj nefrektomiji. Većinom su na radiološkim slikama egzofitični, u kontaktu s vanjskom površinom kapsule bubrega, homogene strukture bez znakova nekroze ili krvarenja. Na nekontrastnim slikama lejomioni su hiperdenzni u odnosu na pripadajući bubreg.^{19, 23, 25} S obzirom na to da ga je teško razlikovati od ostalih tumora bubrega, potrebno je napraviti kiruršku eksploraciju.¹⁹

1.4. METANEFRITIČNI ADENOM

Metanefritični adenom (MA), u literaturi ponekad nazivan i bubrežni epitelni tumor, embrionalni adenom i nefrogeni adenom, je rijetki kortikalni tumor bubrega epitelnog

porijekla koji čini 0,2% od svih bubrežnih masa.^{23, 26} Može se pojaviti kod djece i odraslih, češće se pojavljuje kod žena s omjerom od otprilike 2:1.^{23, 26, 27} Najveća učestalost je kod ljudi u petom desetljeću života.^{28, 29} Jednaka je učestalost pojavljivanja na oba bubrega.²⁶ Kao što je to slučaj i kod ostalih benignih tumora bubrega, većinom se otkrije slučajno pri radiološkim pretragama (oko 50%).²⁷ Većina tumora je velika između 4,7 i 5,5 cm, no opisali su i slučajeve u kojima su narasli do 20 cm. Dobro su ograničeni od okolnog tkiva, boja na prerezu je žuta ili smeđa, obično nemaju kapsulu, male ciste nalazimo u 10% tumora.²⁸ MA se u većini slučajeva pojavljuje kao solitarna lezija.²³ Mikroskopski se vide okrugle ili ovalne epitelne stanice oskudne citoplazme, blijede do ružičaste boje. Stanice mogu biti poredane u tubularne, papilarne ili glomerularne strukture. Ne nalazi se znakova nekroze, mitoze ni stanične atipije.^{26, 27, 30} Histopatološki je MA najteže razlikovati od dobro diferenciranog Wilmsovog tumora, papilarnog bubrežnog karcinoma i bubrežnog adenoma.^{23, 26} Većinom se otkriju prije pojave simptoma, mogu ponekad izazvati abdominalnu bol, lumbalnu bol ili hematuriju. Policitemiju ima 12% bolesnika s MA - taj postotak je veći nego kod bilo kojeg drugog bubrežnog tumora.^{23, 26, 27} U do 20% slučajeva MA na radiološkim snimkama se vide kalcifikati, na UZV-u izgleda nespecifično, mogu biti hiper- i hipoehogeni.²³ U većini slučajeva dijagnoza MA se postavlja patološki nakon parcijalne ili radikalne nefrektomije jer je učestalost tumora niska te trenutno ne postoje klinički ni radiološki kriteriji kojima bi mogli postaviti dijagnozu prije operacije. Ako se na osnovi radioloških snimki posumnja na ovaj tumor, perkutana biopsija može pomoći u postavljanju dijagnoze i voditi promatranju ili poštudnoj operaciji, no većina pacijenata bude podvrgnuta kirurškom uklanjanju zbog straha od malignosti.^{6, 27} Iako se MA smatra benignim tumorom, u literaturi je

opisan jedan slučaj atipične histologije s metastazom u parijetalnu kost zbog čega neki istraživači pozivaju na povećan oprez.³¹

1.5. PAPILARNI ADENOM

Svjetska zdravstvena organizacija je definirala papilarni adenom (PA) kao epitelnu leziju tubulopapilarne arhitekture manju ili jednaku od pet milimetara (mm) i niskog nuklearnog gradusa. Po trenutnoj klasifikaciji jedina razlika između PA i papilarnog bubrežnog karcinoma je veličina.^{32, 33} Takav način definiranja tumora koji se temelji isključivo na veličini se još uvijek smatra kontroverznim jer usprkos tome što u literaturi nema opisanih slučajeva metastaziranja lezija manjih od 5 mm, to ne možemo u potpunosti isključiti, stoga je potrebno dodatno razmotriti taj kriterij, posebno kod bubrega koji se transplantiraju imunokompromitiranim primateljima.^{32, 34} Kroz povijest su se promjene u dijagnostičkim kriterijima za PA odnosile isključivo na veličinu tumora ispod koje se smatralo da se radi o benignoj leziji. Prvotno je ta veličina bila 3 cm, zatim je smanjena na 1 cm, da bi naposljetku granica bila postavljena na 5 mm.³³ PA nalazimo na 4-37% svih bubrega pregledanih na obdukcijama, no klinički se dijagnosticira znatno rjeđe.^{32, 34} Češće se nalazi na bubrezima koji su ožiljkasto promijenjeni bubrežnom vaskularnom bolešću, kod pušača, osoba muškog spola te pacijenata na dugotrajnoj dijalizi.^{34, 35, 36} Incidencija se povećava s dobi pacijenata, tako da se više od 40% PA nađenih na obdukcijama nalazi obduciranjem osoba starijih od 70 godina. Neki istraživači smatraju da je PA povezan s razvojem papilarnog karcinoma bubrega te da se zapravo radi o premalignom prekursoru karcinoma.⁶ Postoji nekoliko sličnosti između PA i papilarnog bubrežnog karcinoma: oba mogu proizvoditi mucin, kod obje vrste tumora nalaze se slične citogenetičke promjene u vidu povećanja broja baza na kromosomima 7 i 17 te gubitak Y kromosoma unutar tumorskih stanica (te promjene

ne nalazimo kod drugih vrsta bubrežnih tumora). Kod 25% pacijenata s papilarnim bubrežnim karcinomom nalazi se i PA, dok je taj udio kod ostalih vrsta bubrežnih karcinoma do 5%.^{33, 34, 37} No usprkos sličnostima između PA i papilarnog karcinoma bubrega, još uvijek ne postoje definitivni dokazi o tome da te dvije vrste tumora pripadaju istom biološkom kontinuumu.³³

1.6. CISTIČNI NEFROM

Cistični nefrom (CN) je benigna cistična bubrežna lezija, spada u skupinu miješanih mezenhimalnih i epitelnih tumora. Prvi ga je opisao Edmonds 1982. g., koristio je izraz cistični adenom bubrega. Do sada je u literaturi opisano oko 200 slučajeva, no taj podatak treba uzeti s rezervom jer se kroz povijest koristio cijeli niz različitih imena za CN, na primjer: cistični adenom bubrega, cistični bubrežni hamartom, policistični nefrom.^{38, 39} Postoje dva oblika CN-a: kongenitalni i adultni oblik. Kongenitalni se pojavljuje kod djece do 2 godine starosti, češće kod dječaka i većinom je jednostran. Adultni oblik se javlja u 4. i 5. desetljeću, devet puta češće kod žena.^{39, 40, 41} Etiologija CN-a je još uvijek predmet rasprave: neki istraživači smatraju da je CN razvojna anomalija, dok drugi misle da se radi o neoplastičnoj tvorbi.³⁸ Makroskopski je CN inkapsuliran s debelom vezivnom pseudokapsulom.⁶ Mikroskopski se sastoji od epitelne i stromalne komponente.³⁹ Joshi i Beckwith su 1989. g. donijeli nove histološke kriterije za postavljanje dijagnoze CN-a: 1. CN se u potpunosti sastoji od cisti i pregrada, 2. lezija čini diskretnu masu, 3. pregrade su jedina solidna komponenta tumora, 4. ciste su obložene zaravnjenim kuboidnim epitelom, 5. septe su građene od vezivnog tkiva s ili bez zrelih tubula. Ciste ne komuniciraju međusobno ni s bubrežnom nakapnicom, no mogu prolabirati u nakapnicu što uzrokuje opstrukciju prolaza mokraćne. Ciste su ispunjene prozirnou i bezbojnom tekućinom. Ako se unutar septe nalaze nediferencirane ili blastemske stanice, tada se

lezija ne klasificira kao CN, nego kao cistični djelomično diferencirani nefroblastom.³⁸

⁴⁰ Iako su histološka svojstva CN-a dobro poznata, patološka dijagnoza se trenutno u većini slučajeva postavlja imunohistokemijski.³⁹ Klinička slika je nekarakteristična, kao i kod ostalih tumora bubrega simptomi i znakovi mogu biti: bezbolna masa u abdomenu, bol u abdomenu, bol u slabinama. Hematurija i hipertenzija su rijetko prisutne.³⁸ Na radiološkim snimkama većina CN-a su solitarni i centralno locirani, veličina ovih tumora može znatno varirati (medijan veličine je 9 cm), u nekim slučajevima se mogu vidjeti kalcifikati i hernijacija u bubrežnu nakapnicu. Na CT snimkama je CN obično hipovaskulariziran. Pouzdano razlikovanje CN-a od cističnog karcinoma bubrega i cističnog oblika Wilmsovog tumora nije moguće.^{6, 39} Zbog sličnosti CN-a s cističnim Wilmsovim tumorom, većina djece bude podvrgnuta radikalnoj nefrektomiji, dok se kod odraslih preferira parcijalna nefrektomija ako ju je moguće izvesti.⁶

1.7. RENINOM (TUMOR PORIJEKLOM IZ JUKSTAGLOMERULARNIH STANICA)

Reninom potječe od pericita aferentnih arteriola iz jukstaglomerularnog aparata. Najčešće se javlja kod ljudi u 3. i 4. desetljeću, češće kod žena.^{42, 43} Ističe se među benignim tumorima bubrega po tome što uzrokuje tešku sekundarnu hipertenziju rezistentnu na liječenje, u većini slučajeva krvni tlak se normalizira nakon kirurškog uklanjanja tumora. U literaturi je opisano manje od 100 slučajeva ovog tumora.⁴⁴ Kliničkom slikom dominiraju simptomi koji su posljedica hipersekrecije renina: hipertenzija, hipokalemija, polidipsija, poliurija, mialgija i glavobolja.^{42, 43} Laboratorijski testovi u većini slučajeva pokazuju povišenu razinu renina u plazmi, sekundarni hiperaldosteronizam i hipokalemiju.⁴³ Histološki se reninom sastoji od poligonalnih ili vretenastih stanica s obilnom eozinofilnom citoplazmom i minimalnom prisutnošću

mitoze. Tumorske stanice sadržavaju granule koje luče renin.^{42, 43} Makroskopski, reninomi su kortikalno smještene solidne tvorbe okružene kapsulom.⁴² Medijan veličine u trenutku postavljanja dijagnoze je 3 cm. CT i MR su visoko osjetljivi u otkrivanju reninoma.⁴³ Dijagnoza se postavlja uspoređivanjem razine renina u krvi iz obiju bubrežnih vena dobivenih kateterizacijom.⁴⁵ Reninom je u većini slučajeva smješten kortikalno i parcijalnom nefrektomijom ga je moguće ukloniti u potpunosti. Ako je tumor lociran duboko i centralno može biti potrebno učiniti radikalnu nefrektomiju. Kirurška ekscizija uzrokuje pad razine renina u krvi, normalizaciju krvnog tlaka i nestanak povezanih simptoma.⁴³ Iako se kod reninoma očekuje benigni klinički tijek, u literaturi je opisan jedan slučaj reninoma malignog ponašanja i jedna smrt kao posljedica teške hipertenzije.^{46, 47}

2. MALIGNI TUMORI BUBREGA

Maligni tumori bubrega su karcinomi bubrega, Wilmsov tumor te nekolicina ostalih vrlo rijetkih malignih tumora. Oni su ujedno i primarni bubrežni tumori. U sekundarne tumore bubrega spadaju metastaze. Važno je raščlaniti da je Wilmsov tumor prvenstveno dječji maligni tumor, međutim, iznimno rijetko se pojavljuje i kod odraslih. Liječenje ovih tumora je komplicirano i ovisi o kliničkom stadiju - zasniva se na kirurškim metodama u kombinaciji s ostalim oblicima onkoloških terapija kod tumora viših stadija.

2.1. KARCINOMI BUBREGA

Karcinomi bubrega (KB) su adenokarcinomi porijeklom od epitelnih stanica bubrežnog tubula.

Epidemiologija i etiologija: KB čine 2-3% među svim zloćudnim tumorima, obuhvaćaju 90% malignih bolesti bubrega kod odraslih, a kod djece su znatno rjeđi.⁴⁸ Na svjetskoj razini zauzimaju 13. mjesto po učestalosti među malignim bolestima, u Europi 10. mjesto, među urogenitalnim tumorima 3. mjesto poslije karcinoma prostate i mokraćnog mjehura.^{10, 48} Incidencija je viša u razvijenim zemljama, najčešće se javlja između 50. i 70. godine života.^{6, 10} Muškarci su pod većim rizikom za obolijevanje od žena, pretpostavlja se da je to zbog većeg broja pušača među muškarcima te zbog veće profesionalne izloženosti karcinogenim tvarima.⁴⁸ Rizični čimbenici za razvoj KB-a su: pušenje (relativni rizik 1,4-2,5), pretilost (posebno BMI \geq 30; rizik raste 20-35% kod povišenja BMI-a za svakih 5 kg/m²), stečena cistična bolest bubrega (3-9% oboljelih dobije KB) i hipertenzija.^{10, 14, 48} Najčešći tip KB-a je svjetlostanični (75%), papilarni i kromofobni čine 25%, ostalih 10% otpada na karcinome porijeklom iz bubrežne nakapnice i medularne karcinome.¹⁰

Svjetlostanični i papilarni KB se razvijaju iz proksimalnog zavijenog tubula, kromofobni KB se razvijaju iz distalnih dijelova nefrona.⁶ U 2-3% slučajeva KB se pojavljuju obiteljski. Obiteljsko pojavljivanje prati i veća sklonost pojavljivanju bolesti na oba bubrega te multifokalnosti.⁴⁸ Von Hippel Lindauova bolest je primjer obiteljskog pojavljivanja svjetlostaničnih KB-a. To je rijetki AD poremećaj (incidencija je 1 slučaj na 36 000 novorođenčadi), glavne manifestacije su: bilateralni svjetlostanični KB (javlja se kod 40-50% oboljelih od ovog poremećaja), feokromocitom, retinalni angiomi i hemangioblastomi moždanog debla, malog mozga ili kralježnične moždine. Uzrok ovog poremećaja je inaktivacija tumor supresorskog gena VHL na kromosomu 3p25-26. Pacijenti sa sindromom nasljednog papilarnog KB-a pokazuju povećanu sklonost razvoju obostranih papilarnih KB-a, poglavito tipa 1. Sindrom se nasljeđuje AD, nema povećane sklonosti za razvoj tumora izvan bubrega, nastaje zbog aktivacije protoonkogena c-MET koji se nalazi na kromosomu 7q31.^{8, 48, 49} Nasljedna lejomiomatoza i KB sindrom nasljeđuje se AD, pacijenti su skloni razvoju kožnih i uterinih lejomiona i tip 2 papilarnih KB-a (20% ljudi zahvaćenih ovim sindromom dobije KB), za razliku od ostalih formi obiteljskih KB-a, tumori unutar ovog sindroma većinom su solitarni i unilateralni te pokazuju agresivna svojstva.^{6, 48} Pacijenti s BHD sindromom imaju povećanu sklonost razvoju kromofobnih KB-a, dok pacijenti sa Cowdenovim sindromom imaju povećan rizik za razvoj svih vrsta KB-a (iako se najčešće nalaze karcinomi papilarnog podtipa kod ovih pacijenata).⁸

Patologija: Većina KB-a su okruglog ili ovoidnog oblika, okruženi su pseudokapsulom sastavljenom od kompresiranog parenhima i vezivnog tkiva, za razliku od urotelnih karcinoma nisu makroskopski infiltrativni, s iznimkom KB-a porijeklom od sabirnih kanalića i sarkomatoidnih varijanti. Pripadaju skupini

adenokarcinoma, porijeklom su iz epitelnih stanica bubrežnog tubula, većina ih nastaje iz proksimalnog tubula, dok medularni KB i KB porijeklom iz sabirnih kanalića nastaju u distalnom dijelu nefrona.^{1, 6} Makroskopski, većina ih je velika između 4 i 8 cm, no mogu biti od par mm do veličine dovoljne da ispune cijeli abdomen. Mikroskopski, kalcifikati se nalaze u 10-20%, cistična degeneracija u 10-25% slučajeva i povezana je s boljom prognozom.⁶ Histološki KB možemo podijeliti na nekoliko podtipova:

1. svjetlostanični KB (ssKB; 70% svih KB-a) - makroskopski se radi o solidnim lezijama koje se nalaze u bubrežnom korteksu, pokazuju ekspanzivni rast i često su okružene pseudokapsulom, na prerezu su tipično žuti. Nalazimo područja nekroze i vezivnog ožiljkavanja, cistična degeneracija je prisutna kod 4-15% tumora. Mikroskopski su stanice okrugle ili poligonalne te imaju prozirnu ili eozinofilnu fino granuliranu citoplazmu bogatu glikogenom, kolesterolom i fosfolipidima; ponekad mogu prevladavati granularne stanice koje imaju eozinofilnu citoplazmu s puno mitohondrija. Karakteristična je izrazita vaskulariziranost (gustoća sitnih krvnih žila je veća nego kod svih ostalih podtipova KB-a). Sarkomatoidna obilježja pokazuje 3-5% karcinoma bubrega. ssKB imaju veću sklonost venskom širenju od ostalih podtipova KB-a. Pokazuju agresivnije ponašanje od ostalih podtipova, u trenutku postavljanja dijagnoze češće imaju metastaze i višeg su stupnja zbog čega imaju lošiju prognozu u usporedbi s papilarnim ili kromofobnim KB-om. Abnormalnosti na trećem kromosomu se nalaze na više od 90% ssKB-a.^{1, 6, 50, 51}

2. Papilarni KB (pKB; 10-15%) - prije se nazivao kromofilni podtip KB-a. Makroskopski su pKB veliki, dobro definirani tumori koji sporo rastu, na prerezu su smeđe boje, kod nekih se nalaze područja hemoragije, karakterizira ih česta multicentričnost (40%) i obostrano pojavljivanje. Mikroskopski, stanice sadrže

glikogen i lipide te su kod ovih tumora stanice poredane u papilarnu arhitekturu s fibrovaskularnom jezgrom, najupečatljivije obilježje je infiltracija intersticija pjenušavim makrofazima, često se nalaze kalcifikati i intraepitelni pigment (hemosiderin). Patološki razlikujemo dva tipa pKB-a: tip 1 (češći tip) sastoji se od bazofilnih stanica s oskudnom citoplazmom te jednim slojem kuboidnih stanica koje sadrže jezgre niskog gradusa, tip 2 obuhvaća potencijalno agresivniju varijantu s eozinofilnim stanicama i obilnom, granuliranom citoplazmom, jezgre su višeg gradusa nego u tipu 1. U tumorskim stanicama tipa 1 se nalaze trisomije kromosoma 7 i 17 te gubitak Y kromosoma. Tumori tipa 1 su u prosjeku manjeg stupnja u trenutku dijagnoze i manje agresivni nego tip 2, zbog čega tip 2 ima lošiju prognozu.^{1, 6, 50, 51}

3. Kromofobni KB (4-11%) - potječu od istih stanica kao i onkocitomi zbog čega ih je ponekad teško međusobno razlikovati. Tumorske stanice su okrugle ili poligonalne, relativno prozirne citoplazme s fino retikuliranim uzorkom, imaju perinuklearni halo. Hipovaskularni su kao i pKB. Ovi tumori se rijetko šire izvan bubrega iako znatno narastu, u većini slučajeva u trenutku dijagnoze budu niskog stupnja.^{50, 51, 52}

4. KB porijeklom iz sabirnih kanalića (<1%) - obično se radi o velikim, infiltrativnim lezijama porijeklom iz piramida (bubrežne srži) koje se šire u korteks, mogu zahvatiti i bubrežnu nakapnicu. Mikroskopski se sastoje od mješavine dilatiranih tubula i papilarnih struktura, stanice imaju relativno prozirnu citoplazmu, nalazi se ekstenzivna anaplazija, u stromi nalazimo upalnu i dezmoplastičnu komponentu te znakove proizvodnje mucina. Lezije su tipično hipovaskularne, kalcifikati mogu biti prisutni, cistična komponenta se nalazi u do 50% slučajeva. Javlja se u ranijoj dobi u odnosu na ostale podtipove KB-a. Većina slučajeva opisanih u literaturi su bili visokog stupnja i rezistentni na klasičnu terapiju.^{6, 50, 51}

5. Medularni KB - uz rijetke iznimke, ovi karcinomi se javljaju kod pacijenata koji boluju od srpaste anemije. Potječu iz bubrežne srži (kao što samo ime govori) i prezentiraju se kao velike, infiltrativne mase, uobičajeno se nalaze područja hemoragije i nekroze. U trenutku dijagnoze 95% pacijenata ima metastatsku bolest, većina ovih tumora ne reagira na terapiju i pacijenti umiru od posljedica bolesti. Pretpostavlja se da relativno hipoksični okoliš pogoduje tumorogenezi kod ovih tumora.^{6, 51, 53}

6. Sarkomatoidna diferencijacija (nalazimo ju kod 1-5% KB-a) - većina autora vjeruje da su ove lezije zapravo loše diferencirane regije drugih histoloških podtipova KB-a te da se ne radi o zasebnom podtipu. Sarkomatoidne stanice su vretenastog oblika i poredane su u obliku snopova, pokazuju infiltrativan tip rasta. Ova vrsta stanica se jako rijetko pojavljuje zasebno, većinom čine manju komponentu svjetlostaničnih ili papilarnih KB-a.^{6, 54}

7. Neklasificirani KB (4-5%) - kod ovih tumora dijagnoza se postavlja isključivanjem nakon što tumor ne možemo svrstati u ijedan od podtipova KB-a. Tumori u ovoj skupini histološki su heterogeni i obično visokog stupnja u trenutku dijagnoze. Imaju najgoru prognozu od svih podtipova KB-a.⁵⁰

Patogeneza: KB su iznimno vaskularizirani tumori koji se šire ili direktnom invazijom kroz bubrežnu kapsulu u perirenalno masno tkivo i susjedne organe, ili direktnim širenjem u bubrežnu venu. U trenutku dijagnoze metastaze su prisutne kod 25-30% pacijenata. Najčešće se metastaze nalaze u plućima, a ostali organi u kojima se također često nalaze su: jetra, kosti, limfni čvorovi, nadbubrežna žlijezda i mozak.¹

Klinička slika: Većina KB-a je asimptomatska i nepalpabilna zbog nepristupačne lokacije bubrega u retroperitoneumu, kod više od 50% oboljelih dijagnoza se postavi

potpuno slučajno – korištenjem CT-a za evaluaciju neke nepovezane patologije. Kod onih pacijenata koji imaju simptome oni su posljedica lokalnog rasta tumora, krvarenja ili metastatske bolesti. U literaturi je opisan klasični trijas simptoma: makrohematurija, bol u slabinama i palpabilna masa, međutim taj trijas simptoma je obično prisutan samo kod 7-10% pacijenata i znak je uznapredovale bolesti, zbog čega ga neki anglosaksonski autori nazivaju i „too late triade.“ Pacijenti se također mogu prezentirati i simptomima koji su posljedica metastatske bolesti: dispneja, kašalj, bol u kostima. Od svih pacijenata s KB-om, 10-40% ih razvije jedan ili više paraneoplastičnih sindroma, a najčešće su to: eritrocitoza (3-10%), hiperkalcemija (20%), hipertenzija (40%), hepatalna disfunkcija (3-20%). Neke tvari koje KB mogu proizvoditi u manjem broju slučajeva, također, dovode do pojave paraneoplastičnih simptoma: ACTH (Cushingov sy.), enteroglukagon (proteinska enteropatija), prolaktin (galaktoreja), inzulin (hipoglikemija) te gonadotropini (ginekomastija i smanjen libido kod muškaraca, hirzutizam i amenoreja kod žena). Tretman izbora za paraneoplastične sindrome su kirurška ekscizija ili sistemska terapija, ali, uz izuzetak hiperkalcemije, medikamentozna terapija se nije pokazala korisnom kod ovih pacijenata.^{1, 6}

Dijagnostika: Laboratorijskim pretragama kod pacijenata s KB-om može se naći anemija u 30% slučajeva i hematurija u 60% (mikroskopska i makroskopska). Anemija je obično normokromna (spada u anemije kronične bolesti), terapija željezom nije učinkovita, međutim kirurško uklanjanje tumora u ranoj fazi kod većine pacijenata dovodi do normalizacije krvne slike.¹ Cilj radioloških pretrga je otkriti veličinu i stupanj proširenosti KB-a, u većini ustanova CT je glavna radiološka tehnika koja se koristi za intraabdominalnu evaluaciju KB-a.⁵⁵ U većini literature CT se navodi kao zlatni standard u radiološkoj dijagnostici KB-a, ima višu osjetljivost u odnosu na

UZV pri otkrivanju bubrežnih masa. CT koristimo, osim za otkrivanje lezije, i za procjenu njene proširenosti.^{1, 56} Snimanje CT-om bez primjene kontrasta omogućava otkrivanje kalcifikacija i masti u tumoru.⁵⁵ KB su manje gusti na CT snimkama nego okolni bubrežni parenhim, 72.5% KB-a se u potpunosti nalaze unutar intervala 20-70 HU.⁵⁶ Porast atenuacije iznad 84 HU u kortikomedularnoj fazi razlikuje ssKB (zbog njihove hipervaskularnosti) od ostalih podtipova s visokom osjetljivošću i specifičnošću.^{55, 56} U nefrografičnoj fazi nakon primjerne kontrasta lakše se otkrivaju lezije bubrega jer se bubreg tada prikazuje homogeno.⁵⁶ Papilarni KB je homogeniji i ima niži omjer pojačavanja signala u odnosu na nepapilarni KB. Kromofobni KB se radiološki ne može pouzdano razlikovati od papilarnog KB-a. Prisutnost tumora u središnjoj lokalizaciji u bubregu kod pacijenata koji boluju od srpaste anemije upućuje da bi se moglo raditi o medularnom podtipu KB-a.⁵⁵ Spiralni 3D CT se pokazao korisnim kod procjene veličine i proširenosti tumora prije parcijalne nefrektomije.⁵⁷ CT snimku prsnog koša je potrebno napraviti ako je primarni tumor velik ili lokalno agresivan jer je uočena povećana učestalost metastatske bolesti kod ovih pacijenata. Rentgenska snimka prsnog koša se radi kod pacijenata s niskim rizikom za prisutnost metastatske bolesti ili kod onih pacijenata koji su na dugotrajnom praćenju.⁵⁵ Osjetljivost UZV-a je ograničena kod evaluacije malih lezija, no može biti iznimno koristan za procjenu o tome radi li se ili ne o cističnim lezijama u slučaju tvorbi koje se prikazuju hiperdenzno na CT-u te kod pacijenata koji ne mogu biti podvrgnuti CT-u s kontrastom zbog alergije na jodni kontrast.^{55, 56} UZV pokazuje 98%-tnu preciznost u razlikovanju cisti i solidnih lezija.¹ Ako se lezija prikazuje cistično na CT-u, a solidno na UZV-u, može se u nekim slučajevima raditi o KB-u (primjer komplementarnog korištenja UZV-a i CT-a). Osjetljivost UZV-a se može povećati korištenjem mikromjehurića kao kontrastnog sredstva, no u većini zemalja nije odobrena primjena

tog kontrastnog sredstva u abdomenu, tako da postoji malen broj studija koje izvještavaju o tome.⁵⁶ Doppler UZV može biti korišten za procjenu prisutnosti i proširenosti venskog tromba - u toj indikaciji ima podjednaku osjetljivost i specifičnost kao MR. Intraoperativno se UZV može koristiti za detaljnije prikazivanje anatomije tumora te otkrivanje multifokalnih lezija kod pacijenata podvrgnutih parcijalnoj nefrektomiji. Još jedna primjena UZV-a pri liječenju KB-a je navođenje pri radiofrekventnoj ablaciji.^{55, 56} MR se koristi u situacijama kada kod pacijenta postoje kontraindikacije za snimanje CT-om (npr. alergija na jodni kontrast ili trudnoća), koristi se i za praćenje pacijenata koji boluju od sindroma kod kojih postoji mogućnost razvoja bubrežnih tumora (TSC i VHL sy.). MR i CT su ravnopravni po preciznosti određivanja zahvaćenosti bubrega, no MR je superioran kada je u pitanju procjena širenja tumora u donju šuplju venu.^{1, 55, 56} Radionuklidne pretrage se mogu koristiti za utvrđivanje postojanja metastaza KB-a u kostima (imaju visoku osjetljivost u ovoj indikaciji), ali ne koriste se rutinski osim kod pacijenata koji imaju bolove u kostima i povišenu razinu alkalne fosfataze u krvi jer je kod ostalih pacijenata incidencija koštanih metastaza jako niska.⁵⁸ Pozitronska emisijska tomografija (PET) može biti korisna za praćenje učinka sistemske terapije kod pacijenata s metastatskim KB-om.^{56, 59} Perkutana biopsija ima nekoliko indikacija kod dijagnostike KB-a, a to su: postavljanje dijagnoze kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurško liječenje, razlikovanje primarnih KB-ova od bubrežnih sekundarnih tumora kod pacijenata s tumorom porijeklom izvan bubrega, procjena radiološki upitnih lezija, također se radi kod pacijenata koji će biti podvrgnuti ablativnoj terapiji kako bi se utvrdio histološki podtip tumora.^{55, 60} Mnogi kirurzi smatraju korisnim korištenje preoperativne bubrežne angiografije zbog toga što 20% osoba u općoj populaciji ima višestruke bubrežne arterije što povećava složenost operacijskog zahvata.⁵⁵

Stupnjevanje tumora: Danas se za stupnjevanje karcinoma bubrega koristi TNM klasifikacija koja uzima u obzir veličinu tumora i lokalnu proširenost (oznaka T), zahvaćenost limfnih čvorova (oznaka N) te postojanje udaljenih metastaza (oznaka M). Ta klasifikacija je kroz zadnja tri desetljeća doživjela nekoliko izmjena što je važno uzeti u obzir pri uspoređivanju literature iz različitih razdoblja. Trenutno je na snazi 8. izdanje klasifikacije (Tablica 1).⁶¹

Tablica 1. TNM stupnjevanje karcinoma bubrega iz 8. izdanja AJCC Cancer Staging Manual (2016.)⁶²

| | |
|------|---|
| T1 | Tumor ograničen na bubreg, veličina <7 cm |
| pT1a | Tumor ograničen na bubreg, veličina ≤4 cm |
| pT1b | Tumor ograničen na bubreg, veličina 4 cm–7 cm |
| pT2 | Tumor ograničen na bubreg, veličina >7 cm |
| pT2a | Tumor ograničen na bubreg, veličina 7 cm–10 cm |
| pT2b | Tumor ograničen na bubreg, veličina >10 cm |
| pT3a | Tumor zahvaća nerinefritično masno tkivo, bubrežni sinus, bubrežnu venu/segmentalne vene, ili bubrežnu nakapnicu, ali nije se proširio izvan Gerotine fascije |
| pT3b | Tumor se proširio u donju šuplju venu ispod razine dijafragme, ali nije zahvatio njenu stijenku |
| pT3c | Tumor se proširio u donju šuplju venu iznad razine dijafragme ili je zahvatio njenu stijenku na bilo kojoj razini |
| pT4 | Tumor se proširio izvan Gerotine fascije ili izravno u nadbubrežnu žlijezdu |
| N0 | Bez metastaza u regionalne limfne čvorove |
| N1 | Metastaze u 1 ili više limfnih čvorova |
| M1 | Udaljene metastaze |

Stariji Fuhrmanov sustav histološkog stupnjevanja je zamijenjen modificiranim ISUP sustavom koji je prikazan u Tablici 2.

Tablica 2. ISUP sustav histološkog stupnjevanja⁶²

| | |
|------------|---|
| 1. Stupanj | Jezgre su neprimjetne ili odsutne na povećanju x400 (povećanje objektivna x40) |
| 2. Stupanj | Jezgre su vidljive na povećanju x400, ali ne i na x100 (povećanje objektivna x10) |
| 3. Stupanj | Jezgre su vidljive na povećanju x100 |
| 4. Stupanj | Ekstremni stanični pleomorfizam, polinuklearne orijaške stanice, sarkomatoidne ili rabdoidne promjene |

Liječenje:

1. Liječenje lokalizirane bolesti

Kirurško uklanjanje je zlatni standard u liječenju lokaliziranih tumora.^{63, 64} Kirurški zahvati na raspolaganju su parcijalna i radikalna nefrektomija.⁶⁴ PN s resekcijom do u zdravo se smatra terapijom prvog izbora za tumore manje od 4 cm, čak i u prisutnosti zdravog kontralateralnog bubrega (učestalost recidiva kod ovih pacijenata je 0-3%).⁶⁵ PN i RN imaju slične stope postoperacijskog preživljenja, no PN ima bolju prognozu bubrežne funkcije, iako volumen reseciranog bubrežnog parenhima ne mora nužno korelirati s bubrežnom funkcijom. Pacijenti su nakon RN-a pod povećanim rizikom od razvoja kroničnog bubrežnog zatajenja, to je razlog konstantnog porasta broja PN-ova u zadnjem desetljeću, no usprkos tome, RN nema alternative kada se radi o pacijentima s velikim tumorima.⁶⁴ RN obuhvaća uklanjanje bubrega i fascije koja ga

obuhvaća (Gerotina fascija), uključuje i uklanjanje pripadajuće nadbubrežne žlijezde, proksimalne polovice uretera te limfnih čvorova od svoda dijafragme do aortne bifurkacije. Rezovi koji omogućuju kirurški pristup za RN su: prednja subkostalna incizija, torakoabdominalni pristup, te ponekad medijalna incizija ili klasična lumbotomija.^{1, 6} Vjerojatnost lokalnog recidiva nakon RN-a iznosi 2-3%, ponovljena resekcija lokalnih recidivirajućih lezija može povećati stopu preživljenja.⁶⁶ Za razliku od većine drugih tumora, kod KB-a se lokalni limfni čvorovi ne resekiraju rutinski kod tumora ograničenih na bubrežnu parenhimu jer je njihova zahvaćenost opažena tek u višim stadijima bolesti.^{63, 67} Također se pokazalo da uklanjanje istostrane nadbubrežne žlijezde nije opravdano ako se tumor ne nalazi u gornjem polu bubrega ili se ne radi o znatnom zahvaćanju bubrega od strane tumora jer je u ostalim slučajevima zahvaćenost žlijezde jako niska.^{1, 6} Laparoskopna ili robotska parcijalna nefrektomija daju dobre rezultate kod lokaliziranih tumora manjih od 10 cm, koriste se sve više jer je kod pacijenata kraće vrijeme oporavka od operacije, a sama tehnika omogućuje kirurgu bolju preglednost pri operaciji.^{63, 68} Terapijski pristup pacijentima s obostranim KB-om ili onima kod kojih je tumor prisutan u jednom bubregu se razlikuje od standardnog - kod ovih pacijenata se dodatno koriste CT- ili MR-angiografija za procjenu širenja tumora unutar bubrega, kirurške alternative radikalnoj nefrektomiji kod ovih pacijenata su laparoskopna/robotska PN, ex vivo PN te enukleacija višestrukih lezija.^{1, 6} Radiofrekventna i krioablacija se koriste u liječenju malih bubrežnih lezija kod pacijenata čiji komorbiditeti ili neki drugi faktori onemogućavaju kirurško liječenje, povezane su s manje perioperativnih komplikacija, ali je kod ovih tehnika opažena veća učestalost relapsa tumora.^{63, 64} Praćenje može biti uzeto u obzir kao terapijski pristup ako se radi o malim lezijama (<3 cm), posebno kod pacijenata starije životne dobi.¹

2. Liječenje diseminirane bolesti

Kroz povijest se RN kod pacijenata s metastatskom bolešću primarno koristila kao palijativna procedura za olakšavanje tegoba pacijentima s teškim krvarenjem ili jakom boli.¹ Danas je poznato kako citoreduktivna nefrektomija napravljena prije početka davanja sistemske terapije poboljšava ishode liječenja ovih pacijenata.^{63, 64} Pacijenti kod kojih je prisutno širenje tumora u donju šuplju venu ispod razine hepatalnih vena (T3BN0M0) imaju sličnu prognozu kao i pacijenti s tumorom stadija T2 ako se tumor ukloni radikalnom ekscizijom. Kirurški pristup i tehnika ovise o stupnju širenja tromba, trombe je moguće ukloniti bez reseciranja stijenke krvne žile ako ona sama nije zahvaćena. Ako se tromb proširi do desnog atrija za izvođenje operacije je potreban kardiopulmonalni.^{1, 6} Pacijenti koji se prezentiraju samo s jednom resektabilnom metastazom su kandidati za kombiniranu nefrektomiju i kiruršku eksciziju metastaze. Ovaj pristup dovodi do 5-godišnjeg preživljenja od 30-40%. Iako su KB relativno radiosenzitivni, terapija zračenjem se primarno koristi kao palijativna terapija kod pacijenata koji boluju od metastatske bolesti.¹ U lijekove koji modificiraju biološki odgovor organizma spadaju interferon alfa (INF α) i interleukin 2 (IL-2). INF α se ne koristi često jer mali broj pacijenata odgovara na terapiju, a najbolji rezultati se postižu kod pacijenata koji imaju minimalni „tumor burden“ (uklonjen primarni tumor, metastaze samo u plućima ili limfnim čvorovima). Povijesno je IL-2 bio prva linija terapije kod pacijenata kod kojih se imunski odgovor htio usmjeriti protiv tumora. Zbog visoke toksičnosti IL-2 se trenutno daje samo malom broju pacijenata u iznimno dobrom fizičkom stanju.^{1, 64} U ciljanu terapiju spadaju antiangiogeni lijekovi te mTOR inhibitori. Antiangiogeni lijekovi su terapija prvog izbora za većinu pacijenata s metastatskom bolešću. U većini sporadičnih svjetlostaničnih KB-ova prisutna je mutacija VHL gena koja dovodi do funkcionalne

hipoksije u tkivu što izaziva angiogeni odgovor kod KB-a što je tu vrstu tumora učinilo jednom od prvih kandidata za antiangiogenu terapiju na samom početku primjene. Predstavnici ove skupine lijekova su: bevacizumab, sunitinib, pazopanib, aksitinib te sorafenib. Sunitinib postiže svoje antiangiogene i antiproliferativne učinke inhibirajući VEGF (1 i 2) i PDGF (α i β) receptore. Nedavno odobreni lijek pazopanib ima slični mehanizam djelovanja i učinkovitost kao sunitinib, no izaziva manje nuspojave. Nuspojave antiangiogenih lijekova su hipertenzija i proteinurija. Predstavnici skupine mTOR inhibitora su temsirolimus i everolimus, najčešće se koriste kod pacijenata s uznapredovalom metastatskom bolešću, koriste se kod visokorizičnih pacijenata s nesvjetlostaničnim KB-om te kod onih čija je bolest rezistentna na antiangiogene lijekove.^{1, 63, 64}

Prognoza: Pacijenti kod kojih je tumor ograničen na bubreg (T1-2N0M0) imaju petogodišnje preživljenje 70-90%. Ako postoji zahvaćenost perirealnog masnog tkiva (T3aN0M0) očekivano petogodišnje preživljenje je 50-70%, kod zahvaćanja donje šuplje vene ispod razine dijafragme (T3bN0M0) taj postotak je 30-50%. Tumori sa širenjem na nadbubrežnu žlijezdu (T4N0M0) imaju lošu prognozu (0-30%), kao i lokalno uznapredovali (T4N0M0, širenje izvan Gerotine fascije, 0-20%) te tumori kod kojih postoji zahvaćenost limfnih čvorova (TxN1M0, 0-20%). Najlošiju prognozu imaju pacijenti s udaljenim metastazama (TxNxM1, 0-10%).^{69, 70, 71}

2.2. NEFROBLASTOM (WILMSOV TUMOR)

Wilmsov tumor (WT) je maligna bubrežna neoplazma embrionalnog porijekla koja se većinom pojavljuje u dječjoj dobi, a rijetko kod odraslih (3% slučajeva).^{6, 72} Prvi ga je opisao Rance 1814. g., a dobio je ime po Maxu Wilmsu, kirurgu koji je identificirao nefroblastom kao mješavinu tri tkiva.⁷³

Epidemiologija: Tumori bubrega su peti najčešći tumori u djece, a WT je najučestalija maligna neoplazma bubrega u pedijatrijskoj populaciji, zahvaća 1 na 10 000 djece mlađe od 15 godina.^{72, 73, 74} Čini 6-7% svih tumora dječje dobi.^{73, 74, 75} Najčešće se pojavljuje u 3. godini života, jednako je čest kod dječaka i djevojčica, no kod djevojčica je veći postotak bilateralne bolesti. Podjednaka je učestalost pojavljivanja na lijevom i desnom bubregu.^{72, 73} Bilateralna zahvaćenost se javlja kod 5-8% slučajeva.⁷²

Genetika: U 18% djece s WT-om postoji i kongenitalna malformacija ili sindrom. Neki od sindroma u sklopu kojih se može javiti WT: Beckwith-Wiedemann sy. (BWS; 4-5% pacijenata ima WT), hemihipertrofija (3-4%), Denys-Drash sy. (DDS; >90%), WAGR sy. (30-50%), trisomija 18 (>1%), Bohring-Opitz sy. (6,9%), Perlman sy. (75%) i Mulibrey nanizam (6,7%). Kod djece s genitourinarnim abnormalnostima povećana je učestalost WT-a.^{1, 73} Neki istraživači preporučuju probir na WT (ultrazvuk) svaka tri mjeseca do četvrtog rođendana kod one djece kod postoji rizik pojavljivanja WT-a veći od 1%.^{73, 76} U 1-2% pacijenata prisutno je obiteljsko pojavljivanje.⁷³ Slučajevi koji pripadaju obiteljskom pojavljivanju javljaju se ranije i češće su bilateralni nego ostali.⁷⁴ Do sada je identificirano nekoliko gena čije su abnormalnosti udružene s pojavom WT-a. Najznačajniji među njima su WT1 i WT2. WT1 (lokacija 11p13) je odgovoran za razvoj genitourinarnog sustava, pripada skupini tumorsupresorskih gena, njegova smanjena ekspresija je udružena s WT-om stromalne predominacije. Delecija tog gena je dokazana kod WAGR i DDS sindroma. Abnormalnosti gena WT2 (lokacija 11p15) se nalaze kod pacijenata s BWS-om, jedna od funkcija gena je utjecaj na djelovanje IGF-2 hormona.^{73, 75}

Patologija i patogenez: Postoje dvije subklasifikacije WT-a: klasični WT i anaplastični WT.

Klasični WT se sastoji od blastemske, epitelne i stromalne komponente u različitim postotcima, ponekad jedna ili druga komponenta dominira.^{72, 73, 74} Tumori kod kojih dominira epitelna komponenta obično se otkriju u prvom stadiju, no ako se otkriju u uznapređovalom stadiju mogu biti rezistentni na kemoterapiju.⁷⁴ Kod onih tumora kod kojih dominira blastemska komponenta većinom se u trenutku dijagnosticiranja radi o visokom stadiju, no kod njih se očekuje povoljan odgovor na kemoterapiju.^{74, 75} Anaplastični WT obilježavaju tumorske stanice s multipolarnim mitotičkim figurama, hiperkromazija s povećanom veličinom stanica te jezgre koje su triput veće od normalnih. Anaplastični tip obuhvaća 4-8% WT-a, anaplazija može biti u fokalnoj ili difuznoj formi, difuzni oblik ima lošiju prognozu.^{1, 73, 75} Anaplazija se obično nalazi kod djece starije od 2 godine, smatra se nepovoljnom histološkom osobinom jer je često povezana s rezistencijom na kemoterapiju i najznačajniji je negativan prognostički znak.^{74, 75}

Nefrogene ostatke (NO) definiramo kao nakupine ostatnog embrionalnog bubrežnog tkiva koje su zaostale u zrelom bubregu nakon 36. tjedna gestacije zbog greške u diferencijaciji. Neki autori NO smatraju prekursorom WT-a jer ih se pri patohistološkom pregledu bubrega uklonjenih zbog WT-a nalazi u 30-40% slučajeva. Kod gotovo svih slučajeva bilateralnog WT-a se otkrije i prisutnost NO-a. Općenito se NO smatraju benignim lezijama koje mogu regredirati spontano ili kao posljedica kemoterapije, ali ne smije se zaboraviti rizik progresije u WT. NO dijelimo na intralobarne (ILNO) i perilobarne (PLNO). ILNO odražavaju ranije smetnje u nefrogenezi, obično su solitarne i većinom dominira stromalni sastav uz zrele masne stanice, imaju nepravilne rubove i nalaze se bliže srži. ILNO su povezani s

abnormalnostima gena WT1 i CTNNB1 te ih se često može naći kod pacijenata s WAGR i DDS sindromima. PLNR su obično multiple i nalaze se najčešće kod novorođenačke populacije, smještajem su lokalizirane difuzno na periferiji bubrega, sastoje se većim dijelom od blastemske komponente. Kod PLNO-a je uočena prisutnost mutacija 11p15 i IGF-2 te ih se može naći kod pacijenata s BWS-om. Termin nefroblastomatoza označava difuzni smještaj NO-a unutar bubrega.^{72, 74, 75} Makroskopski je WT velika, čvrsta i glatka abdominalna masa, obično je tvrd i nepokretan te ne prelazi središnju liniju tijela. Na prerezu je lobuliran, sivkaste do smeđe boje s područjima krvarenja i nekroze, ponekad se može vidjeti fibrozna pseudokapsula.^{1, 75} Metastaze su prisutne kod 10-15% pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze, najčešća sijela su pluća i jetra.^{1, 74}

Klinička slika: WT se u većini slučajeva otkrije nakon što abdominalnu masu napipa osoba koja se brine o djetetu ili liječnik pri rutinskom pregledu.^{1, 73, 75} Kod jedne trećine pacijenata javlja se intermitentna bol u abdomenu.⁷⁵ Hematurija je prisutna u 25-30% slučajeva, hipertenzija u 25-60%. Hipertenzija nastaje zbog povišene razine renina u krvi, renin se proizvodi ili u samom tumoru, ili u bubregu unutar kojeg zbog pomicanja dolazi do pada tlaka u krvnim žilama.^{1, 73, 75} Razine krvnog tlaka se gotovo uvijek nakon uklanjanja tumora vraćaju na normalnu razinu.⁷⁴ Osim eritropoetina, WT može ponekad lučiti i ACTH.⁷³ Hiperkalcemija i hemoragijska dijateza kao posljedica smanjene razine vWF-a (prisutna u do 10% pacijenata) mogu biti povezani s WT-om.^{1, 73} Ostali simptomi koji mogu biti prisutni kod pacijenata s WT-om su: umor, vrućica, mučnina, povraćanje, gubitak apetita i gubitak na težini. Anemija može biti prisutna (posebno kod pacijenata sa subkapsularnim krvarenjem).^{1, 73, 75} Intravaskularno širenje tumora može uzrokovati srčani šum, hepatosplenomegaliju, ascites te varikokelu.⁷⁵ Liječnici trebaju pri pregledu ovih pacijenata s posebnim

oprezom tražiti stanja koja često dolaze zajedno s WT-om: tjelesna hipertrofija, aniridija i genitourinarne malformacije.⁷³

Dijagnostika: Ne postoje radiološka obilježja koja bi potvrdila da se definitivno radi o WT-u, iako neki autori tvrde da su distorzija nakapnice i pomicanje bubrega radiološki znakovi karakteristični za WT.^{73, 74} Nativni abdomen nije indiciran ako se sumnja na WT jer daje nespecifičnu sliku - može se vidjeti solidna lezija koja pomiče crijevne vijuge. Radiološka obrada pacijenata kod kojih postoji sumnja na WT u većini slučajeva počinje UZV-om – moguće je vidjeti nalazi li se lezija unutar ili izvan bubrega te je li solidna ili cistična. U nekim slučajevima pregledom WT-a UZV-om mogu se vidjeti velika hipoehogena područja zbog centralne nekroze i formiranja cisti: ako se vidi hiperehogeno područje to je rezultat masnog tkiva unutar tumora, kalcifikata ili krvarenja.⁷⁷ CT je dijagnostička pretraga koja se sve do prije nekoliko godina standardno koristila u preoperativnom planiranju liječenja WT-a. CT daje informacije o anatomskom proširenju tumora, o postojanju zdravog kontralateralnog bubrega, odnosno bilateralnoj zahvaćenosti.⁷⁵ U zadnjih nekoliko godina u literaturi se može naći više radova u kojima autori navode MR s kontrastom kao dijagnostičko sredstvo izbora u preoperativnoj obradi pacijenata s WT-om, iako se njegova superiornost tek mora definitivno dokazati. Na MR snimkama proširenje tumora se jednostavno vizualizira na nekontrastnim T1 i T2 sekvencama. Na T1 se uočava nizak intenzitet signala, dok je intenzitet promjenjiv ili visok na T2.⁷⁷ UZV je korisna pretraga koja se kao i CT može koristiti u praćenju pacijenata postoperacijski. Doppler UZV može pokazati invaziju tumora u donju šuplju venu, što je važno za planiranje strategije liječenja, u toj indikaciji doppler UZV je pretraga prvog izbora.^{73, 75, 77} Najčešće sjelo metastaziranja WT-a su pluća, zbog čega se radi rentgen prsnog koša radi utvrđivanja postojanja metastaza, neki autori preporučuju snimanje toraksa

CT-om radi procjene metastatskog širenja, no uloga CT-a za tu indikaciju je još uvijek kontroverzna.^{73, 74, 77} PET-CT trenutno nema ulogu u primarnoj radiološkoj obradi pacijenata kod kojih se sumnja na WT jer je prognoza istog iznimno povoljna i cilj je smanjiti nepotrebnu izloženost pacijenata zračenju. PET-CT je od velike koristi kod pacijenata s relapsom bolesti, pogotovo kod prvog relapsa, jer precizna procjena stupnja tumora i njegove proširenosti povoljno utječe na ishod.⁷⁷ Preoperativna biopsija je indicirana samo za tumore koji su preveliki za primarnu kiruršku resekciju i za koje se planira neoadjuvantna kemoterapija ili zračenje.¹ Inoperabilnost tumora bi se trebala utvrđivati isključivo kirurškom eksploracijom, također, eksploracija kontraateralnog bubrega se ne preporučuje ako na preoperativnom CT-u ili MR-u nije bilo znakova lezije.⁷⁴

Diferencijalna dijagnoza: Kod nalaza palpabilne mase u slabinama djeteta diferencijalnodijagnostički je potrebno uzeti u obzir: hidronefrozu, policistične bubrege, intrarenalni neuroblastom, mezoblastični nefrom i različite rijetke sarkome.¹

Stupnjevanje tumora: Stupnjevanje tumora se u prvom redu temelji na anatomskoj zahvaćenosti tumorom. Također je bitna procjena zahvaćenosti limfnih čvorova tumorom, odnosno odsutnost iste, jer to utječe na prognozu i terapijski pristup. Precizno stupnjevanje je od iznimne važnosti u planiranju liječenja. Trenutno su u uporabi dva načina stupnjevanja WT-a (Tablica 3). Prvi je razvila NWTS grupa (The National Wilms Tumor Study) iz Sjeverne Amerike (sada je taj sustav preuzet od strane COG-a, Children's Oncology Group), drugi je razvila SIOP grupa iz Europe (International Society of Paediatric Oncology). Međusobno se razlikuju po tome što COG sustav savjetuje primarnu operaciju, a zatim stupnjevanje (iznimka su pacijenti s obostranom bolešću i oni kod kojih se tumor proglašuje inoperabilnim), dok se kod

SIOP sustava pacijentima prvo daje kemoterapija, a zatim budu podvrgnuti operaciji (iznimka su pacijenti u ranijem dojenačkom razdoblju).^{73, 74, 75, 77}

Tablica 3. Sustavi stupnjevanja korišteni od strane COG-a i SIOP-a⁷⁴

| |
|--|
| <p>COG</p> <p>Stadij:</p> <p>I: Tumor ograničen na bubreg i u potpunosti ekscidiran. Bubrežna kapsula je netaknuta, tumor nije rupturirao prije uklanjanja. Bubrežni sinus nije zahvaćen. Bez rezidualnog tumorskog tkiva.</p> <p>II: Tumor je penetrirao kroz bubrežnu kapsulu, ali je uklonjen u potpunosti. Širenje u bubrežni sinus. Krvne žile izvan bubrega su infiltrirane tumorom ili sadržavaju tumorski tromb.</p> <p>III: Ostatni tumor ograničen na abdomen bez prisutnosti hematogenog širenja: zahvaćenost limfnih čvorova, prolijevanje tumora, peritonealni implantati, tumor izvan kirurškog ruba vidljiv makro- ili mikroskopski ili nepotpuno uklonjen tumor.</p> <p>IV: Hematogene metastaze u pluća, jetru, kosti, mozak itd.</p> <p>V: Zahvaćenost oba bubrega u trenutku dijagnoze.</p> |
| <p>SIOP</p> <p>Stadij</p> <p>I: Tumor ograničen na bubreg: ako postoji širenje izvan obrisa bubrega tumor je ograničen fibroznom pseudokapsulom; negativni kirurški rubovi, bez zahvaćenosti krvnih žila bubrežnog sinusa.</p> <p>II: Tumor se proširio izvan bubrega u perirenalno masno tkivo, bubrežni sinus, susjedne organe ili donju šuplju venu; tumor je reseciran u potpunosti s negativnim kirurškim rubovima.</p> |

III: Nepotpuna ekscizija tumora; pozitivni abdominalni limfni čvorovi; tumor probija kroz peritonealnu površinu; tumorski trombi prisutni na rubu resekcije krvnih žila.

IV: Hematogene metastaze; metastaze u ekstraabdominalne limfne čvorove.

V: Zahvaćenost oba bubrega u trenutku dijagnoze.

Liječenje: Kod pacijenata s unilateralnom zahvaćenošću čiji tumori ne prelaze središnju liniju tijela niti zahvaćaju susjedne visceralne organe, radikalna nefrektomija je operacija prvog izbora. Transperitonealni pristup se preporučuje kod ovih pacijenata jer omogućuje temeljitu eksploraciju.^{1, 74, 77} Rutinska disekcija retroperitonealnih limfnih čvorova se ne preporučuje jer nema dokazanu vrijednost, no selektivno uzorkovanje sumnjivih čvorova uz pažljivi pregled suprotnog bubrega i ostatka abdomena su potrebni za stupnjevanje tumora. Bitno je za vrijeme operacije izbjeći rupturu i prelijevanje tumora jer to povećava rizik lokalnog relapsa za šest puta.^{1, 74} Tumor koji se proširio u donju šuplju venu treba ukloniti u potpunosti, osim ako je došlo do potpune opstrukcije vene. Može se pokušati uklanjanje tumora koji se proširio na susjedne organe ako se procjeni da je moguće.¹ Kod djece s bilateralnom bolešću pristup je bitno drugačiji - rade se parcijalne nefrektomije da bi se očuvalo bubrežno tkivo koliko god je to moguće, svaki bubreg stupnjujemo odvojeno.⁷⁷ Dugo je već poznato da je WT osjetljiv na kemoterapiju.¹ Kemoterapeutici prve linije za WT su daktinomicin, vinkristin i doksorubicin. Za pacijente s relapsom i one koju su rezistentni na inicijalno liječenje, uzima se u obzir kombinacija ciklofosfamida, ifosfamida, karboplatine i etopozida.⁷⁵ WT je primjer radiosenzitivnog tumora, no bez obzira na korisnost, korištenje radioterapije je komplicirano utjecajem na rast djece te potencijalnom kardio-, pulmo- i hepatotoksičnošću.¹ Radioterapija je indicirana kod

pacijenata s III. i IV. stadijem u slučaju povoljne histologije te kod stadija II.-IV. u slučaju postojanja anaplastičnih stanica.^{1, 77}

Prognoza: Liječenje WT-a se zbog uspješne primjene multimodalne terapije smatra jednim od najvećih uspjeha u modernoj onkologiji.^{73, 77} NWTs istraživanja su pokazala 10-godišnje preživljenje kod: 96-89% pacijenata I.-III. stadija (82-49% kod nepovoljne histologije), 81% pacijenata s IV. stadijem (18% kod nepovoljne histologije) i 78% pacijenata s V. stadijem bolesti.⁷⁷

2.3. SEKUNDARNI TUMORI BUBREGA

Najčešće maligne neoplazme u bubregu su sekundarni tumori, učestaliji su 4 puta od primarnih.^{78, 79} Nalaze se pri obdukcijama 7-12% preminulih od malignih bolesti. Primarni tumori se najčešće nalaze u: plućima (20-25%), dojci (10-15%) i probavnom traktu (10-15%).^{78, 79, 80} U većini slučajeva se radi o malim (<3 cm), multiplim i bilateralnim lezijama, obično se radi o uznapredovaloj metastatskoj bolesti s lošom prognozom.^{78, 79} Gotovo svi slučajevi su posljedica hematogenog metastaziranja, a limfogeno i direktno širenje obuhvaćaju manje od 10% slučajeva.^{6,}
⁷⁸ Metastaze u bubregu su rijetko simptomatske, dio pacijenata može imati hematuriju ili bol u slabinama.^{78, 80} Ne postoje karakteristična radiološka obilježja za razlikovanje primarnih od sekundarnih tumora bubrega.⁷⁹ Ekskrecijska urografija ima nisku osjetljivost za otkrivanje metastaza u bubregu, veliki tumor se prezentira kao solidna lezija koja deformira obrise bubrega i pritišće na ekskretorni sustav. UZV ima veću osjetljivost od ekskrecijske urografije za otkrivanje metastaza u bubregu. Otkrivanje lezija je otežano ako se radi o onima manjima od 2 mm ili ako imaju istovjetnu ehoteksturu kao okolni bubrežni parenhim. Na UZV-u se sekundarni tumori bubrega mogu prikazivati različito, no većina ih se prikazuje homogeno i hipoehogeno. Dijagnostička pretraga kojom se najčešće otkrivaju metastaze u

bubregu je CT - osim što je najosjetljivija pretraga kada je u pitanju otkrivanje metastaza, CT-om je moguće procijeniti proširenost bolesti na druge organe. Izgled bubrežnih metastaza na CT-u je nespecifičan, obično se nalaze unutar rubova bubrega, izodenzne su ili blago hipodenzne u odnosu na bubrežni parenhim na CT snimkama bez kontrasta.^{78, 80} Da bi se moglo raditi o sekundarnom tumoru bubrega, upućuje nas postojanje multiplih bubrežnih lezija te otprije poznat primarni tumor u anamnezi. Ako dijagnoza nije sigurna, perkutana biopsija može dati potvrdu dijagnoze. Većina pacijenata s bubrežnim metastazama liječi se sistemskom terapijom ili su podvrgnuti palijativnoj terapiji. Nefrektomija nije potrebna, osim u slučaju jakog krvarenja koje se ne uspijeva riješiti embolizacijom.⁶

ZAHVALA

Velika hvala mentoru doc. dr. sc. Borisu Ružiću koji me svojim pedantnim i stručnim radom privukao urologiji i pokazao da je umijeće komunikacije s pacijentima jednako važno kao i medicinsko znanje.

Posebno hvala mojoj obitelji, prijateljima i kumu koji su me podržavali tijekom studija. Naročito užoj obitelji bez čije neizmjerne potpore ništa od ovog ne bi bilo moguće.

LITERATURA

- 1 Aboseif SR, Andersson KE, Barbour S, Baskin LS, Carroll PR, Cooperberg MR i sur., Smith & Tanagho's General Urology. 18. izd. New York: McGraw Hill; 2013, 330-349.
- 2 Novak R, Božić Z, Benigni tumori bubrežnog parenhima. Med Vjesn 1990;22:25-28.
- 3 Klein MJ, Valensi QJ. Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features. A clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. Cancer. 1976 Aug;38(2):906-914.
- 4 Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, Dishongh KM, Quick CM, Bismar TA i sur. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features. Histopathology 2010; 57: 893–906.
- 5 Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB i sur. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. Am J Surg Pathol. 1997 Aug;21(8):871-883.
- 6 Abrams P, Adams MC, Ahmed HU, Allaf ME, Andersson KE, Andonian S i sur., Campbell- Walsh Urology. 11. izd. Philadelphia: Elsevier; 2016., 1300-1364.
- 7 Romisa L, Cindoloa L, Patardb JJ, Messinaa G, Altieria V, Salomonc L. Frequency, Clinical Presentation and Evolution of Renal Oncocytomas: Multicentric Experience from a European Database. European Urology 2004;45:53–57.
- 8 Nguyen KA, Syed JS, Shuch B. Hereditary Kidney Cancer Syndromes and Surgical Management of the Small Renal Mass. Urol Clin North Am. 2017 May;44(2):155-167.

- 9 Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Renal oncocytoma: a clinicopathological analysis of 45 consecutive cases. *BJU Int.* 2005 Dec;96(9):1275-1279.
- 10 Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016 Jun;160(2):183-94.
- 11 Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging.* 2014 Jun;39(3):588-604.
- 12 Murray TE, Lee MJ. Are We Overtreating Renal Angiomyolipoma: A Review of the Literature and Assessment of Contemporary Management and Follow-Up Strategies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018 Apr;41(4):525-536.
- 13 Ditonno P, Smith RB, Koyle MA, Hannah J, Beldegrun A. Extrarenal angiomyolipomas of the perinephric space. *J Urol.* 1992 Feb;147(2):447-450.
- 14 Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 1993 Dec;150(6):1782-1786.
- 15 Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol.* 2003 May;169(5):1635-1642.
- 16 Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. *Semin Diagn Pathol.* 1998 Feb;15(1):21-40.
- 17 Simpfendorfer C, Herts BR, Motta-Ramirez GA, Lockwood DS, Zhou M, Leiber M i sur. Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative-attenuation pixels aid diagnosis? *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Feb;192(2):438-443.

- 18 Kim JK, Kim SH, Jang YJ, Ahn H, Kim CS, Park H i sur. Renal angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from other neoplasms at double-echo chemical shift FLASH MR imaging. *Radiology*. 2006 Apr;239(1):174-180.
- 19 Hogan A, Smyth GK, D'Arcy C, O'Brien A, Quinlan DM. Renal capsular leiomyoma. *Urology*. 2008 Jun;71(6):1226.e1-3. doi: 10.1016/j.urology.2007.11.119. Epub 2008 Mar 4.
- 20 Filianoti A, Paganelli A, Bassi P, Simone G, Ranieri A. Leiomyoma of the renal capsule: case report and literature review. *Urologia*. 2018 Feb;85(1):34-35.
- 21 Wells FC, Naylor CP, Dunn DC. Leiomyoma of the renal vein. *J R Soc Med*. 1981 Jul;74(7):542-545.
- 22 Steiner M, Quinlan D, Goldman SM, Millmond S, Hallowell MJ, Stutzman RE i sur. Leiomyoma of the kidney: presentation of 4 new cases and the role of computerized tomography. *J Urol*. 1990 May;143(5):994-998.
- 23 Raman SP, Hruban RH, Fishman EK. Beyond renal cell carcinoma: rare and unusual renal masses. *Abdom Imaging*. 2012 Oct;37(5):873-884.
- 24 Romero FR, Kohanim S, Lima G, Permpongkosol S, Fine SW, Kavoussi LR. Leiomyomas of the kidney: emphasis on conservative diagnosis and treatment. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1319.
- 25 Fu L, Humphrey PA, Adeniran AJ. Renal leiomyoma. *J Urol*. 2015 Mar;193(3):997-998.
- 26 Saremian J, Kubik MJ, Masood S. Cytologic features of metanephric adenoma of the kidney: case report and review of the literature. *Lab Med*. 2015 Spring;46(2):153-158.

- 27 Benson M, Lee S, Bhattacharya R, Vasy V, Zuberi J, Yasmeen S i sur. Metanephric Adenoma in the Pediatric Population: Diagnostic Challenges and Follow-up. *Urology*. 2018 Oct;120:211-215.
- 28 Davis CJ Jr, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol*. 1995 Oct;19(10):1101-1114.
- 29 Jones EC, Pins M, Dickersin GR, Young RH. Metanephric adenoma of the kidney. A clinicopathological, immunohistochemical, flow cytometric, cytogenetic, and electron microscopic study of seven cases. *Am J Surg Pathol*. 1995 Jun;19(6):615-626.
- 30 Jain M, Rastogi A, Gupta RK. Atypical metanephric adenoma - a case report and review of literature. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(1):123-127.
- 31 Pins MR, Jones EC, Martul EV, Kamat BR, Umlas J, Renshaw AA. Metanephric adenoma-like tumors of the kidney: report of 3 malignancies with emphasis on discriminating features. *Arch Pathol Lab Med*. 1999 May;123(5):415-420.
- 32 Renshaw AA. Subclassification of renal cell neoplasms: an update for the practising pathologist. *Histopathology*. 2002 Oct;41(4):283-300.
- 33 Wang KL, Weinrach DM, Luan C, Han M, Lin F, Teh BT i sur. Renal papillary adenoma--a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2007 Feb;38(2):239-246.
- 34 Val-Bernal JF, Pinto J, Gómez-Román JJ, Mayorga M, Villoria F. Papillary adenoma of the kidney with mucinous secretion. *Histol Histopathol*. 2001 Apr;16(2):387-392.

- 35 Budin RE, McDonnell PJ. Renal cell neoplasms. Their relationship to arteriolonephrosclerosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1984 Feb;108(2):138-140.
- 36 Bennington JL. Proceedings: Cancer of the kidney--etiology, epidemiology, and pathology. *Cancer*. 1973 Nov;32(5):1017-1029.
- 37 Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Cheng L. Metanephric adenoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and loss of Y that are typical of papillary renal cell carcinoma and papillary adenoma. *Mod Pathol*. 2003 Oct;16(10):1060-1063.
- 38 Boulanger SC, Brisseau GF. Cystic nephroma: a benign renal tumor of children and adults. *Surgery*. 2003 May;133(5):596-597.
- 39 Stamatiou K, Polizois K, Kollaitis G, Dahanis S, Zafeiropoulos G, Leventis C i sur. Cystic nephroma: a case report and review of the literature. *Cases J*. 2008 Oct 23;1(1):267. doi: 10.1186/1757-1626-1-267.
- 40 Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol*. 2006 Jan;13(1):26-56.
- 41 Mukhopadhyay S, Valente AL, Luis A, de la Roza G: Cystic Nephroma: A histologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Arch Path Lab Med* 2004, 128:1404-1411.
- 42 Dong D, Li H, Yan W, Xu W. Juxtaglomerular cell tumor of the kidney-a new classification scheme. *Urol Oncol*. 2010 Jan-Feb;28(1):34-38.
- 43 Wong L, Hsu TH, Perlroth MG, Hofmann LV, Haynes CM, Katznelson L. Reninoma: case report and literature review. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):368-373.
- 44 Brandal P, Busund LT, Heim S. Chromosome abnormalities in juxtaglomerular cell tumors. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):504-510.

- 45 Haab F, Duclos JM, Guyenne T, Plouin PF, Corvol P. Renin secreting tumors: diagnosis, conservative surgical approach and long-term results. *J Urol*. 1995 Jun;153(6):1781-1784.
- 46 Gherardi GJ, Arya S, Hickler RB. Juxtaglomerular body tumor: a rare occult but curable cause of lethal hypertension. *Hum Pathol*. 1974;5:236-240.
- 47 Duan X, Bruneval P, Hammadeh R, et al. Metastatic juxtaglomerular cell tumor in a 52-year-old man. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1098-1102.
- 48 Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S i sur. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):615-621.
- 49 Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M i sur. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat*. 1995;5(1):66-75.
- 50 Gurel S, Narra V, Elsayes KM, Siegel CL, Chen ZE, Brown JJ. Subtypes of renal cell carcinoma: MRI and pathological features. *Diagn Interv Radiol*. 2013 Jul-Aug;19(4):304-311.
- 51 Ananthakrishnan L, Kapur P, Leyendecker JR. The spectrum of renal cell carcinoma in adults. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Jun;41(6):1052-1065.
- 52 Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol*. 1988 Aug;155(4):277-287.
- 53 Beckermann KE, Sharma D, Chaturvedi S, Msaouel P, Abboud MR, Allory Y i sur. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. *J Oncol Pract*. 2017 Jul;13(7):414-421.

- 54 Shuch B, Bratslavsky G, Shih J, Vourganti S, Finley D, Castor B i sur. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2012 Jun;109(11):1600-1606.
- 55 Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Oct;191(4):1220-1232.
- 56 Sankineni S, Brown A, Cieciera M, Choyke PL, Turkbey B. Imaging of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2016 Mar;34(3):147-155.
- 57 Holmes NM, McBroom S, Puckett ML, Kane CJ. Renal imaging with spiral CT scan: clinical applications. *Tech Urol.* 1997 Winter;3(4):202-208.
- 58 Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 1992;26(4):363-366.
- 59 Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, deKernion JB, Phelps ME, Belldegrun A. Positron emission tomography in urological oncology. *J Urol.* 1998 Feb;159(2):347-356.
- 60 Shah RB, Bakshi N, Hafez KS, Wood DP Jr, Kunju LP. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Hum Pathol.* 2005 Dec;36(12):1309-1315.
- 61 Nguyen CT, Campbell SC. Staging of renal cell carcinoma: past, present, and future. *Clin Genitourin Cancer.* 2006 Dec;5(3):190-197.
- 62 Taneja K, Williamson SR. Updates in Pathologic Staging and Histologic Grading of Renal Cell Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2018 Dec;11(4):797-812.

- 63 Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014 Nov 10;349:g4797. doi: 10.1136/bmj.g4797.
- 64 Shingarev R, Jaimes EA. Renal cell carcinoma: new insights and challenges for a clinicianscientist. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Aug 1;313(2):145-154.
- 65 Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):6-18.
- 66 Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):322-325.
- 67 Joslyn SA, Sirintrapun SJ, Konety BR. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: retrospective analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology*. 2005 Apr;65(4):675-680.
- 68 Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, Barrett PH, Fentie DD i sur. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*. 2002 Mar;167(3):1257-1262.
- 69 Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED i sur. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*. 2005 Nov;174(5):1759-1763.
- 70 Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millán I, Bertini R, Bianco FJ, Carballido JA i sur. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):120-127.

- 71 Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov;35(4):613-625.
- 72 Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-Jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med*. 2017 Jul 18;19:e8. doi: 10.1017/erm.2017.8.
- 73 Varan A. Wilms' tumor in children: an overview. *Nephron Clin Pract*. 2008;108(2):c83-90.
- 74 Nakamura L, Ritchey M. Current management of wilms' tumor. *Curr Urol Rep*. 2010 Feb;11(1):58-65.
- 75 Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am*. 2006 Apr;86(2):469-487.
- 76 Kalish JM, Doros L, Helman LJ, Hennekam RC, Kuiper RP, Maas SM i sur. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 1;23(13):e115-e122.
- 77 Dumba M, Jawad N, McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *Cancer Imaging*. 2015 Apr 8;15:5. doi: 10.1186/s40644-015-0040-6.
- 78 Pollack HM, Banner MP, Amendola MA. Other malignant neoplasms of the renal parenchyma. *Semin Roentgenol*. 1987 Oct;22(4):260-274.
- 79 Aron M, Nair M, Hemal AK. Renal metastasis from primary hepatocellular carcinoma. A case report and review of the literature. *Urol Int*. 2004;73(1):89-91.
- 80 Bailey JE, Roubidoux MA, Dunnick NR. Secondary renal neoplasms. *Abdom Imaging*. 1998 May-Jun;23(3):266-274.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Splitu 16. lipnja 1994. godine. Odrastao sam u Trogiru gdje sam završio osnovnu školu, nakon čega sam upisao prirodoslovno – matematičku gimnaziju u Splitu. Nakon završetka srednje škole, upisao sam 2013. g. Medicinski fakultet u Splitu gdje sam studirao tri godine. Četvrtu godinu fakulteta sam započeo na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Trenutno sam student 6. godine, u slobodno vrijeme treniram taekwondo i učim strane jezike. Aktivno se služim engleskim, njemačkim, talijanskim, ruskim i nizozemskim jezikom. Jako sam zainteresiran za kliničku medicinu, posebno područje mog interesa su urologija i abdominalna kirurgija.