

# Vrijednost perkutane mikrovalne ablacije u terapiji karcinoma bubrega

---

Novosel, Luka

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:217514>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-20**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Novosel**

**Vrijednost perkutane mikrovalne ablacije u  
terapiji karcinoma bubrega**

**DISERTACIJA**



Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Luka Novosel**

**Vrijednost perkutane mikrovalne ablacije u  
terapiji karcinoma bubrega**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju i Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vinko Vidjak, dr. med.

## ZAHVALE

Zahvaljujem prof. dr. sc. Vinku Vidjaku pod čijim sam vodstvom izradio ovaj rad.

Zahvaljujem kolegicama i kolegama radiolozima, inženjerima medicinske radiologije i medicinskim sestrama zavoda za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

Zahvaljujem Ivanu Pezelju, dr. med., spec. urologije i ostalim djelatnicima Klinike za urologiju KBC-a Sestre milosrdnice na pomoći i suradnji pri skupljanju podataka i brizi za pacijente.

Rad posvećujem

supruzi Dariji, kćeri Luciji i sinu Andri, zbog kojih moj svaki dan završava osmijehom, majci Željki bez čijeg žrtvovanja i potpore nikad ne bih bio tu gdje jesam.

## SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Karcinom bubrega.....	1
1.1.1	Epidemiološki podaci.....	1
1.1.2	Etiologija karcinoma bubrega.....	3
1.1.3	Patohistološka obilježja karcinoma bubrega.....	6
1.1.4	Citogenetske promjene karcinoma bubrega.....	10
1.1.5	Prognostički čimbenici karcinoma bubrega.....	12
1.1.6	mRENAL analiza anatomske kompleksnosti karcinoma bubrega.....	16
1.2	Klinička slika karcinoma bubrega.....	20
1.3	Radiološke slikovne metode u dijagnostičkoj obradi tumora bubrega .....	22
1.3.1	Ultrazvuk.....	23
1.3.2	Kompjuterizirana tomografija.....	24
1.3.3	Magnetska rezonancija.....	33
1.4	Liječenje karcinoma bubrega .....	36
1.4.1	Kirurško liječenje karcinoma bubrega .....	36
1.4.1.1	Radikalna i parcijalna nefrektomija.....	36
1.4.1.2	Adrenalektomija, disekcija limfnih čvorova prilikom nefrektomije i predoperacijska embolizacija tumora .....	39
1.4.1.3	Otvorena, laparoscopska i robotski asistirana nefrektomija.....	41

1.4.1.4	Utjecaj kirurške tehnike na rezidualnu bubrežnu funkciju nakon nefrektomije..	45
1.4.2	Opcije liječenja karcinoma bubrega kao alternativa kirurškim metodama.....	47
1.4.2.1	Aktivno praćenje.....	47
1.4.2.2	Ablativne terapije .....	49
1.4.2.3	Radiofrekventna ablacija .....	51
1.4.2.4	Krioablacija .....	54
1.4.2.5	Mikrovalna ablacija .....	58
1.4.2.5.1	Fizika mikrovalne ablacije.....	58
1.4.2.5.2	Tehnologija mikrovalne ablacije .....	63
1.4.2.5.3	Dosadašnja istraživanja mikrovalne ablacije karcinoma bubrega.....	67
2	Hipoteza.....	72
3	Ciljevi istraživanja .....	73
4	Bolesnici i metode .....	74
4.1	Bolesnici.....	74
4.2	Metode.....	77
4.2.1	Tehnika izvođenja mikrovalne ablacije .....	77
4.2.2	Obrada podataka .....	79
4.2.3	Statističke metode .....	82
5	Rezultati.....	83
6	Rasprava .....	101

7	Zaključak .....	112
8	Sažetak.....	114
9	Summary.....	116
10	Popis literature.....	117
11	Životopis.....	179



## POPIS OZNAKA I KRATICA

**BHD** – Birt-Hogg-Dube

**CA** – krioablacija (engl. *cryoablation*)

**CEUS** – kratica od engl. *contrast enhanced ultrasound* – kontrast s primjenom kontrastnog sredstva

**CI** – engl. *confidence interval* – interval pouzdanosti

**CIN** – engl. *contrast-induced nephropathy* – nefropatija uzrokovana kontrastnim sredstvom

**95 % CI** – interval pouzdanosti uz 95-postotnu vjerojatnost

**CT** – kompjutorizirana tomografija

**CTA** – CT angiografija

**DSA** – digitalna subtrakcijska angiografija

**GFR** – glomerularna filtracija

**KCB** – karcinom bubrega

**LPN** – laparoskopska parcijalna nefrektomija

**MR** – magnetska rezonancija

**MVA** – mikrovalna ablacija

**MSCT** – engl. *multislice computed tomography* – višeslojni CT

**NSF** – nefrogena sistemska fibroza

**NPV** – negativna prediktivna vrijednost

**OPN** – otvorena parcijalna nefrektomija

**PN** – parcijalna nefrektomija

**PPV** – pozitivna prediktivna vrijednost

**RFA** – radiofrekventna ablacija

**RN** – radikalna nefrektomija

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World health organisation – WHO)

**T1WI** – engl. *T1 weighted image*, T1 mjerena slika

**T2WI** – engl. *T2 weighted image*, T2 mjerena slika

**TSC** – tuberozna skleroza

**UZV** – ultrazvuk

**VHL** – von Hippel-Lindau – prezime istraživača (von Hippel-Lindauov sindrom)

# **1 UVOD**

## **1.1 Karcinom bubrega**

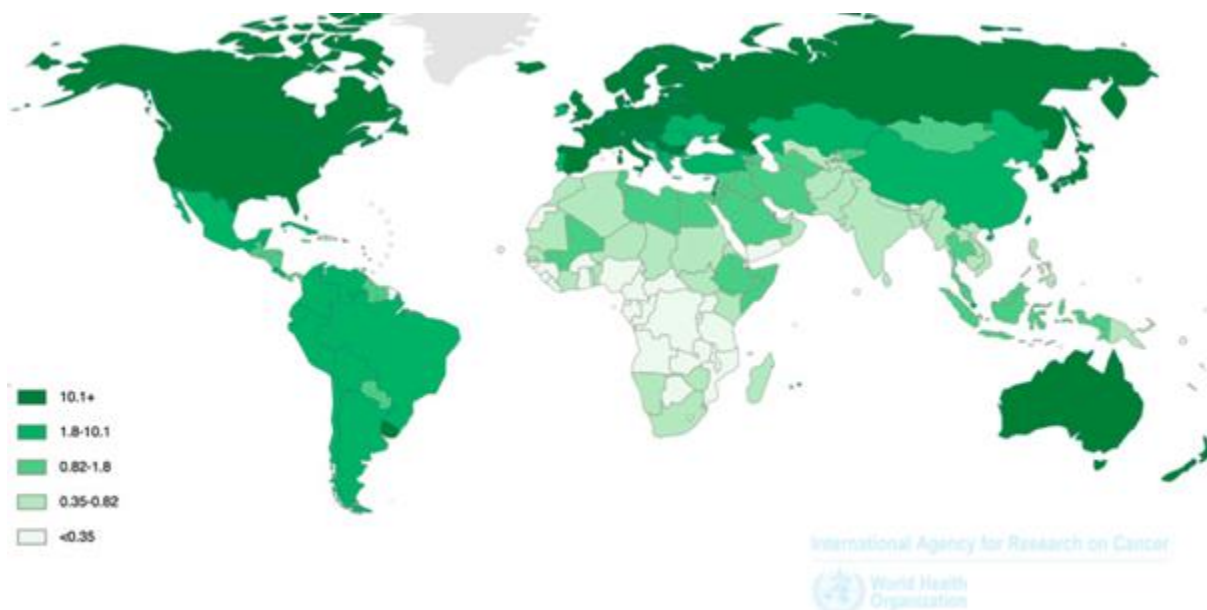
### **1.1.1 Epidemiološki podaci**

Karcinom bubrega (KCB) šesti je najčešće dijagnosticirani karcinom kod muškaraca i deseti najčešće dijagnosticirani karcinom u žena. KCB čini 4 % svih malignih tumora u svijetu (5 % kod muškaraca i 3 % kod žena) s 270 000 novootkrivenih slučajeva godišnje te 116 000 smrtnih slučajeva godišnje na globalnoj razini. Dijagnoza KCB-a posljednjih se 10 godina 1,5 do 2 puta češće postavlja kod muškaraca nego kod žena (1). KCB predstavlja više od 80 % svih primarnih malignih tumora bubrega u odraslih. Incidencija mu je veća u razvijenim zemljama, poglavito u sjevernoj Americi, koju slijedi Europa, a najniža je zabilježena incidencija u Africi i Aziji. Incidencija KCB raste nakon 40. godine života, a nakon 75. godine života se smanjuje (2,3). U 7 % slučajeva dijagnosticira se u dobi mlađoj od 40 godina. Iako je u dječjoj dobi najčešći tumor bubrega Wilmsov tumor, važno je napomenuti da KCB čini 2 do 6 % tumora bubrega kod djece bez razlike u učestalosti između spolova (4,5).

Zadnjih godina primijećen je znatniji porast incidencije KCB-a u oba spola, i to u svim regijama svijeta, što se tumači porastom incidencije otkrivanja karcinoma u ranoj fazi bolesti zbog sve češće uporabe i dostupnosti suvremenih dijagnostičkih radioloških metoda. Drugi je mogući razlog povećani učinak čimbenika rizika poput pušenja, pretilosti i hipertenzije (6–9). Prednost je tih slučajno otkrivenih tumora bubrega što su tipično manje veličine, nižeg gradusa i povezani s duljim preživljenjem, no i dalje u 17 % slučajeva novootkrivenih KCB-a postoje udaljene metastaze (10,11).

Prema posljednjim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), rizik razvoja KCB-a za vrijeme života u Sjevernoj Americi i Europi iznosi između 1,3 i 1,8 %. Godišnje KCB uzrokuje

oko 140 000 smrtnih slučajeva, što ga svrstava na 13. mjesto prema uzroku smrti od karcinoma (12).



**Slika 1.** Ilustracija prevalencije karcinoma bubrega u svijetu na 100 000 ljudi za oba spola, modificirano prema Ferlay J i sur. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. (12)

Procjenjuje se da je 2019. godine u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) otkriveno oko 73 000 novih slučajeva KCB-a, a umrlo oko 15 000 osoba (3). Prema dostupnim podacima u literaturi, tijekom 2008. u Europi je zabilježeno oko 88 400 novih slučajeva KCB-a i 39 300 slučajeva smrti. Godišnji porast u incidenciji karcinoma bubrega u Europi, ali i u drugim dijelovima svijeta iznosio je oko 2 %, osim u Danskoj i Švedskoj (13).

Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2018., u Republici Hrvatskoj KCB je na sedmom mjestu po učestalosti među muškarcima, s udjelom od 4 % od ukupno dijagnosticiranih malignih bolesti, a kod žena se ne nalazi među deset najčešćih sijela

zloćudnih tumora, s udjelom od 3 %. Ukupno je u Hrvatskoj 2016. godine bilo 794 slučaja novootkrivenih KCB-a (14).

Mortalitet povezan s KCB-om u Europi je pokazivao tendenciju postupnog rasta sve do početka devedesetih godina 20. stoljeća. Postojeći podaci o smrtnosti od KCB-a u Europi tada pokazuju jasne promjene u trendovima, s prestankom dugotrajnog porasta i početkom pada smrtnosti, koji se najprije bilježi u skandinavskim zemljama, a kasnije i većem dijelu zapadne Europe. Smrtnost od KCB-a u Europi se smanjila oko 10 % u prvih pet godina 21. stoljeća s varijacijama od tri umrla na 100 000 stanovnika u južnim dijelovima Europe do 10 umrlih na 100 000 stanovnika u istočnoeuropskim zemljama (15).

### **1.1.2 Etiologija karcinoma bubrega**

Tri su najvažnija čimbenika rizika koji se dovode u vezu s razvojem sporadičnog KCB-a pušenje, pretilost i arterijska hipertenzija (16–18).

Pušenje cigareta, prema istraživanjima, povezano je s nastankom 20 do 30 % slučajeva KCB-a u muškaraca te 10 do 20 % slučajeva u žena (15,16,19). Prestanak pušenja može linearno sniziti rizik za nastanak KCB-a, koji je izravno razmjernan broju popušanih cigareta i obrnuto razmjernan životnoj dobi u kojoj osoba započela s pušenjem (16,19,20).

Uzrok utjecaja pušenja na razvitak karcinoma bubrega vjerojatno je činjenica da se sastojci dima pretežito metaboliziraju ili izlučuju mokraćnim sustavom. Još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno koji je od sastojaka duhanskog dima odgovoran za nastanak KCB-a, ali N-nitrozodimetilamin iz duhanskog dima dokazano uzrokuje tumore bubrega u više životinjskih vrsta (16,21).

Pretilost je čimbenik rizika u razvoju KCB-a, pogotovo kod žena, te se pokazalo da je porast tjelesne težine u linearnom odnosu s porastom rizika. Rizik je dvostruko veći u osoba koje imaju

indeks tjelesne mase veći od 29 kg/m<sup>2</sup> (16,21,22). Metaanaliza iz 2009. ukazala je na mogućnost da bi povećana prevalencija pretilosti u žena mogla bi biti odgovorna za povećanu incidenciju KCB-a u žena (23).

Mehanizmi djelovanja kojima pretilost uzrokuje KCB nisu u cijelosti razjašnjeni, ali se pretpostavlja da je riječ o djelovanju povezanom čimbenicima kao što su: razina hormona rasta, lipida, estrogena, inzulina i vitamina D (22).

Istraživanja su pokazala da je arterijska hipertenzija čimbenik rizika neovisan od pušenja i pretilosti (16,21,22). Povezana je s nastankom KCB-a tako što može uzrokovati oštećenje bubrega ili biti povezana s metaboličkim promjenama unutar bubrežnih tubula, što povećava utjecaj karcinogenih tvari na bubrege.

Mjere za prevenciju cijelog niza bolesti kao što su smanjenje ili prestanak pušenja, regulacija hipertenzije, gubitak tjelesne težine i redovita tjelesna aktivnost te prehrana mogu rezultirati sniženjem rizika nastanka KCB-a (16,19,22,24). Iako ne postoji jasna veza između određene vrste hrane i rizika od razvoja KCB-a, studije su ukazale na postojanje pozitivne korelacije između rizika KCB-a i prehrane s visokim udjelom proteina i masnoća, dok voće i povrće imaju zaštitni učinak (16,18,21,24).

Razvoj KCB-a, prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka, također je povezan s određenim okolišnim čimbenicima, pogotovo izlaganje tijekom postupaka industrijske proizvodnje. Trikloretlen i tetrakloretlen vjerojatno povećavaju rizik za nastanak karcinoma bubrega, a mogući je dokaz viša učestalost karcinoma bubrega u radnika koji su tijekom proizvodnje izloženi otapalima i sredstvima za odmašćivanje (16,19,25,26). Izloženost arsenu u industrijskoj proizvodnji ili putem vode za piće povećava rizik za nastanak KCB-a za 30 % (16,19,27). Različiti oblici ionizirajućeg zračenja, terminalni stadij policistične bolesti bubrega te

afunkcionalni vlastiti bubreg nakon transplantacije povezani su s povećanim rizikom od razvoja KCB-a (16,21).

Iako se najčešće pojavljuje sporadično, nekoliko je nasljednih bolesti povezano s KCB-om: von Hippel-Lindauov (VHL) sindrom, nasljedni papilarni karcinom bubrega, tuberozna skleroza (TSC), nasljedna leiomiomatoza povezana s karcinomom bubrega, sindrom Birt-Hogg-Dube (BHD) i konstitucionalna translokacija kromosoma 3. Karcinomi povezani s nasljednim bolestima čine oko 2 % svih slučajeva KCB, a karakterizira ih češća pojava tumora bilateralno i multicentrično, kao i ranija dob pojave u odnosu na sporadične tumore (16,19,27,28).

Von Hippel-Lindauov sindrom jest autosomno dominantno nasljedna bolest koja nastaje zbog mutacije tumor supresorskog gena VHL smještenog na kromosomu 3p25-26. Bolest se manifestira pojavom kapilarnog hemangioblastoma središnjega živčanog sustava i mrežnice oka, svjetlostaničnog karcinoma bubrega, feokromocitoma, tumora gušterače i unutarnjeg uha.

KCB svijetlih stanica javlja se u ovom sindromu u 40 do 60 % bolesnika, i to obično u mlađoj životnoj dobi, obostrano i multicentrično, ali imaju bolju prognozu od sporadičnih slučajeva KCB-a svijetlih stanica (16,29).

Nasljedni papilarni KCB jest autosomno dominantno nasljedni sindrom uzrokovan mutacijom onkogeneta MET koji kodira tirozin kinazni receptor odgovoran za nastanak tumora. Ovaj je sindrom karakteriziran multiplim obostranim papilarnim karcinomima bubrega, najčešće histološkog tipa 1, koji se javljaju obično u drugom desetljeću života često s već prisutnim metastazama i lošom prognozom (16,30).

Tuberozna skleroza jest autosomno dominantno nasljedna bolest koja predstavlja poremećaj migracije, proliferacije i diferencijacije stanica uzrokovan mutacijom gena TSC1 i TSC2. Obilježava je pojava multiplih hamartoma, najčešće u mozgu i koži. U bubrezima se češće

pojavljuju angiomiolipomi, kao i ciste i onkocitomi. Bolesnici s TSC-om imaju veći rizik za nastanak KCB-a svijetlih stanica s incidencijom 2 do 4 % (31,32).

Nasljedna leiomiomatoza povezana je s KCB-om, a nasljeđuje se autosomno dominantno, mutacijom gena FH na kromosomu 1q42.3-q43, a karakterizirana je predispozicijom za nastajanje leiomioma kože i maternice i povremeno papilarnih KCB-a 2. tipa (16,27).

Sindrom Birt-Hogg-Dube nasljeđuje se autosomno dominantno, uzrokovan je mutacijom gena BHD na kromosomu 17p11.2 koji kodira folikulin. Manifestira se dobroćudnim tumorima kože, fibrofolikulomima, trihodiskomima i akrokordomima, uz koje u sklopu sindroma može nastati spontani pneumotoraks. Karakteristika je sindroma i pojava multiplih tumora, među kojima su najčešći onkocitomi te kromofobni i papilarni KCB-i (27,33,34).

Konstitucionalna translokacija kromosoma 3 karakterizirana je povećanim rizikom za nastanak KCB-a, pri čemu se obično javlja KCB svijetlih stanica (27).

### **1.1.3 Patohistološka obilježja karcinoma bubrega**

KCB čini 90 % zloćudnih tumora koji se javljaju u kori bubrega. Najčešće se pojavljuje kao dobro ograničena ekspanzivna promjena, odvojena od okolnog parenhima vezivnom pseudokapsulom. Unutar tumora često se nalaze područja krvarenja, nekroza, kalcifikati ili područja cistične degeneracije. Karcinomi bubrega najčešće su solitarni i jednako učestali u oba bubrega.

Multicentrični i bilateralni karcinomi čine oko 5 % slučajeva, a znatno su češći u sklopu nasljednih sindroma povezanih s karcinomom bubrega (27).

2016. godine je predstavljeno 4. izdanje SZO klasifikacije tumora mokraćnoga sustava i muških spolnih organa koje obuhvaća i redefiniranu klasifikaciju KCB-a. Ova klasifikacija, u odnosu na prijašnju, uključuje i pet novih podtipova KCB-a te sada obuhvaća: 1. svjetlostanični KCB 2.

multilokularnu cističnu bubrežnu neoplaziju niskoga malignog potencijala 3. papilarni KCB 4. nasljednu leiomiomatozou uz KCBS 5. kromofobni KCB 6. karcinom sabirnih kanalića (Bellini) 7. medularni KCB 8. obiteljsku MiT translokaciju (uključujući t6; 11) uz KCB 9. KCB udružen s deficijencijom sukcinatne B dehidrogenaze 10. mucinozno-tubularni i karcinom vretenastih stanica 11. tubulocistični KCB 12. stečenu cističnu bolest uz KCB 13. svjetlostanični papilarni KCB 14. neklasificirani KCB 15. papilarni adenom 16. onkocitom (35,36). Najzastupljeniji su svjetlostanični KCB te papilarni KCB i kromofobni bubrežni karcinom. Ta tri podtipa zajedno predstavljaju više od 90% svih karcinoma.

KCB svijetlih stanica (engl. *clear cell carcinoma*) najčešći je tip karcinoma, koji čini 70 do 80 % svih KCB-a, a porijekla je epitelnih stanica proksimalnih zavijenih kanalića (35–38). Makroskopski ovi su tumori zlatnožute boje, inhomogenog izgleda zbog područja nekroze, krvarenja, fibroze, cistične degeneracije i kalcifikata. Mikroskopski su građeni od velikih uniformnih stanica svijetle citoplazme bogate granulama lipida i glikogena, po čemu je ovaj tip i dobio ime. Može pokazati različite oblike rasta u svojoj histološkoj arhitekturi, najčešće solidni, alveolarni i acinarni oblik (38).

Multilokularni cistični KCB jest tumor bubrega niskog stupnja malignosti, koji ima bolju prognozu od ostalih, ne recidivira i ne metastazira. Javlja se kao solitarna tumorska tvorba građena od septiranih cista različite veličine koje su od tkiva bubrega odvojene vezivnom kapsulom, bez solidne komponente, a ciste su ispunjene seroznom ili krvavom tekućinom. Septa sadrže male nakupine svijetlih stanica, a građena su od kolagena i sloja epitelnih stanica (39–42). Papilarni KCB jest maligni tumor parenhima bubrega, porijekla je epitelnih stanica distalnoga zavijenog kanalića, tipično hipovaskularan, može biti multicentričan i obostran. Ovaj tip tumora manje je agresivan od svjetlostaničnog KCB-a, čini 10 do 15 % svih KCB-a te je, prema



istraživanjima, povezan s 90-postotnim petogodišnjim preživljenjem. Histološki je karakteriziran papilarnim oblikom rasta – tumor čine tubularne i papilarne formacije obložene malignim epitelnim stanicama. Tumorske papile sadrže tanku fibrovaskularnu jezgru, unutar koje se nalaze nakupine pjenušavih makrofaga s kolesterolskim kristalima, kalcifikatima i hemosiderinskim granulama. Nuklearni gradus određuje se po istom sustavu kao i u svjetlostaničnog KCB-a. Morfološki se dijeli na dva tipa, 1. tip, građen od papila pokrivenih malim malignim stanicama s oskudnom citoplazmom, koji se pojavljuje sporadično i ima bolju prognozu, i 2. tip, građen od stanica višega nuklearnog gradusa s eozinofilnom citoplazmom, koji je češće povezan s nasljednim sindromima. Iako ovaj tip tumora rjeđe metastazira u usporedbi s svjetlostaničnim KCB-om, bolesnici koji razviju metastaze imaju lošiju prognozu u odnosu na bolesnike sa svjetlostaničnim KCB-om s metastazama (35–37,40,41,43,44).

Kromofobni KCB čini oko 5 % karcinoma, a nastaje iz tipa B interkalarnih stanica bubrežnog parenhima. Makroskopski je solidan, dobro ograničen tumor bez znakova nekroze, koji je na presjeku tamnosmeđe boje, a histološki se nalazi solidni tip rasta s kalcifikatima i vezivnim septima. Stanice su tumora velike, ispunjene blijedom citoplazmom, a krvne žile zadebljane stijenke. Ove karcinome bubrega karakterizira spori rast, izrazito rijetka pojava metastaza i dobra prognoza (35–37,40–42).

KCB sabirnih kanalića (karcinom Bellinijevih sabirnih kanalića) rijedak je, ali agresivan tip KCB-a. Čini manje od 1 % svih KCB-a, no manje od trećine bolesnika nakon postavljanja dijagnoze poživi duže od dvije godine jer su u 30 do 40 % bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze već prisutne udaljene metastaze. Porijekla je epitelnih stanica sabirnih tubula medule bubrega, a makroskopski je riječ o sivo-bijelim tumorima, smještenima u pijelokanalnom sustavu s učestalom infiltracijom masnog tkiva hilusa. Histološki sadrže tubularni ili papilarni rast s

nepravilnim žlijezdama i dezmodoplastičnom stromom. Prognoza je loša, s 10-postotnim petogodišnjim preživljenjem (39–43).

Medularni KCB nastaje iz medule bubrega, a smatra se varijantom karcinoma Bellinijevih sabirnih tubula. Javlja se tri puta učestalije kod muškaraca, pogotovo s anemijom srpastih stanica. Ima lošu prognozu jer su već kod prvih znakova bolesti najčešće prisutne metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, jetri i plućima. Makroskopski je heterogenog izgleda u središnjem medularnom djelu bubrega, a često se nalaze zone krvarenja i nekroze (39–43).

KCB povezan s translokacijom kromosoma Xp11.2 najčešće zahvaća djecu i mlađe odrasle osobe, a obično se dijagnosticira u uznapredovalom stadiju s metastazama u limfnim čvorovima, no čak i kad metastazira, karakteristično je sporo napredovanje, zbog čega ima dobru prognozu. Ovaj tip tumora makroskopski nalikuje svjetlostaničnom karcinomu, a histološki ima izgled papilarnog karcinoma sa svijetlim stanicama i stanicama zrnate eozinofilne citoplazme (39,41–43).

KCB povezan s neuroblastomom rijedak je oblik karcinoma koji se javlja u mlađoj dobi kod bolesnika koji su u dječjoj dobi bolovali od neuroblastoma. Smatra se da liječenje neuroblastoma može biti predispozicija za nastanak genskih promjena odgovornih za razvoj karcinoma bubrega. Ovaj tip karcinoma bubrega ima sličnu prognozu kao i ostali tipovi KCB-a (39,41–43).

Karcinom mucinoznih, tubularnih i vretenastih stanica oblik je KCB-a karakteristično niskog stupnja maligniteta s dobrom prognozom koji se javlja češće u žena u dobi iznad 50 godina kao ograničena asimptomatska tvorba. Porijekla je iz stanica Henleove petlje, sastavljen od gustih nakupina tubula odijeljenih blijedom mucinoznom stromom i dijelom građen od vretenastih stanica (39,43).

Neklasificirani KCB-i čine 4 do 6 % malignih tumora bubrega, a otkrivaju se uglavnom u uznapredovalom stadiju bolesti sa slabijom prognozom. Uključuju anaplastične tipove tumora ili sarkomatoidne tumore kod kojih je teško odrediti od kojih stanica potječu. Histološki su ovi karcinomi heterogenog izgleda (39).

Sarkomatoidna diferencijacija KCB-a prema zaključcima iz 1997. nije zaseban histološki tip tumora, već se može razviti u bilo kojem tipu karcinoma bubrežnih stanica, predstavlja malignu transformaciju u viši gradus i povezana je s lošijom prognozom. Nalazi se u 8 % slučajeva svjetlostaničnog KCB-a, u 3 % slučajeva papilarnog KCB-a, u 9 % slučajeva kromofobnog KCB-a i u 29 % slučajeva karcinoma sabirnih kanalića (39,45).

Epitelni tumori nakapnice bubrega čine 5 % tumora urinarnog sustava i u 90 % slučajeva su karcinomi, najčešće prijelaznog ili pločastog epitela. Najčešće metastaziraju u regionalne limfne čvorove, potrbušnicu i jetru, a mogu i direktno zahvaćati bubreg izgledajući poput infiltrativne tumorske mase (46,47).

U bubregu se osim karcinoma mogu javiti i rijetki primarni sarkomi, koji u bubregu imaju lošu prognozu (1 %), te limfomi i leukemije, koji najčešće sekundarno u okviru sistemske bolesti zahvaćaju bubreg. U 7 do 13 % slučajeva bubreg može biti sekundarno zahvaćen metastazama iz udaljenih organa, najčešće metastazama karcinoma bronha, karcinoma dojke u žena te karcinoma gastrointestinalnog trakta (48).

#### **1.1.4 Citogenetske promjene karcinoma bubrega**

KCB je dugo smatran monomorfnom bolešću, koja nastaje iz zajedničke prekursorske stanice, ali raznovrsne histološke i kliničko-biološke pojavnosti. Osim opisanih kromosomskih poremećaja u sklopu nasljednih KCB-a, određene citogenetske promjene nađene su i u slučajevima sporadičnih KCB-a. Biološka različitost histoloških tipova KCB-a objašnjena je brojnim istraživanjima iz

područja molekularne biologije i citogenetike, čiji rezultati govore u prilog tome da su različiti histološki tipovi obilježeni specifičnim genskim abnormalnostima i molekularnim oznakama, što se odražava u razlikama u biologiji i molekularnim mehanizmima pojedinih tipova karcinoma. To je za posljedicu imalo potrebu razvitka većeg broja ciljanih oblika imunoterapije, koja može djelovati na različite stanične mehanizme (41,49).

U većini sporadičnih KCB-a nalazi se delecija kratkog kraka kromosoma 3. Najčešće se javlja na tri lokusa: jedna na istom lokusu 3p25-26 kao i u sindromu VHL, druga na 3p21-22, a treća na 3p13-14, kao i kod obiteljskog karcinoma bubrežnih stanica (50–52). U 35 do 56 % sporadičnih KCB-a nalaze se mutacije gena VHL (53). Inaktivacija gena VHL može nastati delecijom, mutacijom ili epigenetskim utišavanjem. Progresija KCB-a i sistemska bolest povezane su s nastankom dodatnih klonalnih mutacija i kromosomskih translokacija. Promjene su koje se povezuju s lošijom prognozom gubitak 9p i 14q, LOH na kromosomu 10q u blizini lokusa PTEN/MAC. Progresija bolesti može biti povezana s visokom ekspresijom bFGF, VEGF, IL-8, MMP-2, MMP-9, vimentina, MHC II klase te E-kadherina (41,43,54,55).

Kod sporadičnoga papilarnog KCB-a pojavljuju se somatske mutacije gena MET. U papilarnom KCB-u najčešće se nalaze trisomija ili tetrasomija kromosoma 7, trisomija kromosoma 17 ili gubitak y-kromosoma (56). LOH na 9p13 kod papilarnog KCB-a povezan je s lošijom prognozom (57).

Kod kromofobnog KCB-a nalaze se multipli kromosomski gubici, koji zahvaćaju kromosome 1, 2, 6, 10, 13, 17 i 21. KCB sabirnih kanalića povezan je s gubitkom kromosoma 1, 6, 14, 15, i 22 (41,55).

### 1.1.5 Prognostički čimbenici karcinoma bubrega

Određivanje histološkog tipa KCB-a pokazalo se važnim zbog utjecaja na preživljavanje bolesnika, ali jedino ako je riječ o tumoru koji se još nije proširio izvan bubrega (58). Prognostički najpovoljnijoj skupini pripada multilokularni, kromofobni KCB te mucinozni tubularni karcinom s vretenastim stanicama, zatim slijede papilarni KCB i svjetlostanični KCB, a najnepovoljnijim histološkim tipovima smatraju se medularni KCB i karcinom sabirnih kanalića (27). Dobro je poznato da KCB-i i unutar iste histološke skupine pokazuju međusobno različito biološko ponašanje (58). Iz tog su razloga danas u upotrebi različiti prognostički čimbenici od kojih su se klinički najvažnijima pokazali stadij, nuklearni gradus i proliferacijska aktivnost tumorskih stanica (58–61).

Najvažniji prognostički čimbenik za KCB jest TNM stadij bolesti (engl. *Tumour Node Metastasis*) kojim se opisuju veličina primarnog tumora (T), prisutnost metastaza u regionalnim limfnim žlijezdama (N) i prisutnost udaljenih metastaza (M). Za određivanje stadija KCB-a preporučuje se UICC (engl. The Union for International Cancer Control) TNM klasifikacija iz 2016. (62) (tablica 1).

Tablica 1. TNM klasifikacija svjetlostaničnog karcinoma bubrega

---

**T Primarni tumor**

---

**T0x** - primarni tumor nije detektabilan

**T1** - tumor veličine do 7 cm, ograničen na bubreg

T1a - tumor veličine do 4 cm, ograničen na bubreg

T1b - tumor > 4 cm, ali ≤ 7 cm, ograničen na bubreg

**T2** - tumor > 7 cm, ograničen na bubreg

T2a - tumor > 7 cm, ali ≤ 10 cm, ograničen na bubreg

T2b - tumor > 10 cm, ograničen na bubreg

**T3** - tumor se širi u veće bubrežne vene ili perirenalno masno tkivo, ali ne u ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu, tumor ograničen na Gerotinu fasciju

T3a - tumor se širi u bubrežnu venu ili njezine segmentalne ogranke, ili zahvaća perirenalno masno tkivo i/ili bubrežni sinus, ali unutar Gerotine fascije

T3b – tumor koji se širi u bubrežnu venu ili njene segmentalne žile ili u venu kavu ispod razine ošita

T3c - tumor se širi u donju šuplju venu iznad razine ošita ili zahvaća stijenku donje šuplje vene

**T4** - tumor se širi izvan Gerotine fascije (uključujući širenje per continuitatem u ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu)

---

**N Limfni čvorovi**

---

**NX** - nije moguća procjena područnih limfnih čvorova

**N0** - metastaze u regionalnim limfnim čvorovima nisu prisutne

**N1** - metastaze su prisutne u jednom limfnom čvoru

**N2** - metastaze su prisutne u više od jednog limfnog čvora

---

**M Udaljene metastaze**

---

**M0** - metastaze u udaljenim organima nisu prisutne

**M1** - metastaze su prisutne u udaljenim organima

Prema sustavu AJCC, postoje četiri stadija bolesti. Prema navedenom sustavu, stadij I. uključuje T1N0M0, stadij II. uključuje T2N0M0, stadij III. odnosi se na T1-2N1 ili T3N0-1, a stadij IV. uključuje tumore T4, tumore N2 s bilo kojim T ili M te tumore s M1 (63).

Petogodišnje je preživljenje bolesnika kojima je bolest ograničena na bubreg (pT1-2N0M0) 74 do 96 %. Progresijom bolesti sa širenjem u okolno masno tkivo ili nadbubrežnu žlijezdu (pT3aN0M0) petogodišnje preživljenje pada na 65 do 80 %, a kod zahvaćenosti bubrežne vene (pT3b-cN0M0) na 40 do 60 %. Lokalno proširena bolest (pT4N0M0), zahvaćenost limfnih čvorova (pTxN+M0), kao i bolest s udaljenim metastazama imaju najlošiju prognozu, a petogodišnje preživljenje im iznosi svega 0 do 20 % (64,65). Unutar skupine T2 uočeno je da tumori veći od 10 cm imaju agresivniji tijek, a mogućnost je nastanka metastaza 48 % veća u usporedbi s tumorima manjima od 10 cm (66,67). Prisutnost udaljenih metastaza smatra se jednim od najvažnijih pojedinačnih prognostičkih faktora. Petogodišnje preživljenje za bolesnike čiji je tumor ograničen na bubreg, a u kojih je zahvaćen venski sustav iznosi 47 do 69 % (68–70). Ukupni rizik nastanka metastaza u limfnim čvorovima iznosi oko 20 %, a petogodišnje je preživljenje za bolesnike kod kojih se nalaze metastaze u limfnim čvorovima 11 do 35 % (71,72).

Od ostalih prognostičkih čimbenika važni su nuklearni gradus i histološki tip tumora, mikroskopska vaskularna invazija, histološka nekroza, prisutnost kliničkih simptoma te DNA ploidijska (73).

Gradus tumora ili stupanj diferenciranosti tumora govori nam koliko tumorske stanice nalikuju stanicama normalnog tkiva iz kojega su nastale. Gradus tumora ne smije se zamjeniti sa stadijem tumora. Predložene su brojne klasifikacije, temeljene na različitim morfološkim značajkama. Od toga je klasifikacija po Fuhrmanovoj postigla široku primjenu u suvremenoj patološkoj praksi

(59). Fuhrman ocjenjuje karcinome bubrega prema nuklearnoj veličini, obliku i istaknutosti jezgrice. Unatoč popularnosti ovog sustava ocjenjivanja, vidjelo se da sustav ocjenjivanja po Fuhrmanovoj ima niz problema. Iz tog razloga uvodi se novi sustav određivanja nuklearnog gradusa, WHO/ISUP u Vancouveru 2012. godine, koji se također sastoji od 4 gradusa, gdje se u prva tri gradusa procjenjuje istaknutost jezgre, a u četvrtom gradu prisutnost visoko atipičnih pleomorfnih stanica i/ili prisutnost sarkomatoidne ili rabdoidne komponente (Tablica 2). Gradus karcinoma određuje se prema prisutnim stanicama najvišeg gradusa, a ne prema prevladavajućim tumorskim stanicama. Sustav ocjenjivanja WHO/ISUP primjenjuje se samo na svjetlostanične i papilarne karcinome bubrega, jer njegova prognostička korisnost nije potvrđena za ostale tipove karcinoma (74).

**Tablica 2.** ISUP klasifikacija nuklearnog gradusa karcinoma bubrega

<b>NUKLEARNI GRADUS PO WHO/ISUP</b>	
<b>I°</b>	Jezgriće tumorskih stanica nisu prisutne ili su neprimjetne i bazo filne pri povećanju od 400x.
<b>II°</b>	Jezgriće tumorske stanice vidljive i eozino filne pri povećanju 400 x i vidljive, ali ne istaknute jezgriće pri povećanju od 100 x
<b>III°</b>	Jezgriće tumorskih stanica vidljive i eozino filne pri povećanju od 100 x
<b>IV°</b>	Tumori koji pokazuju ekstremni nuklearni pleomorfizam, ogromne tumorske stanice i / ili prisutnost bilo kojeg dijela tumora koji pokazuje sarkomatoidnu i / ili rabdoidnu diferencijaciju

Nekroza tumorskog tkiva također predstavlja loš prognostički faktor, ali samo za svjetlostanični karcinom bubrežnih stanica, a ne i za papilarni tip (67,75,76).



Ostala su histološka obilježja s nepovoljnim utjecajem na prognozu KCB-a prisutnost vretenastih stanica (sarkomatoidni KCB) (77), mikroskopsko zahvaćanje pseudokapsule te invazija mikrovaskulature, koja u pacijenata sa svjetlostaničnim KCB-om, niskog gradusa, ukazuje na veću mogućnost progresije bolesti i loš odgovor na terapiju (78).

Algoritamski sustav SSIGN, koji je razvijen za predviđanje prognoze bolesnika sa svjetlostaničnim KCB-om, temelji se na TNM stadiju, veličini tumora, nuklearnom gradusu i prisutnosti nekroze. Sustav pomaže u praćenju bolesnika te u odabiru kandidata za adjuvantnu terapiju ili uključivanje u klinička istraživanja (75).

Istraživanja su pokazala i povezanost citogenetičkih promjena i prognoze te pacijenti s KCB-om u kojima se nalazi više od pet citogenetskih promjena imaju znatno lošiju prognozu od onih s manje promjena (79). Ekspresija vimentina također je povezana s lošijom prognozom, a neovisna je o gradusu tumora i stadiju bolesti (80), dok bolesnici s difuznom ekspresijom plakoglobina u više od 90 % stanica u KCB-u imaju bolju stopu preživljenja (81). Izraženosti bcl-2 i p53 također se smatraju neovisnim prognostičkim čimbenicima, pri čemu je povećan postotak tumorskih stanica pozitivnih na p53 povezan s lošijom, a bcl-2 s boljom prognozom (82). U novije se vrijeme istražuju i molekularni biomarkeri koji se mogu upotrijebiti za predviđanje prognoze preživljenja kao što su VCAM-1 (od engl. *vascular cell adhesion molecule-1*) i interleukin-8 (83–85).

#### **1.1.6 mRENAL analiza anatomske kompleksnosti karcinoma bubrega**

Histopatologija KCB-a jest heterogena te iako se otprilike jedna trećina karcinoma otkrije u fazi proširene bolesti s udaljenim metastazama, većina malih KCB-a ograničenih na bubreg ima tendenciju sporog rasta (9). Također, u posljednje vrijeme raste učestalost slučajno otkrivenih tumora bubrega prilikom slikovne radiološke obrade te je većinom riječ o KCB-u stadija T1 (86).

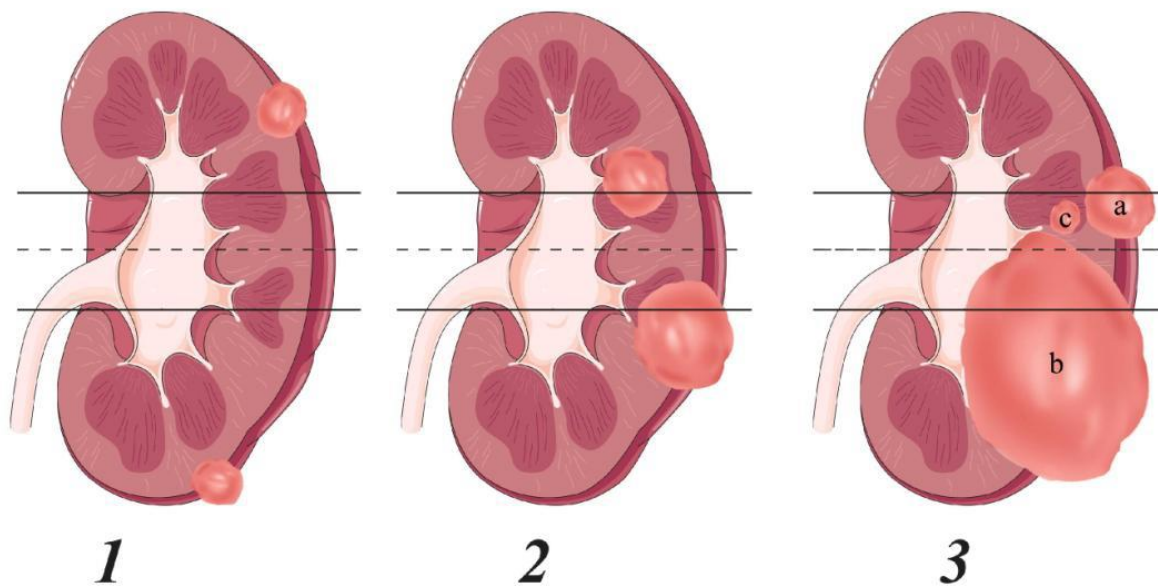
Opcije liječenja kod KCB-a stadija T1a uključuju radikalnu nefrektomiju (RN), otvorenu parcijalnu nefrektomiju (OPN), laparoskopsku parcijalnu nefrektomiju (LPN), perkutanu ablaciju tumora ili aktivno praćenje. Metode parcijalne kirurške resekcije u cilju poštede i očuvanja bubrežnog parenhima preuzele su mjesto zlatnog standarda liječenja KCB-a stadija T1a zbog jednakoga onkološkog ishoda uz dugoročno bolju kvalitetu života pacijenata u usporedbi s radikalnom kirurškom resekcijom (87,88). Iako se kirurška resekcija smatra zlatnim standardom, pojavile su se minimalno invazivne perkutane termalne ablativne metode, koje su pokazale dobru učinkovitost u terapiji malih KCB-a uz manju učestalost komplikacija, kraći oporavak i manji utjecaj na funkciju bubrega (89–91). Zbog postojanja većeg broja opcija u liječenju ovih tumora, konačna odluka o vrsti terapije ovisi o karakteristikama tumora. Tu spadaju pozicija unutar bubrega, veličina, odnos prema kanalnom sustavu i okolnim strukturama, ali i komorbiditeti pacijenta. Zbog svih ovih faktora koji utječu na odluku i konačnu uspješnost metoda liječenja, postojala je potreba za standardizacijom opisa tumora, koji je često pretjerano deskriptivan i podložan subjektivnosti. Svrha je lakša procjena uspješnosti terapije, opasnosti od recidiva i rizika komplikacija. S tim je ciljem razvijen sustav bodovanja kompleksnosti tumora bubrega nazvan RENAL (92). Ovaj sustav koristi karakteristike tumora koje su se pokazale kao najvažnije u predviđanju ishoda liječenja i nastanku komplikacija: promjer (R – engl. *radius*), poziciju tumora u parenhimu (E – engl. *exofitic/endofitic*), udaljenost od kanalnog sustava ili sinusa bubrega (N – engl. *nearness to the collecting system*), poziciju tumora u odnosu na tijelo (A – engl. *anterior/posterior*) i poziciju prema polarnoj liniji bubrega (L – engl. *location to the polar line*) (93). Pokazalo se kroz brojna istraživanja da sustav RENAL može predvidjeti učinkovitost ili komplikacije kirurške, ali i perkutane ablacijske metode liječenja KCB-a (94–

101). Camacho i sur. pokazali su da nakon ablacije za tumore s RENAL zbrojem  $\geq 8$  postoji znatno veći rizik nepotpune terapije tumora i recidiva (102).

Budući da je RENAL sustav analize kompleksnosti KCB početno bio razvijen kao pomoć pri odabiru metode kirurške resekcije tumora T1 dimenzije do 7 cm, a ne minimalno invazivnih ablativnih metoda koje se uglavnom primjenjuju isključivo za T1a tumore, dimenzije do 4 cm, razvijen je novi, modificirani sustav analize kompleksnosti mRENAL (m – engl. *modified*). Tome je pridonijela studija koja je pokazala da veličina tumora veća od 3 cm, a ne samo RENAL gradus, utječe na neuspjeh terapije ablacijom (103). Sustav mRENAL je prilagođen za analizu tumora T1a dimenzije do 4 cm, kada u razmatranje o vrsti terapije, osim kirurške resekcije, ulazi i perkutana ablacija, te je pokazao bolju prediktivnu vrijednost za ovu vrstu terapije (104). Sustav mRENAL razlikuje se od sustava RENAL samo u komponenti promjera (R) te razdjeljuje veličinu tumora unutar podskupine T1a KCB-a. Prikaz analize kompleksnosti tumora prema sustavu RENAL i mRENAL prikazan je u tablici 3.

**Tablica 3.** RENAL i mRENAL analiza kompleksnosti karcinoma bubrega

Karakteristika	1 bod	2 boda	3 boda
R (promjer)	$\leq 4$ cm	$> 4$ cm i $< 7$ cm	$\geq 7$ cm
mR (promjer, modificirano za mRENAL)	$\leq 3$ cm	$> 3$ cm i $< 4$ cm	$\geq 4$ cm
E (postotak egzofitičnog tumora)	$\geq 50\%$	$< 50\%$	Potpuno egzofitičan
N (udaljenost tumora od kanalnog sustava)	$\geq 7$ mm	$> 4$ mm i $< 7$ mm	$\leq 4$ mm
Anterior/posterior (ispred/iza)	Nema bodova. Napiše se „a“, „p“ ili „x“ u ovisnosti o položaju tumora		
L (lokacija prema polarnim linijama)	U potpunosti iznad ili ispod polarnih linija	Tumor prelazi polarnu liniju	$> 50\%$ tumora prelazi polarnu liniju ili
			Tumor je u cijelosti između linija ili
			Tumor prelazi aksijalnu središnju liniju bubrega



**Slika 2.** RENAL analiza kompleksnosti karcinoma bubrega s prikazom bodovanja tumora prema lokaciji (L) prema polarnim linijama (pune linije) i središnjoj aksilarnoj liniji (isprekidana linija) bubrega na sagitalnom prikazu. Ispod svake slike navedeni su bodovi prema analizi pozicije tumora. Modificirano prema Kutikof A i sur. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive Standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth (90).

## 1.2 Klinička slika karcinoma bubrega

Klasični trijas simptoma KCB-a čine hematurija, bol u slabinama i opipljiva tvorba u trbuhu, ali se kombinacija ovih simptoma javlja u samo 9 % bolesnika. Zahvaljujući tehnološkom napretku i većoj dostupnosti radiološke dijagnostike, 60 % KCB-a danas se otkriva slučajno (tzv. incidentalomi), u ranijem stadiju bolesti, i zato većina bolesnika nema simptoma (40,41).

U 50 % bolesnika pojavljuje se samo hematurija, opipljiva tvorba u trbuhu u 45 % bolesnika, a 41 % bolesnika prikaže se sa slabinskom boli (105). Klasični trijas simptoma obično upućuje na uznapredovalu bolest, kada je najčešći simptom hematurija. Često se pri otkrivanju bolesti

pojavljuju nespecifični sistemski simptomi, kao što su gubitak tjelesne težine, umor, anoreksija, vrućica i simptomi uzrokovani metastazama.

Normocitna anemija je prisutna u oko 33 % pacijenata, a povišena sedimentacija nalazi se u oko 50 % bolesnika s KCB-om (106–108). U oko 3 % bolesnika nastaje amiloidoza tipa AA (109,110).

Ako se pojavi, tumorski tromb u glavnoj lijevoj bubrežnoj veni može uzrokovati pojavu ljevostrane skrotalne varikokele, a kod širenja u donju šuplju venu može dovesti i do edema donjih ekstremiteta i zatajenja jetrene funkcije (111). Kod nekih pacijenata KCB se može dominantno prikazati simptomima koji su posljedica učinka metastaza, a KCB najčešće metastazira u kosti, mozak, pluća i jetru (40,41).

KCB se u 20 % slučajeva može prezentirati različitim paraneoplastičnim sindromima, kao posljedica lučenja tvari iz samog karcinoma, stvaranja peptida kao odgovora KCB-a ili stvaranja protutijela na tumorske antigene. Endokrini paraneoplastični sindrom uključuje hiperkalcemiju, hipertenziju, eritrocitozu, povišene vrijednosti beta-HCG, prolaktina i ACTH i hiperglikemiju (108,112).

Hiperkalcemija se javlja se u oko 20 % bolesnika s KCB-om i smatra se znakom loše prognoze. Metastatska hiperkalcemija nastaje kod koštanih metastaza i ne ubraja se u pravi paraneoplastični sindrom. Nemetastatska hiperkalcemija nastaje kao posljedica djelovanja tvari koje oponašaju učinak PTH-a te posljedica djelovanja TGH-alfa, koji luče tumorske stanice. Djeluje kroz stimulaciju osteoklastične aktivnosti kosti. Mučnina, anoreksija i umor neki su od simptoma koji mogu biti povezani s hiperkalcemijom (108,112).

Hipertenzija je prisutna u oko četvrtine bolesnika s KCB-om i češće je povezana s KCB-om svijetlih stanica nižeg gradusa (112). Može se javiti kao paraneoplastični sindrom zbog viška

renina te je tada obično refraktorna na antihipertenzivnu terapiju, a može se normalizirati nakon nefrektomije. Osim renina, potencijalni mehanizmi za nastanak hipertenzije mogu biti i policitemija, kompresija bubrežne arterije tumorom ili arterio-venske spojnice koje nastaju u sklopu sekundarne tumorske vaskularizacije (108).

Policitemija se u oboljelih od KCB-a javlja u malom postotku slučajeva, a nastaje kao posljedica ektopičnog lučenja eritropoetina. Povišene serumske razine eritropoetina nalaze se u oko dvije trećine oboljelih (111,112).

Nemetastatska hepatomegalija povezana je s jetrenom disfunkcijom i poznata kao Staufferov sindrom. Može se javiti kod KCB-a, a nastaje kao posljedica povećanog stvaranja interleukina 6 od strane tumora (113,114).

Povišene vrijednosti prolaktina, beta-HCG, ACTH te hiperglikemija mogu se rijetko naći s KCB-om, kao i senzoričke i motoričke neuromiopatije (115).

### **1.3 Radiološke slikovne metode u dijagnostičkoj obradi tumora bubrega**

U posljednja dva desetljeća došlo je do porasta učestalosti otkrivanja KCB-a, pogotovo kod mladih osoba, ali i sve većeg udjela malih, asimptomatskih tumora ograničenih na bubreg u ukupnom broju novootkrivenih tumora, što se smatra prvenstveno posljedicom sve veće dostupnosti i napretka radioloških slikovnih metoda (116).

U prošlosti su metode izbora u dijagnostici suspektnog KCB-a i procjeni proširenosti bile intravenska urografija i ultrazvuk (UZV), ali nijedna od tih metoda nije dovoljna za adekvatnu evaluaciju svih segmenata u urološkoj patologiji (117). Stoga su se razvojem kompleksnijih radioloških metoda, kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) promijenili standardi i smjernice u dijagnostici KCB-a (117,118) pa se UZV bubrega primjenjuje

za postavljanje sumnje i početnu procjenu proširenosti u trenutku dijagnoze KCB-a, dok se za definitivnu dijagnostiku i predoperacijsku procjenu stadija KCB-a danas upotrebljavaju CT i/ili MR s visokim postocima osjetljivosti i specifičnosti (117,119–121).

### **1.3.1 Ultrazvuk**

Ultrazvuk je prva dijagnostička metoda prilikom sumnje na patološke promjene na bubrezima. UZV je široko dostupna, brza, jeftina i neinvazivna radiološka metoda koja ne upotrebljava zračenje. Prednosti su u dijagnostici KCB-a široka dostupnost, niža cijena u odnosu na pretrage CT i MR i izostanak uporabe ionizirajućeg zračenja. Bitan je nedostatak UZV-a ovisnost metode o iskustvu liječnika i o tjelesnoj konstituciji pacijenta (122).

Tumorske tvorbe mogu izgledati hipoehogene, izoehogene ili hiperehogene u odnosu na parenhim bubrega, a mogu se vidjeti i promjene u veličini i konturama bubrega (118). Osjetljivost UZV-a u detekciji KCB-a iznosi 79 do 83 %. Budući da se UZV primjenjuje kao metoda probira za otkrivanje bubrežnih bolesti, to je pridonijelo porastu i ranijem otkrivanju zloćudnih novotvorina bubrega (123).

Važno je ograničenje UZV-a u detekciji malih KCB-a, koji su izoehogeni s okolnim parenhimom i ne mijenjaju izgled konture bubrega, te stoga nije prikladan za procjenu indikacije za perkutane ablacije KCB-a (40,118). Unatoč tome, kod jasno vidljivih lezija UZV se vrlo često upotrebljava za navigaciju kod perkutanih i otvorenih intraoperacijskih ablacija vođenih UZV-om i biopsija tumora bubrega (124,125). Unatoč tome što postojeće studije nisu ukazale na znatnu razliku u učinkovitosti i komplikacijama perkutanih termalnih ablacija vođenih UZV-om ili CT-om, istraživanje Anderssona i sur. dokazalo je superiornost kombinacije primjene UZV-a i CT-a prilikom izvođenja perkutane ablacije u usporedbi s navođenjem isključivo s pomoću UZV-a (126). Stoga se preporučuje odluku o vrsti radiološke metode za navođenje prilikom ablacije



donijeti na temelju predoperacijske dijagnostike. Može ukazati na nepovoljnu konstituciju pacijenta ili lokaciju tumora bubrega (127). Nedostatak UZV-a kao metode za navođenje i praćenje termalne ablacije KCB-a jest stvaranje hiperehogenih zona na mjestu ablacije već u ranoj fazi terapije. To je posljedica artefakta zbog stvaranja mjehurića plina te može otežati procjenu zone ablacije u kasnijem tijeku ili repoziciju ablacijske igle kod većih tumora kod kojih je potrebna ablacija na dvije ili više lokacija.

Iako se praćenje rezultata i komplikacija nakon zahvata perkutane ablacije KCB-a, prema smjernicama, izvodi s pomoću pretraga CT ili MR, s obzirom na to da se UZV smatra nedovoljno osjetljivim za otkrivanje lokalnog recidiva ili rezidue tumora, studija Guo i sur. ukazala je na moguću jednaku osjetljivost i specifičnost UZV-a s primjenom kontrastnog sredstva (CEUS – engl. *contrast enhanced ultrasound*) i CT-a u otkrivanju ostatnog tumora bubrega nakon ablacije (128).

### **1.3.2 Kompjuterizirana tomografija**

Stupanj proširenosti KCB-a u trenutku postavljanja dijagnoze najvažniji je čimbenik u donošenju odluke o vrsti terapije i planiranju kirurškog ili minimalno invazivnog zahvata. Osim toga, uz patohistološki nalaz, osnova je i za određivanje prognoze preživljenja pacijenata. S točnošću od oko 91 % u dijagnostici karcinoma bubrega (118,129), višeslojni CT predstavlja temeljnu metodu izbora u predoperacijskoj procjeni i poslijeoperacijskom praćenju KCB-a. Dodatna je prednost ove metode što je široko dostupna, prihvatljive cijene i dobre kvalitete slikovnog prikaza.

Brzina snimanja CT uređajem omogućila je snimanje bubrega tijekom nekoliko faza izlučivanja jednoga kontrastnog sredstva topljivog u vodi, tzv. dinamičkog snimanja. Faze su opacifikacije bubrega kontrastnim sredstvom sljedeće:

1. arterijska faza, koja započinje oko 15 sekundi nakon početka intravenskog davanja kontrastnog sredstva s protokom 3 ml/s i više, traje 10 do 15 s, a karakterizirana je maksimalnom opacifikacijom renalnih arterija
2. kortikomedularna faza, karakterizirana intenzivnom opacifikacijom korteksa bubrega, počinje 30 do 40 sekundi nakon davanja kontrasta, koji se nalazi u kapilarama kore bubrega, peritubularnim prostorima i tubularnoj lamini kore bubrega
3. nefrografska faza započinje oko 80 do 120 sekundi od davanja kontrasta te dolazi do intenzivne homogene opacifikacije bubrežnog parenhima; smatra se najvažnijom fazom za detekciju malih lezija bubrega
4. ekskretorna faza snima se 5 do 10 minuta nakon davanja kontrasta i obilježava je intenzivna opacifikacija kanalnog sustava bubrega. U dijagnostici mokraćnog sustava ekskretorna je faza važna zbog boljeg prikaza anatomije pijelona bubrega, uretera i mokraćnog mjehura te određivanja razine opstrukcije u urinarnom sustavu. Također je ključna za otkrivanje tumora pijelona, uretera i u mokraćnom mjehuru, ali i za procjenu zahvaćanja kanalnog sustava priležćim tumorom u parenhimu bubrega (130,131).

Nativno CT snimanje i dalje je prva faza većine protokola snimanja u dijagnostici i praćenju KCB-a zato što se vrijednosti koeficijenata apsorpcije na nativnim presjecima upotrebljavaju kao osnovna vrijednost za usporedbu i analizu promjena vrijednosti koeficijenata apsorpcije na postkontrastnim snimkama, kako bi se time neizravno procijenila prokrvljenost pojedinog tkiva u bubregu.

Tumorskim tkivom obično se smatra ono koje na postkontrastnim presjecima pokazuje porast vrijednosti koeficijenata apsorpcije za više od 10 do 15 HU, no postoje i KCB-i čiji se koeficijenti apsorpcije znatno ne mijenjaju na postkontrastnim presjecima (promjena manja od

10 do 15 HU). To je odlika slabo vaskulariziranih KCB-a. CT pregled prilikom sumnje na KCB uglavnom se izvodi kombinacijom nativnih i postkontrastnih snimaka, i to minimalno dvije faze opacifikacije, obično kortikomedularne i nefrografske faze (130,131).

Protokoli snimanja u dijagnostici bubrega dugo su se razlikovali u odabiru različitih postkontrastnih faza i u vremenu odgode snimanja za pojedinu fazu, ali s vremenom su se, zahvaljujući stečenom iskustvu, oblikovali protokoli snimanja prilagođeni različitom sijelu tumora u bubregu.

U nekoliko studija opisuje se primjena triju postkontrastnih faza snimanja: kortikomedularne, nefrografske i ekskretorne faze, no u nekima se naglašava vrijednost arterijske faze snimanja, 30 sekundi nakon primjene intravenskog kontrasta, za bolji prikaz akcesornih arterija prije kirurškog zahvata (132–137). Kortikomedularna faza snimanja posebno je važna za karakterizaciju tvorbi bubrega prilikom sumnje na vaskularne lezije kao što su aneurizma renalne arterije, arteriovenska malformacija ili fistula, koje mogu morfološki imitirati solidni tumor bubrega u nativnoj, nefrografskoj ili ekskretornoj fazi. Budući da su KCB-i obično solidne, dobro prokrvljene lezije, još u ranijim studijama se ustanovilo da porast koeficijenta apsorpcije za više od 12 Houndsfieldovih jedinica u kortikomedularnoj fazi, u usporedbi s nativnom fazom snimanja, mora pobuditi sumnju na maligni tumor bubrega (138). Pokazalo se također da postoji statistički značajna razlika u otkrivanju KCB-a između snimanja u kortikomedularnoj i nefrografskoj fazi u korist nefrografske faze (133).

Posebna pozornost u istraživanjima dala se analizi detekcije KCB-a manjih od 3 cm i njihovim CT karakteristikama. Istraživanja iz 1990-ih godina otkrila su manju osjetljivost kortikomedularne faze u detekciji malih hipervaskulariziranih tumora bubrega (132,134,135), kao i da su karcinomi promjera manjeg od 3 cm obično homogene strukture (138).

Kopka i sur. objavili su jedno od najdetaljnijih istraživanja o primjeni CT-a u detekciji i analizi KCB-a, u kojoj su primijenjene različite kombinacije nativnih i postkontrastnih presjeka u kortikomedularnoj i nefrografskoj fazi, a nalazi su kasnije uspoređeni s patohistološkim i citološkim nalazima. Najbolji rezultati postignuti su kombinacijom nativnih i postkontrastnih presjeka tijekom kortikomedularne i nefrografske faze, s osjetljivošću od 100 % i specifičnošću od 95 % (136). Studija koja je procjenjivala prodor KCB-a kroz čahuru bubrega u stadiju I. pokazala je osjetljivost 96 % i specifičnost 93 % (139). CT može procijeniti dimenzije KCB-a s oko 0,5 cm razlike u odnosu na patohistološki nalaz (140–142). Najviše problema CT dijagnostika ima u procjeni proširenosti KCB-a prilikom razlikovanja stupnja T2 i T3, odnosno u procjeni postojanja invazije perirealnog masnog tkiva (118). CT ima 100 % negativnu prediktivnu vrijednost u procjeni zahvaćanja istostrane nadbubrežne žlijezde i 92 % pozitivnu prediktivnu vrijednost, uz 97 % negativnu prediktivnu vrijednost u procjeni zahvaćenosti bubrežne vene i donje šuplje vene. CT ima slabu učinkovitost u procjeni infiltracije stijenke vene i lokalnih limfnih čvorova (40,143).

Krajem 20. stoljeća pojavile su se studije koje su istraživale mogućnost razlikovanja različitih histoloških podtipova KCB-a s pomoću karakteristika vidljivih pri snimanju CT-a. Pri tom su upotrijebljena obilježja kao što su položaj, veličina, ograničenost, prodor kroz vezivnu čahuru, prodor u glavnu bubrežnu venu, zahvaćanje lokalnih limfnih čvorova te na temelju načina opacifikacije kontrastnim sredstvom ili na temelju koeficijenata apsorpcije samog tumora. Zaključeno je da specifično razlikovanje različitih podtipova KCB-a nije dovoljno precizno na temelju prikaza CT-om, ali da je moguće razlikovati svjetlostanični KCB od kromofilnog, kromofobnog KCB-a i onkocitoma (144). Studija iz 2002. o razlikovanju KCB-a na temelju koeficijenata apsorpcije na postkontrastnim presjecima tijekom kortikomedularne i ekskretorne

faze pokazala je da svjetlostanični KCB nakuplja kontrastno sredstvo više u odnosu na ostale tipove KCB-a. Mjerenje koeficijenta apsorpcije tumora bubrega na postkontrastnim presjecima pokazalo se kao najkorisniji čimbenik u razlikovanju četiri najčešća histološka tipa KCB-a. Osjetljivost i specifičnost CT-a u razlikovanju svjetlostaničnog KCB-a od drugih histoloških tipova iznosile su 74 % i 100 % ako se upotrebljavala granična vrijednost koeficijenta apsorpcije 84 HU u kortikomedularnoj fazi te 44 HU u ekskretornoj fazi (145).

Studija Zhang i sur. pokazala je da su dobro prokrvljeni KCB-i skloniji biološki agresivnijem ponašanju. Granične vrijednosti koeficijenta apsorpcije, na temelju kojih se tumore dijelilo na one u kojima se slabo, umjereno ili obilno nakuplja kontrastno sredstvo, bile su 97 HU i 140 HU u nefrografskoj fazi. Prisutnost homogenog uzorka imbibicije pokazala se kao indikator biološki manje agresivnog tumora (146).

Iz citiranih studija može se zaključiti da su najbolji rezultati postignuti u razlikovanju svjetlostaničnog KCB-a od ostalih tipova, i to na temelju visokih vrijednosti koeficijenta apsorpcije solidnog tkiva tumora na postkontrastnim presjecima. To se objašnjava građom svjetlostaničnog KCB-a, koju obilježava alveolarna arhitektura i obilna vaskularizacija.

Nefropatija inducirana kontrastnim sredstvom (CIN – engl. *contrast-induced nephropathy*) jest akutni poremećaj funkcije bubrega koji se javlja unutar 48 sati nakon intravaskularne primjene kontrastnog sredstva, a čija se pojava ne može pripisati drugim uzrocima. Postojeće bubrežno zatajenje obilježeno razinom serumskog kreatinina višom od 1,5 mg/dl smatra se najvažnijim čimbenikom rizika za CIN (147). Kod pacijenata s poznatim oštećenjem bubrežne funkcije se preporučuje obilna hidracija prije i nakon CT pregleda, obično intravenskom infuzijom fiziološke otopine (147,148).

Glavne su kontraindikacije za primjenu jodnih kontrastnih sredstava poznata alergija na jod i povišena razina hormona štitnjače u krvi, hipertireoza te multipli mijelom (130,149,150).

Alergijske reakcije na jodna kontrastna sredstva mogu se prema težini kliničke slike podijeliti na blage, umjerene i teške. Blage se manifestiraju kao mučnina, osip, povraćanje, znojenje i bljedilo. Umjerene su reakcije bol u prsima i trbuhu, glavobolja, difuzna urtikarija, bronhospazam i dispneja te nesvjestica. Teške reakcije javljaju se u obliku izraženog bronhospazma, edema larinksa, generalizirane urtikarije i razvoja anafilaktičkog šoka (130,149).

Udio ionizirajućeg zračenja uzrokovanog radiološkom obradom u ukupnoj prosječnoj godišnjoj dozi ionizirajućeg zračenja, kojoj je osoba izložena tijekom jedne godine, u porastu je i iznosi 50 %, dok je prije 30 godina taj udio iznosio samo 15 % (151). Taj je porast u najvećem dijelu posljedica znatno veće primjene CT-a u svakodnevnoj medicini, što uz pozitivne učinke slučajnog otkrivanja tumora manjih dimenzija ima i loše posljedice povećane izloženosti zračenju (152). Iako su istraživanja pokazala da većina radiološke obrade ima za posljedicu malu dozu zračenja za pacijenta ( $< 100$  mSv), koja uglavnom ne uzrokuje posljedice za zdravlje (151–153), kompleksnija dijagnostička obrada, koja zahtijeva višestruka snimanja te intervencijske procedure vođene CT-om, povećava opasnost od izlaganja klinički značajnim dozama, većima od 200 mSv (154).

Slikovno vođena perkutana termalna ablacija tumora bubrega jest minimalno invazivna metoda, koja se najčešće izvodi pod kontrolom CT-a ili kombinacije CT-a i UZV-a, zbog najveće preciznosti i sigurnosti zahvata. Osim za vrijeme procedure, važan dio obrade čini i CT snimanje prilikom inicijalne dijagnostičke obrade, kao i višestruka kontrolna snimanja, koja se provode prema protokolu praćenja pacijenata nakon ablacije ili resekcije KCB-a (155). To sve dovodi do povećanog izlaganja pacijenta ionizirajućem zračenju (156). Iako su se u prošlosti perkutane

ablacijske metode radile uglavnom kod pacijenata sa znatnim komorbiditetima i lošim općim stanjem, danas su zbog dokazane uspješnosti ove minimalno invazivne metode prisutne i u liječenju mlađih pacijenata s malim i ograničenim tumorima bubrega, kod kojih se nakon ablacije očekuje dobra prognoza i dulji životni vijek (157). Zbog toga je važno maksimalno smanjiti dozu i količinu zračenja prilikom dijagnostičke obrade, intervencijskog zahvata i kasnijeg praćenja pacijenta (158,159).

Nekoliko studija istraživalo je doze ionizirajućeg zračenja za pacijenta za vrijeme perkutane radiofrekventne (RFA) ili krioablacije (CA) KCB-a pod kontrolom CT-a (160–162). Eisenberg i sur. istraživali su potencijalni učinak ionizirajućeg zračenja za vrijeme RFA-e KCB-a vođene CT-om na očekivani životni vijek pacijenta te su pokazali da je srednja efektivna doza prilikom RFA-e 27,7 mSv. Učinak RFA-e na skraćanje očekivanog trajanja života, zbog radijacijom induciranih tumora, pokazao je da pacijenti nakon RFA-e mogu očekivati u prosjeku od 11 do 20 dana kraći životni vijek u usporedbi s pacijentima liječenima kirurškom resekcijom. Također su pokazali da se može znatno smanjiti ukupna doza zračenja i utjecaj na životni vijek, osim kroz sam zahvat, kroz prilagodbu kasnijega obveznog praćenja bolesnika CT-om. Ako se primjeni modificirani protokol snimanja CT-a sa samo jednom fazom postkontrastnog snimanja, umjesto tri faze, postiže se pad količine ukupnog zračenja te se procijenjeni učinak na trajanje života smanjuje na samo 3,8 dana (161). Arnold i sur. uspoređivali su RFA i CA te pokazali da za vrijeme same procedure CA-e KCB-a vođene CT-om pacijent prosječno bude izložen efektivnim dozama ionizirajućeg zračenja oko 39,7 mSv (15,5 – 133,4 mSv), a kod RFA-e 22,2 mSv (8,1 – 67,7 mSv). U prvih godinu dana nakon zahvata dodatna doza zračenja koju su pacijenti primili zbog dijagnostičke obrade i dodatnih zahvata iznosila je 134,5 mSv nakon CA-e te 117 mSv nakon RFA-e (160). Zaključak ove studije bio je da zbog znatne ukupne doze zračenja

pacijentima treba prije zahvata naglasiti potencijalne opasnosti i moguće dugoročne posljedice zračenja. McEachen i sur. također su uspoređivali doze zračenja prilikom CA-e i RFA-e vođene CT-om te su pokazali da kod obje metode rizik za determinističke ozljede od zračenja, kao što je oštećenje kože, ne prelazi gornju granicu dozvoljenog, čak ni u procedurama s najvećom izmjerenom dozom ionizirajućeg zračenja. Uz to su dokazali znatno više efektivne doze zračenja prilikom CA-e, s efektivnom dozom zračenja 104,7 mSv, dok je iznosila 50,3 mSv za vrijeme RFA-e (162). Znatno viša doza u komparaciji s ranijim istraživanjima može se objasniti snimanjem trifazičnog CT pregleda odmah na kraju same ablacije u ovoj studiji, dok se u ranijim studijama kontrolni CT radio nakon određenoga vremenskog intervala te nije ulazio u izračun doze prilikom procedure. Dva su razloga znatno više zabilježene doze zračenja prilikom CA-e u odnosu na RFA. Pacijenti liječeni CA-om u studiji su imali KCB veće dimenzije, od 2 do 4 cm, za razliku od skupine liječene RFA-om, koja je imala KCB dimenzije do 2 cm. Veći tumor zahtijeva pozicioniranje većeg broja kriosondi, što zahtijeva u konačnici veći broj snimanja prilikom navođenja CT-om. Drugi je razlog u samom praćenju tijekom ablacije – dok se kod RFA-e izvodi vremenski predodređena duljina ablacije, bez kontrolnog snimanja u tijeku same termalne ablacije, kod CA-e se ponovljenim CT snimanjima prati veličina stvorene ledene kugle koja bi trebala prekriti područje tumora.

Park i sur. istraživali su učinkovitost niskodoznog CT protokola prilikom RFA-e. U svojem su istraživanju upotrebljavali CT sekvencije sa samo 70 mAs, uz najveću moguću redukciju zone snimanja. Prosječna efektivna doza zračenja iznosila je 18,6 mSv. Nakon tri godine praćenja nije zabilježena veća incidencija recidiva karcinoma u komparaciji s ostalim istraživanjima RFA-e KCB-a (163).



CT fluoroskopija jest metoda snimanja CT pregleda prilikom koje se stvara aktivna slika koja prati kretanje instrumenta kod radioloških intervencija. Iako ova metoda snimanja može biti od pomoći za uvođenje ablacijske sonde do zahtjevnih lokacija tumora i može skratiti proceduru, istraživanja su pokazala da u konačnici znatno ne smanjuje dozu zračenja za pacijenta (155,164). Istodobno, izvođenjem ove metode intervencijski radiolog dobiva dozu zračenja 3,9 mGy.

Iako nisu objavljena istraživanja doze ionizirajućeg zračenja prilikom izvođenja zahvata mikrovalne ablacije (MVA) KCB-a pod kontrolom CT-a, moguće je izvesti neke pretpostavke imajući u vidu dosadašnje spoznaje o MVA-i, RFA-i i CA-i. Kao i RFA, MVA radi na principu predodređenog vremena ablacije ovisno o veličini tumora te nema potrebe snimanja sekvencija tijekom same ablacije, kao što je slučaj kod CA-e za praćenje formiranja ledene kugle, što smanjuje dozu zračenja kod MVA-e u usporedbi s CA-om. Istodobno, za razliku od RFA-e, koja stvara manju zonu ablacije oko sonde te za terapiju tumora većih od 2 cm zahtijeva postavljanje većeg broja sondi oko tumora, MVA ima veću snagu i stvara zonu ablacije oko sonde dimenzije do 3 cm u svakom smjeru, zbog čega je često dovoljna samo jedna MVA sonda, koja se pozicionira u središte tumora, što također smanjuje konačnu dozu zračenja za vrijeme MVA-e u usporedbi s RFA-om (165–167).

U praćenju pacijenata s dokazanim KCB-om, nakon provedene lokalne minimalno invazivne terapije, velika se važnost pridaje dinamici provođenja dijagnostičkih pretraga u svrhu isključivanja mogućih ostatnih dijelova tumora ili novonastalih sekundarnih lezija. To je važno jer, za razliku od kirurške resekcije, kod ablativnih perkutanih terapija ne postoji mogućnost patohistološke potvrde potpune resekcije tumora s kirurškim rubom te je dijagnostičko praćenje ključno kako bi se potvrdila učinkovitost terapije. S obzirom na poznatu dinamiku rasta KCB-a, koja kod manjih KCB-a najčešće ima tendenciju spore progresije veličine, kao i zbog mogućeg

štetnog učinka prečestog izlaganja ionizirajućem zračenju, potrebno je adekvatno odrediti i standardizirati vremenske intervale u kojima se pacijenti dijagnostički obrađuju nakon ablacije KCB-a. Iako se u literaturi detaljno istražila učinkovitost i sigurnost nekih ablativnih tehnika u terapiji KCB-a, ponajprije CA-e i RFA-e, postoje samo ograničeni naputci svjetskih i europskih uroloških društava povezani s postproceduralnim praćenjem tih pacijenata (61,168). Ranije je učinjen napredak kroz standardiziranje radiološke terminologije i kriterija u opisivanju nakon slikovno vođene ablacije tumora (169), no dugo nisu postojali jasni interdisciplinarno usuglašeni naputci za provođenje radiološkog praćenja nakon ablativnih terapija tumora bubrega. Stoga je 2016. objavljen rezultat interdisciplinarnog projekta za dogovor u praćenju nakon terapije KCB-a lokalnim minimalno invazivnim metodama, koji daje sljedeće preporuke: potrebno je pacijente nakon ablacije KCB-a pratiti najmanje pet godina, prva kontrola nakon terapije mora se napraviti tri mjeseca od zahvata, uz minimalno dvije radiološke kontrole unutar prve godine nakon zahvata, dvije u drugoj godini te jednom godišnje nakon druge godine od zahvata. Kao prva opcija u praćenju tih bolesnika preporučena je multifazični CT pregled nakon primjene intravenskoga kontrastnog sredstva, a kao druga opcija multiparametrijski postkontrastni MR pregled. Kod pacijenata s poznatom bubrežnom insuficijencijom preporučuje se kontrole raditi MR pregledom bez primjene kontrasta ili upotrebom CEUS-a (170).

### **1.3.3 Magnetska rezonancija**

Od ranih početaka, 70-ih i 80-ih godina prošlog stoljeća, magnetska rezonancija odmah je zauzela važno mjesto u dijagnostici bubrežne patologije zbog mogućnosti prikaza u više ravnina (multiplanarnog prikaza) i dobre diferencijacije bubrežne kore i medule. Prve studije, koje su se izvodile još prije početka primjene intravenskoga paramagnetnog kontrastnog sredstva, pokazale su dobre rezultate: 100-postotna točnost u predoperacijskoj dijagnostici KCB-a i 86-postotna

točnost u procjeni anatomske proširenosti tumora (171). Iduća studija istih autora također je pokazala dobru osjetljivost i specifičnost u otkrivanju proširenosti tumora bubrega u donju šuplju venu i bubrežnu venu, dok je točnost u prikazu metastatski promijenjenih limfnih čvorova iznosila 99 %, u usporedbi s 83 % kod CT-a. CT je tada još imao prednost u dijagnostici tumora bubrega manje veličine, koji ne mijenjaju konturu bubrega (172). Uskoro poslije toga počeo se primjenjivati i gadolinij kao magnetsko kontrastno sredstvo. Iako je gadolinij najprije smatran nefrotoksičnim kontrastnim sredstvom, koje se može primijeniti i kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, za razliku od jodnih CT kontrasta, kasnija istraživanja dokazala su suprotno. Nakon primjene gadolinija može se razviti akutno zatajenje bubrega, kontrastom inducirana nefropatija, s kasnijim potpunim ili djelomičnim oporavkom funkcije bubrega, ali i ireverzibilno oštećenje bubrega.

Nefrogena sistemska fibroza (NSF) jest kasna štetna reakcija koja se javlja u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon upotrebe gadolinija kod osoba s oštećenjem funkcije bubrega, a karakterizirana je pojavom simetričnih konfluirajućih induriranih kožnih plakova po tijelu, dok su područje glave i vrata pošteđeni, a fibroza se može pronaći i na drugim unutarnjim organima (173–175).

Velika je prednost MR-a prema CT-u da tijekom pregleda MR-om bolesnik nije izložen ionizirajućem zračenju pa se mogu pregledati mladi pacijenti i trudnice, ali tek u drugom tromjesečju trudnoće.

KCB se na pretkontrastnim MR sekvencijama može prikazati kao hipointenzivna, izointenzivna ili hiperintenzivna ekspanzivna tvorba heterogenog izgleda, ovisno o prisutnosti septa, krvarenja, nekroze, cista ili kalcifikata (42,43). Nakon primjene kontrastnog sredstva, KCB obično intenzivno nakuplja kontrastno sredstvo, a uzorak je nakupljanja heterogen. Studije su pokazale

da je donji prag nakupljanja kontrasta od 15 % na postkontrastnim sekvencijama u usporedbi s pretkontrastnim sekvencijama karakterističan za malignu tumorsku tvorbu (176).

Direktno širenje KCB-a izvan Gerotine fascije u okolne organe (jetra, slezena, crijevo, mišići, ošit, tijelo kralješka) nalazi se kod oko 15 % bolesnika u trenutku dijagnoze tumora, a točnost MR-a u otkrivanju direktnog širenja u okolne strukture iznosi oko 98 do 100 % (172).

S razvojem tehnologije izmjenjivala se uloga CT-a i MR-a u procjeni proširenosti KCB-a, kao i praćenja nakon zahvata na bubrezima, pa je tako, prema preporukama, danas višeslojni multifazični CT metoda izbora u dijagnostici i praćenju KCB-a (170). MR zadržava određene prednosti u ovom području, iako nije prva metoda izbora u dijagnostici, no kod mlađih ljudi i trudnica predstavlja važnu alternativu, jer je važno smanjiti negativne učinke ionizirajućeg zračenja. Neosporno je da MR abdomena s današnjim tehničkim mogućnostima ima visoku točnost, osjetljivost i specifičnost u dijagnostici KCB-a. Donedavno su negativne strane bile manja dostupnost i veći troškovi, no danas su te razlike prema CT-u smanjene i u troškovima i u dostupnosti uređaja. Jedini preostali problem i dalje čine nemogućnost izvođenja kod osoba koje imaju elektrostimulator srca (177). Pozitivna je strana MR-a i mogućnost pregleda kod osoba koje su alergične na jodna kontrastna sredstva ili imaju kronično bubrežno zatajenje. Kod tih se bolesnika preporučuje kontrole KCB-a raditi MR-om bez primjene kontrasta (170).

## **1.4 Liječenje karcinoma bubrega**

### **1.4.1 Kirurško liječenje karcinoma bubrega**

#### **1.4.1.1 Radikalna i parcijalna nefrektomija**

Zlatni standard liječenja bolesnika s KCB-om jest kirurška resekcija, koja ima za cilj u cijelosti odstraniti tumor sa zadovoljavajućim kirurškim rubom. Kirurško liječenje uključuje dvije osnovne metode: radikalnu nefrektomiju (RN) ili parcijalnu (engl. *nephron-sparing*) nefrektomiju (PN) (119).

RN uključuje odstranjenje bubrega i perirealnog masnog tkiva, a ponekad i istostrane nadbubrežne žlijezde i lokalnih limfnih čvorova od razine ošita do razine račvišta aorte (40).

Iako je od 1969., kada su je osmislili Robson i sur., radikalna nefrektomija dugo predstavljala zlatni standard terapije svih KCB-a (178), u zadnja tri desetljeća dolazi do znatnog razvoja i povećanja dostupnosti slikovnih dijagnostičkih metoda (UZV, CT i MR), što za posljedicu ima sve veći broj novootkrivenih tumora bubrega u ranijim stadijima bolesti, manjih dimenzija (179).

Osim ranijeg otkrivanja, napredak radiologije omogućuje i jasniju analizu karakteristika samog tumora bubrega, odnosa prema važnim anatomskim strukturama i detaljniju procjenu eventualne proširenosti bolesti lokalno i distalno. Sve to je stvorilo poticaj da se razviju poštudne kirurške metode resekcije u smislu PN-a, u cilju očuvanja bubrežne funkcije kroz poštedu nezahvaćenog bubrežnog parenhima. Istodobno je ključno zadržati učinkovitost u terapiji KCB-a. Napredak u tehnici PN-a zadnjih godina je doveo do toga da PN ima jednake onkološke ishode i stopu preživljenja kao i RN, uz manju stopu komplikacija, manji gubitak bubrežne funkcije, niže stope kardiovaskularnih komplikacija i manju opću stopu mortaliteta (180).

Prema smjernicama Europskog društva urologa iz 2019., preporučuje se, s razinom preporuke A, PN za sve KCB-e stadija T1a, kao i T1b kada je to tehnički moguće. RN više u tim slučajevima

ne predstavlja zlatni standard terapije (181). Prema urološkim preporukama, indikacije za PN dijele se na: 1) apsolutne – u slučaju da bolesnik ima samo jedan bubreg s urednom funkcijom ili ako je riječ o bilateralnim tumorima bubrega; 2) relativne – kada drugi bubreg ima očuvanu funkciju, ali je zahvaćen promjenama koje bi postupnim razvojem očekivano mogle oštetiti funkciju bubrega u budućnosti, kao što su dijabetes, hipertenzija, nefrolitijaza, autoimune bolesti, ateroskleroza sa stenozom bubrežne arterije, ureteralni refluks i kronični pijelonefritis; 3) elektivne – u slučaju da je u potpunosti očuvana funkcija drugog bubrega (61,182).

Posljednjih godina raste učestalost elektivnih PN-a. Dokazalo se da je za tumore bubrega stadija T1a, promjera do 4 cm, PN onkološki jednako učinkovita metoda u smislu recidiva KCB-a i dugoročnog preživljenja kao i RN (183). Kod većih tumora, stadija T1b, PN može predstavljati onkološki siguran i dobar izbor kod pažljivo odabranih KCB-a (184).

Veći broj retrospektivnih studija i jedna prospektivna randomizirana studija pokazale su usporedivo preživljenje specifično za karcinom nakon PN-a i RN-a (185–188). Iako postoji malo studija koje direktno uspoređuju onkološke ishode RN-a i PN-a, nekoliko retrospektivnih analiza velikih baza podataka ukazalo je na smanjenu smrtnost od srčanih uzroka (90,189), kao i bolje ukupno preživljenje nakon PN-a. Sistemsko pretraživanje baze podataka Cochrane pokazalo je smanjeno vrijeme do smrti od bilo kojeg uzroka kod PN-a, dok su preživljenje specifično za karcinom, učestalost znatnih komplikacija i vrijeme do povrata bolesti bez razlike (190). Analiza baze podataka Medicare pokazala je da nema razlike u ukupnom preživljenju kod pacijenata starijih od 75 godina s KCB-om i znatnim komorbiditetima koji su liječeni PN-om ili RN-om i onih koji su liječeni nekirurškim metodama liječenja (191).

Istraživanja upućuju da znatniji gubitak bubrežne funkcije nakon RN-a ima negativan utjecaj na ukupno preživljenje bolesnika s KCB-om (192). Iako se kod pacijenata s urednom bubrežnom

funkcijom prije operacije nije dokazalo da dolazi do znatnijeg ili dugotrajnog pogoršanja bubrežne funkcije (193), kod pacijenata s otprije poznatom kroničnom bolešću bubrega PN je metoda izbora u terapiji lokaliziranog KCB-a, kako bi se izbjeglo nastanak završnog stadija kroničnog zatajenja bubrega i potrebe za hemodijalizom.

Manji broj istraživanja uspoređivao je kvalitetu života nakon RN-a i PN-a. Bez obzira na otvoreni ili minimalno invazivni (laparoskopski) pristup, zdravstveno stanje pacijenata s KCB-om pogoršalo se nakon obje metode liječenja, ali je kvaliteta života znatnije narušena nakon RN-a nego nakon PN-a (194–197).

Kod usporedbe intraoperativnog i perioperativnog morbiditeta i komplikacija RN-a i PN-a nije dokazana znatna razlika u dužini hospitalizacije (186,187,197), primijenjenoj količini transfuzije krvi i intraoperativnom gubitku krvi (186,197,198), kao ni u učestalosti komplikacija, koje su neznatno učestalije nakon RN-a (197,198).

U vidu svih ranije navedenih saznanja povezanih s usporedivim onkološkim ishodima RN-a i PN-a, metoda izbora u terapiji lokaliziranog KCB-a T1 jest PN, zbog očuvanja bubrežne funkcije i dugotrajno smanjenog rizika kardiovaskularnih komplikacija.

Kod tumora bubrega stadija T2, većih od 7 cm, usporedba PN-a i RN-a nakon dugotrajnog praćenja pacijenata u studiji pokazala je da pacijenti nakon PN-a imaju dulje ukupno preživljenje i preživljenje specifično za karcinom (199). Metaanaliza istraživanja koja uspoređuju PN i RN u terapiji KCB-a stadija T1b i T2 pokazala je da je nakon PN-a niža stopa lokalnog recidiva tumora, mortalitet specifičan za karcinom i ukupni mortalitet. Za KCB T2 procijenjeni gubitak krvi i učestalost komplikacija viši su nakon PN-a (200).

PN nije odgovarajuća metoda liječenja u slučajevima lokaliziranog KCB ako: 1) ne postoji odgovarajući rezidualni volumen parenhima potreban za normalno funkcioniranje organa i 2) postoji tromboza glavne renalne vene.

#### **1.4.1.2 Adrenalektomija, disekcija limfnih čvorova prilikom nefrektomije i predoperacijska embolizacija tumora**

Prema novim smjernicama za liječenje KCB-a iz 2019. koje je objavila radna skupina za izradu smjernica u liječenju karcinoma bubrega Europskog društva urologa, preporučuje se selektivni i individualiziran pristup adrenalektomiji i limfadenektomiji ovisno o proširenosti zloćudne bolesti (61,182). Prema tim smjernicama, odstranjenje nadbubrežne žlijezde treba raditi samo kada se kod pacijenta jasno slikovnim dijagnostičkim metodama ili tijekom kirurškog zahvata postavi klinička sumnja na širenje KCB-a u nadbubrežne žlijezde (182). Također, nadbubrežnu žlijezdu ne treba odstranjivati prilikom nefrektomije u 97 % slučajeva. Iako je odstranjenje istostrane nadbubrežne žlijezde dio klasične metode RN, kako bi se smanjio rizik od buduće adrenalne insuficijencije, danas se nadbubrežna žlijezda pri zahvatu nastoji poštediti ako je nalaz višeslojnog CT-a ili MR-a negativan i ako ne postoji sumnja na zahvaćenost tijekom operacije. Jedna prospektivna nerandomizirana studija usporedila je RN s adrenalektomijom i bez nje te pokazala da lokacija KCB-a u gornjem polu bubrega nema pozitivnu prediktivnu vrijednost za zahvaćenost nadbubrežne žlijezde, ali veličina tumora ima. Također nije dokazana razlika u ukupnom preživljenju nakon pet i deset godina od operacije između te dvije skupine (201).

Indikacije za disekciju limfnih čvorova za vrijeme nefrektomije, kao i opseg disekcije i dalje su nejasno definirani (202). Klinička procjena statusa limfnih čvorova temelji se na analizi veličine primjenom predoperacijskog CT ili MR pregleda ili palpacijom čvorova intraoperativno, međutim samo 20 % limfnih čvorova koji se smatraju rizičnima za zahvaćenost metastazama na



kraju prilikom patohistološke analize bude potvrđeno kao maligno promijenjeni (182). Istodobno CT i MR nisu dovoljno osjetljivi za analizu limfnih čvorova koji su veličinom u granicama normale (203).

Nekoliko retrospektivnih i jedna randomizirana studija istraživale su kliničku vrijednost disekcije limfnih čvorova. Manje retrospektivne studije ukazale su na potencijalnu korist od disekcije čvorova kod pacijenata s rizičnim KCB-om. U većoj retrospektivnoj studiji, koja je promatrala pacijente s nemetastatskim visokorizičnim KCB-om, rezultati su pokazali da nakon disekcije nema znatnog smanjenja rizika nastanka metastaza, kao ni znatnije promjene u općem preživljenju ili preživljenju specifičnom za karcinom (182,204–207). Broj limfnih čvorova zahvaćenih metastazama te širenje u limfne čvorove izvan kapsule u nekim se studijama povezuju s lošijom kliničkom prognozom (203,208,209). Retrospektivna analiza baze podataka s više od 9000 pacijenata pokazala je da nema dokazane razlike u preživljenju specifičnom za karcinom kod pacijenata kojima je rađena proširena disekcija limfnih čvorova ako su imali negativan patohistološki nalaz analiziranih čvorova (210). Međutim, kod pacijenata s patohistološki potvrđenom limfogenom diseminacijom bolesti dodana disekcija deset limfnih čvorova dodala je 10 % preživljenju specifičnom za bolest. Također, kod pacijenata s KCB-om koji imaju nepovoljne prognostičke čimbenike proširena disekcija čvorova uzrokuje znatno produljenje preživljenja specifičnog za bolest. Što se tiče komplikacija, analiza je pokazala da proširena disekcija limfnih čvorova nije povezana s većim rizikom od ozbiljnih komplikacija, kao ni s duljim trajanjem hospitalizacije ili potrebom za transfuzijom krvi (211).

Jedina prospektivna randomizirana studija koja je analizirala učinak disekcije limfnih čvorova za vrijeme nefrektomije kod KCB-a pokazala je da je učestalost metastaza u limfne čvorove niska te

iznosi samo 4 %, međutim velik broj pacijenata uključenih u studiju bili su stadija T2 s niskim rizikom limfogenog rasapa bolesti (182).

Transarterijska embolizacija bubrežnih krvnih žila za KCB prije standardnog zahvata nefrektomije nije pokazala korist (212,213). Embolizacija se može upotrijebiti u kontroli znatne hematurije ili boli kod pacijenata koji nisu kandidati za operaciju (214,215).

#### **1.4.1.3 Otvorena, laparoskopska i robotski asistirana nefrektomija**

Uloga laparoskopije znatno se razvila u posljednja dva desetljeća te je posljedično tome laparoskopska radikalna nefrektomija postala prepoznata kao standardna kirurška tehnika, prema preporukama Europskog urološkog društva iz 2006. Iako nisu rađene randomizirane prospektivne studije, retrospektivne analize pokazale su usporedive onkološke ishode laparoskopske i otvorene RN (216,217). Jedno randomizirano prospektivno istraživanje i neka retrospektivna istraživanja ukazuju na manji morbiditet laparoskopske RN (186,218,219). Znatno je kraće vrijeme hospitalizacije, kao i potreba za analgeticima nakon laparoskopije, dok nema razlike u količini transfuzije krvi, dok je perioperativni gubitak krvi znatno manji u svim istraživanjima u usporedbi s otvorenom RN. Kvaliteta života i učestalost komplikacija također su bile bez znatnijih razlika, a trajanje operacije kraće je kod otvorene RN. Usporedba laparoskopske i otvorene RN kod većih tumora, stadija T2 i viših, pokazala je manji gubitak krvi, kraću hospitalizaciju i manju perioperativnu bol nakon laparoskopije, dok nije bilo razlike u komplikacijama ni u općem ili preživljenju specifičnom za karcinom (217,218,220,221). Pristup kod laparoskopske RN može biti retroperitonealan ili trasperitonealan sa sličnim onkološkim ishodima (221,222).

Usporedbe ručno asistirane i robotski asistirane laparoskopske RN sa standardnom laparoskopskom RN nisu pokazale postojanje razlika u općem preživljenju ni preživljenju specifičnom za karcinom, kao ni u stopi recidiva tumora (223–225).

Istodobno s razvojem laparoskopije, indikacije za RN također su se znatno mijenjale te je zbog sve više radiološki slučajno novootkrivenih manjih tumora bubrega PN postao standard terapije lokaliziranih KCB-a. Zbog toga se urologija našla u situaciji da može pacijentima ponuditi laparoskopsku RN kod većih i kompliciranih KCB-a, dok je laparoskopska PN u početku još bila neadekvatna za resekciju manjih tumora. Iz tog su razloga uloženi dodatni napor u razvoj tehnike laparoskopske PN.

Otvorena PN najčešće se izvodi u toploj ishemiji bubrega, kako bi se postiglo precizno odstranjenje tumora bubrega i rekonstrukcija parenhima bez krvarenja. Gill i sur. prvi su pokazali da se tehnika tople ishemije prilikom operacije može iskoristiti i u laparoskopiji (226). Najvažniji je faktor vrijeme ishemije, koje može znatno utjecati na kasniju funkciju bubrega te je ograničeno na 30 minuta, ali se može produžiti umjetnom hipotermijom bubrega. Čak i u rukama iskusnijih operatera, vrijeme tople ishemije kod laparoskopske PN duže je nego kod otvorene PN KCB-a. Uklanjanje manjih KCB-a moguće je laparoskopski izvesti i bez ishemije bubrega, pri čemu se hemostaza postiže različitim tehnikama, kao što su bipolarna koagulacija, ultrasonični skalpel, radiofrekventni koagulator i slično. No hemostaza kod te metode nije glavni problem. Zbog krvarenja i koagulacije pri zahvatu dolazi do poremećaja morfološke strukture tkiva te se granica tumora i zdravog parenhima otežano razaznaje, zbog čega je nekad teško dobiti zadovoljavajući kirurški rub. Od kad je prvi put izvedena 1992. (227), laparoskopska PN postala je prihvaćena alternativna metoda otvorenoj PN kod probranih pacijenata i u centrima sa znatnim iskustvom.

Zbog dužeg vremena bubrežne ishemije kod laparoskopske PN, smatra se da je najbolja indikacija za taj zahvat manji i periferno smješten KCB. Istraživanja su pokazala da ne postoje znatne razlike u općem preživljenju i stopi recidiva tumora ako se zahvat laparoskopske PN izvodi u centrima s velikim iskustvom (228–231), no zabilježena je nešto viša stopa komplikacija kod laparoskopske PN. Gubitak funkcije bubrega veći je nakon laparoskopske PN u poslijeoperacijskom razdoblju, no ta razlika se postupno gubi nakon dužeg praćenja (231).

S razvojem laparoskopske tehnike došlo je i do promjene u preporukama Europskog udruženja urologa, koje je 2010. kao metodu izbora navelo otvorenu PN, a laparoskopsku samo kod iskusnih operatera, dok se 2016. u smjernicama navodi da se PN može izvoditi otvoreno, laparoskopski ili robotski, ovisno o iskustvu kirurga. Iskustvo urologa koje se smatra zadovoljavajućim za sigurno izvođenje pojedinih tehnika znatno se razlikuje za otvorene operacije i laparoskopski pristup. Dok se za otvorene PN zadovoljavajućim smatra 25 izvedenih samostalnih zahvata, kod laparoskopije je krivulja učenja sporija te se preporučuje najmanje 200 samostalnih operacija PN (232).

S popularizacijom minimalno invazivnih tehnika došlo je do spoznaja o njezinim prednostima, ali i dalje su kod laparoskopije postojale određene mane, posebno kod kompleksnijih tumora kao što su hilarni, endofitični i multipli KCB, koji zahtijevaju mnogo vježbe i umijeća. Razvoj tehnologije koja bi olakšala navedene mane laparoskopije našao je svoje mjesto i u urologiji s razvojem robotski asistiranе kirurgije. Prednosti su laparoskopske robotski asistiranе PN trodimenzionalna stereoskopska slika, instrumenti sa zglobovima za bolje manevriranje i manji tremor samih instrumenata (233). Nadalje, vrijeme učenja nešto je kraće nego kod LPN-a, a time i ranije usavršavanje tehnike koje osigurava kraće trajanje operacije, a samim time i kraće vrijeme ishemije te manji gubitak krvi (234). Jednom od potencijalnih mana ovog pristupa može

se smatrati cijena uređaja i njegova održavanja, kao i opreme, što ga prvenstveno čini isplativim u centrima s velikim volumenom pacijenata.

U svrhu analize učinkovitosti robotske PN i usporedbe sa standardnim metodama liječenja postoji veći broj studija i analiza. Retrospektivna studija koja se koristila statističkom metodom uparivanja pacijenata po skorima sklonosti pacijenata s KCB-om liječenih otvorenom, laparoskopskom ili robotski asistiranom PN, s medijanom praćenja od pet godina nakon zahvata, pokazala je slične stope lokalnog recidiva, udaljenih metastaza, kao i smrtnosti od specifičnog karcinoma za sve tri metode (235). Studija koja je prospektivno uspoređivala perioperativne ishode liječenja nakon robotski asistiranom i otvorenom PN, koje je izveo isti iskusni operater, pokazala je da je kod robotski asistiranom tehnike bolji ishod u smislu manjeg gubitka krvi i kraćeg trajanja bolničkog liječenja, dok su trajanje zahvata, trajanje ishemije bubrega, komplikacije, promjena u razini serumskog kreatinina te kirurški rubovi bez znatne razlike među metodama (236). Druga studija, koja je pratila ishode 50 pacijenata s KCB-om stadija T1 ili T2 koje su operirali iskusni kirurzi laparoskopskom PN ili robotski asistiranom tehnikom PN pokazala je da nije bilo znatne razlike u kratkoročnim onkološkim ili funkcionalnim ishodima (237). Francuska multicentrična prospektivna baza podataka, koja prati ishode više od 1800 pacijenata liječenih otvorenom ili robotski asistiranom PN, u kratkoročnom vremenu praćenja je ukazala na manji broj komplikacija, manju potrebu za transfuzijom krvi, kao i kraće vrijeme hospitalizacije kod pacijenata nakon robotske PN (238). Metaanaliza robotski asistiranom i laparoskopske PN pokazala je da postoji znatno niža učestalost konverzije na otvorenu PN ili radikalnu nefrektomiju kod robotske PN, uz kraće vrijeme ishemije, manji utjecaj na funkciju bubrega i kraće vrijeme hospitalizacije. Međutim, nije bilo razlike u trajanju zahvata, gubitku krvi, komplikacijama ni pozitivnim rubovima (239).

Naglasak kod robotski asistiranje PN i njezine koristi za pacijente stavljen je na iskustvo centara u kojima se izvodi, što potvrđuju i studije. Zaključci su analize američke nacionalne baze podataka karcinomskih bolesnika u kojoj je promatran prognostički utjecaj broja zahvata određenog centra na ishode liječenja da nakon robotskog zahvata u centrima s velikim volumenom pacijenata dolazi do znatno boljih perioperativnih ishoda, kao i manje učestalosti pozitivnih kirurških rubova (240). Iste zaključke u smislu povezanosti perioperativnih ishoda i broja liječenih bolesnika robotski asistiranom tehnikom pokazala je i francuska studija (241).

#### **1.4.1.4 Utjecaj kirurške tehnike na rezidualnu bubrežnu funkciju nakon nefrektomije**

Srednja dob u kojoj se najčešće dijagnosticira KCB, prema analizi 14 velikih europskih centara, iznosi 62 godine. Istodobno postoji znatno preklapanje faktora rizika za kronično zatajenje bubrega i KCB (242). Uz razvoj dijagnostičkih metoda sve se više KCB-a otkriva u ranijoj fazi bolesti s dobrim onkološkim ishodom bolesti nakon kirurškog zahvata. Međutim, budući da velik broj tih pacijenata ima prilikom postavljanja dijagnoze KCB-a potencijalno oslabljenu funkciju bubrega, postavlja se pitanje rizika daljnjeg gubitka bubrežne funkcije i zatajenja bubrega nakon operacije. Važno je naglasiti da je kronično bubrežno zatajenje neovisan faktor rizika za kardiovaskularne rizike i opću smrtnost (243). Zbog tih razloga, osim onkoloških ishoda, u izboru terapije KCB-a postaje sve važnije razmišljati i o dugoročnom utjecaju zahvata na bubrežnu funkciju, pogotovo s obzirom na razvoj i dostupnost minimalno invazivnih metoda liječenja i poštedne parcijalne nefrektomije.

Iako brojne studije potvrđuju opravdanost minimalno invazivnih metoda i PN-a u terapiji lokaliziranih KCB-a, posebice stadija T1, podaci ukazuju na to da se i dalje često nedovoljno primjenjuju te metode u usporedbi s RN-om (244). Postoji znatan broj analiza koje ukazuju na visoku učestalost patologije bubrežnog parenhima, posebno glomeruloskleroze, u analiziranom

netumorskom tkivu parenhima bubrega nakon nefrektomije. Bijol i sur. pokazali su da u samo 25 % slučajeva bubrežni parenhim sadrži potpuno urednu građu tkiva (245). Te abnormalnosti parenhima bile su povezane s izraženijim gubitkom funkcije bubrega nakon nefrektomije, što se moglo očekivati i prema istraživanjima na živim donorima bubrega (246). Istraživanja utjecaja kirurških tehnika koje se primjenjuju prilikom zahvata, kao što su topla ishemija bubrega te hladna ishemija, nisu pokazale znatan utjecaj na bubrežnu funkciju ako se poštovalo preporučena vremenska ograničenja (247,248). Eksperimentalne studije pokazale su da smanjenje funkcionalnoga bubrežnog parenhima dovodi do napredovanja ranije bolesti bubrežnog parenhima. Studije na modelu hipertenzije, dijabetesa i bubrežne bolesti pokazuju da u organizmu, u kojem već postoji oštećenje parenhima bubrega, nakon smanjenja mase parenhima dolazi do porasta glomerularnog kapilarnog pritiska, što dovodi do pogoršanja bubrežne funkcije (249,250).

Dugotrajna praćenja živih zdravih donora bubrega pokazuju da nakon odstranjenja bubrega dolazi do smanjenja klirensa kreatinina za oko 30 %, niskog rizika za razvoj proteinurije i zanemarivog rizika kroničnog bubrežnog zatajenja (251). Postoje različiti, oprečni podaci studija koje su istraživale rizik razvoja hipertenzije, proteinurije, utjecaja na kvalitetu života i rizik bubrežnog zatajenja kod živih donora (252,253). Važna je spoznaja da je u tim studijama riječ prvenstveno o probranim zdravim ljudima mlađe i srednje dobi, koji nemaju znatne komorbiditete.

Pacijenti s KCB-om stadija T1 prema istraživanjima imaju očekivano petogodišnje preživljenje veće od 90 %, zbog čega je, osim onkoloških ishoda, važno uzeti u obzir i utjecaj na bubrežnu funkciju (254). Nakon nefrektomije 29 % pacijenata ima pad bubrežne funkcije s glomerularnom filtracijom (GFR) ispod 60 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>, a 16 % će razviti pad GFR-a ispod 45 ml/min /

1,73 m<sup>2</sup> (87), što može znatno utjecati na kvalitetu života i životni vijek ovih pacijenata. Kod pacijenata mlađih od 65 godina s KCB-om stadija T1a RN se povezuje s kraćim općim preživljenjem (192). Iz tog razloga potrebno je pacijentima s lokaliziranim tumorima bubrega omogućiti zahvat koji je najpoštedniji za bubrežni parenhim kad je god to moguće. Lau i sur. pokazali su da 10 godina nakon operacije KCB-a 22 % pacijenata s učinjenom RN razvije kronično bubrežno zatajenje, no i 11,6 % pacijenata nakon PN-a također razvije bubrežno zatajenje (255). Još jedna studija navodi kako unutar nekoliko mjeseci od PN-a 7,5 % pacijenata razvija kronično bubrežno zatajenje (256).

U skladu s tim spoznajama, osim tendencije primjene PN-a umjesto RN-a kod lokaliziranih KCB-a, i ostale minimalno invazivne metode liječenja KCB-a posljednjih godina nalaze mjesto u algoritmu liječenja, kao opcije kojima je dominantna prednost u usporedbi s PN-om i RN-om znatno očuvanje parenhima bubrega.

## **1.4.2 Opcije liječenja karcinoma bubrega kao alternativa kirurškim metodama**

### **1.4.2.1 Aktivno praćenje**

Nakon što se postavi dijagnoza KCB-a, standardna je metoda izbora u liječenju kirurška resekcija. Međutim razvoj i dostupnost preciznih slikovnih radioloških metoda omogućili su da se velik broj KCB-a otkrije u ranoj simptomatskoj fazi, kada kod dijela pacijenata u starijoj dobi i sa znatnim komorbiditetima korist od kirurške terapije tumora može potencijalno biti manja od rizika i komplikacija.

Aktivno praćenje predstavlja metodu radiološke analize otkrivenog KCB-a u određenim dogovorenim vremenskim intervalima, u cilju procjene brzine rasta i agresivnosti tumora. Cilj je praćenja izbjeći rizike operacije kod pacijenata s komorbiditetima i starijom dobi, no uz mogućnost pravodobnog zahvata u slučaju znatne progresije u veličini (257). Razlog zašto



aktivno praćenje predstavlja opciju u liječenju KCB-a jest što stariji pacijenti s komorbiditetima i novootkrivenim malim KCB-ima, prema istraživanjima, imaju nisku smrtnost specifičnu za karcinom i znatnu smrtnost od ostalih uzroka (258,259).

U najvećoj studiji koja je istraživala pacijente na aktivnom praćenju KCB-a pokazalo se da je rast tumora spor: 30 % tumora nije pokazalo porast veličine, a od preostalih 70 % pola ih je pokazalo rast sporiji od 4 do 5 mm u godinu dana (260). Utjecaj veličine dijagnosticiranog KCB-a na očekivanu brzinu rasta varira ovisno o studiji. Dok je jedna studija ustanovila da nema korelacije između veličine tumora i brzine rasta, tri studije ukazale su na potencijalno bržu progresiju veličine KCB-a kod većih tumora, a veličina koja se odredila kao granična je bila 2,45 cm (261–264). Međutim, sve su studije zaključile kako je brži rast tumora povezan s agresivnijim tumorima, lošijim ishodima i većom šansom za razvoj metastatske bolesti.

Na temelju stope rasta tumora, metoda aktivnog praćenja kod dijela pacijenata završava s odgođenom kirurškom ili minimalno invazivnom terapijom, prema istraživanjima, u prosjeku između 5 i 26 % slučajeva (261,262,264). Cilj je zahvata kod tih pacijenata postići lokalnu kontrolu bolesti i spriječiti nastanak metastaza, koje se, prema istraživanjima, pojavljuju u 0 do 3,2 % slučajeva nakon perioda aktivnog praćenja pacijenata s KCB-om (260–267). Patel i sur. pokazali su da KCB-i koji ne rastu ne pokazuju sklonost metastaziranju, a njihova je preporuka za odluku o aktivnom liječenju za tumore veće od 3,5 cm ili sa stopom rasta većom od 0,5 cm godišnje kod tih pacijenata (263).

Kod populacije pacijenata koji su praćeni s KCB-om potencijalno je važna uloga biopsije u odluci o daljnjem postupanju. Kod većine navedenih studija udio pacijenata kojima je učinjena biopsija kreće se od 8,5 do 50 %, što može krivo procijeniti tijekom bolesti malih KCB-a, zbog

znatnog udjela benignih tumora u praćenoj populaciji. U većini slučajeva kada je provedena naknadna intervencija biopsijom je dokazan KCB (260,265,266).

Istraživani onkološki ishodi nakon dvije i pet godina ukazuju na to da su opće preživljenje i preživljenje specifično za karcinom za primarnu intervenciju i aktivno praćenje usporedivi i iznose 99 i 100 % za CSS nakon pet godina. Nažalost, glavni je nedostatak ove opcije nemogućnost točne procjene agresivnosti tumora samo na temelju kliničkih i radioloških karakteristika pri dijagnozi KCB-a. Zaključak svih studija i preporuka stoga je i dalje da ovaj način liječenja mora ostati rezerviran za starije pacijente sa znatnim komorbiditetima i manjim tumorima uz potencijalnu konverziju na aktivno liječenje u slučaju znatnije progresije veličine tumora.

#### **1.4.2.2 Ablativne terapije**

Terapija KCB-a znatno se promijenila u posljednjih nekoliko desetljeća. Zbog razvoja i dostupnosti radioloških dijagnostičkih metoda došlo je do većeg udjela manjih tumora bubrega u ukupno dijagnosticiranim KCB-ima, a spoznaje o pozitivnom utjecaju očuvanja bubrežnog parenhima na dugoročni rizik zatajenja bubrega, kardiovaskularne bolesti i opću smrtnost su dovele su do promjene algoritma liječenja KCB-a, koji potiče pošteniju kiruršku resekciju kroz PN umjesto RN-a.

Isto su se tako razvojem tehnologija za fokalnu perkutanu terapiju u posljednjih 20 godina proširile indikacije za minimalno invazivne termalne ablativne metode liječenja kod probrane skupine pacijenata. Te minimalno invazivne terapije temelje se na primjeni učinka topline na stanice u svrhu uništavanja tumora kroz izrazito niske (krioablacija) ili visoke temperature (radiofrekventna i mikrovalna ablacija). Iako se kroz istraživanja pokazalo da ove tehnologije imaju znatnu prednost za pacijenta i zdravstveni sustav kroz niže periproceduralne komplikacije,

kraće trajanje zahvata, hospitalizacije i bolje očuvanje funkcije organa uz usporedive onkološke ishode, o njihovoj se primjeni u praksi i dalje često diskutira. Posljednje smjernice Europskog i Američkog urološkog društva izrazito su oprezne s preporukom primjene ablativnih metoda liječenja KCB-a, s objašnjenjem kako i dalje postoji manjak prospektivnih randomiziranih studija i dugoročnog praćenja onkoloških ishoda (61,268).

U tablici 4. nalazi se prikaz izabranih recentnih preporuka Europskog društva urologa za liječenje lokaliziranog KCB (269).

**Tablica 4.** Sumacija dokaza te izabrane preporuke Europskog društva urologa za liječenje lokaliziranog KCB

Sumacija znanstvenih dokaza	Stupanj
Većina analiza baza podataka pacijenata s KCB pokazuje značajno nižu karcinom specifičnu smrtnost kod pacijenata liječenih kirurškim u usporedbi s nekirurškim metodama.	3
U kohortnim studijama aktivnog praćenja, brzina rasta malih tumora bubrega je mala u većini slučajeva i progresija do metastatske bolesti je rijetka (1-2%).	3
Kvaliteta dostupnih podataka ne dopušta definitivne zaključke vezane uz morbiditet i onkološke ishode krioablacije i radiofrekventne ablacije.	3
Studije niske kvalitete ukazuju na mogućnost više učestalosti lokalnog recidiva nakon termalne ablacije u usporedbi s parcijalnom nefrektomijom.	3
Preporuke	Snaga
Moguće je ponuditi aktivno praćenje, radiofrekventnu ablaciju ili krioablaciju pacijentima s komorbiditetima s malim KCB.	Niska
Prilikom preporuke RF ablacije, krioablacije ili aktivnog praćenja pacijentu s KCB, potrebno ih je informirati o značajnijem riziku lokalnog recidiva i/ili progresije tumora	Niska

### 1.4.2.3 Radiofrekventna ablacija

Primjena radiofrekventne energije i njezin toplinski učinak na tkivo prvi su put zabilježeni 1891. Prva primjena RF ablacije u intervencijskoj onkologiji bila je 1992. na tumoru jetre (270). RF ablacija temelji se na transformaciji električne energije u RF elektromagnetskom spektru, od 3 Hz do 300 GHz, u toplinu. Pri tome se stvara zatvoreni električni krug između ablacijske elektrode, koja služi kao katoda i odvodnih površina, koje se obično pozicioniraju na bedra. Zbog male poprečne površine elektrode, oko nje se stvara velik protok energije (271). Energija se prenosi preko iglene elektrode, koja se pozicionira u središte tumora laparoskopski ili perkutano. Primjenom izmjenične struje dolazi do reakcije bipolarnih molekula u okolnom tkivu, pretežno molekula vode, koje vibriraju te se stvara trenje, koje uzrokuje nastanak topline i koagulacijsku nekrozu tkiva (272). Na prijenos energije i stvaranje topline prilikom RF ablacije velik utjecaj ima električna i toplinska konduktivnost okolnog tkiva te vrijeme kojem je tkivo izloženo RF ablaciji.

Cilj je ablacije postići postupno zagrijavanje okolnog tkiva, do razine 60 do 100 Celzijevih stupnjeva, koja uzrokuje koagulacijsku nekrozu, ali ne i isparavanje ili pougljenjivanje tkiva previsokim temperaturama, što bi smanjilo mogućnost daljnje transmisije energije i smanjilo volumen ablacije.

Ograničenje RF ablacije u odnosu na ostale ablativne metode očituje se u potrebi za električnim uzemljenjem kod unipolarne RF ablacije, što ograničava primjenu ove metode kod pacijenata s ugrađenim srčanim stimulatorom. Drugo je važno ograničenje RF ablacije efekt smanjenog stvaranja topline u blizini krvnih žila, tzv. *heat sink*, što je dodatno izraženo u bubregu, koji je visoko vaskulariziran organ (273).

Zbog potrebe za predvidivim i većim zonama ablacije kod RF-a došlo je do razvoja same tehnologije i elektroda za ablaciju koje uključuju: kišobran-elektrode s većim poljem ablacije, elektrode s unutarnjim hlađenjem, bipolarne elektrode s izostankom potrebe uzemljenja i perfuzijske elektrode (272).

Prva studija u kojoj je opisana primjena RF ablacije u terapiji KCB-a objavljena je 1997. (274).

U međuvremenu je objavljen velik broj studija o RF ablaciji, no i dalje, kao i za ostale intervencijske radiološke metode, nedostaje usporedba sa standardnim kirurškim metodama kroz prospektivne randomizirane studije visoke kvalitete, koje bi omogućile donošenje nedvojbenih zaključaka i preporuka za primjenu ove metode u terapiji KCB-a. Većina je studija koje su analizirale RF ablaciju i uspoređivala RF ablaciju s nefrektomijom retrospektivna i neke su s ograničenim vremenom praćenja.

Jedno od glavnih ograničenja koja utječu na uspješnost RF ablacije i njezine onkološke ishode jest veličina tumora. Većina studija analizirala je RF ablaciju KCB-a stadija T1a ili T1b, s prosjekom veličine tumora od 2,1 do 5,1 cm (raspon od 0,5 do 7,6 cm). Dok su Zagoria i sur. zaključili da za KCB dimenzije manje od 4 cm nema povećanog rizika recidiva tumora (275), Iannuccilli i sur. pokazali su povećan rizik lokalnog recidiva za KCB veći od 3,5 cm (276). Pokazalo se da za svaki centimetar povećanja tumora nakon 3,6 cm dolazi do rasta rizika recidiva tumora nakon RF ablacije za 2,19 puta (275). Za tumore veće od 4 cm rizik nepotpune ablacije, prema jednom istraživanju, iznosi 40 % ako se radi pod kontrolom UZV-a, dok iznosi 16 % kada se radi pod kontrolom CT-a (277). Istraživanja RF ablacije KCB-a stadija T1b ukazala su na znatno veći rizik lokalnog recidiva i lošije onkološke ishode (278). Best i sur. promatrali su onkološke ishode nakon RF ablacije KCB-a grupirajući ih u skupine promjera manjeg i većeg od 3 cm, analizirajući trogodišnje preživljenje bez povrata bolesti. Rezultati su

ukazali na znatnu razliku s 96-postotnim preživljenjem kod manjih KCB-a i 79-postotnim preživljenjem za veće (279).

Osim same veličine, drugi važan čimbenik koji utječe na učinkovitost RF ablacije jest lokacija tumora. Centralna lokacija tumora pokazala se povezanom s učestalijim komplikacijama (278) i rizikom nepotpune ablacije (280,281).

Usporedbom RF ablacije i parcijalne nefrektomije bavilo se nekoliko retrospektivnih istraživanja. Dok je retrospektivna analiza 105 KCB-a stadija T1a pokazala jednako preživljenje specifično za karcinom kod pacijenata nakon RFA-e i PN-a (282), druga je studija pokazala da RFA češće zahtijeva reintervencije te da sekundarna učinkovitost nije različita od one nakon PN-a, no uz rjeđe komplikacije (283). Metaanaliza iz 2015.godine pokazala je znatno veću stopu lokalnog recidiva nakon RFA-e nego nakon PN-a (284), a retrospektivna analiza 264 pacijenta s KCB-om stadija T1b tretiranih RFA-om ili PN-om pokazuje lošije onkološke ishode nakon ablacije.

Osim onkoloških ishoda, kroz studije se pratila i učestalost komplikacija RFA-e i PN-a. Velika metaanaliza 3974 pacijenta s KCB je pokazala značajno manje komplikacija nakon ablacije nego nakon PN-a, 13 prema 17,6 % (285).

Utjecaj terapije RFA prema istraživanjima očekivano manje utječe na rezidualnu bubrežnu funkciju nego PN. Nekoliko je studija ablacije pokazalo da ne dolazi do znatnog smanjenja eGFR-a nakon RFA-e (277,286), dok je u studijama koje uspoređuju RFA i PN dokazano manje oštećenje nakon ablacije (287–289).

RFA se najduže primjenjuje i istražuje od svih ablacijskih metoda te posljedično ima i najveći broj objavljenih studija, no upravo manjak njihove kvalitete te potencijalno veći rizik recidiva tumora nakon RFA-e kod tumora većih od 3 cm ograničava znatnije pozicioniranje ablacijskih

metoda u preporukama uroloških društava. Iako je razvojem novih ablacijskih metoda, koje pokazuju moguće znatne terapijske prednosti, RFA izgubila mjesto najučinkovitije ablacijske metode za terapiju KCB-a, i dalje je najraširenija minimalno invazivna alternativa nefrektomiji u svijetu.

Nedostatci RFA-e u koje spadaju manja i dijelom nepredvidiva zona ablacije, *heat sink* efekt, niže temperature ablacije i slabija učinkovitost u cističnim lezijama mogući su uzrok dijelom lošijih onkoloških ishoda RFA-e u usporedbi s PN-om. Stoga su novije ablacijske metode imale za cilj nadomjestiti te nedostatke.

#### **1.4.2.4 Krioablacija**

CA je toplinska ablativna tehnika liječenja koja upotrebljava poznati letalni učinak temperature niže od –25 Celzijevih stupnjeva na tumorsko tkivo i stanice. Iako spominjana još u 19. stoljeću, krioablacija se počela primjenjivati u medicini u šezdesetim godinama 20. stoljeća, ali dugo je primjena bila ograničena na otvorene kirurške zahvate zbog tehničkih ograničenja, kao što su dotok plina i velike dimenzije sonde za CA. Uchida i sur. 1995. godine prvi put objavljuju slučaj perkutane CA tumora bubrega (290).

Tehnologija krioablacije temelji se na dovođenju plina argona, dušika ili kisika, koji se preko dvokomorne iglene sonde dopremaju do vrha igle, gdje procesom ekspanzije plina dolazi do lokalnog hlađenja tkiva u okolini sonde. Pri tome se uz vrh igle stvaraju temperature do –190 Celzijevih stupnjeva, koje dovode do stvaranja kristala u stanici i posljedične denaturacije proteina, ishemije i kidanja staničnih membrana (291). Prednost CA-e pred drugim metodama termalne ablacije jest što ablacija okolnoga zdravog tkiva uzrokuje manje oštećenje bubrega uz mogućnost repopulacije stanica. Kao i kod termalne ablacije, kod CA-e okolne krvne žile mogu dovoditi toplinu i uzrokovati lokalno ograničenje opsega ablacije, no po svemu manje izraženo

nego kod RFA-e. Razvojem tehnologije ranije masivne sonde smanjene su i danas se mogu upotrebljavati perkutano u obliku tankih iglenih sondi. Najčešće su indikacije za CA ablacije tumora bubrega, pluća i kosti.

Nedostaci su ove tehnologije u usporedbi s ostalim metodama viša cijena zahvata te potreba za upotrebom više CA sondi istodobno, kako bi se postigao adekvatan volumen ablacije koji prekriva KCB. Prednost je CA-e vidljivo formiranje ledene kugle prilikom zahvata, kojom se može CT-om vizualno pratiti konačni volumen ablacije, što kod ostalih metoda ablacije nije moguće.

Istraživanja CA-e uglavnom su rađena na manjim KCB-ima, dimenzije 2 do 4 cm, no pokazalo se da je veličina tumora jedan od faktora koji utječu na rizik recidiva bolesti, kao i lokacija tumora centralno, bliže hilusu (292,293).

Sustavni pregledni članak koji je analizirao 82 objavljene studije CA-e pokazao je učestalost komplikacija nakon zahvata na KCB-u, koja se u istraživanjima kreće od 8 do 20 %, od čega su većina opisane kao male komplikacije (294). Učestalost većih komplikacija češća je kod zahvata kod kojih se upotrebljavao veći broj CA sondi, što je obično slučaj kod tumora većih dimenzija (295).

Manje su zabilježene komplikacije, stupnja 1 do 2 prema klasifikaciji Clavien-Dindo, perzistirajuća bol, pneumotoraks, upala pluća, perirenalni hematomi i hematurija. Veće su zabilježene komplikacije, stupnja 3 do 4, infarkt miokarda ili srčana dekompenzacija, ozljede ili stenoza ureteropijeličnog ušća i izraženije krvarenje, koje je često zabilježeno prilikom pucanja ledene kugle kod većih tumora (292,296). U rezultatima istraživanja koja su uspoređivala CA i PN KCB-a pokazalo se da rezultati, što se komplikacija tiče, variraju, no jedan dio studija ukazao



je na prednost CA-e u smislu manje učestalosti komplikacija, manje potrebe za nadoknadom krvi i kraćim trajanjem bolničkog liječenja (297–299).

Argument svih ablacijskih metoda u usporedbi s nefrektomijom jest bolje očuvanje funkcije bubrega nakon zahvata, pa tako i CA-e. Istraživanja GFR-a nakon CA-e bubrega većinom su pokazala nepromijenjenu funkciju bubrega (300,301) ili manji gubitak funkcije (302,303). Usporedba promjene GFR-a nakon zahvata CA i PN pokazuje blagu prednost CA-e (291,304), dok neke studije ukazuju na to da nema znatne razlike (305,306).

Istraživanja onkoloških ishoda CA-e bubrega pokazala su preživljenje bez povrata bolesti u 81 do 99 % pacijenata, s medijanom praćenja koji se kretao od 12 do 98 mjeseci (292). Preživljenje specifično za karcinom nakon CA-e variralo je između 92 i 100 % u objavljenim studijama. Novije studije s duljim praćenjem upućuju na moguće lošije onkološke ishode sa smanjenim ukupnim preživljenjem i preživljenjem specifičnim za karcinom, koje se u nekim istraživanjima s 91 % nakon pet godina spustilo na 82 % nakon 10 godina praćenja pacijenata (303,307). Istraživanja koja su se bavila komparacijom onkoloških ishoda CA-e i PN-a pokazala su povećan rizik lokalnog recidiva nakon CA-e. Klatte i sur. u metaanalizi usporedili su laparoskopsku PN i CA te došli do povećanog rizika recidiva (RR 9,39) i metastatske progresije bolesti nakon CA-e (RR 4,68) (304). Tanagho i sur., unatoč manjem riziku komplikacija, pokazali su znatniji rizik lokalnog recidiva nakon CA-e u usporedbi s robotskom laparoskopskom PN (omjer rizika 11,4) (302). Još nekoliko istraživanja pokazalo je znatniji rizik recidiva nakon CA-e u usporedbi s PN-om: studija Desai i sur. (0,6 % prema 3 %), Haber i sur. (0 % prema 13,3 %) i Guillotreau i sur. (0 % prema 11 %) (299,305,306). Kratkoročno kohortno istraživanje O'Malleya i sur. nije pokazalo lošije onkološke ishode nakon CA-e (297), dok je srednjoročno praćenje Ko i sur. pokazalo izostanak recidiva u obje skupine pacijenata (298).

CA se može izvoditi perkutanom tehnikom ili laparoskopski. U komparativnim studijama nije se pokazala značajna razlika u učestalosti komplikacija, uz usporedivo opće preživljenje, stope recidiva i preživljenje specifično za karcinom. Razlika je zabilježena samo u kraćem trajanju bolničkog liječenja nakon perkutane CA (101,308,309).

U usporedbi pacijenata aktivno liječenih CA-om ili RFA-om s pacijentima koji su samo praćeni zabilježeni su znatno bolji onkološki ishodi (CA HR: 0,25, 95 % CI: 0,14 – 0,45,  $p < 0,001$ ; termalna ablacija HR: 0,27, 95 % CI: 0,13 – 0,55,  $p < 0,001$ ) (310). Međutim, metaanalizom 99 studija s više od 6000 KCB-a nije zabilježena razlika u pojavi metastaza kod pacijenata koji su liječeni kirurški, ablacijom ili praćenjem (311).

Dva istraživanja uspoređivala su CA i RFA bubrega. Nije se pokazalo postojanje znatnijih razlika u općem preživljenju, preživljenju specifičnom za karcinom ni stopi recidiva (312,313). Nedavna retrospektivna analiza 384 pacijenta liječenih jednom od ablativnih metoda (CA, RFA ili MVA) pokazala je da nema znatne razlike u onkološkim ishodima, kao ni u učestalosti komplikacija, no MVA je imala značajno kraće trajanje zahvata, uz potrebu za manjim količinama sedacije za vrijeme zahvata (314).

Unatoč dugogodišnjem iskustvu s metodom i velikom broju liječenih pacijenata, CA se unatoč određenim teoretskim prednostima pred RFA-om i dalje smatra terapijom izbora za pacijente s malim KCB-om koji su loši kirurški kandidati zbog značajnih komorbiditeta. I dalje izostaju kvalitetne prospektivne komparativne studije, koje bi usporedile CA i PN te dale uvid u realne mogućnosti terapije u smislu onkoloških ishoda, što bi uz dokazano manje perioperativne komplikacije i manji utjecaj na funkciju bubrega omogućilo pozicioniranje ove ablacijske metode uz PN.

### 1.4.2.5 Mikrovalna ablacija

#### 1.4.2.5.1 Fizika mikrovalne ablacije

Mikrovalna energija predstavlja spektar elektromagnetskog zračenja između 300 MHz i 300 GHz. Internacionalna telekomunikacijska unija (ITU) dozvoljava neograničenu primjenu nekoliko razina frekvencije mikrovalne energije u industrijske, znanstvene i medicinske svrhe, a tu spadaju i frekvencije koje se najčešće upotrebljavaju u medicinske svrhe: 915 MHz i 2,45 GHz (315).

Najvažniji je efekt elektromagnetskog zračenja na biološko tkivo prijelaz mikrovalne energije u toplinsku energiju. Za razliku od RFA-e, koja se koristi ionskim protokom za ostvarivanje zagrijavanja, kod mikrovalne energije učinak se bazira na drugačijem efektu. Glavna je sastavnica svih bioloških tkiva voda, koja svojom atomskom strukturom stvara električni dipol. Mikrovalna energija stvara toplinu kroz proces koji se zove dielektrična histereza. Pri tome se polarne molekule, u ovom slučaju molekule vode, pokušavaju stalno uskladiti s primijenjenim elektromagnetskim poljem, koje mijenja smjer polarnosti dva do pet milijuna puta u sekundi (165). Pri tome se molekulama vode povećava kinetička energija, što trenjem stvara toplinu. Konverzija mikrovalne energije u toplinsku energiju slijedi formulu  $Q_h = \sigma |E|^2$ , pri čemu je stvaranje topline  $Q_h$  proporcionalno kvadratu amplitude primijenjenoga elektromagnetskog polja  $E$  i efektivnoj provodljivosti tkiva  $\sigma$ . Provodljivost tkiva određuje koliko učinkovito mikrovalna energija prelazi u toplinu, a ovisi o vrsti tkiva, njegovu sadržaju vode i o frekvenciji primijenjenog elektromagnetskog polja. Važno je obilježje mikrovalne energije da dobro provodi toplinu u različitim vrstama tkiva, čak i onima s niskom električnom provodnošću, visokom impedancijom ili niskom toplinskom provodnošću (316). Posebno važno, mikrovalna energija može se širiti i kroz pougljeno i dehidrirano tkivo, koje se obično stvara oko svih ablacijskih

igala prilikom ablacije. Za razliku od toga, RFA, laserska ablacija i ultrazvučna energija mogu znatnije biti pod utjecajem vrste tkiva kroz koje se šire. Primjer je lošije provođenje RF struje kroz organe koji su prozračni, kao pluća (317). Nagli porast impedancije prilikom RF ablacije kod temperature oko 100 Celzijevih stupnjeva također poznato inhibira protok struje, čime se onemogućava daljnja ablacija dok se tkivo ponovo ne ohladi ili rehidrira prirodno ili aplikacijom tekućine umjetnim načinom tijekom ablacije. Slična ograničenja se javljaju i kod ablacije laserom ili ultrazvukom, kada visoke temperature sprječavaju daljnje širenje energije (318,319). Kod MVA-e, iako može doći do dielektričnih promjena tkiva prilikom ablacije, širenje topline nije znatnije ograničeno tim promjenama (320).

Relativna permitivnost i efektivna provodnost dvije su najvažnije karakteristike kod mikrovalne energije. Permitivnost je obilježje materijala, a određuje koliko će dobro neko tkivo prihvatiti elektromagnetsko polje i koliko će dobro energija prolaziti kroz tkivo (316). Budući da je permitivnost tumorskog tkiva veća nego permitivnost normalnog tkiva, postići će se bolja difuzija mikrovalne energije kroz tumor (321).

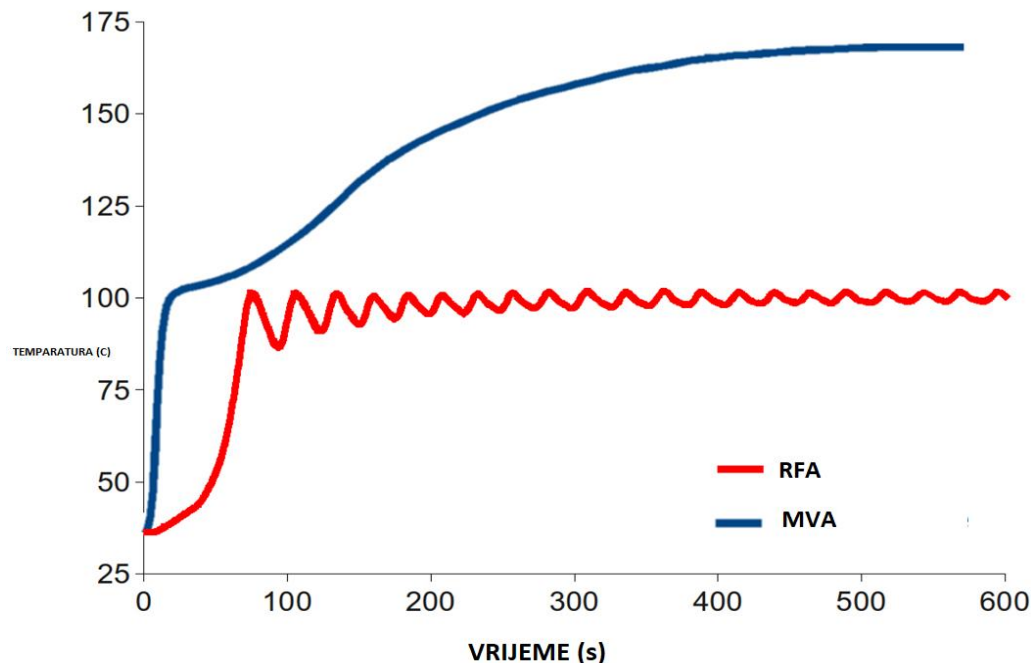
Efektivna provodnost odgovara tome koliko će dobro neko tkivo apsorbirati mikrovalnu energiju. Tkiva s visokim sadržajem vode imaju dobru provodnost, ali jače apsorbiraju mikrovalnu energiju. Tkiva s niskom količinom molekula vode imaju nižu provodnost, ali bolje propagiraju mikrovalnu energiju. U bubrezima, koji imaju visoku provodnost, dolazi do brze apsorpcije mikrovalne energije, no to ograničava penetraciju energije. Međutim, proces zagrijavanja koji se događa istodobno uzrokuje dehidraciju tkiva i smanjenje provodnosti te olakšava penetraciju energije (316).

Malo je istraživanja objavljeno na temu dielektričnih svojstava tkiva bubrega u ovisnosti o temperaturi. Relativna permitivnost i efektivna provodnost, mjerene pri frekvencijama 915 MHz

i 2,45 GHz prilikom ablacije, brzo su padale pri temperaturi tkiva od 100 Celzijevih stupnjeva i nastavile su padati kako se temperatura održavala i tkivo postajalo sve više dehidrirano (320). Daljnja istraživanja ovih svojstava važna su radi bolje učinkovitosti i optimizacije postavki mikrovalne ablacije.

Mikrovalna energija omogućava direktnije zagrijavanje od ostalih ablacijskih tehnika, što je čini učinkovitijom u tkivima s visokom perfuzijom krvi ili blizu većih izvora pada topline (engl. *heat sink*). Istraživanja *in vivo* pokazala su da je RFA neučinkovita u neposrednoj blizini krvnih žila, većih od 3 mm u promjeru, koje protokom krvi odvođe toplinu, dok kod MVA-e dolazi do ablacije sve do krvne žile i preko nje (322,323). Novije usporedbe RFA-e i MVA-e pokazuju da je mikrovalna energija toplinski učinkovitija u jetri, plućima i bubregu, kad se primjenjuju jednake ukupne energije prilikom zahvata (324,325). MVA stvara veće zone ablacije u usporedbi s

RFA-om kad se uspoređuje učinak elektroda jednake dimenzije kroz jednako vrijeme i količinu energije na životinjskom modelu (326). Za vrijeme mikrovalne ablacije nastaju temperature u okolnom tkivu do 180 stupnjeva, uz znatno brži porast temperature u usporedbi s RFA-om (slika 3) (320,327).



**Slika 3.** Temperatura mjerena na 5 mm od elektrode za MVA i RFA prilikom ablacije bubrežnog parenhima. Kod MVA-e temperature rastu znatno brže i do viših temperatura zbog uspješne propagacije kroz dehidrirano tkivo. Kod RFA-e snaga je pulsirajuća kako bi se izbjeglo pougljenjivanje i isušivanje tkiva, što istodobno ograničava maksimalne temperature. Modificirano prema Brace. Temperature-dependent dielectric properties of liver tissue measured during thermal ablation: Toward an improved numerical model. (318)

Neke su studije pokazale da se prilikom MVA-e s jednom elektrodom može postići zona ablacije do 4 cm u promjeru *in vivo* te čak 7 cm s više elektroda istodobno (328,329). Druga su istraživanja zaključila da MVA može biti učinkovitija *in vivo* nego *ex vivo*, ako se primijene jača snaga i kraće trajanje ablacije, fenomen koji se nije zabilježio kod ostalih metoda ablacije (330). Teoretski nekoliko čimbenika može utjecati na električna, toplinska i mehanička svojstva tkiva u kojem se odvija proces ablacije. Jedan od najvažnijih faktora za MVA jest udio vode u tkivu.

Električna svojstva znatno se mijenjaju prilikom zagrijavanja tkiva do 100 Celzijevih stupnjeva i iznad tih vrijednosti (320). Pri temperaturi od 100 Celzijevih stupnjeva voda prokuhava i gubi se u obliku plina, što dovodi do isušivanja tkiva. Kod RFA-e električna struja, koja uzrokuje ablaciju, ne može se širiti bez prisutnosti vode, koja predstavlja ione, zbog čega dolazi do porasta otpora. To ne predstavlja ograničenje kod MVA-e, koja se može širiti i kroz plin i tkivo s različitim udjelom vode (331). U bubrežnom parenhimu, koji u usporedbi s ostalim biološkim tkivima ima visok udio vode u tkivu, za vrijeme MVA-e dolazi najprije do naglog nastanka topline, uz ograničenu propagaciju kroz tkivo, dok se u kasnijem tijeku, zbog postupne dehidracije i koagulacije tkiva, mijenjaju fizikalna svojstva parenhima. To onda omogućava bolje prostorno širenje topline. Stoga se može zaključiti kako u bubrežnom tkivu u kasnijem tijeku ablacije dolazi do dodatnog širenja topline u okolni rubni dio područja ablacije (320).

Drugi važan faktor koji u bubrežima utječe na proces ablacije jest prokrvljenost tkiva. Bubrežni organ spada u visoko prokrvljene organe, sa stopom perfuzije od 3 do 4 l/min kg, a to može ograničiti učinkovitost ablacije kroz tzv. *heat sink* efekt – proces gubitka topline na rubovima ablacije kada se nalazi uz krvne žile dimenzije 2 do 3 mm ili veće. To je najviše izraženo za tumore koji se nalaze blizu bubrežnog sinusa, većih žila ili kanalnog sustava (332). Iako MVA, prema istraživanjima, nadilazi ograničenja *heat sink* efekta, zona ablacija često nije pravilno elipsoidna, što se smatra posljedicom inhomogene građe tumora kroz koji se energija širi te ograničenim učinkom intenzivne perfuzije bubrega. MVA kroz brzi dotok energije i topline uglavnom prevladava negativni učinak perfuzije krvi u okolnom tkivu, no i dalje postoji pitanje konačne granice širenja zone ablacije i njene predvidivosti. Na rubu zone ablacije stvara se ekvilibrij između stvorene topline i rasapa energije perfuzijom. Neki su od načina za poboljšanje predvidivosti i volumena zone ablacije, koja je važna zbog onkološke učinkovitosti terapije, ali i

sprječavanja komplikacija, povećanje zone aktivnog širenja topline kod MVA kroz višestruke antene smještene u blizini. Još jedna opcija smanjenja perfuzije tkiva jest prethodna balonska okluzija vaskularnih struktura organa prije MVA-e (324,333).

#### **1.4.2.5.2 Tehnologija mikrovalne ablacije**

Mikrovalna energija može se stvarati u dvije vrste generatora: magnetron ili generatori na bazi krutog poluvodiča. Magnetron je naprava koja se temelji na ubrzavanju elektrona magnetskim poljem unutar vakuumske cijevi. Magnetron karakterizira visoka učinkovitost (više od 70 %) uz veliku snagu (više od 10 kW), uz nisku cijenu. Najčešće se upotrebljava kao izvor topline u kućanstvima za mikrovalne pećnice i u industrijskoj proizvodnji. Zbog visoke snage uređaja transformator je većih dimenzija i potencijalno neprikladan za medicinsku primjenu.

Generatori na bazi krutog poluvodiča niže su učinkovitosti (manje od 30 %) i manje snage (do 150 kW), stabilniji su, ali skuplji. Zbog svojih karakteristika mogu se proizvesti u manjim dimenzijama, što je povoljnije za medicinsku uporabu. Postoje dva tipa uređaja, koji generiraju frekvencije 915 MHz i 2,45 GHz. Iako se pretpostavlja da je kod nižih frekvencija bolja penetracija u tkivo, do danas za ablaciju bubrega rađena nisu istraživanja usporedbe tih dviju vrsta generatora (334).

Prijenos mikrovalne energije od generatora do MVA antene odvija se putem koaksijalnih električnih vodiča, koji se sastoje od unutarnjeg vodiča, dielektričnog materijala i vanjskog vodiča. Za razliku od ostalih ablacijskih tehnologija, vodiči su do antene kod MVA-e obično nešto kruće i masivnije građe. Razlog je tome osiguravanje prijenosa energije bez pregrijavanja, jer su ograničeni u količini energije koju mogu prenijeti pri mikrovalnim frekvencijama (335).

Antene za mikrovalnu ablaciju promjera su od 1,5 do 2,5 mm. Manja dimenzija antene poželjna je zbog dokazano manjeg rizika za komplikacije prilikom perkutanog uvođenja u tumor. To se



pokazalo kroz istraživanja komplikacija kao što su krvarenje ili pneumotoraks nakon perkutanih biopsija, koje su učestalije ako se izvode iglama većih dimenzija (336). Međutim, manja dimenzija antene ograničava snagu koja se može upotrijebiti prilikom ablacije. Mogućnost prenošenja veće energije u jedinici vremena povezana je s bržom i učinkovitijom ablacijom tumora, posebice onih veće dimenzije (329). Istodobno, prekoračenje energije preporučene za dimenziju vodiča MVA-e može imati negativan učinak na funkcioniranje same ablacijske antene i dovesti do njezina pregrijavanja. Zbog toga je u prošlosti upravo dimenzija MVA antene predstavljala jedno od glavnih ograničenja ove tehnologije. Pregrijavanje antene može potencijalno uzrokovati ozljede kože i ostalih tkiva u području ulaska igle ili razvoja patoloških fistula (337). Budući da smanjivanje energije utječe na učinkovitost ablacije, a povećanje promjera antene povećava rizik komplikacija kod perkutanih ablacija, navedena problematika MVA u novijim generacijama uređaja riješena je razvojem antene s aktivnim unutarnjim rashlađivanjem. Ta tehnologija upotrebljava protok rashlađene vode kroz lumen antene, čime ograničava prekomjerno zagrijavanje vodiča mikrovalne energije. Time se izbjegava ozljeda tkiva, ali istodobno ograničava i pregrijavanje vrha antene, kako ne bi došlo do pougljenjivanja tumorskog tkiva u blizini vrha, koje bi smanjilo učinkovitost širenja topline (338,339). Kroz smanjeni gubitak energije opisanom tehnologijom može se kod MVA-e postići veće zone ablacije u ciljanom tkivu sferičnog oblika. Istraživanja koja su uspoređivala ablaciju tkiva RFA-om i MVA-om primjenom antena s unutarnjim protočnim hlađenjem pokazala su da sustav za MVA u istom periodu stvara ablacijsku zonu znatno veću od RFA-e (340). Isto istraživanje pokazalo je da dolazi do najvažnijeg porasta promjera zone ablacije kod MVA-e u periodu između druge i pete minute ablacije. Pretpostavka je da do tog naglog porasta zone ablacije dolazi zbog mogućnosti upotrebe visoke snage u kratkom intervalu te smanjenja udjela vode u

okolnom tkivu zbog učinka desikacije, no istodobno izostaje pougljenjivanje, koje se susreće kod RFA-e. Nakon pete minute procedure dolazi do smanjenja širenja zone ablacije, dominantno zbog učinka kontrakcije tkiva, što je posljedica ablacije visokim temperaturama kod MVA-e. Zbog tog učinka na reseciranim uzorcima tkiva nakon zahvata zona ablacije izgleda manja nego što je prethodno procijenjena, a sve kao posljedica kontrakcije abliranog tkiva u sklopu desikacije i dehidracije.

Još jedan mogući način povećanja zone ablacije uz zadržavanje manjeg promjera pojedinačne MVA antene jest opcija simultanog rada većeg broja antena u nekim sustavima. Opisane višestruke antene rade na principu toplinske sinergije, teorije da veći broj antena smještenih na blizu proizvodi veću površinu ablacije nego jedna antena, čak i ako se primjenjuje ukupno jednaka količina energije u određenom vremenskom intervalu (341). Glavno ograničenje ove metode MVA s višestrukim antenama jest produljenje zahvata zbog potrebe za preciznim pozicioniranjem većeg broja antena te veći rizik komplikacija u usporedbi s jednom penetracijom ciljanog organa.

Postoje dvije glavne skupine uređaja za mikrovalnu ablaciju ovisno o frekvenciji generatora, 915 MHz i 2450 MHz. Frekvencije koje generiraju ovi sustavi znatno su više nego frekvencije koje stvaraju RFA generatori te omogućavaju upotrebu u tijelu bez elektroda za uzemljenje. To predstavlja dodatnu prednost MVA-e pred RFA-om jer pacijenti s elektrostimulatorom srca imaju kontraindikaciju za RFA. Iako niže frekvencije od 915 MHz, prema nekim istraživanjima, omogućavaju bolju prodornost energije u neka tkiva, noviji sustavi većinom se temelje na generatorima viših frekvencija. Glavna je prednost tih generatora mogućnost stvaranja veće snage prilikom ablacije, od 100 do 180 W. Iako nije bilo istraživanja koja bi direktno uspoređivala ova dva tipa generatora za ablaciju tumora u bubregu, komparativno istraživanje

različitih dostupnih sustava za MVA pokazalo je da uređaji s mogućnošću stvaranja energije jače snage prilikom ablacije (2450 MHz) u istom vremenskom intervalu imaju bolji učinak, sa zonom ablacije koja je znatno veća kod niskoenergetskih, niskofrekventnih sustava za MVA (342).

Kroz godine se prati evolucija sustava za MVA, s obzirom na to da su početni sustavi imali ograničenu preciznost i nepredvidljivu zonu ablacije, uz brzo zagrijavanje, koje je moglo uzrokovati neželjene komplikacije u okolnom zdravom tkivu (335). Prva generacija MVA uređaja temeljila se na radu s niskom snagom ablacije i s antenama bez mogućnosti unutarnjeg rashlađivanja. Posljedično su se često susretale komplikacije u vidu opekline kože zbog brzog širenja topline povratno duž antene. Druga generacija uređaja imala je mogućnost unutarnjeg sustava za rashlađivanje u anteni za ablaciju, no i dalje se temeljila na radu pri niskoj snazi generatora. Iako su komplikacije bile rjeđe, i dalje se zadržala negativna strana slabe predvidljivosti volumena ablacije. To je ograničavalo preciznost sustava, a ako bi se preagresivno upotrebljavao, i dalje je postojao rizik lokalnih komplikacija. Upravo su ograničenja ranijih generacija MVA uređaja jedan od mogućih razloga za nešto slabije ishode ranijih studija o MVA-i KCB-a, što je ovu metodu ostavilo u sferi eksperimentalnih metoda u urološkim smjernicama, za razliku od RFA-e i CA-e.

Današnji generatori treće generacije upotrebljavaju unutarnje protočno hlađenje antena, ali rade i s generatorima jače snage. Ti sustavi imaju mogućnost stvaranja predvidljivog volumena ablacije u kratkom vremenu, što smanjuje rizik neželjenih komplikacija, ali smanjuje i bolnost zahvata. Noviji sustavi također u sebi sadrže i dodatne mehanizme, koji povećavaju sferičnost ablacije i ograničavaju povrat topline duž igle (343,344). Ti su mehanizmi prostorna kontrola i kontrola valne duljine. Prostorna kontrola (engl. *field control*) temelji se na stalnoj prilagodbi elektrona unutar antene, kako bi se unatoč promjenama tkiva u okolini zadržalo isto polje ablacije.

Kontrola valne duljine temelji se na prilagodbi uređaja i antene da u polju ablacije unatoč promjeni udjela vode u tkivu zbog disekacije i dehidracije zadrže jednake valne duljine energije. Uz to mehanizam tzv. gušenja (engl. *choke*) koji se nalazi uz vrh antene dodatno ograničava povrat topline uz iglu prema koži.

#### **1.4.2.5.3 Dosadašnja istraživanja mikrovalne ablacije karcinoma bubrega**

Eksperimentalne studije izvođenja MVA-e na životinjskim bubrezima pokazale su da može biti učinkovita i sigurna metoda u tom organu. MVA u usporedbi s RFA-om na svinjskim bubrezima stvara u istom vremenskom intervalu znatno veću zonu ablacije s antenom iste dimenzije (341).

MVA u bubrežnom tkivu uzrokuje koagulacijsku nekrozu, no bliže kanalnom sustavu, zbog većeg udjela vode u analiziranom tkivu, nalaze se nepravilne zone ablacije (345,346). Histološka analiza tkiva ukazala je na koagulacijsku nekrozu tkiva s oštećenjem urotela. Autori su zaključili da ako se izvodi u blizini kanalnog sustava bubrega, MVA dovodi do stvaranja djelomično nepravilnih zona ablacije, što je posljedica većeg udjela vode, kojim se troši veća količina energije u tom području. Zaključno, autori predlažu oprez uz posebnu prilagodbu postavki uređaja kada se tumor nalazi u blizini kanalnog sustava, kako bi se postigao zadovoljavajući učinak.

Istraživanja na životinjskim modelima ukazala su na to da RFA, kao i MVA s nižom snagom ablacije, mogu u rubnim dijelovima tumora uzrokovati upalnu reakciju i lokalnu progresiju tumora. Autori su naglasili da je moguće da ablacija s jačom snagom uređaja i s bržim zagrijavanjem tkiva, kao kod novijih MVA sustava, može poništiti ili smanjiti učinak periablacijske upale (347,348).

Sigurnost primjene MVA-e u terapiji KCB-a prvi je put opisana u radu Clarka i sur. iz 2007. (349). U toj studiji opisano je kako MVA može učinkovito uništiti tumore bubrega veličine do

5,7 cm. Ubrzo nakon toga Liang i sur. liječili su 12 pacijenata s potvrđenim RCC-om, dimenzije od 1,3 do 3,8 cm, s pomoću MVA-e. Pokazali su da je došlo do potpune ablacije u jednom zahvatu kod svih pacijenata, bez znakova lokalnog recidiva nakon 11 mjeseci (124). Carrafiello i sur. također su pokazali dobre ishode u terapiji RCC-a s pomoću MVA-e kod pacijenata s egzofitičnim RCC-om promjera do 3 cm, koji nakon perioda od prosječno šest mjeseci (tri do 14 mjeseci) nisu pokazali znakova lokalnog recidiva (350).

Nakon toga objavljena je studija Castle i sur. s nešto lošijim onkološkim ishodima (351). Prema njihovim rezultatima, nakon MVA-e bubrega došlo je do lokalnog recidiva u čak 38 % slučajeva nakon 18 mjeseci praćenja. Osim toga, ova studija zabilježila je i nešto višu stopu komplikacija – 20 % pacijenata doživjelo je komplikacije 3. stupnja. Ova je studija imala negativan učinak na ranu percepciju učinkovitosti MVA-e u terapiji KCB-a, zbog čega je ova metoda i dalje percipirana u urološkim smjernicama prvenstveno kao eksperimentalna. Međutim, važno je naglasiti da je ta studija izvedena s prvom generacijom MVA uređaja, koja je, kako je ranije objašnjeno, imala znatnija ograničenja u preciznosti i učinkovitosti od današnjih uređaja 3. generacije. Osim toga, navedena studija uključila je KCB dimenzije od 2 do 5,5 cm, dok je čak 50 % tumora pokazivalo znakove širenja prema kanalnom sustavu. Opisane karakteristike veće dimenzije tumora stadija T1b, kao i širenja u kanalni sustav dokazano su povećane s većim rizikom neuspjeha ablacije, što dodatno objašnjava lošiji onkološki ishod u ovoj studiji. Jednake lošije rezultate kod KCB-a većih od 4 cm u svojem je radu pokazao i Psutka sa sur. u istraživanju RFA-e tumora stadija T1b sa stopom lokalnog recidiva do 14 % (352).

Što se tiče tumora smještenih blizu kanalnog sustava, novije studije MVA-e ukazuju na potencijal MVA-e u terapiji tih KCB-a. Rezultati Gao i sur. pokazali su preživljenje bez povrata bolesti u 100 % pacijenata nakon godine dana i 89 % pacijenata nakon tri godine (353).

Inicijalna istraživanja MVA-e u terapiji KCB-a T1b koristeći se posebnim sustavom 3D planiranja pokazala su odlične rezultate sa stopom recidiva od samo 5 % kod ove podskupine pacijenata (354). Studija Wells i sur., koja je retrospektivno pratila 30 pacijenata nakon MVA-e KCB-a kroz period od 12 mjeseci, nije zabilježila lokalni recidiv kod 22 tumora T1a i osam tumora T1b uz samo tri slučaja blagih komplikacija prvog stupnja (355).

Yu i sur. (356), kroz medijan praćenja od 20 mjeseci, promatrali su i retrospektivno analizirali 49 KCB-a nakon MVA-e, promjera od 0,6 do 7,7 cm. Stopa lokalnog recidiva nakon jedne, dvije i tri godine iznosila je 4,6 %, 7,7 % i 7,9 %. Nisu zabilježene znatnije komplikacije. Isti tim znanstvenika kasnije je retrospektivno usporedio i učinak MVA-e s rezultatima RN-a te su pokazali usporedive rezultate u smislu onkoloških ishoda (357). 163 pacijenta s KCB-om T1a podijelili su u grupe liječene MVA-om i RN-om. Iako je petogodišnje opće preživljenje iznosilo 67 % u skupini pacijenata liječenih MVA-om prema 98 % u skupini liječenih RN-om, preživljenje specifično za karcinom bilo je usporedivo i iznosilo je 97,1 % i 97,8 %. Ta je razlika po svemu posljedica tendencije da se na ablaciju šalje pretežno pacijente starije dobi sa znatnim komorbiditetima. Istodobno je nakon MVA-e zabilježeno kraće trajanje zahvata, manji intraoperativni gubitak krvi te kraće trajanje hospitalizacije.

Jedinu prospektivnu randomiziranu studiju koja je usporedila MVA i PN kod KCB-a objavili su Gao i sur. te je uključivala 54 pacijenta liječena kirurški i 48 liječenih ablacijom (358). Medijan praćenja bio je 32 mjeseca. Onkološki ishod ukazao je na trogodišnje preživljenje bez recidiva u 91,3 % slučajeva nakon MVA-e i 96 % slučajeva nakon PN-a. MVA je bila povezana sa znatno manjim gubitkom krvi, manjom stopom komplikacija te manjom redukcijom bubrežne funkcije. Međutim, ograničenje je ove studije što je zahvat MVA bio proveden operacijski, laparoskopski ili otvorenom operacijom i bez slikovnog navođenja.

Moreland i sur. na seriji retrospektivno praćenih 53 pacijenata kroz osam mjeseci nakon perkutane MVA kod KCB-a promjera do 4 cm pokazali su izostanak lokalnog recidiva nakon zahvata uz stabilnu glomerularnu filtraciju nakon zahvata MVA (359).

S obzirom na različite onkološke ishode provedenih studija i uglavnom manji broj pacijenata uključenih u pojedinačna istraživanja, kako bi se bolje analizirala sigurnost i učinkovitost MVA-e u terapiji KCB-a objavljene su i dvije metaanalize.

Prva studija Martina i sur. iz 2013. usporedila je provedene studije o MVA-i i CA-i u terapiji KCB-a (360). Od 51 studije koja je pronađena i uključena u metaanalizu, samo sedam uključuje MVA, od čega četiri perkutanim i tri laparoskopskim pristupom. U rezultatima nije pronađena znatna razlika između stope lokalnog recidiva između CA-e i MVA-e, koje su iznosile 2,5 % i 4 %, ali je dimenzija tumora bila znatno veća u grupi pacijenata liječenih MVA-om.

Nakon 2012. napravljeno je 13 novih studija o MVA-i kod pacijenata s KCB-om te su uključene u metaanalizu Choi i sur. (361). Sve su studije bile retrospektivne i bila je riječ o perkutanoj MVA. U pet se studija za slikovno navođenje upotrebljavao UZV, u pet CT, a u tri kombinirani pristup. Stopa lokalnog recidiva je iznosila 2,1 % (95 % CI, 0,3 do 4,7 %) a petogodišnje preživljenje specifično za karcinom 97,8 % (95 % CI, 95,0 do 99,4 %) i opće preživljenje 81,9 % (95 % CI, 75,4 do 87,6 %). Stopa većih komplikacija je iznosila 1,8 %, a manjih 17,5 %. U usporedbi s ranijom metaanalizom, to je ukazalo na bolje rezultate MVA-e (lokalni recidiv 2,1 % vs. 2,5 %), što se pripisuje novijoj generaciji MVA uređaja i primjeni slikovnog navođenja. Otvorene MVA bez primjene intraoperativnog slikovnog navođenja otežano postižu precizno intratumorsko navođenje MVA sonde, što predstavlja jedan od osnovnih uvjeta za uspješnu ablaciju.

Navedena istraživanja u usporedbi s objavljenim studijama o RFA-i i CA-i kod KCB-a pokazuju usporedive ili bolje onkološke ishode kod primjene MVA-e. Kod tumora bubrega T1a stopa lokalnog recidiva nakon RFA-e iznosi 0 do 23 % (275,362,363), a nakon CA-e 1,3 do 5,2 % (364–366), dok je kod MVA-e ta stopa 2,1 %. Ti se rezultati pripisuju karakteristikama MVA-e da postiže više temperature u kraćem vremenu uz potencijalno veću zonu ablacije (359). Uz to, MVA je potencijalno manje pogođena efektom *heat sink* zbog izražene perfuzije u bubregu.

Stope komplikacija, prema objavljenim studijama, usporedive su s RFA-om i CA-om što se tiče manjih komplikacija (17,5 % vs. 19 i 19,9 %), dok su veće komplikacije rjeđe kod MVA-e nego kod RFA-e i CA-e (1,8 % vs. 0 do 9 % i 0 do 5 %). Sve ove spoznaje o iz dosadašnjih istraživanja, unatoč poznatim ograničenjima i manjku prospektivnih studija, ukazuju na potrebu za uvrštavanjem MVA-e u algoritam i preporuke liječenja KCB-a, uz RFA i CA.

Iako danas postoje studije koje ukazuju na učinkovitost i sigurnost MVA-e kroz srednje dug i dug period praćenja, i dalje je glavni problem nedostatak visokokvalitetnih kohortnih ili prospektivnih studija koje bi direktno uspoređivale zahvat PN i perkutanu slikovno vođenu MVA novijom generacijom uređaja s mogućnošću primjene visokih postavki snage za vrijeme ablacije.



## **2 HIPOTEZA**

Hipoteza je ovog istraživanja da visokoenergetska perkutana mikrovalna ablacija pod kontrolom kompjuterizirane tomografije ima nižu stopu lokalnog recidiva uz manji gubitak funkcije bubrega i manju učestalost komplikacija u usporedbi s parcijalnom nefrektomijom kod karcinoma bubrega stadija T1a.

### **3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Opći je cilj istraživanja utvrditi onkološke ishode i nastale komplikacije perkutane visokoenergetske mikrovalne ablacije vođene kompjuteriziranom tomografijom i parcijalne nefrektomije u terapiji karcinoma bubrega stadija T1a.

Specifični su ciljevi istraživanja:

1. usporediti stopu lokalnog recidiva, ukupno preživljenje, preživljenje bez metastaze i preživljenje bez bolesti nakon perkutane visokoenergetske mikrovalne ablacije pod kontrolom kompjuterizirane tomografije i parcijalne nefrektomije u terapiji karcinoma bubrega stadija T1a za pacijente nakon uparivanja po skoru sklonosti
2. usporediti učestalost komplikacija nakon zahvata mikrovalne ablacije i parcijalne nefrektomije
3. utvrditi i usporediti utjecaj mikrovalne ablacije i parcijalne nefrektomije na bubrežnu funkciju.

## 4 BOLESNICI I METODE

### 4.1 Bolesnici

Retrospektivno istraživanje provedeno je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju i Klinici za urologiju KBC-a Sestre milosrdnice. U studiju je uključeno 96 pacijenata kojima je u razdoblju od siječnja 2015. do lipnja 2018. dijagnosticiran i histološki potvrđen KCB stadija T1a standardnim radiološkim, kliničkim i patohistološkim metodama. Svi su pacijenti odlukom uro-onkološko-radiološkog konzilija, a u skladu sa smjericama europskog i američkog urološkog društva, bili indicirani za perkutanu termalnu ablaciju tumora bubrega ili otvorenu PN. Od pacijenata liječenih kirurškom resekcijom izabralo se pacijente koji prema veličini tumora, kompleksnosti tumora po klasifikaciji mRENAL te odabranim bitnim obilježjima samih pacijenata čine odgovarajuću kontrolnu skupinu. Ta je skupina izabrana da u najvećoj mogućoj mjeri odgovara ispitivanoj skupini pacijenata liječenih MVA-om. Ovom metodom uparivanja po skor u sklonosti (engl. *propensity score matching*) došli smo do statistički kvalitetnijih spoznaja o onkološkim ishodima ovih dviju metoda liječenja, unatoč tome što istraživanje nije randomizirano i prospektivno.

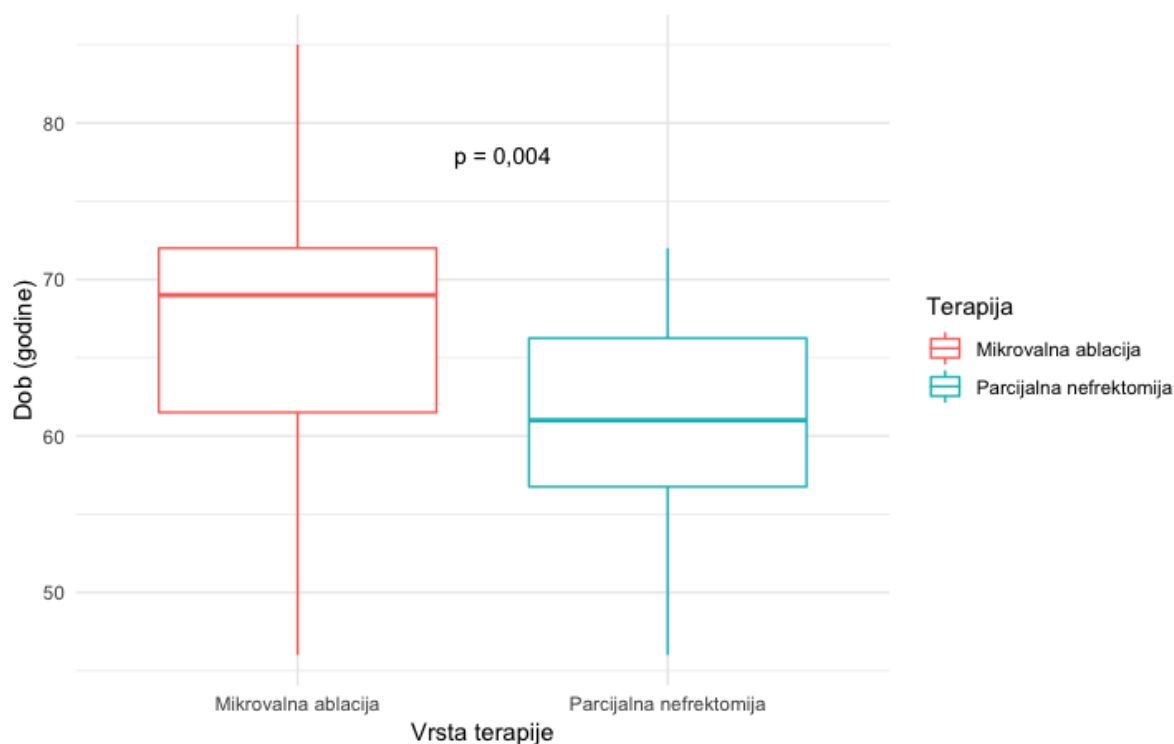
Učinjena je analiza testa snage prema radu Chang i sur (73), u kojoj nakon usklađivanja grupa pacijenata nije bilo razlike u stopi lokalne rekurencije između PNA-e i RFA-e, a razlika između stope velikih komplikacija bila je 2,2 %. Na temelju te pretpostavke analizom testa snage u programskom paketu R uz pomoć modula „pwr” dobiveno je da će takva pretpostavljena razlika na uzorku od 80 pacijenata, uz  $P = 0,05$  i  $df = 1$ , dati *effect size* 1.001894 i  $power = 1$ .

U studiju su uključeni pacijenti sa solitarnim tumorom bubrega stadija T1a, dimenzije do 4 cm, s patohistološkom potvrdom karcinoma, koji su radiološki i klinički praćeni minimalno 12 mjeseci nakon zahvata.

Iz studije su bili isključeni pacijenti s poznatom proširenom zloćudnom bolešću bubrega u trenutku zahvata ili drugim poznatim malignim bolestima, s višestrukim tumorima na istom ili suprotnom bubregu, kao i pacijenti s genskom predispozicijom za recidivirajući ili multiple tumore bubrega.

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 96 pacijenata, 52 muškarca i 44 žene, srednje životne dobi 62,6 godina s rasponom od 45 do 85 godina. Nakon uparivanja po skor sklonošću, uz upotrebu odgovarajućih varijabli, u obje je skupine ostalo po 40 pacijenata srednje životne dobi 63,9 godina.

Usporedbom istraživane i kontrolne skupine pacijenata zabilježena je statistički značajna razlika srednje životne dobi u dvije skupine. Srednja životna dob pacijenata liječenih MVA-om bila je 66,6 godina (46 do 85 godina), a liječenih PN-om 61,2 godine (46 do 72 godine) (slika 4).



**Slika 4.** Box-plot prikaz rezultata distribucije pacijenata prema dobi i vrsti primijenjene terapije

U okviru retrospektivne studije autor je pregledao nalaze bolesnika kojima je učinjena MVA KCB-a u navedenom periodu. U Radiološkom informacijskom sustavu (RIS) KBC-a Sestre milosrdnice pregledani su nalazi 54 bolesnika liječenih MVA-om, od kojih je sedam isključeno iz istraživanja zbog tumora bubrega stadija T1b (> 4 cm) ili postojanja poznatih drugih onkoloških bolesti te sedam pacijenata kojima patohistološki nalaz nije definitivno potvrdio postojanje KCB-a u analiziranom tkivu unatoč radiološki suspektnom KCB-u.

Kod 27 pacijenata primarno je dijagnosticiran KCB u vanjskim ustanovama te su upućeni u KBC Sestre milosrdnice na daljnje liječenje, dok je kod 13 pacijenata dijagnoza KCB-a postavljena u KBC-u Sestre milosrdnice.

Iz arhive Kliničkog zavoda za urologiju pregledani su nalazi učinjenih PN-a u odgovarajućem periodu, iz čega je izdvojeno 56 pacijenata koji su zadovoljavali ključne kriterije.

Kod 56 od 96 pacijenata tumor bubrega otkriven je kao slučajni nalaz CT ili MR pregledom abdomena u sklopu obrade drugih uputnih dijagnoza (incidentalom). Kod 21 pacijenta KCB je otkriven UZV pregledom abdomena u sklopu dijagnostičke obrade ili sistematskih pregleda. 29 pacijenata upućeno je na UZV ili CT pregled bubrega zbog obrade simptoma povezanih s tumorom na bubregu (hematurija, lumbalna bol).

## 4.2 Metode

### 4.2.1 Tehnika izvođenja mikrovalne ablacije

Zahvat MVA KCB-a izvodio se kod svih pacijenata perkutanom pristupom. Zahvat je izveden u intravenskoj sedaciji uz primjenu lokalne anestezije kože i potkožja. Za slikovno navođenje sonde za MVA kod svih je pacijenata primijenjen višeslojni CT uređaj, u Klinici za tumore i u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Zagrebu (2-slojni i 16-slojni MSCT uređaji SOMATOM tvrtke Siemens, Erlangen, Njemačka).

Dijagnostički CT ili MR pregled prije MVA-e, na kojemu je postavljena sumnja na KCB te prema kojima su određene glavne karakteristike i dimenzije lezija, kod svih je pacijenata učinjen najviše dva mjeseca prije samog zahvata, u KBC-u Sestre Milosrdnice ili u vanjskim ustanovama.

Kod je svih pacijenata patohistološki potvrđen KCB zahvatom perkutane biopsije tumora pod kontrolom CT-a ili UZV-a. Kod pacijenata kod kojih nije učinjena u ranijem aktu, biopsija je izvedena u sklopu procedure ablacije pod kontrolom CT-a, poluautomatskom iglom dimenzije 16 G, koaksijalnom tehnikom (Mission, Bard, SAD).

Za sve zahvate MVA primijenjen je uređaj za ablaciju s radnom frekvencijom 2,45 MHz (Amica, Hospital Service, Italija), kojim se visokim postavkama energije od 100 W izvodi ablacija u vremenu izabranom prema preporukama proizvođača za određenu veličinu tumora. Upotrebljava se iglena elektroda V4 dimenzije 16 ili 14 G s unutarnjim cirkulirajućim tekućim hlađenjem vodom. Sonda se pozicionira s vrškom u distalnom kraju tumora. U slučaju tumora većih dimenzija ili nepravilnog oblika sonda se postavljala i procedura ponavljala u dvije ili više pozicija, kako bi se postigao zadovoljavajući volumen ablacije. Plan vremenskog trajanja ablacije unaprijed je određen prema dimenzijama i obliku tumora u cilju postizanja zone

sigurnosti (engl. *safety margin*) od najmanje 5 mm oko tumora u svim smjerovima. Pregledi bolesnika na dvoslojnom spiralnom CT uređaju izvedeni su s kolimacijom snopa rendgenskih zraka 3 do 5 mm i rekonstrukcijskim intervalom 3 do 5 mm, a na 16-slojnom CT uređaju s kolimacijom 16 x 0,75 mm. Tijekom zahvata pacijent je smješten potrbuške na ležaju CT uređaja. Kod pacijenata kod kojih je KCB jasno vidljiv na nativnom CT pregledu ili koji su alergični na jodna kontrastna sredstva prilikom zahvata nije primjenjivano intravensko kontrastno sredstvo. Ostalim je bolesnicima kontrastno sredstvo dano intravenski putem automatskog injektora, kroz intravensku kanilu od 18 gaugea s prosječnim protokom 3 do 4 ml/s. Primijenjena su neionska jodna vodotopiva urotropna kontrastna sredstva, s koncentracijom joda od 270 do 320 mgI/ml, joheksol (Omnipaque 300, GE Healthcare Inc., Princeton, NJ, SAD), jopromid (Ultravist 300, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Njemačka) i jodiksanol s 270 mgI/ml i 320 mgI/ml (Visipaque 270 i Visipaque 320, GE Healthcare Inc., Princeton, NJ, SAD).

Prilikom snimanja CT pregleda, u svrhu navođenja MVA sonde u tumor, poštivalo se pravilo ALARA (engl. *as low as reasonably achievable*), što znači da je primijenjen minimalan broj presjeka i serija snimanja, kako bi se izlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju svelo na najmanju mjeru, a uz uvjet dobivanja kvalitetnog prikaza za potrebe 3D navođenja MVA sonde. Kod pacijenata kod kojih je KCB u kontaktu s kanalnim sustavom ili je na udaljenosti manje od 1 cm od početnog dijela uretera, u dogovoru s urologom prije zahvata transuretralno je postavljen J-kateter vrškom u čašicama bubrega, kako bi se tijekom termalne ablacije provodilo kontinuirano ispiranje kanalnog sustava i uretera rashlađenom fiziološkom otopinom. To je rađeno u svrhu prevencije ozljede urotela i nastanka komplikacija (ožiljnih striktura, urinoma). U slučajevima kada su se u blizini KCB-a nalazile vijuge tankog ili debelog crijeva ili jetra, za

prevenciju toplinske ozljede priležećih organa primijenjena je metoda hidrodisekcije. Pri tome se tijekom zahvata dodatnom iglom dimenzije 19 G, pod kontrolom CT-a, infiltracijom mješavine fiziološke otopine i kontrasta, odmaknuo organ od tretirane lezije na udaljenost od najmanje 3 cm. Nakon zahvata svi su pacijenti opservirani minimalno 24 sata na odjelu.

#### **4.2.2 Obrada podataka**

Radiološko praćenje nakon zahvata svim se pacijentima radilo prema preporukama europskih intervencijskih društava mjesec dana, četiri mjeseca i 12 mjeseci od zahvata, svakih šest mjeseci nakon toga do treće godine te svakih godinu dana nakon treće godine. Praćenje se radilo CT ili MR pregledom, multifaznim protokolom, prije i nakon primjene intravenskoga kontrastnog sredstva. Kod pacijenata s alergijom na jodno kontrastno sredstvo ili s poznatom renalnom insuficijencijom praćenje se izvodilo MR-om. Kod CT pregleda standardno su učinjeni nativni presjeci abdomena, a nakon toga postkontrastni presjeci u dvije faze, 15 do 25 s nakon aplikacije kontrasta (arterijska ili rana kortikomedularna faza) i 90 do 100 s nakon aplikacije kontrasta (nefrografska faza). Snimanje u ekskretornoj fazi izvođeno je samo kod bolesnika, kod kojih je na temelju prethodnih snimaka postavljena sumnja na promjene ili ozljede u kanalnom sustavu.

MVA se smatrala uspješnom, bez rezidue ili recidiva tumora, ako na postkontrastnim snimkama nije došlo do imbibicije u području ranije lezije za više od 10 Hounsfieldovih jedinica. Isti se kriteriji primjenjuju i nakon kirurške PN. Koeficijenti apsorpcije tumora na presjecima CT-a mjereni su u predodređenoj veličini područja mjerenja (tzv. ROI, engl. *region of interest*) površine 5 mm<sup>2</sup>, tako da se u solidnom tkivu tumora na postkontrastnim presjecima utvrdilo područje koje vizualno najizrazitije mijenja denzitet te su izmjereni koeficijenti apsorpcije.

Za svakog se pacijenta iz arhive evidentirala i analizirala bubrežna funkcija: serumski kreatinin i urea te glomerularna filtracija prije zahvata, neposredno nakon zahvata i prilikom daljnjih



standardnih kontrola. Analizirani su prikupljeni podaci o ranijim bolestima ili operacijama, komorbiditetima, ASA anesteziološkom statusu (engl. American Society of Anaesthesiologists), dobi, BMI-ju (engl. *body mass index*), duljini trajanja zahvata te duljini hospitalizacije. Procijenjeni gubitak krvi prilikom zahvata izračunan je iz nalaza krvne slike prije zahvata te 72 sata nakon zahvata, uzimajući u obzir procijenjenu površinu tijela, procijenjeni volumen krvi prilagođen spolu, nalaz hematokrita prije zahvata i 72 sata nakon zahvata.

Evidentiralo se eventualno postojanje ranih ili kasnih komplikacija kod pacijenata, koje su klasificirane kao male ili velike i stupnjevane prema klasifikaciji Clavien-Dindo. To je standardizirana klasifikacija komplikacija nakon kirurških zahvata, prvi ju je put spomenuo 1992. Clavien, a izmijenio 2004. Dindo (367,368). Glavna je karakteristika ove klasifikacije da komplikacije razdjeljuje prema razini potrebne intervencije, kako bi se sanirale (tablica 5.).

**Tablica 5. Klasifikacija kirurških komplikacija Clavien–Dindo**

<i>STUPANJ</i>	<i>DEFINICIJA</i>
<i>I</i>	<i>BILO KAKVA PROMJENA POSTOPERATIVNOG TIJEKA BEZ POTREBE ZA FARMAKOLOŠKOM, KIRURŠKOM, ENDOSKOPSKOM ILI RADIOLOŠKOM INTERVENCIJOM. DOZVOLJENA JE TERAPIJA: ANTIEMETICIMA, ANTIPIRETICIMA, ANALGETICIMA, DIURETICIMA, ELEKTROLITIMA I FIZIKALNA TERAPIJA. UKLJUČUJE I INFEKCIJE RANA.</i>
<i>II</i>	<i>ZAHTIJEVA FARMAKOLOŠKU TERAPIJU S LIJEKOVIMA KOJI NISU NAVEDENI U 1.STUPNJU. OVDJE SPADAJU I TRANSFUZIJA KRV I TOTALNA PARENTERALNA PREHRANA.</i>
<i>III</i>	<i>POTREBNA JE KIRURŠKA, ENDOSKOPSKA ILI RADIOLOŠKA INTERVENCIJA</i>
<i>III A</i>	<i>ZAHVAT KOJI NE ZAHTJEVA OPĆU ANESTEZIJU</i>
<i>III B</i>	<i>INTERVENCIJA POD OPĆOM ANESTEZIJOM</i>
<i>IV</i>	<i>ŽIVOTNO-UGROŽAVAJUĆA KOMPLIKACIJA (UKLJUČUJUĆI SŽS)* KOJA ZAHTJEVA LIJEČENJE U JEDINICI INTENZIVNE NJEGE</i>
<i>IV A</i>	<i>ZATAJENJE ORGANA (UKLJUČUJUĆI DIJALIZU)</i>
<i>IV B</i>	<i>MULTIORGANSKO ZATAJENJE</i>
<i>V</i>	<i>SMRT PACIJENTA</i>

*\*MOŽDANO KRVARENJE, ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR, SUBARAHNOIDALNO KRVARENJE*

### 4.2.3 Statističke metode

Za statističku obradu podataka upotrijebljeni su statistički paketi SPSS verzija 26 i RStudio verzija 1.2.1578. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirane varijable s normalnom distribucijom uspoređivane su Studentovim t-testom. Gdje kontinuirane varijable nisu zadovoljile test normalnosti, upotrijebljen je Mann-Whitneyjev U-test. Za kategoričke varijable upotrijebljen je *chi-square* test, osim za učestalost manju od 5, gdje je primijenjen Fisherov egzaktni test.

Uparivanje po skorovima sklonosti izgrađeno je uz pomoć modula MatchIt za programski jezik R uz upotrebu varijabli vrste primjerene terapije, dobi, spola, BMI-ja pacijenta, histološke dijagnoze, ASA klasifikacije, veličine tumora, zahvaćene strane tijela, mRENAL skora te eGFR-a prije zahvata, metodom najbližeg susjeda i uz omjer u liječenoj i kontrolnoj grupi 1 : 1.

Kaplan-Meierova metoda upotrijebljena je za stvaranje krivulja preživljenja, a preživljenje je uspoređeno *log-rank* testom. Izvedene su univarijabilna i multivarijabilna logistička regresija za prediktore preživljenja. Pri logističkoj regresiji primijenjen je Firthov model uz pomoć paketa *logistf* za R.

## 5 REZULTATI

U istraživanje je uključeno 96 pacijenata liječenih perkutanom ablacijom ili parcijalnom resekcijom bubrega u periodu od 1. siječnja 2015. do 30. lipnja 2018. U tablici su prikazane demografske karakteristike svih uključenih pacijenata, kao i karakteristike tumora, prije i nakon uparivanja skupina po skoru sklonosti (tablica 6).

**Tablica 6.** Demografske značajke pacijenata i karakteristike tumora

Tablica 6. Pacijenti i karakteristike tumora

Vrijable	Svi pacijenti			Neupareni pacijenti		Pacijenti upareni po skoru sklonosti		
	MVA	PN	P	MVA	PN	MVA	PN	P
Pacijenti (n)	40	56		0	16	40	40	
Dob (god)	66.6 (±9.2)	58.7 (±7.6)	< 0,01	0	52,4 (±5,5)	66.6 (±9.2)	61.2 (±6.9)	0,004
Spol (n, %)								
Muškarci	20 (50)	32 (57.1)	0,489	0	11(68.8)	20 (50)	21 (52,5)	0,823
Žene	20 (50)	24(42,9)		0	5 (31,3)	20 (50)	19 (47,5)	
ASAskor	2.2	1.2	<0,001	0	1.0	2.2	1.3	<0,001
Strana tumora (n, %)								
Lijeve	23 (57,5)	30 (53,6)	0,703	0	10 (62,5)	23 (57,5)	20 (50)	0,501
Desna	17 (42,5)	26 (46,4)		0	6 (37,5)	17 (42,5)	20 (50)	
Patohistološka dijagnoza (n,%)								
Svjetlostanični RCC	28 (70)	38 (67,9)	0,946	0	10 (62,5)	28 (70)	28 (70)	0,999
Papilarni RCC	11 (27,5)	16 (28,6)		0	5 (31,3)	11 (27,5)	11 (27,5)	
Kromofobni RCC	1 (3,6)	2 (3,6)		0	1 (6,3)	1 (3,6)	1 (3,6)	
Veličina tumora (cm)	2,6 (0,8-4)	2,48 (1,1-3,9)	0,437	0	2,4 (1,1-3,9)	2,6 (0,8-4)	2,5 (1,1-3,8)	0,559
m R.E.N.A.L.	8,1 (4-11)	8.0 (5-10)	0,476	0	8.2 (6-10)	8,1 (4-11)	7,9 (5-10)	0,386
GFR-MDRD(mL/min/1.73m)								
eGFR prije zahvata	94.3	105.9	0.019	0	113.6	94.3	102.9	0,112
eGFR nakon 12 mjeseci	86.3	81.3	0,291	0	84.6	86.3	80.0	0,201
Praćenje (mjeseci)	16.6	20.3	0,001	0	20.4	16.6	20.3	0,001

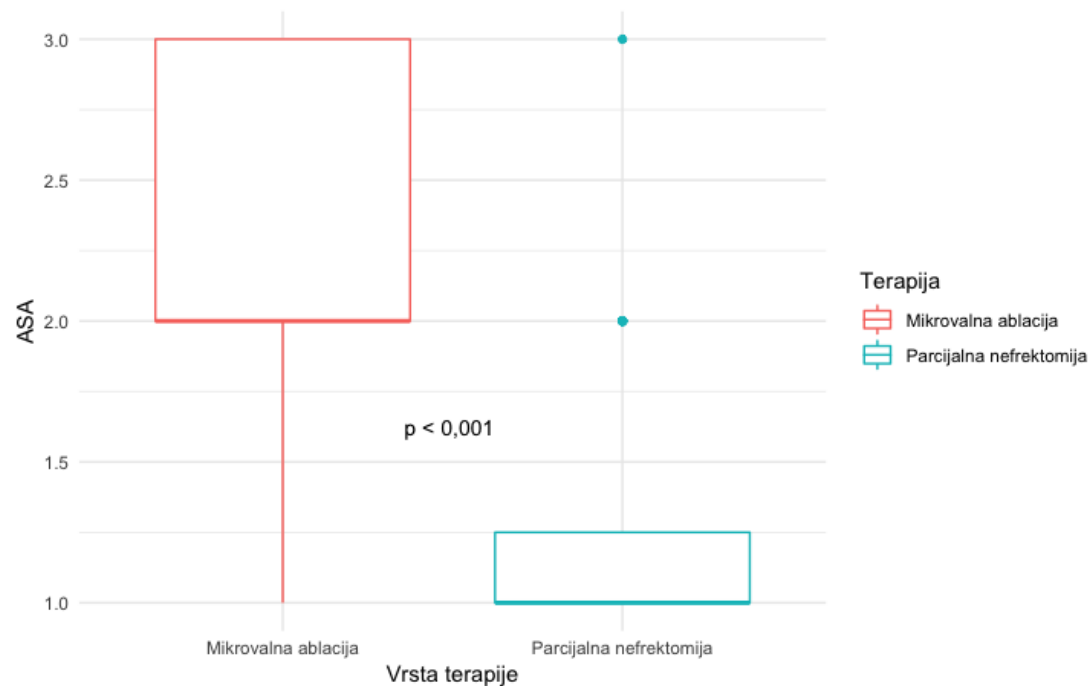
Bilo je ukupno 40 pacijenata liječenih MVA-om, dok je iz arhive Klinike za urologiju u istom periodu izdvojeno 56 pacijenata s KCB-om istog stadija. Iz te skupine pacijenata izdvojeno je 40 pacijenata metodom uparivanja po skor u sklonosti, koji su prema svojim demografskim karakteristikama i karakteristikama tumora najviše odgovarali populaciji pacijenata liječenih ablacijom.

U istraživanju je sudjelovalo 52 muškaraca i 44 žene, srednje životne dobi 62,6 godina s rasponom od 45 do 85 godina. Nakon uparivanja po skor u sklonosti, uz upotrebu odgovarajućih varijabli, u obje je skupine ostalo po 40 pacijenata, srednje životne dobi 63,9 godina. Zabilježena je statistički značajna razlika ( $P = 0,004$ , Studentov t-test) u dobi pacijenata ablacijske i kirurške skupine, prije, kao i nakon uparivanja po skor u sklonosti (grafikon 1).

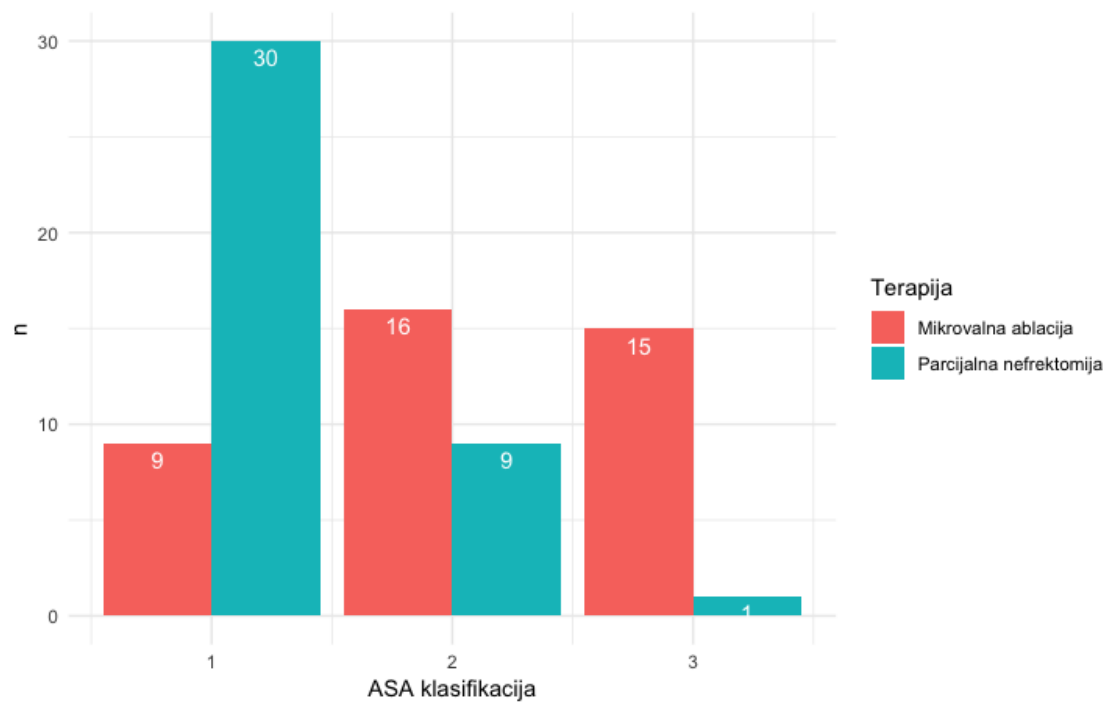
Nije zabilježena statistički značajna razlika kod pacijenata prema spolu prije ni nakon uparivanja skupina ( $P = 0,823$ , *chi-square* test).

Kod analize BMI-ja (engl. *body mass index*) zabilježena je inicijalno statistički značajna razlika s višim BMI-jem kod pacijenata liječenih ablacijom, ali nakon uparivanja skupina ta razlika statistički nije bila značajna ( $P = 0,176$ , Mann-Whitneyjev U-test).

Zabilježena je statistički značajna razlika u ASA anesteziološkom statusu pacijenata ( $P < 0,001$ , Mann-Whitneyjev U test), koji se računao za svakog pacijenta prije zahvata. Pacijenti liječeni ablacijom bili su znatno lošijega početnog statusa, što je često i predstavljalo indikaciju za ovu vrstu zahvata, zbog rizika za pacijenta koje bi predstavljala opća anestezija i kirurški zahvat. Rezultati su prikazani u slikama 5 i 6.



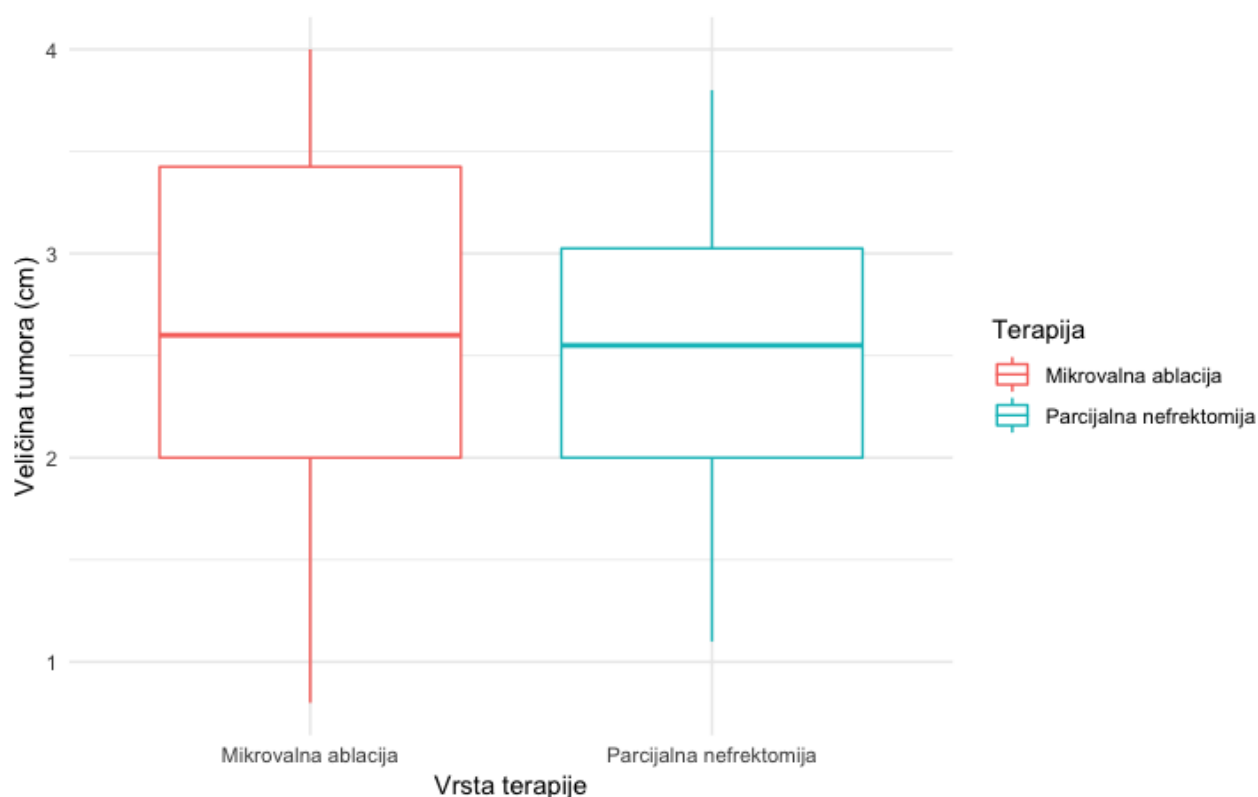
**Slika 5.** Box-plot prikaz rezultata vrijednosti ASA anesteziološkog statusa MVA i PN skupine pacijenata



**Slika 6.** Prikaz raspodjele pacijenata prema ASA anesteziološkom statusu

Nije zabilježena statistički značajna razlika s obzirom na stranu tijela na kojoj se tretirani KCB pojavio u obje skupine pacijenata ( $P = 0,501$ , *chi-square* test), kao ni u vidu patohistoloških dijagnoza, koje su zabilježene ( $P = 0,99$ , Fisherov egzaktni test) prilikom biopsije i nakon resekcije tumora.

Veličina tumora jedan je od uključnih kriterija ovog istraživanja, jer su svi KCB-i bili stadija T1a, što prema međunarodnoj klasifikaciji predstavlja tumore bubrega dimenzije do 4 cm. U skupini pacijenata liječenih MVA-om prosječna veličina tumora bila je 2,6 cm, dok je nakon uparivanja u skupini pacijenata liječenih kirurški iznosila 2,5 cm, što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $P = 0,559$ ,  $t = 0,587$ ,  $df = 78$ , Studentov t-test) (slika 7).



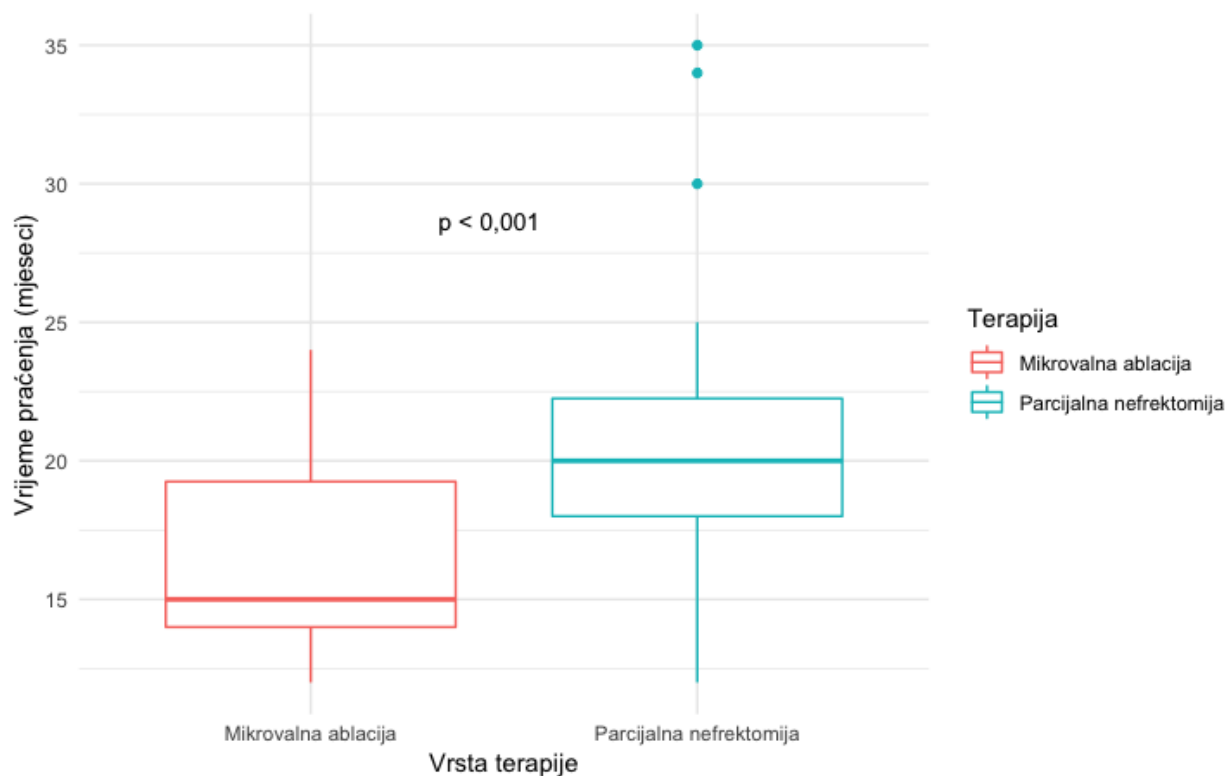
**Slika 7.** Box-plot prikaz veličine karcinoma bubrega u MVA i PN skupini

Analiza anatomske kompleksnosti tumora bubrega mRENAL pokušava standardizirati procjenu KCB-a u smislu težine zahvata kirurške resekcije ili ablacije. Osim dimenzije tumora, uzima u obzir i dodatne faktore, kao što su pozicija i odnos prema kanalnom sustavu bubrega. mRENAL skor u prosjeku je bio nešto veći kod pacijenata liječenih ablacijom, kod kojih je prosječna vrijednost iznosila 8,1, dok je kod pacijenata liječenih PN-om nakon uparivanja skor iznosio 7,9, no to nije predstavljalo statistički značajnu razliku ( $P = 0,386$ , Mann-Whitneyjev U-test).

Funkcija bubrega važan je faktor koji može utjecati na kvalitetu života pacijenata nakon zahvata. Pacijenti iz skupine liječene ablacijom su inicijalno imali prosječno niže vrijednosti glomerularne filtracije, iako nakon uparivanja razlika nije bila statistički značajna prema kirurškoj skupini ( $P = 0,112$ , Studentov t-test). Nakon zahvata prosječne vrijednosti eGFR-a također se nisu znatno razlikovale između skupina. Nijedan pacijent u obje promatrane skupine nije završio na dijalizi nakon zahvata, dok je u obje skupine po jedan pacijent nakon zahvata završio s kroničnim bubrežnim zatajenjem blažeg stupnja. U MVA skupini postojalo je pet pacijenata koji su prije zahvata imali kronično bubrežno zatajenje ( $eGFR < 60 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$ ). Kod kirurški liječenih pacijenata dva su pacijenta imala kronično zatajenje bubrega.

Minimalno vrijeme praćenja, koje je postavljeno u obje skupine kao uključni kriterij, bilo je 12 mjeseci od izvedenog zahvata. Prosječno vrijeme praćenja pacijenata iznosilo je 16,6 mjeseci ( $\pm 3,6$ , medijan 15 mjeseci) u MVA skupini i 20,3 mjeseca ( $\pm 5$ , medijan 20 mjeseci) u PN skupini, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $P = 0,001$ , Mann-Whitneyjev U-test) (slika 8).

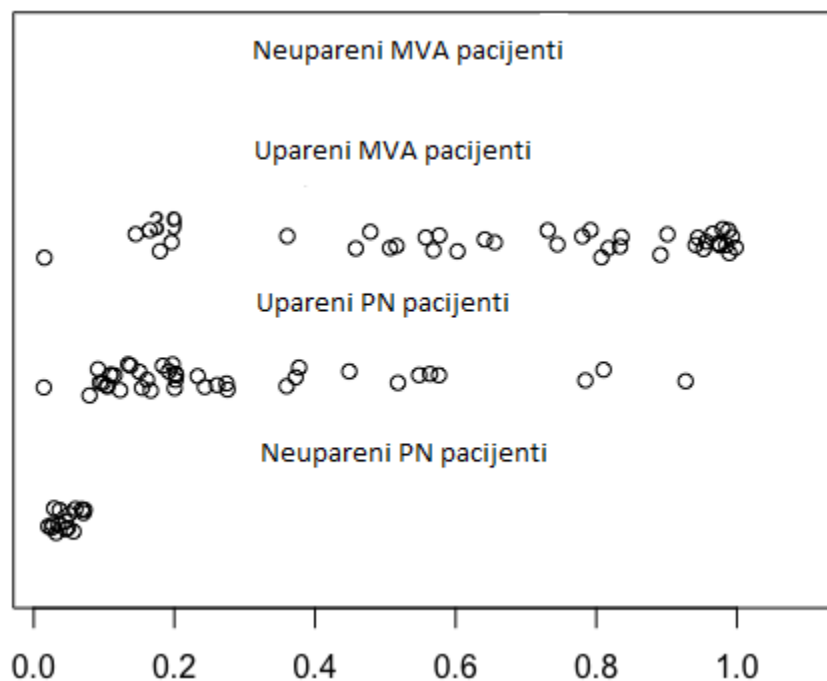




**Slika 8.** Box-plot prikaz vremena praćenja u MVA i PN skupini pacijenata

Prema nalazu patologa, kod 66 od 96 analiziranih tumora dijagnosticiran je svjetlostanični karcinom bubrežnih stanica, što odgovara 63,3 % pacijenata uključenih u studiju. U skupini pacijenata liječenih MVA-om svjetlostanični karcinom čini 70 % tumora, a u PN skupini 67,9 %. Od preostalih tumora u MVA skupini bilo je 11 pacijenata s dijagnosticiranim papilarnim RCC-om (27,5 %) i jedan kromofobni KCB (3,6 %). U PN skupini pacijenata bilo je 16 (28,6 %) papilarnih KCB-a te dva kromofobna RCC-a (3,6 %). Usporedbom prije i nakon uparivanja skupina po skoru sklonosti nije nađena statistički značajna razlika u rezultatima ( $P = 0,999$ , Fisherov egzaktni test).

Pacijenti uključeni u studiju radi bolje kvalitete analize metodom uparivanja po skoru sklonosti probrani su u konačne dvije skupine s po 40 pacijenata, među kojima nije bilo znatne razlike u karakteristikama tumora kao ni u većini demografskih karakteristika pacijenata (slika 9).



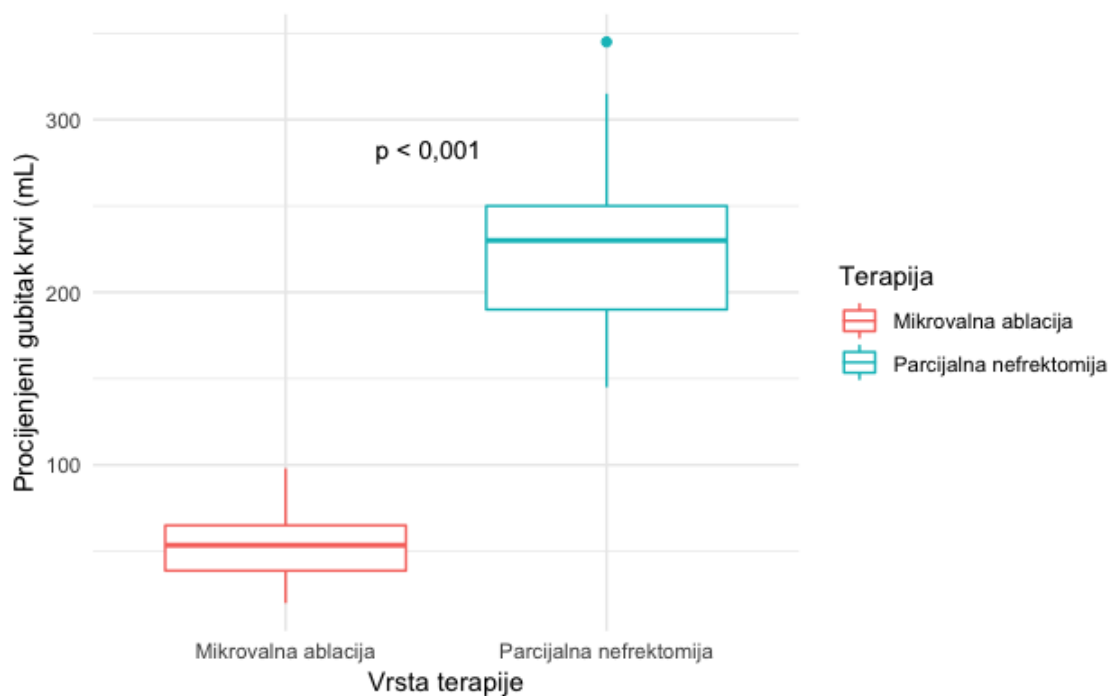
**Slika 9.** Distribucija uparivanja po skoru sklonosti

U tablici 7. prikazani su rezultati perioperativnih ishoda za praćene terapijske skupine, koji uključuju gubitak krvi, trajanje zahvata, vrijeme hospitalizacije, utjecaj na bubrežnu funkciju i komplikacije.

**Tablica 7.** Perioperativni ishodi za MVA i PN pacijente prije i nakon uparivanja skupina

TERAPIJSKE SKUPINE	Svi pacijenti			Pacijenti upareni po skorovima sklonosti		
	MVA	PN	P	MVA	PN	P
Procijenjeni gubitak krvi (mL)	54,0 ± 19,0	227,4 ± 52,4	< 0,001	54,0 ± 19,0	225,1 ± 45,7	< 0,001
Trajanje zahvata (min)	48,5 ± 9,6	93,9 ± 13,1	< 0,001	48,5 ± 9,6	91,9 ± 13,1	< 0,001
Promjena eGFR (%)	-8,9 ± 6,0	-22,7 ± 8,3	< 0,001	-8,9 ± 6,0	-21,7 ± 8,2	< 0,001
Trajanje hospitalizacije (dani)	2,3 ± 0,7	7,8 ± 1,9	0,001	2,3 ± 0,7	7,9 ± 1,6	< 0,001
Komplikacije (n, %)						
Clavien Dindo 1	7 (17,5)	14 (25,0)	0,018	7 (17,5)	10 (25,0)	0,011
Clavien Dindo 2	0	7 (12,5)		0	6 (15)	
Clavien Dindo 3	0	2 (3,6)		0	1 (2,5)	

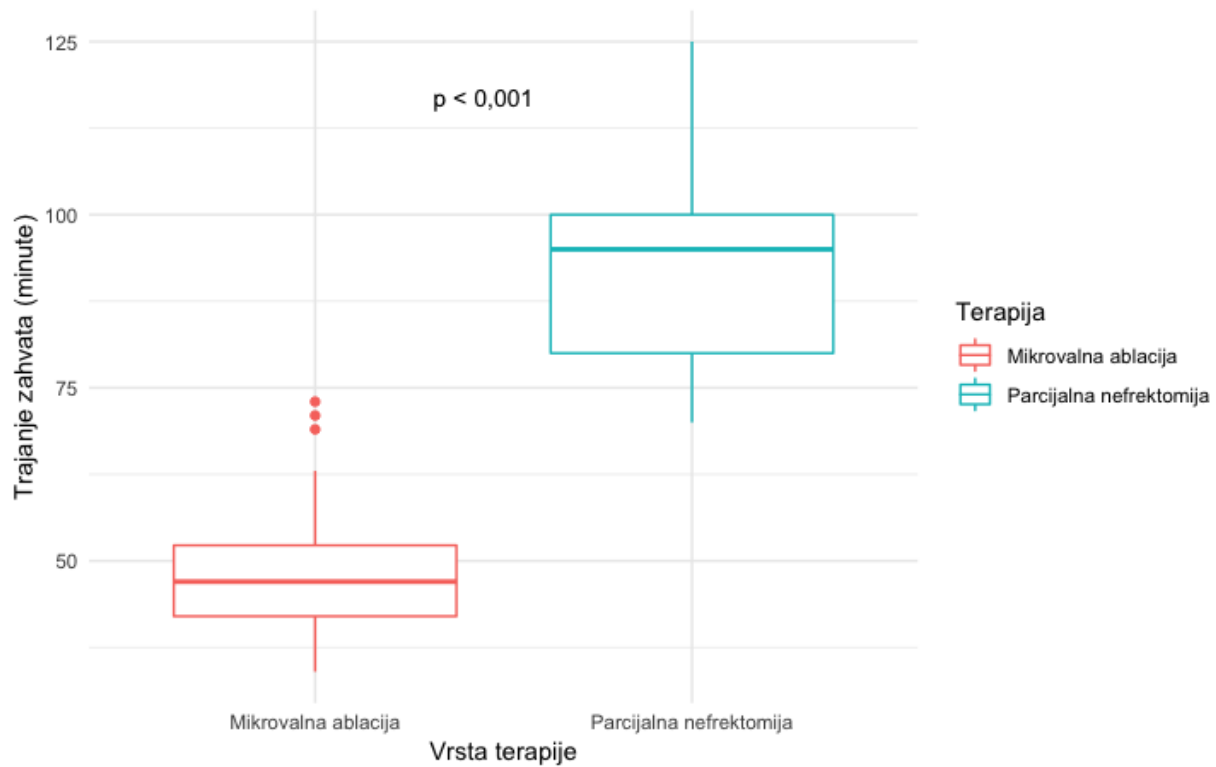
U skupini pacijenata liječenih MVA-om zabilježen je znatno manji procijenjeni operacijski gubitak krvi nego u skupini pacijenata koji su liječeni PN-om (54,0 ± 19,0 ml vs. 225,1 ± 45,7 ml, P < 0,001) (slika 10).



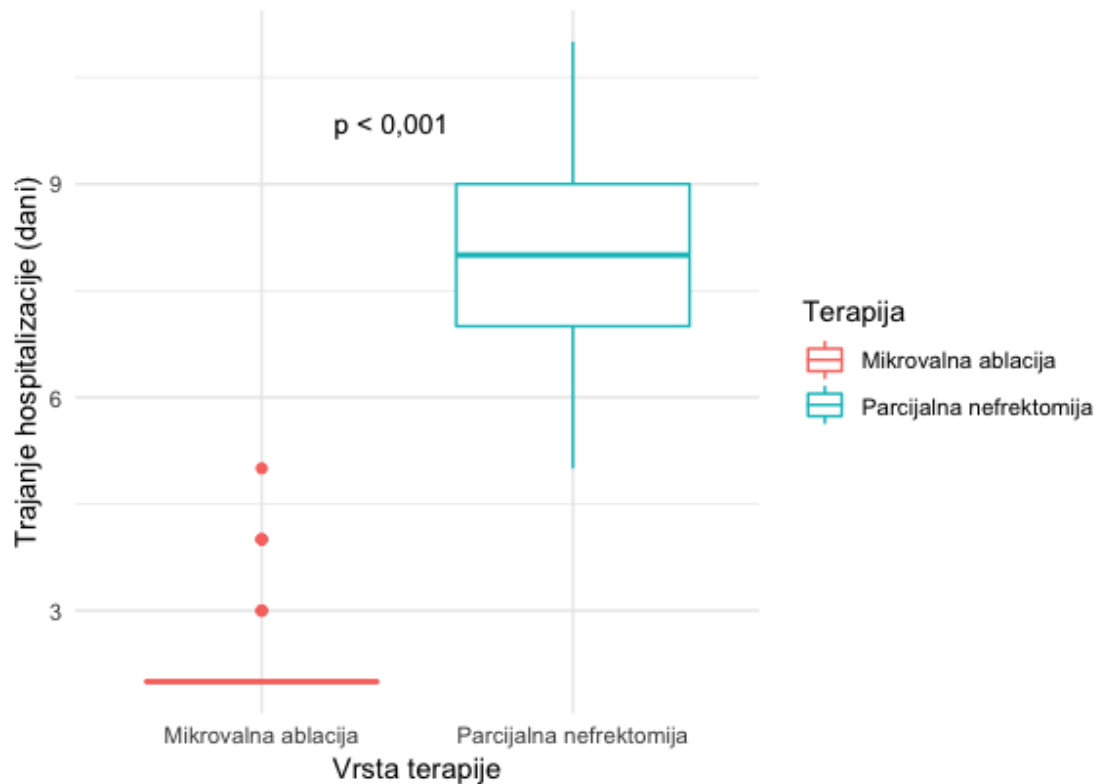
**Slika 10.** Box-plot prikaz vrijednosti procijenjenog gubitka krvi nakon MVA-e i PN-a

Znatna razlika zabilježena je u trajanju samog operacijskog zahvata, sa znatno kraćim zahvatom prilikom MVA-e KCB-a u usporedbi s PN-om ( $48,5 \pm 9,6$  min vs.  $91,9 \pm 13,1$  min) (slika 11).

Također je nakon ablacije zabilježeno i znatno kraće ukupno trajanje hospitalizacije pacijenta ( $2,3 \pm 0,7$  dana vs.  $7,9 \pm 1,6$  dana) (slika 12).



**Slika 11.** Box-plot prikaz trajanja zahvata prilikom MVA-e i PN-a

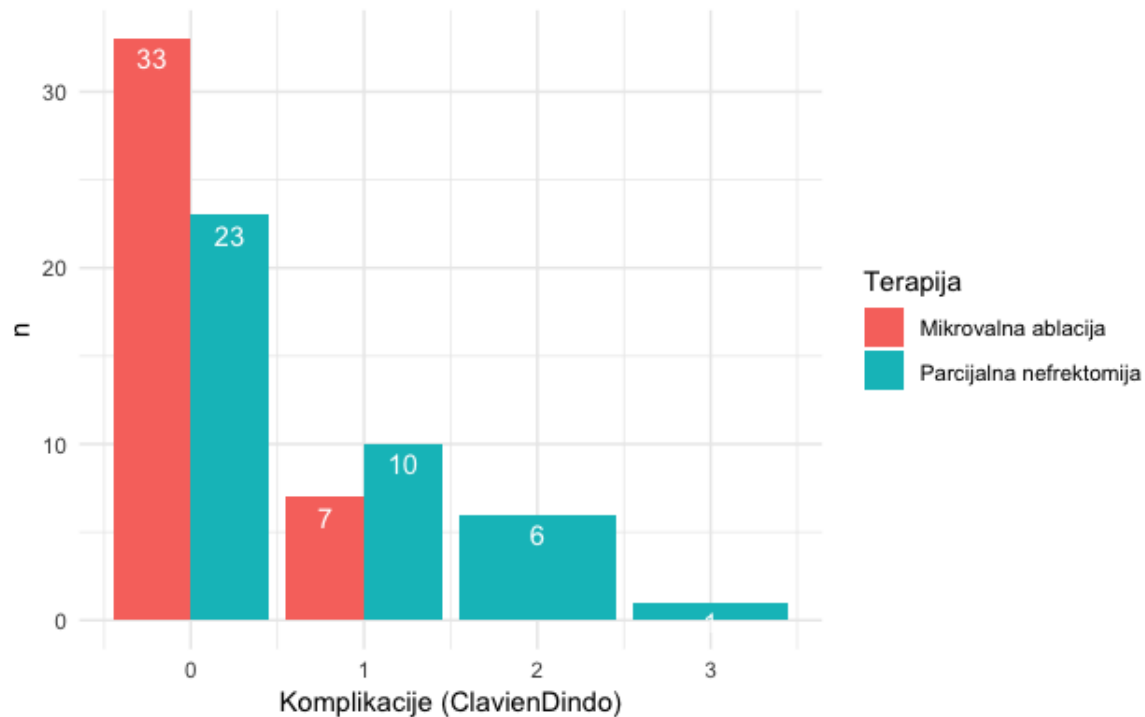


**Slika 12.** Box-plot prikaz duljine hospitalizacije pacijenata prilikom MVA-e i PN-a

Iako se prosječne vrijednosti glomerularne filtracije nisu znatno razlikovale u MVA i PN skupinama prije i nakon zahvata, kada se izračunao prosječni postotak gubitka bubrežne funkcije, iznosio je  $-8,9 \pm 6,0 \%$  za MVA skupinu i  $-21,7 \pm 8,2 \%$  za PN skupinu, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $P < 0,001$ ).

Zabilježene komplikacije nakon zahvata podijeljene su prema ranije opisanom sustavu Clavien-Dindo u tri skupine. Ukupno je kod sedam pacijenata nakon MVA-e zabilježeno postojanje komplikacija, od kojih su sve bile 1. stupnja, bez ozbiljnijih komplikacija. Nakon PN-a zabilježene su komplikacije kod 17 pacijenata, od čega 10 1. stupnja, šest 2. stupnja i samo jedna ozbiljnija komplikacija 3. stupnja, koja je zahtijevala intervenciju zbog velikog hematoma (slika 13). Usporedbom učestalosti komplikacija zabilježena je statistički značajna razlika između dviju

praćenih skupina pacijenata ( $P = 0,011$ ). Ni u jednoj skupini nije zabilježena smrt pacijenta kao izravna posljedica i komplikacija zahvata.



**Slika 13.** Raspodjela zabilježenih komplikacija prema klasifikaciji Clavien-Dindo

Rezultati univarijatne i multivarijatne logističke regresije prilikom procjene postojanja faktora rizika za preživljenje bez bolesti nisu kod skupina uparenih po skor sklonosti pronašle da ijedan od faktora – dob pacijenta, spol, veličina tumora, mRENAL skor kompleksnosti tumora ni tip zahvata – statistički značajno može predvidjeti preživljenje (tablica 8).

**Tablica 8.** Rezultati univarijatne i multivarijatne logističke regresije u procjeni faktora rizika za preživljenje bez bolesti kod skupina pacijenata uparenih po skoru sklonosti

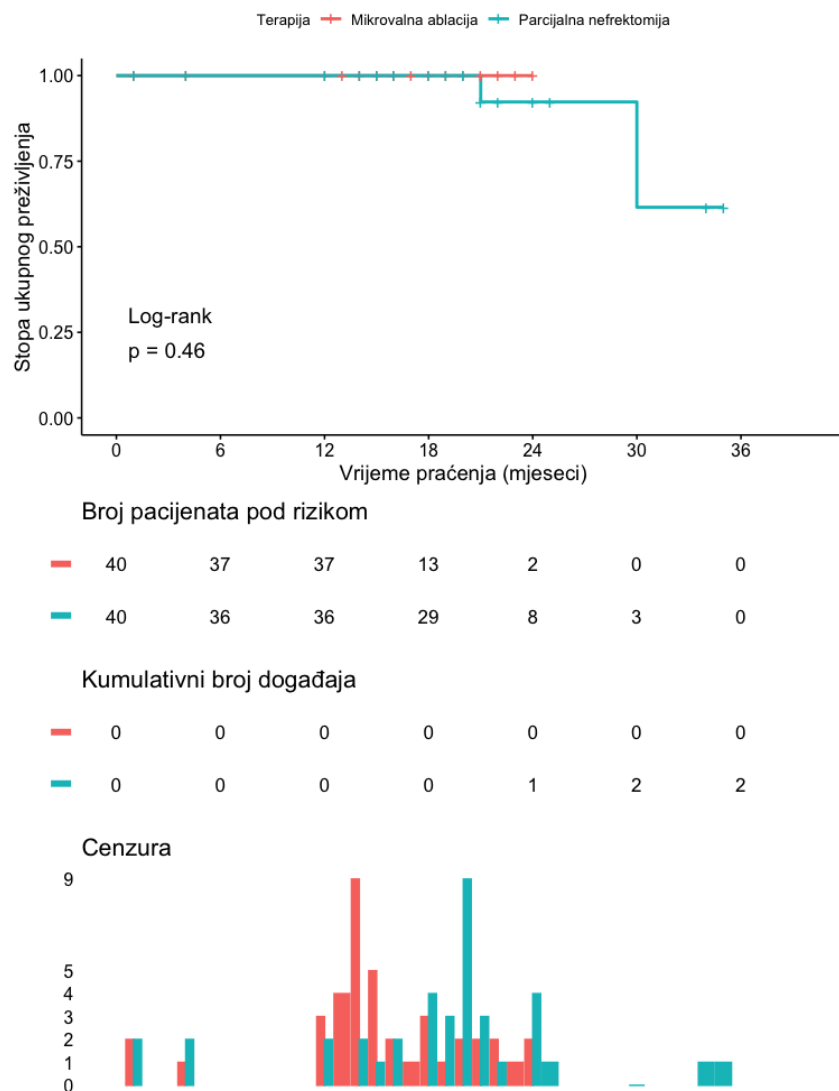
Varijable	Univarijabilna analiza			Multivarijabilna analiza		
	OR	95 % CI	P	OR	95% CI	P
Dob (god)	1,04	0,845 – 1,313	0,678	1,05	0,816 – 1,436	0,623
Spol	0,31	0,002 – 5,976	0,444	0,22	0,001 – 4,793	0,352
Veličina tumora (cm)	1,10	0,111 – 11,16	0,930	1,43	0,121 – 21,70	0,758
Vrsta zahvata (MVA vs. PN)	3,08	0,159 – 454,4	0,464	3,19	0,106 – 4235,0	0,548
mRENAL skor	0,77	0,149 – 2,294	0,645	0,44	0,001 – 2,074	0,368

Zbog kompletne separacije u normalnoj logističkoj regresiji, model je stvoren uz pomoć paketa logistf za Firthovu logističku regresiju za programski jezik R, upotrebljavajući metodu penalizirane logističke regresije.

Za usporedbu onkoloških ishoda MVA-e i PN-a kod svih se pacijenata analizirala stopa lokalnog recidiva nakon zahvata, preživljenje bez lokalnog recidiva, ukupno preživljenje (udio pacijenata koji nije umro tijekom praćenja od svih uzroka), preživljenje bez bolesti (udio pacijenata kojima nije za vrijeme praćenja otkriven lokalni recidiv ni udaljene metastaze KCB-a) i preživljenje bez metastaze (udio pacijenata bez pojave udaljenih metastaza KCB-a).

Onkološki ishodi nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike između ove dvije terapijske metode.

Nije zabilježena statistički značajna razlika u općem preživljenju pacijenata između dvije skupine ( $P = 0,45$ ) (slika 14). Ukupno preživljenje nakon godine dana je iznosilo 100 % nakon MVA-e, kao i nakon PN-a. Među pacijentima koji su liječeni MVA-om u periodu praćenja nije zabilježen nijedan smrtni slučaj. Dva su pacijenta umrla u skupini pacijenata liječenih PN-om, u drugoj i trećoj godini praćenja. Jedan pacijent razvio je metastatsku bolest na drugoj kontroli te je uz kemoterapiju umro od KCB-a, dok je drugi pacijent razvio srčanu dekompenzaciju. Nije zabilježena statistički značajna razlika u općem preživljenju pacijenata između dvije skupine.

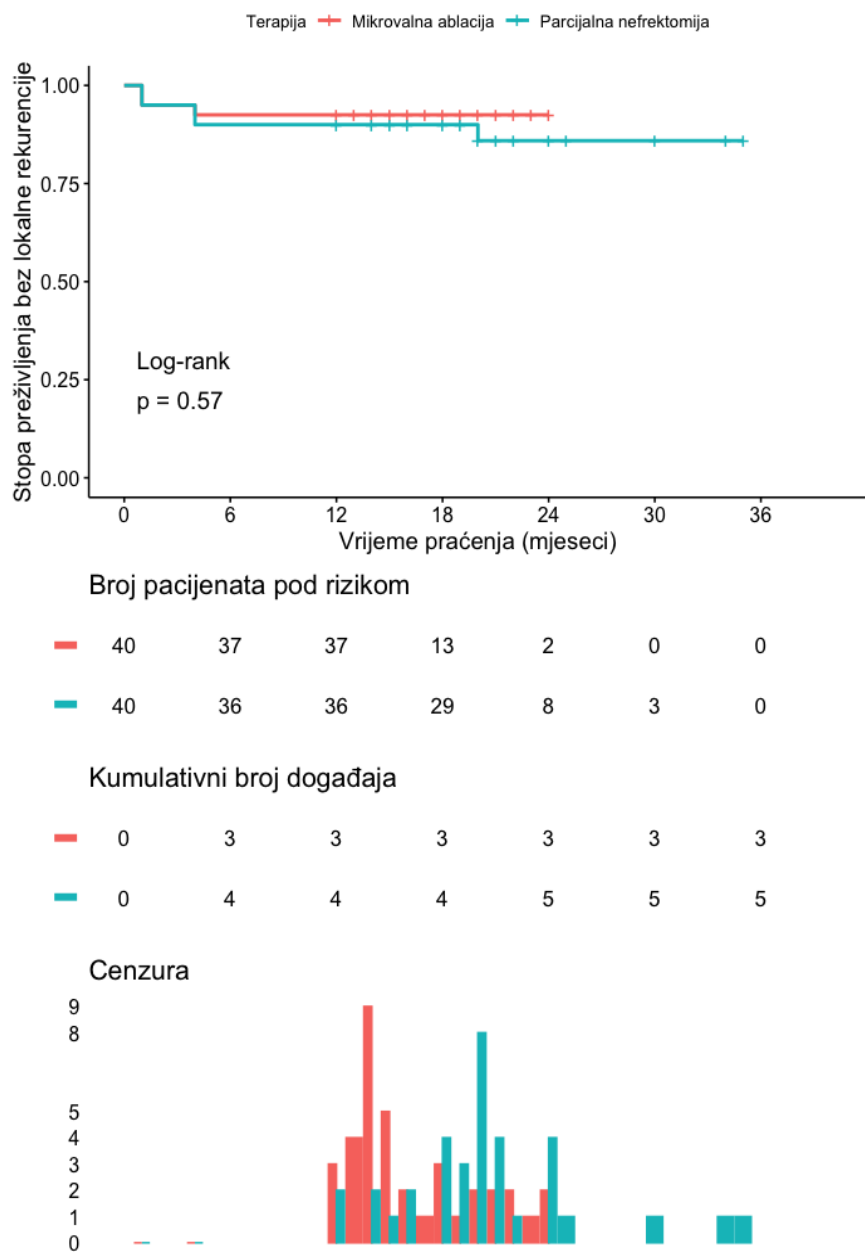


**Slika 14.** Ukupno preživljenje nakon MVA-e i PN-a karcinoma bubrega

Tri pacijenta razvila su lokalni recidiv na mjestu zahvata u skupini pacijenata liječenih MVA-om. Od toga su dva otkrivena na prvoj kontroli dijagnostičkim CT-om, a treći na kontroli nakon četiri mjeseca. U sva tri slučaja recidiv je bio tretiran dodatnim zahvatom mikrovalne ablacije unutar dva do četiri tjedna te na daljnjim kontrolama nije zabilježeno postojanje znakova rezidua lezije sve do kraja praćenja, što upućuje na sekundarnu učinkovitost ablacije od 100 %. U PN skupini pacijenata zabilježeno je ukupno pet lokalnih recidiva tumora, od kojih su svi dodatno operirani u smislu radikalne nefrektomije. Jednogodišnje preživljenje bez lokalnog recidiva



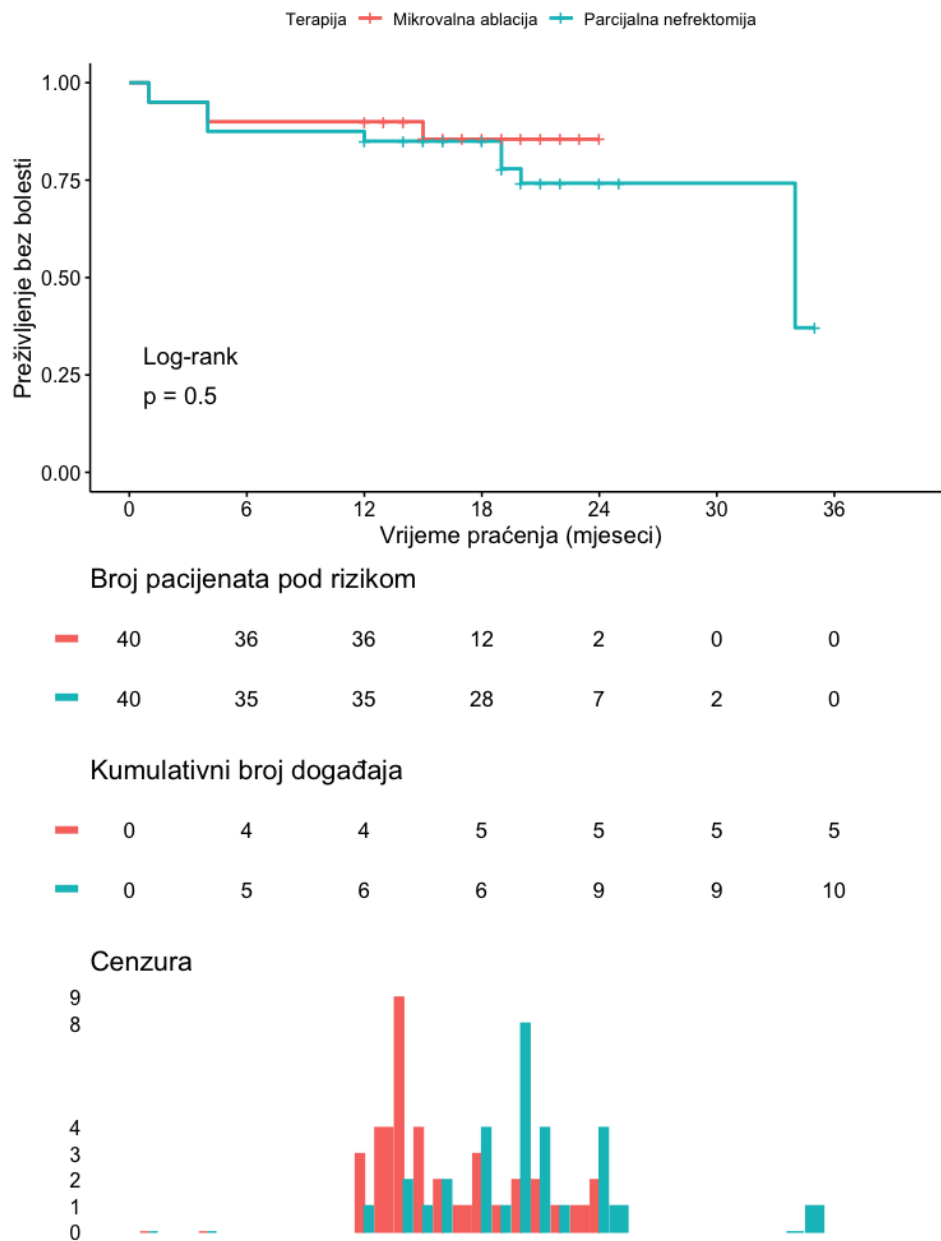
(95 % CI) (Slika 15) iznosi 92,5 % nakon MVA-e i 90 % nakon PN-a, što ne upućuje na statistički značajnu razliku ( $P = 0,57$ ).



**Slika 15.** Preživljenje bez lokalnog recidiva nakon MVA-e i PN-a KCB-a

Preživljenje bez bolesti nakon godine dana praćenja iznosilo je 90 % nakon MVA-e i 85 % nakon PN-a. Unatoč nešto većem ukupnom broju pacijenata s lokalnim recidivom ili

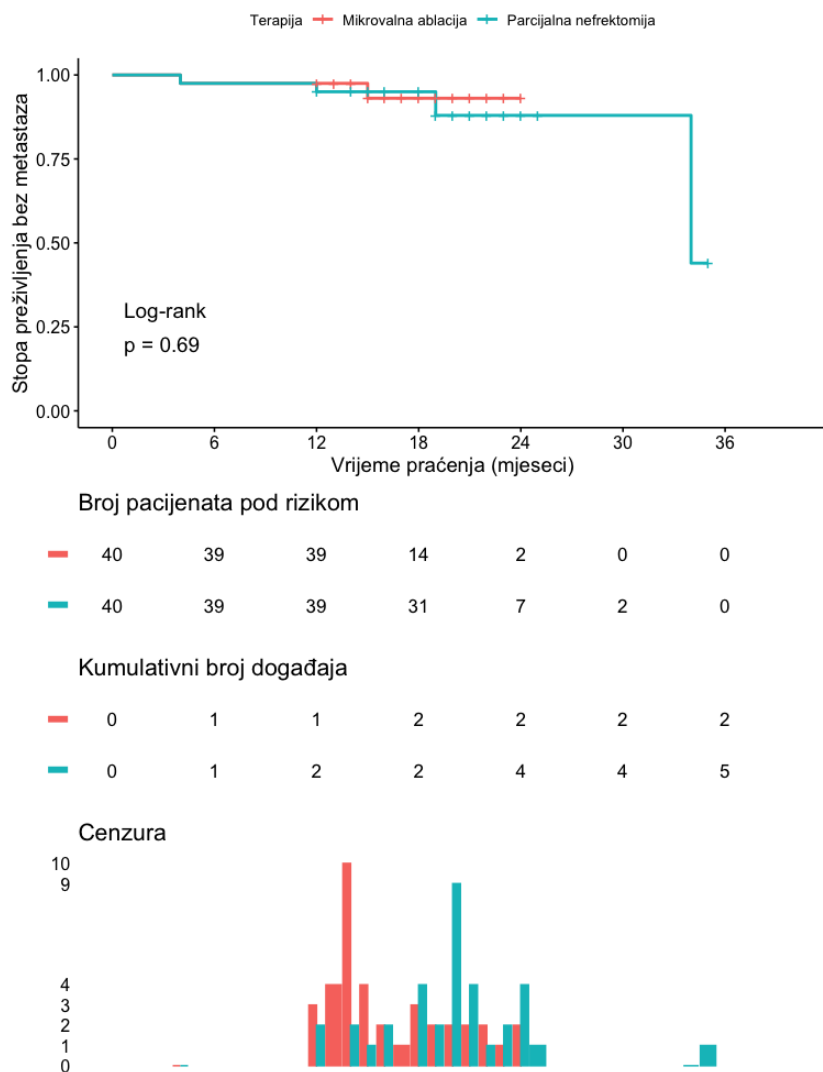
metastazama KCB-a u skupini pacijenata liječenih PN-om, nije zabilježena statistički značajna razlika u ovom onkološkom ishodu ( $P = 0,96$ ) (Slika 16).



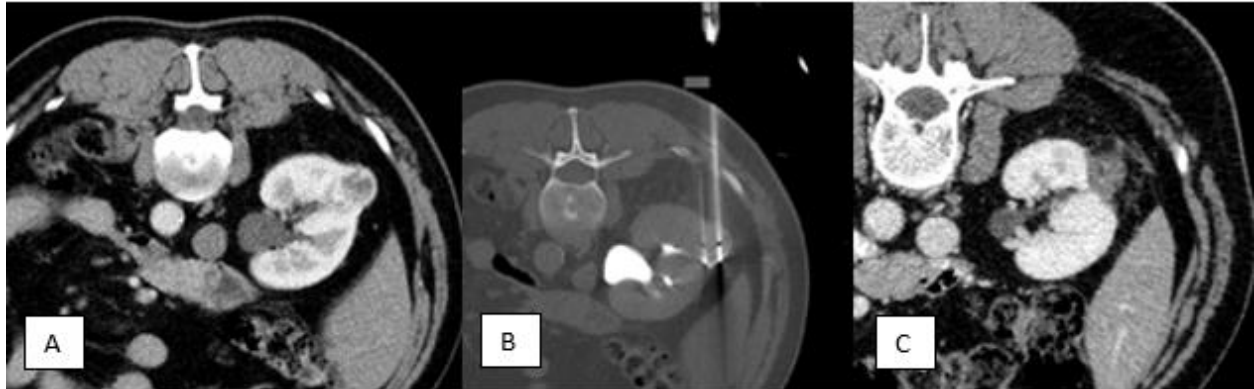
**Slika 16.** Preživljenje bez bolesti nakon MVA-e i PN-a KCB-a

Preživljenje bez metastaza nakon godinu dana iznosilo je 97,5 % nakon MVA-e i 95 % nakon PN-a. Metastaze su zabilježene kod jednog pacijenta nakon MVA-e u prvih godinu dana, a još jedan slučaj nakon godine dana praćenja, u plućima i na kostima, dok je kod četiri pacijenta

nakon parcijalne nefrektomije otkriveno postojanje metastaza u tijeku praćenja, od kojih dvije u prvih 12 mjeseci. Jedan pacijent umro je od posljedica sistemske bolesti, dok su ostali u tijeku praćenja sa sistemskom onkološkom terapijom. U ukupnom periodu praćenja nije zabilježena statistički značajna razlika ( $P = 0,87$ ) (Slika 17).

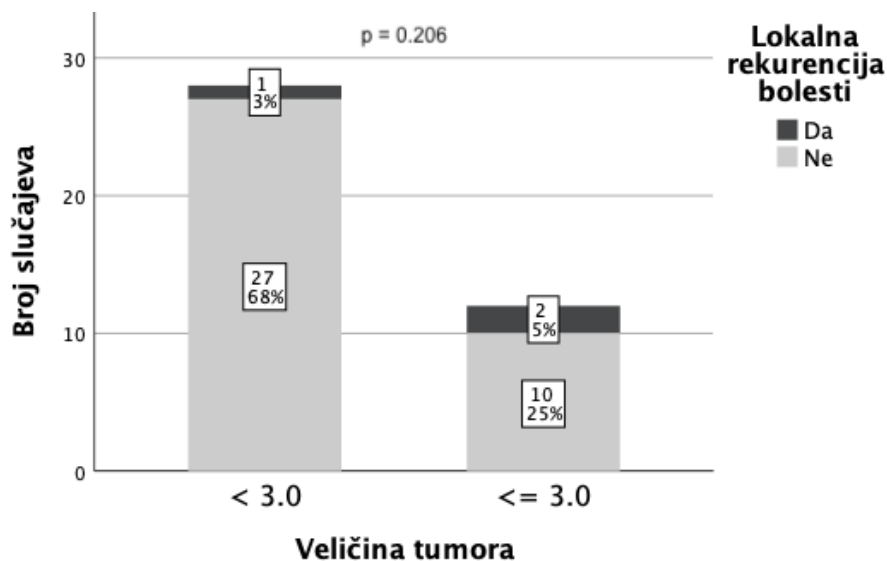


**Slika 17.** Preživljenje bez metastaza nakon MVA-e i PN-a KCB-a



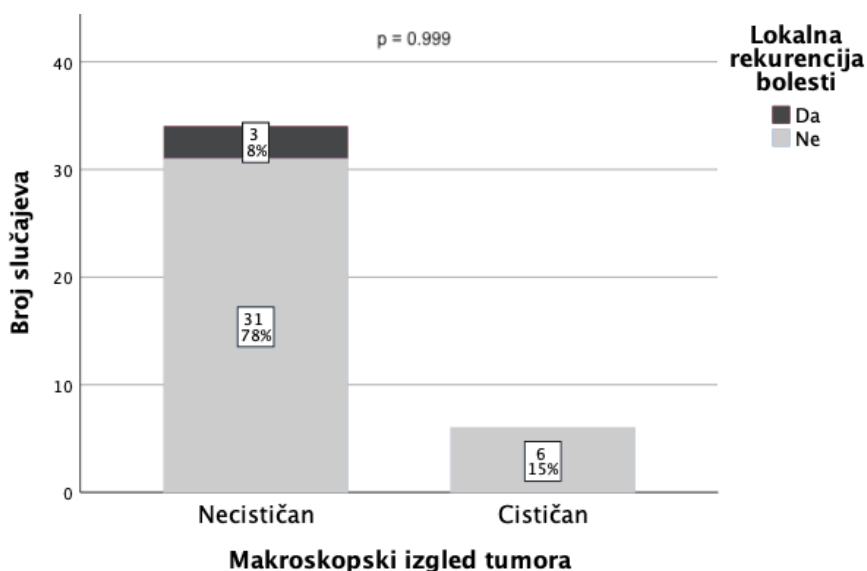
**Slika 18.** Mikrovalna ablacija KCB-a desnog bubrega pod kontrolom CT-a. (A) Egzofitičan tumor bubrega u srednjoj trećini promjera 2,8 cm, niske kompleksnosti prema mRENAL izračunu (6) dijagnosticiran na postkontrastnim CT snimkama u arterijskoj fazi snimanja. (B) Pozicioniranje ablacijske sonde za MVA duljine 15 cm u središte tumora pod kontrolom CT-a, stražnjim međurebrenim pristupom. (C) Kontrolni CT pregled nakon četiri tjedna od ablacije u nefrogenoj fazi snimanja, s vidljivom avaskularnom zonom na mjestu ablacije, koja u potpunosti prekriva raniji KCB i zahvaća minimalni dio okolnog parenhima bubrega, uz zamućenje masnog tkiva perirenalno, bez znakova lokalnog recidiva.

Učinjena je analiza učinka MVA-e i stope lokalnog recidiva kod KCB-a, ovisno o dimenziji tumora (Slika 19). Svi liječeni KCB podijeljeni su u dvije skupine ovisno o dimenziji, na tumore manje od 3 cm i tumore najvećeg promjera 3 do 4 cm. Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti pojave recidiva s obzirom na veličinu tumora ( $P = 0,206$ ).



**Slika 19.** Učestalost lokalnog recidiva s obzirom na veličinu tumora nakon MVA-e KCB-a

Obrađena je i morfološka struktura KCB-a liječenih MVA-om. Zabilježeno je šest tumora s cističnom građom, što, prema ranijim istraživanjima, može predstavljati rizik za recidiv nakon ablacije. U našem istraživanju nije zabilježena statistički značajna razlika između stope lokalnog recidiva kod solidnih i cističnih tumora ( $P = 0,99$ ) (Slika 20).



**Slika 20.** Prikaz učestalosti lokalnog recidiva s obzirom na cističnu građu tumora nakon MVA-e KCB-a

## 6 RASPRAVA

KCB sačinjava 4 % svih malignih tumora u svijetu (3), s 270 000 novootkrivenih slučajeva godišnje te 116 000 smrtnih slučajeva godišnje na globalnoj razini (369). Kroz posljednja dva desetljeća primijećen je znatniji porast incidencije KCB-a u oba spola i u svim regijama svijeta, što se tumači porastom incidencije otkrivanja ranog KCB-a. Uzrok je tome bolja dostupnost i češća uporaba suvremenih dijagnostičkih radioloških metoda, dominantno CT-a, no i povećani učinak čimbenika rizika za KCB u koje spadaju pušenje, pretilost i hipertenzija (6–9). Rano otkriveni KCB trenutačno čini 25 do 40 % ukupnog broja novootkrivenih karcinoma (8).

Prednost je rano otkrivenih tumora bubrega što su tipično manje veličine, nižeg gradusa i povezani s duljim preživljenjem (10). Studije su pokazale da 80 % tih novootkrivenih tumora bubrega čine karcinomi, a unatoč manjoj veličini i sporijoj tendenciji rasta, 60 % tih manjih KCB-a može s vremenom rasti i predstavljati klinički rizik, zbog čega praćenje tih pacijenata može predstavljati dugoročni rizik (258).

Zlatni standard liječenja bolesnika s KCB-om jest kirurška resekcija, koja ima za cilj u cijelosti odstraniti tumor sa zadovoljavajućim kirurškim rubom (119). Iako je RN dugo bio zlatni standard terapije svih KCB-a (178), napredak u tehnici PN-a zadnjih godina doveo je do toga da ima jednake onkološke ishode i stopu preživljenja kao i RN, uz manju stopu komplikacija, manji gubitak bubrežne funkcije, niže stope kardiovaskularnih komplikacija i manju opću stopu mortaliteta (180). Prema smjernicama Američkog (AUA) i Europskog (EAU) urološkog društva, zlatni standard terapije za male KCB-e dimenzije do 4 cm, stadija T1a, jest PN, dok je RN rezerviran za pacijente koji nisu dobri kandidati za poštednu kiruršku operaciju (61,268).

Tendencija poštede bubrežnog parenhima prilikom terapije KCB-a proizlazi iz saznanja da je opsežnija bubrežna resekcija povezana sa znatno većim rizikom kroničnog bubrežnog zatajenja i

posljedično većim mortalitetom i morbiditetom (87). Kronično bubrežno zatajenje jest i neovisan faktor rizika za kardiovaskularne rizike i opću smrtnost (243). Istraživanja ukazuju na to da postoji znatno preklapanje faktora rizika za kronično zatajenje bubrega i za nastanak KCB-a (242).

Postoji velik broj analiza koje ukazuju na visoku učestalost patologije bubrežnog parenhima, posebno glomeruloskleroze, u analiziranom netumorskom tkivu parenhima bubrega nakon nefrektomije. Bijol i sur. pokazali su da u samo 25 % slučajeva bubrežni parenhim sadrži potpuno urednu građu tkiva (245). Dio pacijenata s novootkrivenim KCB-a T1 stadija nisu kandidati za kirurgiju zbog komorbiditeta kao što su renalna insuficijencija, kardiomiopatija ili koagulopatija, a i zbog želje za što poštenijom terapijom. U našoj studiji zabilježena je razlika u početnoj bubrežnoj funkciji između kontrolnih skupina pacijenata liječenih ablacijom i PN-om, koja nakon uparivanja po skor u sklonosti nije bila statistički značajna. Lošija funkcija bubrega zabilježena je u MVA skupini, što je bilo očekivano s obzirom na to da je bila riječ o statistički značajno starijoj skupini pacijenata, prosječne dobi 66 godina, prema 61 godini u PN skupini. Također, u MVA skupini zabilježen je statistički značajno viši stupanj Charlson indeksa komorbiditeta, a pacijenti liječeni ablacijom bili su i statistički značajno lošijega početnog ASA statusa. To se može objasniti činjenicom da su pacijenti često indicirani za terapiju ablacijom zbog početno lošijeg općeg stanja i komorbiditeta, zbog čega nisu bili idealni kandidati za kirurgiju.

Pacijenti s KCB-om stadija T1, prema ranijim studijama, imaju očekivano petogodišnje preživljenje veće od 90 %, zbog čega je dugoročna bubrežna funkcija važan element kvalitete života nakon liječenja (254). Studije su ukazale na to da nakon nefrektomije 29 % pacijenata ima pad bubrežne funkcije s GFR-om manjim od 60 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>, a 16 % će razviti pad GFR-a

ispod 45 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup> (87), što može znatno utjecati na kvalitetu života i životni vijek ovih pacijenata. Kod pacijenata mlađih od 65 godina s KCB-om stadija T1a RN se povezuje s kraćim općim preživljenjem (192). Zbog svih tih razloga, osim onkoloških ishoda, u izboru terapije KCB-a postaje sve važnije razmišljati i o dugoročnom utjecaju zahvata na bubrežnu funkciju, koja predstavlja najvažniji pojedinačni čimbenik na kasniju kvalitetu života pacijenata. Iako brojne studije potvrđuju opravdanost minimalno invazivnih metoda i PN-a u terapiji lokaliziranih KCB-a, posebice stadija T1a, podaci ukazuju na to da se i dalje često nedovoljno primjenjuju te metode u usporedbi s RN-om (244).

U našem istraživanju zabilježen je znatno veći gubitak funkcije bubrega nakon kirurške terapije u usporedbi s ablacijom, uz prosječni postotak gubitka bubrežne funkcije  $-8,9 \pm 6,0$  % za MVA skupinu i  $-21,7 \pm 8,2$  % za PN skupinu ( $P < 0,001$ ). Jedan od ciljeva istraživanja bio je utvrditi i usporediti utjecaj mikrovalne ablacije i parcijalne nefrektomije na bubrežnu funkciju te je time potvrđen dio hipoteze kako mikrovalna ablacija uzrokuje manji gubitak bubrežne funkcije od kirurške resekcije kod karcinoma bubrega T1a.

Razvojem tehnologija za perkutanu termalnu terapiju u posljednjih 20 godina proširile su se indikacije za minimalno invazivne termalne ablativne metode liječenja kod dijela onkoloških pacijenata. Te minimalno invazivne terapije temelje se na učinku topline na stanice u svrhu uništavanja tumora niskim (CA) ili visokim (RFA i MVA) temperaturama (274,296). Istraživanja su pokazala da ove tehnologije imaju znatnu prednost za pacijenta i zdravstveni sustav kroz niže periproceduralne komplikacije, kraće trajanje zahvata, mogućnost izvođenja u lokalnoj anesteziji i bolje očuvanje funkcije organa uz usporedive onkološke ishode, ali o njihovoj se primjeni u kliničkoj praksi i dalje često diskutira. Rezultati našeg istraživanja u skladu su s tim ranijim spoznajama. U skupini pacijenata liječenih MVA-om zabilježeno je



znatno kraće trajanje hospitalizacije, koje je prosječno iznosilo 2,3 dana, u usporedbi sa 7,9 dana hospitalizacije kod PN-a. Što se tiče komplikacija, u obje je skupine zabilježena niska učestalost ozbiljnijih komplikacija, 2. ili 3. stupnja prema klasifikaciji Clavien-Dindo, koje bi zahtijevale intervenciju, operaciju ili dovele do smrtnog ishoda. U ukupnom broju zabilježenih komplikacija primijećena je statistički značajna razlika u korist MVA procedura, nakon kojih je bilo sedam slučajeva blagih komplikacija, prema 17 pacijenata s komplikacijama nakon kirurške resekcije. Također je zabilježen i manji procijenjeni prosječni gubitak krvi, koji je za MVA proceduru iznosio 54 ml, prema 225 ml nakon PN-a. Te su vrijednosti usporedive s dosadašnjim objavljenim podacima pri usporedbi RFA-e i kirurške resekcije u studiji Chang i sur. (289).

Posljednje smjernice Europskog i Američkog urološkog društva rezervirane su s preporukom primjene ablativnih metoda liječenja KCB-a. U tim su smjernicama ablacijske metode predložene kao terapijska opcija samo za pacijente koji: imaju izražene komorbiditete, solitarni bubreg, gensku predispoziciju za multiple karcinome, smanjenu bubrežnu funkciju, nisu kirurški kandidati te ako je riječ o tumorima manjima od 3 cm (61,370). Prvenstveni je razlog tome manjak randomiziranih prospektivnih i komparativnih studija s dugim praćenjem pacijenata, ali i postojeći inkonzistentni rezultati u smislu onkološke učinkovitosti i stope lokalnog recidiva nakon ablacije (304,311,371).

RFA i CA metode su koje su najprije uvedene u terapiju KCB-a i bile su u prošla tri desetljeća uključene u veći broj studija. Te studije dokazale su onkološku učinkovitost i sigurnost ovih metoda, iako su rezultati gotovo svih studija ukazivali na nešto nižu uspješnost u usporedbi sa zlatnim standardom kirurške resekcije (372–376). Posebno su važne bile studije koje su proveli Choueiri i sur. te Kunkle i sur. (311,371), koje su pokazale da nema razlike u ukupnom preživljenju i preživljenju specifičnom za karcinom nakon dvije godine, ali da postoji 18 puta

veći rizik za lokalni recidiv nakon RFA-e i sedam puta veći rizik nakon CA-e u usporedbi s parcijalnom nefrektomijom (PN).

Jedno od glavnih ograničenja koja utječu na uspješnost ablacije i njezine onkološke ishode jest veličina tumora. Iannuccilli i sur. pokazali su povećan rizik lokalnog recidiva za KCB veći od 3,5 cm (276), dok je studija koju su proveli Zagoria i sur. pokazala da za svaki centimetar povećanja tumora nakon 3,6 cm dolazi do porasta rizika recidiva tumora nakon RF ablacije za 2,19 puta (275). Važan čimbenik koji utječe na učinkovitost RF ablacije je i centralna lokacija tumora, koja se pokazala povezanom s učestalijim komplikacijama (278) i rizikom nepotpune ablacije (280,281). Prosječna veličina tumora u našoj je studiji nakon uparivanja po skoru sklonosti iznosila 2,6 cm u MVA skupini (0,8 – 4 cm) i 2,5 cm u PN skupini (1,1 – 3,8 cm) te nije bilo značajne razlike u veličini tumora između skupina.

Best i sur. promatrali su onkološke ishode nakon RF ablacije KCB-a grupirajući ih u skupinu promjera većeg i manjeg od 3 cm, analizirajući trogodišnje preživljenje bez povrata bolesti. Rezultati su ukazali na značajnu razliku s 96-postotnim preživljenjem kod manjih KCB-a i 79-postotnim preživljenjem za veće (279). U našoj studiji rađena je također usporedba stope lokalnog recidiva nakon MVA-e kod tumora dimenzije do 3 cm i 3 do 4 cm. Nije zabilježena statistički značajna razlika između skupina, što potvrđuje da je MVA uspješnija metoda od RFA-e u liječenju tumora većih dimenzija, što je u prošlosti predstavljalo jedno od glavnih ograničenja ablativnih metoda liječenja.

Osim veličine samog tumora, uspješnost terapije uvelike ovisi i o drugim karakteristikama tumora, kao što su pozicija unutar bubrega, odnos prema kanalnom sustavu i okolnim strukturama te dubina od površine kože. Zbog objektivizacije tih faktora i bolje usporedbe pojedinih tumora i analize uspješnosti njihova liječenja razvijen je sustav bodovanja

kompleksnosti tumora bubrega nazvan RENAL, koji smo primijenili u ovoj studiji. Taj sustav kompleksnosti kroz uparivanje po skor u sklonosti omogućio je dodatnu statističku vrijednost istraživanju, kako bi se dijelom nadoknadila manjkavost retrospektivnog oblika studije i time izbjegle pogrešne procjene uspješnosti liječenja, koje su moguće ako bi se promatrala samo veličina tumora (92). Pokazalo se kroz brojna istraživanja da RENAL sustav može predvidjeti učinkovitost ili komplikacije kirurške, ali i perkutane ablacijske metode liječenja KCB-a (94–101). Camacho i sur. pokazali su da nakon ablacije za tumore s RENAL zbrojem većim od 8 postoji znatno veći rizik nepotpune terapije tumora i recidiva (102). Prosječni mRENAL skor, nakon uparivanja skupina po skor u sklonosti, u MVA skupini pacijenata iznosio je 8,1, dok je u PN skupini bio 7,9, bez statistički značajne razlike.

Studija Zhao i sur. pokazala je da je kod KCB-a većih od 4 cm rizik nepotpune ablacije 40 % ako se radi pod kontrolom UZV, dok iznosi 16 % ako se radi pod kontrolom CT-a (277). Upravo zbog tih podataka odlučeno je da se svi tretmani MVA-om u našoj studiji rade primarno pod navođenjem CT-a. Procedure vođene CT-om, osim prednosti dobre vidljivosti sonde i tumora kod pacijenata s nepovoljnom konstitucijom tijela, imaju i prednost u mogućoj kontroli učinka ablacije na kraju procedure. Time se može, uz primjenu intravenskog kontrasta, odmah donijeti odluka o potrebi za dodatnom ablacijom tumora, dok se kod navođenja UZV-om zbog artefakta plina, koji se stvara u ranoj fazi ablacije, može precijeniti ablacirana površina tkiva. Potencijalno najbolja metoda navođenja u zahvatima perkutane ablacije može biti primjena obje metode istodobno, CT-a i UZV-a, koje pružaju određene prednosti u različitim fazama zahvata, no potrebna su daljnja istraživanja, koja bi adekvatno usporedila učinkovitost pojedinih metoda navođenja.

MVA je metoda koja se bazira na tehnologiji mikrovalne energije, koja frekvencijama 900 MHz ili 2450 MHz stvara toplinu podraživanjem molekula vode u tkivu (165). Važno je obilježje mikrovalne energije da dobro provodi toplinu u različitim vrstama tkiva, čak i onima s niskom električnom provodnošću, visokom impedancijom ili niskom toplinskom provodnošću (316).

Iako su istraživanja onkoloških ishoda MVA-e u terapiji KCB-a ograničena, MVA u teoriji uključuje sva dobra svojstva ostalih ablacijskih metoda, posebno RFA-e, ali ima i mnoge dokazane prednosti u odnosu na ostale vrste ablacija: postiže više temperature u tkivu (do 180 Celzijevih stupnjeva), veći volumen ablacije bez potrebe za upotrebom više sonde istodobno, kraće trajanje ablacije, učinkovitu ablaciju cističnih tumora i manji intenzitet boli za vrijeme ablacije (165,166,332,377,378). Objavljeno je samo jedno istraživanje MVA-e kod cističnih KCB-a, Bosniak III i IV, koje nije ukazalo na znatan rizik lokalnog recidiva nakon ove vrste terapije (379). Boss i sur., za razliku od toga, pronašli su lošiju učinkovitost RFA-e kod ablacije cističnih KCB-a (380). U ovoj smo studiji izdvojili šest cističnih KCB-a. Komparacijom onkoloških ishoda i stope lokalnog recidiva nakon MVA-e cističnih i solidnih KCB-a nije pronađena statistički značajna razlika u stopi lokalnog recidiva. Kod svih je cističnih tumora MVA bila uspješna, bez znakova recidiva.

U bubregu je velik nedostatak RFA veća stopa lokalnog recidiva u terapiji tumora većih od 3 cm te slabija učinkovitost zbog efekta sniženja topline radiofrekventne energije u blizini krvnih žila, tzv. *heat sink*, jer je bubreg visoko vaskulariziran organ (273). Kod MVA-e ne dolazi do tog efekta u blizini krvnih žila zbog mnogo veće zone aktivnog zagrijavanja oko igle, za razliku od pasivne kondukcije kojom se širi toplina kod RFA-e (316).

Kod MVA-e izostaje potreba za primjenom strujnog uzemljenja, kao kod RFA-e, što omogućuje terapiju i pacijentima s ugrađenim srčanim stimulatorima (165). Također postoji manja opasnost

ozljede kanalnog sustava bubrega, zbog čega Gao i sur. predlažu primjenu MVA-e kod tumora u blizini bubrežnih sinusa (353,381). U postojećim smjernicama za KCB se kod preporuka za tumore stadija T1a i dalje isključivo preporučuje PN kao metoda izbora kod svih pacijenata kod kojih je moguća. Ablaciju se kao opciju liječenja navodi i dalje samo u smislu RFA-e i CA-e, dok se MVA spominje samo kao eksperimentalna metoda (61), unatoč svim ovim istraženim prednostima. Razlog tome mogu biti ograničenja ranijih generacija MVA uređaja, što je uzrokovalo nešto slabije ishode ranih studija o MVA-i KCB-a. Današnji generatori treće generacije primjenjuju unutarnje protočno hlađenje antena, ali rade i s generatorima jače snage. Ti sustavi imaju mogućnost stvaranja predvidljivog volumena ablacije u kratkom vremenu, što smanjuje rizik neželjenih komplikacija, ali smanjuje i bolnost zahvata. Noviji sustavi također u sebi sadrže i dodatne mehanizme koji povećavaju sferičnost ablacije i ograničavaju povrat topline duž igle (343,344).

Sigurnost primjene MVA-e u terapiji KCB-a prvi je put opisana u radu Clarka i sur. iz 2007. (349), koji opisuje kako MVA može učinkovito uništiti tumore bubrega veličine do 5,7 cm. Studija koju su proveli Castle i sur. s lošijim onkološkim ishodima znatno je pogoršala percepciju mogućnosti MVA-e (351), s obzirom na to da su prikazali stopu lokalnog recidiva od 38 % nakon 18 mjeseci praćenja. Međutim, nedostatak je ove studije što je rađena upravo s prvom generacijom MVA uređaja, koja je imala znatnija ograničenja u preciznosti i učinkovitosti od današnjih uređaja 3. generacije. Osim toga, čak 50 % tumora iz studije pokazivalo je znakove širenja prema kanalnom sustavu, što predstavlja znatan čimbenik rizika za nepotpunu ablaciju ili znatnu komplikaciju.

Onkološki ishodi našeg istraživanja nisu potvrdili hipotezu da visokoenergetska perkutana MVA pod kontrolom CT-a ima nižu stopu lokalnog recidiva u usporedbi s PN-om, međutim pokazali

su da je onkološka učinkovitost MVA-e jednaka onoj PN-a. Svi praćeni ishodi preživljenja nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike između dvije skupine pacijenata. Iako je u ukupnom tijeku praćenja obje skupine ukupno bilo više zabilježenih lokalnih recidiva u skupini pacijenata liječenih kirurškom metodom, nakon uparivanja po skor sklonosti u periodu praćenja od godine dana nije zabilježena statistički značajna razlika u stopi lokalnog recidiva. Potrebno je napomenuti da su pacijenti u kirurškoj skupini također ukupno praćeni kroz duži period, u prosjeku 20,3 prema 16,6 mjeseci. Kroz minimalno 12 mjeseci praćenja dviju skupina pacijenata, usklađenih metodom uparivanja po skor sklonosti, nije dokazana statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju, preživljenju bez metastaza, preživljenju bez lokalnog recidiva, kao ni preživljenju specifičnom za karcinom.

Yu i sur. (356) u svojoj su retrospektivnoj analizi 49 pacijenata s KCB-om promjera od 0,6 do 7,7 cm liječenih MVA-om pokazali stopu lokalnog recidiva 4,6 %, 7,7 % i 7,7 % nakon jedne, dvije i tri godine. Isti tim znanstvenika kasnije je retrospektivno usporedio i učinak MVA-e s rezultatima RN-a te su pokazali usporedive rezultate u smislu onkoloških ishoda (357). Iako je petogodišnje opće preživljenje iznosilo 67 % u skupini pacijenata liječenih MVA-om prema 98 % u skupini liječenih RN-om, preživljenje specifično za karcinom bilo je usporedivo i iznosilo je 97,1 % i 97,8 %. Ta je razlika posljedica tendencije da se na ablaciju šalje pretežno pacijente starije dobi sa znatnim komorbiditetima.

Jedina prospektivna randomizirana studija koja je kroz 32 mjeseca praćenja usporedila MVA i PN kod KCB-a uključivala je 54 pacijenta liječena kirurški i 48 liječenih ablacijom. Trogodišnje preživljenje bez recidiva iznosilo je 91,3 % nakon MVA-e i 96 % nakon PN-a. MVA je bila povezana sa znatno manjim gubitkom krvi, manjom stopom komplikacija te manjom redukcijom

bubrežne funkcije. Glavno je ograničenje ove studije što su zahvati ablacije bili provedeni operacijski, laparoskopski ili otvorenom operacijom i bez slikovnog navođenja.

Metaanaliza 13 studija MVA-e KCB-a od 2012. (361) pokazala je stopu lokalnog recidiva 2,1 % (95 % CI, 0,3 – 4,7 %) a petogodišnje preživljenje specifično za karcinom 97,8 % (95 % CI, 95,0 – 99,4 %) i opće preživljenje 81,9 % (95 % CI, 75,4 – 87,6%). Stopa većih komplikacija iznosila je 1,8 %, a manjih 17,5 %. Opisani bolji rezultati pripisuju se novijoj generaciji MVA uređaja i primjeni slikovnog navođenja.

Naši rezultati ukazuju na to da MVA predstavlja sigurnu metodu terapije za KCB-a stadija T1a, koja je prema učestalosti komplikacija i utjecaju na bubrežnu funkciju bolja i sigurnija od trenutnog zlatnog standarda kirurške resekcije tumora. Iako nismo dokazali hipotezu da je MVA onkološki učinkovitija metoda, s manjom stopom lokalnog recidiva, istraživanje je pokazalo da se MVA može smatrati metodom ekvivalentnom PN-u kod ove skupine bolesnika. Naši rezultati također ukazuju na to da MVA ima nisku stopu lokalnog recidiva s dobrim preživljenjem specifičnim za karcinom, koje je na tragu novijih objavljenih studija i metaanalize. Naši rezultati u usporedbi s objavljenim studijama o RFA-i i CA-i kod KCB-a pokazuju usporedive ili bolje onkološke ishode. Kod tumora bubrega T1a stopa lokalnog recidiva nakon RFA-e iznosi 0 do 23 % (275,362,363), a nakon CA-e 1,3 do 5,2 % (364–366). Stope komplikacija, prema objavljenim studijama, usporedive su s RFA-om i CA-om što se tiče manjih komplikacija (17,5 % vs. 19 % i 19,9 %), dok su veće komplikacije rjeđe kod MVA-e nego kod RFA-e i CA-e (1,8 % vs. 0 – 9 % i 0 – 5 %).

Ograničenja su ovog istraživanja relativno mali uzorak pacijenata i kratko vrijeme praćenja od minimalno 12 mjeseci. Ograničenje retrospektivnosti studije dijelom se pokušalo nadoknaditi postupkom usklađivanja pacijenata u skupinama po skorovima sklonosti. U dosadašnjim studijama

nije se prilikom usporedbe MVA-e i kirurgije uzimalo u obzir, osim veličine, kompleksnost i karakteristike tumora, a ti čimbenici dokazano mogu utjecati na onkološki ishod neke kirurške ili ablative metode. Najčešće korištena ljestvica kompleksnosti KCB-a jest mRENAL za tumore T1a, koja je primijenjena i u ovom istraživanju, a temelji se na prilagodbi originalne ljestvice RENAL za KCB stadija T1a.

Sve ove spoznaje iz našeg i dosadašnjih istraživanja, unatoč poznatim ograničenjima i manjku prospektivnih studija, ukazuju na potrebu za uvrštavanjem MVA-e u algoritam i smjernice liječenja KCB-a, uz RFA i CA. Također, s obzirom na dobre onkološke ishode, ekvivalentne PN-u, MVA bi se mogla postupno uključivati i u terapiji malih KCB-a kod mlađih pacijenata bez znatnih komorbiditeta i kontraindikacije za kirurgiju.



## 7 ZAKLJUČAK

Hipoteza istraživanja da visokoenergetska perkutana mikrovalna ablacija pod kontrolom kompjuterizirane tomografije ima nižu stopu lokalnog recidiva u usporedbi s parcijalnom nefrektomijom kod karcinoma bubrega stadija T1a nije potvrđena. Naše istraživanje pokazalo je da ne postoje statistički značajne razlike između MVA-e i PN-a u svim parametrima onkoloških ishoda: stopi lokalnog recidiva, ukupnom preživljenju, preživljenju bez metastaza i preživljenju specifičnom za karcinom. Za postizanje što bolje retrospektive analize ovih dviju skupina pacijenata primijenjena je statistička metoda uparivanja po skor sklonsnosti, kojom se izbjegla znatna razlika u veličini i kompleksnosti liječenih KCB-a.

Onkološki ishodi istraživanja usporedivi su s rezultatima novijih istraživanja MVA-e kod KCB-a, koji ukazuju na učinke koji su bolji od ranih istraživanja MVA-e, kao i rezultata dobivenih ostalim perkutanim ablacijskim metodama (RFA i CA).

Kroz usporedbu učestalosti komplikacija nakon zahvata MVA i PN uspio se potvrditi dio hipoteze o boljim ishodima nakon ablacije. Iako su u obje skupine pacijenata komplikacija bile rijetke i niskog stupnja, pokazana je statički značajna razlika u korist MVA-e u ukupnoj učestalosti komplikacija.

Pacijenti indicirani za perkutanu MVA dokazano su lošije inicijalne bubrežne funkcije, što je očekivano s obzirom na višu prosječnu dob i znatnije komorbiditete. Unatoč tome utvrđen je znatno manji gubitak bubrežne funkcije nakon MVA-e i usporedbi s PN-om, što potvrđuje tezu iz hipoteze istraživanja. Pacijenti nakon ranije nefrektomije ili sa smanjenom bubrežnom funkcijom pod manjim su rizikom od razvoja teže bubrežne insuficijencije nakon perkutanih ablacijskim metoda liječenja.

Pokazalo se da postoje dodatne prednosti MVA-e u odnosu na kirurgiju u smislu manjeg gubitka krvi tijekom zahvata, kraćeg trajanja hospitalizacije, uz mogućnost izvođenja zahvata u sedaciji i lokalnoj anesteziji.

Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu promjene preporuka za primjenu mikrovalne ablacije u terapiji karcinoma bubrega stadija T1a, u kojima je MVA smatrana isključivo eksperimentalnom metodom, dok prema našem i svim novim istraživanjima pokazuje onkološke ishode usporedive s kirurškom resekcijom, uz bolje rezultate u smislu učestalosti komplikacija i očuvanja bubrežne funkcije. Naše istraživanje daje doprinos istraživanju minimalno invazivnih ablacijskih metoda u terapiji onkoloških bolesti te otvara mogućnost uključivanja ove vrste terapije u liječenju većeg dijela pacijenata s malim karcinomima bubrega, a koji nisu isključivo loši kirurški kandidati.

Potrebno je daljnje istraživanje i usporedba ovih metoda liječenja KCB-a s većim brojem pacijenata kroz duži period praćenja radi potvrde ovih rezultata.

## 8 SAŽETAK

Zbog rasta incidencije malih KCB, kod pacijenata sa komorbiditetima došlo je do primjene perkutanih ablativnih metoda. MVA bubrega još uvijek nije uvrštena u terapijske smjernice te se smatra eksperimentalnom. Iako postoje studije koje dokazuju učinkovitost i sigurnost MVA-e, nedostaje studija koje bi direktno uspoređivale PN i perkutanu MVA.

Ciljevi istraživanja bili su usporediti stopu lokalnog recidiva, ukupno preživljenje, preživljenje bez metastaze i preživljenje specifično za karcinom nakon perkutane visokoenergetske mikrovalne ablacije pod kontrolom kompjuterizirane tomografije i parcijalne nefrektomije u terapiji karcinoma bubrega stadija T1a te usporediti učestalost komplikacija kao i utjecaj MVA i PN na bubrežnu funkciju. U retrospektivnu studiju bilo je uključeno osamdeset pacijenata, od 1. siječnja 2015. do 30. lipnja 2018. s KCB stadija T1a. Od pacijenata indiciranih za PN, izabralo se pacijente koji prema veličini tumora i kompleksnosti tumora odgovaraju skupini liječenih s MVA. Uključeni pacijenti, su radiološki i klinički praćeni najmanje 12 mjeseci nakon zahvata. Zahvat MVA izvodio se kod svih pacijenata perkutanom pristupom, pod kontrolom CT-a.

Nije se dokazalo postojanje statistički značajne razlike između ove dvije terapijske metode u ukupnom preživljenju, preživljenju bez lokalnog recidiva, u preživljenju specifičnom za karcinom niti u preživljenju bez metastaza i bez bolesti. Prosječni postotak gubitka bubrežne funkcije, iznosio je  $-8,9 \pm 6,0$  % za MVA skupinu i  $-21,7 \pm 8,2$  % za PN skupinu, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $P < 0,001$ ). Zabilježena je statistički značajna razlika u učestalosti komplikacija. Nije dokazana hipoteza da MVA ima bolje onkološke ishode od PN-a u terapiji KCB-a stadija T1a, ali dobiveni rezultati ukazuju na jednaku vrijednost ovih dviju metoda. Dokazana je prednost MVA-e u smislu manje učestalosti komplikacija i manjeg utjecaja na bubrežnu funkciju. Može se zaključiti da perkutana MVA može predstavljati jednakovrijednu

alternativu zlatnom standardu kirurške PN kod pacijenata sa znatnim komorbiditetima, ali i kod ostalih pacijenata s malim tumorima bubrega, zbog dokazanih prednosti očuvanja funkcije bubrega.

## 9 SUMMARY

### ROLE OF PERCUTANEOUS MICROWAVE ABLATION IN THE THERAPY OF RENAL CARCINOMA

LUKA NOVOSEL, ZAGREB 2021.

An increase in the incidence of small RCC lead to the development of percutaneous ablative therapies in patients with comorbidities. MWA has not been introduced into therapy guidelines and is still considered to be experimental. Despite existing literature confirming the efficacy and safety of MWA, there is still a lack of studies that directly compare PN and percutaneous MWA.

The aims of this study were: To compare local recurrence rates, overall survival, metastasis-free survival and cancer specific survival after percutaneous high-energy CT-guided MWA and PN in the therapy of T1a stage RCC and to compare complication rates and the effect on renal function.

The retrospective study involved 80 patients with T1a stage RCC from January 1st 2015 to June 30<sup>th</sup> 2018. Patients who were treated surgically were chosen, according to their tumour size and complexity, to match the patients treated with MWA. All patients were under radiological and clinical follow-up for a period of at least 12 months. The results did not show statistically significant difference between MWA and PN in overall survival, recurrence-free survival, disease-free survival, metastasis-free survival or disease-free survival. Decrease in the glomerular filtration rate was significantly lower after MWA and a significantly higher complication rate found after PN compared to MWA.

The hypothesis that MWA has better oncological outcomes compared to PN for T1a RCC has not been proven in our study, however the results point to equal value of both therapy approaches. It can be concluded that MWA can be used as an equally successful therapeutic tool in small RCC, when compared to the golden standard of partial nephrectomy, in patients with severe comorbidities, but also in other patients due to its nephron sparing qualities.

## 10 POPIS LITERATURE

1. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* [Internet]. 2008 Apr;101(8):949–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251>
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2019;75(1):74–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30243799>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019;69(1):7–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>
4. Freedman AL, Vates TS, Stewart T, Padiyar N, Perlmutter AD, Smith CA. Renal cell carcinoma in children: the Detroit experience. *J Urol* [Internet]. 1996 May;155(5):1708–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627866>
5. Asanuma H, Nakai H, Takeda M, Shishido S, Tajima E, Kawamura T, et al. Renal cell carcinoma in children: experience at a single institution in Japan. *J Urol* [Internet]. 1999 Oct;162(4):1402–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492224>
6. Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. 2001 Nov;166(5):1611–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586189>
7. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* [Internet]. 1998 Feb;51(2):203–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495698>
8. Krajewski KM, Giardino AA, Zukotynski K, Van den Abbeele AD, Pedrosa I. Imaging in

- renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2011 Aug;25(4):687–715. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763963>
9. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* [Internet]. 1999 May 5;281(17):1628–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235157>
  10. Levinson AW, Su L-M, Agarwal D, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR, et al. Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol* [Internet]. 2008 Aug;180(2):499–504; discussion 504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550123>
  11. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Feb 27;387(10021):894–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318520>
  12. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer* [Internet]. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>
  13. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* [Internet]. 2010 Mar;46(4):765–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116997>
  14. Šekerija M, Bubanovic Lj, Novak P, Cukelj P LJ. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Zagreb, 2017. web izdanje.
  15. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Declining mortality from kidney cancer in Europe. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2004 Jul;15(7):1130–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205209>

16. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* [Internet]. 2008;782381. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009036>
17. Cho E, Adami H-O, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2011 Aug;25(4):651–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763961>
18. Lipworth L, Tarone RE, Lund L, McLaughlin JK. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2009 Aug 9;1:33–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20865085>
19. Dhôte R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int* [Internet]. 2000 Jul;86(1):20–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886077>
20. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2003 Apr;13(4):245–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684190>
21. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* [Internet]. 2004;93(2):88–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
22. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Nov 2;343(18):1305–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058675>
23. Mathew A, George PS, Ildaphonse G. Obesity and kidney cancer risk in women: a meta-analysis (1992-2008). *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 10(3):471–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640194>



24. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* [Internet]. 2006 Oct;33(5):527–33. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045081>
25. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J cancer* [Internet]. 1994 Nov 15;59(4):494–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7960219>
26. Martel CL, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2003 Feb;45(2):177–90. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604128>
27. Eble JN, Sauter G, Epstein JI SI. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC Press. 2004;7–88.
28. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 Mar;18(3):801–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240244>
29. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Dec 15;22(24):4991–5004. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611513>
30. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol* [Internet]. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1256–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371818>

31. Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol* [Internet]. 2003 May;169(5):1635–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686801>
32. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* [Internet]. 1998 Dec;13(12):624–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881533>
33. Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjöld M, Teh BT. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene* [Internet]. 2001 Aug 23;20(37):5239–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11526515>
34. Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Dec;10(12):1199–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959076>
35. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1995 May;103(5):624–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7741111>
36. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Jul;70(1):93–105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816002062>
37. Pickhardt PJ, Lonergan GJ, Davis CJ, Kashitani N, Wagner BJ. From the archives of the AFIP. Infiltrative renal lesions: radiologic-pathologic correlation. *Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics* [Internet]. 20(1):215–43. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10682782>
38. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors toward unification of a classification system. *J Urol* [Internet]. 1999 Oct;162(4):1246–58. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492174>
  39. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* [Internet]. 2006 May;49(5):798–805. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442207>
  40. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2008 Oct;191(4):1220–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806169>
  41. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Dec 8;353(23):2477–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339096>
  42. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* [Internet]. 28(4):985–1003. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635625>
  43. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. *Radiographics* [Internet]. 26(6):1795–806; discussion 1806-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102051>
  44. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* [Internet]. 1997 Jun;10(6):537–

44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195569>
45. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* [Internet]. 1997 Sep 1;80(5):987–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307203>
46. Wong-You-Cheong JJ, Wagner BJ, Davis CJ. Transitional cell carcinoma of the urinary tract: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* [Internet]. 18(1):123–42; quiz 148. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9460113>
47. Blacher EJ, Johnson DE, Abdul-Karim FW, Ayala AG. Squamous cell carcinoma of renal pelvis. *Urology* [Internet]. 1985 Feb;25(2):124–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3969753>
48. Bracken RB, Chica G, Johnson DE, Luna M. Secondary renal neoplasms: an autopsy study. *South Med J* [Internet]. 1979 Jul;72(7):806–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/451686>
49. McGregor DK, Khurana KK, Cao C, Tsao CC, Ayala G, Krishnan B, et al. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody “Renal Cell Carcinoma Marker”. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2001 Dec;25(12):1485–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11717537>
50. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* [Internet]. 1993 May 28;260(5112):1317–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8493574>
51. van den Berg A, Hulsbeek MF, de Jong D, Kok K, Veldhuis PM, Roche J, et al. Major role for a 3p21 region and lack of involvement of the t(3;8) breakpoint region in the

- development of renal cell carcinoma suggested by loss of heterozygosity analysis. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 1996 Jan;15(1):64–72. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8824727>
52. Velickovic M, Delahunt B, Grebe SK. Loss of heterozygosity at 3p14.2 in clear cell renal cell carcinoma is an early event and is highly localized to the FHIT gene locus. *Cancer Res* [Internet]. 1999 Mar 15;59(6):1323–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096566>
53. Kopper L, Tímár J. Genomics of renal cell cancer-- does it provide breakthrough? *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2006;12(1):5–11. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16554910>
54. Facchini G, Perri F, Caraglia M, Pisano C, Striano S, Marra L, et al. New treatment approaches in renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2009 Nov;20(10):893–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752718>
55. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson G V. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol* [Internet]. 2005 Oct;48(4):593–600. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964127>
56. Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A, Kung HF. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 1991 Jul;3(4):249–55. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1958590>
57. Schraml P, Müller D, Bednar R, Gasser T, Sauter G, Mihatsch MJ, et al. Allelic loss at the D9S171 locus on chromosome 9p13 is associated with progression of papillary renal cell

- carcinoma. *J Pathol* [Internet]. 2000 Mar;190(4):457–61. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699995>
58. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology* [Internet]. 2007 Oct;39(5):459–65. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886093>
59. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1982 Oct;6(7):655–63. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
60. Sobin LH WC. *TNM Classification of Malignant Tumors*. New York: Wiley; 2002.
61. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* [Internet]. 2015 May;67(5):913–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616710>
62. Brierley JD, Gospodarowicz MK WC. *The TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
63. Greene FL. *AJCC cancer staging handbook*. 6 izd. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 2002.
64. Drucker BJ. Renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2005 Nov;31(7):536–45. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236454>
65. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2003 Aug;30(3):467–80. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953749>

66. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Kwon ED, et al. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? J Urol [Internet]. 2005 Feb;173(2):380–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643175>
67. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer [Internet]. 2003 Apr 1;97(7):1663–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
68. Libertino JA, Zinman L, Watkins E. Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. J Urol [Internet]. 1987 Jan;137(1):21–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3795361>
69. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. J Urol [Internet]. 2003 Mar;169(3):909–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576811>
70. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, Harrell F, Wells N, Chang SS, et al. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. J Urol [Internet]. 2005 Jun;173(6):1897–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879771>
71. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han K-R, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J Urol [Internet]. 2003 Jun;169(6):2076–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771723>
72. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell

- carcinoma. *J Urol* [Internet]. 2001 Jul;166(1):68–72. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435825>
73. Godley PA, Ataga KI. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2000 May;12(3):260–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10841199>
74. 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* [Internet]. 2013 Oct;37(10):1490–504. Available from: <https://journals.lww.com/00000478-201310000-00003>
75. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* [Internet]. 2002 Dec;168(6):2395–400. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
76. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* [Internet]. 2005 Aug 1;104(3):511–20. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973740>
77. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2001 Mar;25(3):275–84. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224597>
78. Madbouly K, Al-Qahtani SM, Ghazwani Y, Al-Shaibani S, Mansi MK. Microvascular



- tumor invasion: prognostic significance in low-stage renal cell carcinoma. *Urology* [Internet]. 2007 Apr;69(4):670–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445649>
79. Van Brussel JP, Mickisch GH. Prognostic factors in renal cell and bladder cancer. *BJU Int* [Internet]. 1999 May;83(8):902–8; quiz 908–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10368227>
80. Moch H, Schraml P, Bubendorf L, Mirlacher M, Kononen J, Gasser T, et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* [Internet]. 1999 Apr;154(4):981–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233835>
81. Buchner A, Oberneder R, Riesenberger R, Keiditsch E, Hofstetter A. Expression of plakoglobin in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. 18(6A):4231–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891472>
82. Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Yokoi S, Deguchi T, et al. Immunohistochemical analysis with multiple antibodies in search of prognostic markers for clear cell renal cell carcinoma. *Urology* [Internet]. 2007 May;69(5):843–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482919>
83. Dall'Oglio MF, Coelho RF, Leite KRM, Sousa-Canavez JM, Oliveira PSL, Srougi M. Gene expression profile of renal cell carcinoma clear cell type. *Int Braz J Urol* [Internet]. 36(4):410–8; discussion 418-9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20815947>
84. Vasselli JR, Shih JH, Iyengar SR, Maranchie J, Riss J, Worrell R, et al. Predicting survival in patients with metastatic kidney cancer by gene-expression profiling in the primary

- tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2003 Jun 10;100(12):6958–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777628>
85. Tan M-H, Rogers CG, Cooper JT, Ditlev JA, Maatman TJ, Yang X, et al. Gene expression profiling of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6315S–21S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448024>
  86. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006 Sep 20;98(18):1331–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985252>
  87. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj G V, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006 Sep;7(9):735–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768>
  88. Malcolm JB, Bagrodia A, Derweesh IH, Mehrazin R, Diblasio CJ, Wake RW, et al. Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy. *BJU Int* [Internet]. 2009 Aug;104(4):476–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220252>
  89. Hui GC, Tuncali K, Tatli S, Morrison PR, Silverman SG. Comparison of percutaneous and surgical approaches to renal tumor ablation: metaanalysis of effectiveness and complication rates. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2008 Sep;19(9):1311–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725094>
  90. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and

- cardiovascular outcomes? J Urol [Internet]. 2009 Jan;181(1):55–61; discussion 61-2.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>
91. Lucas SM, Stern JM, Adibi M, Zeltser IS, Cadeddu JA, Raj G V. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. J Urol [Internet]. 2008 Jan;179(1):75–9; discussion 79-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997440>
  92. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol [Internet]. 2009 Sep;182(3):844–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616235>
  93. Monn MF, Gellhaus PT, Masterson TA, Patel AA, Tann M, Cregar DM, et al. R.E.N.A.L. Nephrometry scoring: how well correlated are urologist, radiologist, and collaborator scores? J Endourol [Internet]. 2014 Aug;28(8):1006–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708445>
  94. Canter D, Kutikov A, Manley B, Egleston B, Simhan J, Smaldone M, et al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. Urology [Internet]. 2011 Nov;78(5):1089–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054378>
  95. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, Weisbrod AJ, Boorjian SA, Carter RE, et al. Usefulness of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. J Urol [Internet]. 2013 Jan;189(1):30–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164375>
  96. Hayn MH, Schwaab T, Underwood W, Kim HL. RENAL nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int [Internet]. 2011

- Sep;108(6):876–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166761>
97. Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, Mehrazin R, Santomauro M, Cohen SA, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology* [Internet]. 2012 Jul;80(1):151–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748871>
  98. Chang X, Ji C, Zhao X, Zhang F, Lian H, Zhang S, et al. The application of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in predicting the complications after laparoscopic renal radiofrequency ablation. *J Endourol* [Internet]. 2014 Apr;28(4):424–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24364623>
  99. Reyes J, Canter D, Putnam S, Simhan J, Smaldone MC, Kutikov A, et al. Thermal ablation of the small renal mass: case selection using the R.E.N.A.L.-Nephrometry Score. *Urol Oncol* [Internet]. 2013 Oct;31(7):1292–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521770>
  100. Lagerveld BW, Brenninkmeijer M, van der Zee JA, van Haarst EP. Can RENAL and PADUA nephrometry indices predict complications of laparoscopic cryoablation for clinical stage T1 renal tumors? *J Endourol* [Internet]. 2014 Apr;28(4):464–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228738>
  101. Sisul DM, Liss MA, Palazzi KL, Briles K, Mehrazin R, Gold RE, et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology* [Internet]. 2013 Apr;81(4):775–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434099>
  102. Camacho JC, Kokabi N, Xing M, Master VA, Pattaras JG, Mittal PK, et al. R.E.N.A.L. (Radius, exophytic/endophytic, nearness to collecting system or sinus, anterior/posterior,

- and location relative to polar lines) nephrometry score predicts early tumor recurrence and complications after percutaneous ablative therapies for renal. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2015 May;26(5):686–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769213>
103. Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, Saad NE, Benway BM, Figenshau RS. Percutaneous cryoablation of renal masses: Washington University experience of treating 129 tumours. *BJU Int* [Internet]. 2013 May;111(6):872–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23145500>
104. Gahan JC, Richter MD, Seideman CA, Trimmer C, Chan D, Weaver M, et al. The performance of a modified RENAL nephrometry score in predicting renal mass radiofrequency ablation success. *Urology* [Internet]. 2015 Jan;85(1):125–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440815>
105. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* [Internet]. 1971 Nov;28(5):1165–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5125665>
106. Cherukuri S V, Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology* [Internet]. 1977 Aug;10(2):93–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/898463>
107. Dönmez T, Kale M, Ozyürek Y, Atalay H. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 1992;21 Suppl 1:51–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1425838>
108. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma.

- Semin Urol Oncol [Internet]. 1996 Nov;14(4):216–22. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8946620>
109. Vanatta PR, Silva FG, Taylor WE, Costa JC. Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis: demonstration of AA protein and review of the literature. Hum Pathol [Internet]. 1983 Mar;14(3):195–201. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6832767>
  110. Coakley F V, Hricak H, Presti JC, Small EJ. Diffuse retroperitoneal amyloidosis due to renal cell carcinoma. Br J Radiol [Internet]. 1999 Apr;72(856):412–3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10474508>
  111. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 1996 Sep 19;335(12):865–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8778606>
  112. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol [Internet]. 2002;4(4):163–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985675>
  113. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Négrier S, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. Int J cancer [Internet]. 1997 Jul 29;72(3):424–30. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247285>
  114. Aoyagi T, Mori I, Ueyama Y, Tamaoki N. Sinusoidal dilatation of the liver as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. Hum Pathol [Internet]. 1989 Dec;20(12):1193–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2591949>
  115. Rosenblum SL. Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma. J S C Med Assoc [Internet]. 1987 Jul;83(7):375–8. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3475504>
116. Touloupidis S, Papathanasiou A, Kalaitzis C, Fatles G, Manavis I, Rombis V. Renal cell carcinoma: the influence of new diagnostic imaging techniques on the size and stage of tumors diagnosed over the past 26 years. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2006;38(2):193–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868681>
  117. Nikken JJ, Krestin GP. MRI of the kidney-state of the art. *Eur Radiol* [Internet]. 2007 Nov;17(11):2780–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646992>
  118. Coll DM, Smith RC. Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int* [Internet]. 2007 May;99(5 Pt B):1217–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17441914>
  119. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Meindl T, Coppentrath E, Degenhart C, Graser A, et al. Staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* [Internet]. 2007 Sep;17(9):2268–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318606>
  120. Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G, Zuna I, Schoenberg SO, Autschbach F, et al. Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 28(3):333–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100536>
  121. Narumi Y, Hricak H, Presti JC, Forstner R, Sica GT, Kuroda C, et al. MR imaging evaluation of renal cell carcinoma. *Abdom Imaging* [Internet]. 22(2):216–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9013538>
  122. Kier R, Taylor KJ, Feyock AL, Ramos IM. Renal masses: characterization with Doppler US. *Radiology* [Internet]. 1990 Sep;176(3):703–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1697079>
123. Hélénon O, Correas JM, Balleyguier C, Ghouadni M, Cornud F. Ultrasound of renal tumors. *Eur Radiol* [Internet]. 2001;11(10):1890–901. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702121>
  124. Liang P, Wang Y, Zhang D, Yu X, Gao Y, Ni X. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation for small renal cancer: initial experience. *J Urol* [Internet]. 2008 Sep;180(3):844–8; discussion 848. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635230>
  125. Yu J, Zhang G, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, et al. Midterm results of percutaneous microwave ablation under ultrasound guidance versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for small renal cell carcinoma. *Abdom Imaging* [Internet]. 2015 Oct;40(8):3248–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288264>
  126. Andersson M, Hashimi F, Lyrdal D, Lundstam S, Hellström M. Improved outcome with combined US/CT guidance as compared to US guidance in percutaneous radiofrequency ablation of small renal masses. *Acta Radiol* [Internet]. 2015 Dec;56(12):1519–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25414370>
  127. McGahan JP, Loh S, Fitzgerald E, Koppie T, Evans CP, Dall’Era M, et al. Pretreatment imaging can be used to select imaging guidance, ultrasound alone versus CT plus ultrasound, for percutaneous renal radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Nov;197(5):1244–50. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22021521>
  128. Guo F, Hu B, Chen L, Li J. Clinical application of contrast-enhanced ultrasound after percutaneous renal tumor ablation. *Br J Radiol* [Internet]. 2019 Nov;92(1103):20190183.



Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31509441>

129. Tsili AC, Argyropoulou MI. Advances of multidetector computed tomography in the characterization and staging of renal cell carcinoma. *World J Radiol* [Internet]. 2015 Jun 28;7(6):110–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26120380>
130. Sheth S, Fishman EK. Multi-detector row CT of the kidneys and urinary tract: techniques and applications in the diagnosis of benign diseases. *Radiographics* [Internet]. 24(2):e20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730056>
131. Zeman RK, Zeiberg A, Hayes WS, Silverman PM, Cooper C, Garra BS. Helical CT of renal masses: the value of delayed scans. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1996 Sep;167(3):771–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8751698>
132. Zeman RK, Fox SH, Silverman PM, Davros WJ, Carter LM, Griego D, et al. Helical (spiral) CT of the abdomen. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1993 Apr;160(4):719–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8456652>
133. Cohan RH, Sherman LS, Korobkin M, Bass JC, Francis IR. Renal masses: assessment of corticomedullary-phase and nephrographic-phase CT scans. *Radiology* [Internet]. 1995 Aug;196(2):445–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617859>
134. Birnbaum BA, Jacobs JE, Ramchandani P. Multiphasic renal CT: comparison of renal mass enhancement during the corticomedullary and nephrographic phases. *Radiology* [Internet]. 1996 Sep;200(3):753–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8756927>
135. Szolar DH, Kammerhuber F, Altziebler S, Tillich M, Breinl E, Fötter R, et al. Multiphasic helical CT of the kidney: increased conspicuity for detection and characterization of small (< 3-cm) renal masses. *Radiology* [Internet]. 1997 Jan;202(1):211–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988213>
136. Kopka L, Fischer U, Zoeller G, Schmidt C, Ringert RH, Grabbe E. Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1997 Dec;169(6):1573–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9393168>
  137. Herts BR, Coll DM, Lieber ML, Stroom SB, Novick AC. Triphasic helical CT of the kidneys: contribution of vascular phase scanning in patients before urologic surgery. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1999 Nov;173(5):1273–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541104>
  138. Silverman SG, Lee BY, Seltzer SE, Bloom DA, Corless CL, Adams DF. Small (< or = 3 cm) renal masses: correlation of spiral CT features and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1994 Sep;163(3):597–605. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8079852>
  139. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Pediconi F, Danti M, et al. High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2003 May;180(5):1271–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704036>
  140. Heidenreich A, Ravery V, European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* [Internet]. 2004 Nov;22(5):307–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
  141. Tann M, Sopov V, Croitoru S, Nativ O, Moskovitz B, Bar-Meir E, et al. How accurate is helical CT volumetric assessment in renal tumors? *Eur Radiol* [Internet].

- 2001;11(8):1435–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11519554>
142. Choi JY, Kim BS, Kim T-H, Yoo ES, Kwon TG. Correlation between Radiologic and Pathologic Tumor Size in Localized Renal Cell Carcinoma. *Korean J Urol* [Internet]. 2010 Mar;51(3):161–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414390>
143. Welch TJ, LeRoy AJ. Helical and electron beam CT scanning in the evaluation of renal vein involvement in patients with renal cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 21(3):467–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135660>
144. Wildberger JE, Adam G, Boeckmann W, Münchau A, Brauers A, Günther RW, et al. Computed tomography characterization of renal cell tumors in correlation with histopathology. *Invest Radiol* [Internet]. 1997 Oct;32(10):596–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9342118>
145. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim K-R, Cho K-S. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2002 Jun;178(6):1499–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034628>
146. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P, et al. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. *Radiology* [Internet]. 2007 Aug;244(2):494–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641370>
147. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Nov 24;331(21):1449–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7969286>
148. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(13):1465–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27659469>

149. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Nov;68(5):2256–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16221227>
150. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2002 Oct 1;66(7):1229–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387435>
151. Schauer DA, Linton OW. NCRP Report No. 160, Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States, medical exposure--are we doing less with more, and is there a role for health physicists? *Health Phys* [Internet]. 2009 Jul;97(1):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509507>
152. Hendee WR, O'Connor MK. Radiation risks of medical imaging: separating fact from fantasy. *Radiology* [Internet]. 2012 Aug;264(2):312–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22821690>
153. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* [Internet]. 2003 Oct;160(4):381–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12968934>
154. Li CI, Nishi N, McDougall JA, Semmens EO, Sugiyama H, Soda M, et al. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Res* [Internet]. 2010 Sep 15;70(18):7187–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843820>
155. Park BK, Morrison PR, Tatli S, Govindarajulu U, Tuncali K, Judy P, et al. Estimated

- effective dose of CT-guided percutaneous cryoablation of liver tumors. *Eur J Radiol* [Internet]. 2012 Aug;81(8):1702–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21645981>
156. Tsalafoutas IA, Tsapaki V, Triantopoulou C, Gorantonaki A, Papailiou J. CT-guided interventional procedures without CT fluoroscopy assistance: patient effective dose and absorbed dose considerations. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 Jun;188(6):1479–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515365>
157. Leng S, Atwell TD, Yu L, Mandrekar J, Lewis BD, Woodrum DA, et al. Radiation dose reduction for CT-guided renal tumor cryoablation. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 May;196(5):W586-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512049>
158. Rice HE, Frush DP, Farmer D, Waldhausen JH, APSA Education Committee. Review of radiation risks from computed tomography: essentials for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2007 Apr;42(4):603–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448753>
159. Brody AS, Frush DP, Huda W, Brent RL, American Academy of Pediatrics Section on Radiology. Radiation risk to children from computed tomography. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Sep;120(3):677–82. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766543>
160. Arnold DC, Schroeder G, Smith JC, Wahjudi IN, Heldt JP, Richards GD, et al. Comparing radiation exposure between ablative therapies for small renal masses. *J Endourol* [Internet]. 2013 Dec;27(12):1435–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127631>
161. Eisenberg JD, Gervais DA, Singh S, Kalra MK, Sabir SH, Paul AB, et al. Radiation

- exposure from CT-guided ablation of renal masses: effects on life expectancy. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2015 Feb;204(2):335–42. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25615756>
162. McEachen JC, Leng S, Atwell TD, Tollefson MK, Friese JL, Wang Z, et al. Percutaneous Renal Tumor Ablation: Radiation Exposure During Cryoablation and Radiofrequency Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2016 Feb;39(2):233–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159355>
163. Park BK. Low-dose CT protocols for guiding radiofrequency ablation for the treatment of small renal cell carcinomas. *Int J Hyperthermia* [Internet]. 2018;34(6):877–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28847190>
164. Stewart JK, Looney CB, Anderson-Evans CD, Toncheva GI, Sopko DR, Kim CY, et al. Percutaneous cryoablation of renal masses under CT fluoroscopy: radiation doses to the patient and interventionalist. *Abdom Imaging* [Internet]. 2015 Oct;40(7):2606–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989931>
165. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* [Internet]. 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16227498>
166. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology* [Internet]. 2005 Jul;236(1):132–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987969>
167. Acosta Ruiz V, Lönnemark M, Brekkan E, Dahlman P, Wernroth L, Magnusson A. Predictive factors for complete renal tumor ablation using RFA. *Acta Radiol* [Internet]. 2016 Jul;57(7):886–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452975>

168. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J Urol* [Internet]. 2013 Aug;190(2):407–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665399>
169. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD, Dupuy DE, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* [Internet]. 2005 Jun;235(3):728–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845798>
170. Zondervan PJ, Wagstaff PGK, Desai MM, de Bruin DM, Fraga AF, Hadaschik BA, et al. Follow-up after focal therapy in renal masses: an international multidisciplinary Delphi consensus project. *World J Urol* [Internet]. 2016 Dec;34(12):1657–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27106492>
171. Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* [Internet]. 1985 Mar;154(3):709–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3969475>
172. Hricak H, Thoeni RF, Carroll PR, Demas BE, Marotti M, Tanagho EA. Detection and staging of renal neoplasms: a reassessment of MR imaging. *Radiology* [Internet]. 1988 Mar;166(3):643–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3340757>
173. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, Fine DM, Bluemke DA. Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment--report of 33 cases. *Radiology* [Internet]. 2009 Feb;250(2):371–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188312>
174. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-

- like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2000 Sep 16;356(9234):1000–1. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041404>
175. Thomsen HS, Marckmann P. Extracellular Gd-CA: differences in prevalence of NSF. *Eur J Radiol* [Internet]. 2008 May;66(2):180–3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342468>
176. Ho VB, Allen SF, Hood MN, Choyke PL. Renal masses: quantitative assessment of enhancement with dynamic MR imaging. *Radiology* [Internet]. 2002 Sep;224(3):695–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202701>
177. Benson MA, Haaga JR, Resnick MI. Staging renal carcinoma. What is sufficient? *Arch Surg* [Internet]. 1989 Jan;124(1):71–3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910251>
178. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. 1969 Mar;101(3):297–301. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5765875>
179. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, et al. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2000 May;37(5):521–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765089>
180. Margreiter M, Marberger M. Current status of open partial nephrectomy. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2010 Sep;20(5):361–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592609>
181. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A.



- Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* [Internet]. 2002 Dec;60(6):998–1002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475657>
182. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* [Internet]. 2009 Jan;55(1):28–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
183. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stöckle M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* [Internet]. 2006 Feb;49(2):308–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359779>
184. Patard J-J, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* [Internet]. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181–5, quiz 2435. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>
185. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* [Internet]. 1995 Jan;45(1):34–40; discussion 40-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817478>
186. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* [Internet].

- 2009 Aug;104(4):470–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239445>
187. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdonà S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol [Internet]*. 1997 Jan;79(1):15–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043488>
188. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol [Internet]*. 2011 Apr;59(4):543–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186077>
189. Kates M, Badalato GM, Pitman M, McKiernan JM. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *J Urol [Internet]*. 2011 Oct;186(4):1247–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849201>
190. Kunath F, Schmidt S, Krabbe L-M, Miernik A, Dahm P, Cleves A, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2017 May 9;5:CD012045. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28485814>
191. Sun M, Bianchi M, Trinh Q-D, Hansen J, Abdollah F, Hanna N, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged  $\geq 75$  years with multiple comorbidities. *BJU Int [Internet]*. 2013 Jan;111(1):67–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612472>
192. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, et al.

- Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* [Internet]. 2008 Feb;179(2):468–71; discussion 472-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>
193. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* [Internet]. 2014 Feb;65(2):372–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850254>
  194. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, Carini M, Carmignani G, Corti S, et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int* [Internet]. 2012 Apr;109(7):1013–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883829>
  195. Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, Choudhury AR, McKiernan JM. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int* [Internet]. 2012 May;109(10):1457–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933334>
  196. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Moeckel M, Becht E. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* [Internet]. 2003 Nov;62(5):814–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624900>
  197. Shekarriz B, Upadhyay J, Shekarriz H, de Assis Mendes Goes F, Bianco FJ, Tiguert R, et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology* [Internet]. 2002 Feb;59(2):211–5.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834387>

198. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2007 Jun;51(6):1606–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723>
199. Janssen MWW, Linxweiler J, Terwey S, Ruge S, Ohlmann C-H, Becker F, et al. Survival outcomes in patients with large ( $\geq 7$ cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(5):e0196427. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723225>
200. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol* [Internet]. 2017;71(4):606–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614693>
201. Lane BR, Tiong H-Y, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* [Internet]. 2009 Jun;181(6):2430–6; discussion 2436-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371896>
202. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TBL, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Nov;64(5):799–810. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550>

203. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J-J, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Dec;60(6):1212–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940096>
204. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. 1991 Nov;146(5):1224–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942267>
205. Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* [Internet]. 1980 Oct;7(3):705–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456182>
206. Sullivan LD, Westmore DD, McLoughlin MG. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20-year review. *Can J Surg* [Internet]. 1979 Sep;22(5):427–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/497910>
207. Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* [Internet]. 1982 Jun;127(6):1090–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7087013>
208. Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, Kwon ED, Leibovich BC, Cheville JC. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. 2006 Nov;176(5):1978–82; discussion 1982-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070225>
209. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2006 Feb;49(2):324–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352>
210. Whitson JM, Harris CR, Meng M V. Population-based comparative effectiveness of

- nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int* [Internet]. 2012 Nov;110(10):1438–43; discussion 1443. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639860>
211. Gershman B, Moreira DM, Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, et al. Perioperative Morbidity of Lymph Node Dissection for Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Mar;73(3):469–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132713>
212. May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* [Internet]. 2009 Aug;82(981):724–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255117>
213. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* [Internet]. 2009 Jul;74(1):154–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428069>
214. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* [Internet]. 2007 Feb;80(950):96–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058>
215. Lamb GWA, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology* [Internet]. 2004 Nov;64(5):909–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533476>
216. Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, Touijer KA, Dalbagni G, Russo P, et al. Comparison

- of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol* [Internet]. 2012 Mar;61(3):593–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154728>
217. Steinberg AP, Finelli A, Desai MM, Abreu SC, Ramani AP, Spaliviero M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *J Urol* [Internet]. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2172–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538225>
218. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* [Internet]. 2007 Mar;177(3):862–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
219. Peng B, Zheng JH, Xu DF RZ. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J Second Mil Med Univ*. 2006;27(11):1167–9.
220. Laird A, Choy KCC, Delaney H, Cutress ML, O'Connor KM, Tolley DA, et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol* [Internet]. 2015 Jan;33(1):25–32. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647880>
221. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* [Internet]. 2005 Jan;173(1):38–41. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592021>
222. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective,

- randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* [Internet]. 2004 Nov;64(5):919–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478>
223. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, Batler RA, Gonzalez CM, Vardi IY. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* [Internet]. 2006 Apr;175(4):1230–3; discussion 1234. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515966>
224. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, Roberts WW, Wolf JS. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* [Internet]. 2009 Sep;182(3):874–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616234>
225. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, Micali S, Spera E, Iorio B, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol* [Internet]. 2014 Sep 18;14:75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234265>
226. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, Meraney AM, Murphy DP, Sung GT, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J Urol* [Internet]. 2002 Feb;167(2 Pt 1):469–7; discussion 475-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792899>
227. Winfield HN, Donovan JF, Godet AS, Clayman R V. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. *J Endourol* [Internet]. 1993 Dec;7(6):521–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124349>
228. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*



- [Internet]. 2007 Jul;178(1):41–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
229. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* [Internet]. 2010 Feb;183(2):473–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006866>
230. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* [Internet]. 2008 May;22(5):953–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510>
231. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* [Internet]. 2009 May;55(5):1171–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
232. Porpiglia F, Volpe A, Billia M, Scarpa RM. Laparoscopic versus open partial nephrectomy: analysis of the current literature. *Eur Urol* [Internet]. 2008 Apr;53(4):732–42; discussion 742-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222599>
233. Rogers CG, Singh A, Blatt AM, Linehan WM, Pinto PA. Robotic Partial Nephrectomy for Complex Renal Tumors: Surgical Technique. *Eur Urol* [Internet]. 2008 Mar;53(3):514–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283807012493>
234. Mullins JK, Feng T, Pierorazio PM, Patel HD, Hyams ES, Allaf ME. Comparative Analysis of Minimally Invasive Partial Nephrectomy Techniques in the Treatment of Localized Renal Tumors. *Urology* [Internet]. 2012 Aug;80(2):316–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951200492X>

235. Chang KD, Abdel Raheem A, Kim KH, Oh CK, Park SY, Kim YS, et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int* [Internet]. 2018;122(4):618–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29645344>
236. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, Haertig A, Chartier-Kastler E, Bitker M-O, et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol* [Internet]. 2013 Aug;31(6):924–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906969>
237. Alimi Q, Peyronnet B, Sebe P, Cote J-F, Kammerer-Jacquet S-F, Khene Z-E, et al. Comparison of Short-Term Functional, Oncological, and Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy Beyond the Learning Curve. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* [Internet]. 2018 Sep;28(9):1047–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29664692>
238. Peyronnet B, Seisen T, Oger E, Vaessen C, Grassano Y, Benoit T, et al. Comparison of 1800 Robotic and Open Partial Nephrectomies for Renal Tumors. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 Dec 13;23(13):4277–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5411-0>
239. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of Perioperative Outcomes Between Robotic and Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2015 May;67(5):891–901. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283814012949>

240. Xia L, Pulido JE, Chelluri RR, Strother MC, Taylor BL, Raman JD, et al. Hospital volume and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. *BJU Int* [Internet]. 2018 Jun;121(6):900–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.14099>
241. Peyronnet B, Tondut L, Bernhard J-C, Vaessen C, Doumerc N, Sebe P, et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int* [Internet]. 2018 Jun;121(6):916–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.14175>
242. 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* [Internet]. 2008 Dec 1;2(6):610. Available from: <http://www.cuaj.ca/index.php/journal/article/view/978>
243. Hemmelgarn BR. Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes. *JAMA* [Internet]. 2010 Feb 3;303(5):423. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.39>
244. Russo P, Huang W. The Medical and Oncological Rationale for Partial Nephrectomy for the Treatment of T1 Renal Cortical Tumors. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2008 Nov;35(4):635–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0094014308000669>
245. Bijol V, Mendez GP, Hurwitz S, Rennke HG, Nos?? V. Evaluation of the Nonneoplastic Pathology in Tumor Nephrectomy Specimens. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2006 May;30(5):575–84. Available from: <http://journals.lww.com/00000478-200605000-00003>
246. Ross LF, Thistlethwaite JR. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 May 28;360(22):2371; author reply 2372. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484821>
247. Kane CJ, Mitchell JA, Meng M V, Anast J, Carroll PR, Stoller ML. Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: description of technique and renal functional outcomes. *Urology* [Internet]. 2004 Feb;63(2):241–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972462>
248. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Onitsuka S, Ryoji O, Yago R, et al. Impact of arterial occlusion during partial nephrectomy on residual renal function: An evaluation with 99m technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *Int J Urol* [Internet]. 2002 Aug;9(8):435–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1442-2042.2002.00498.x>
249. Levine DZ, Iacovitti M, Robertson SJ. Modulation of single-nephron GFR in the db/db mouse model of type 2 diabetes mellitus. II. Effects of renal mass reduction. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2008 Jun;294(6):R1840–6. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00457.2007>
250. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF, Phillips F. Effects of reduced renal mass on tissue lipids and renal injury in hyperlipidemic rats. *Kidney Int* [Internet]. 1989 Jan;35(1):40–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815344628>
251. Bieniasz M, Domagala P, Kwiatkowski A, Gozdowska J, Krzysztof O, Kieszek RA, et al. The Assessment of Residual Kidney Function After Living Donor Nephrectomy. *Transplant Proc* [Internet]. 2009 Jan;41(1):91–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134508016394>
252. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-Term

- Consequences of Kidney Donation. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 29;360(5):459–69.  
Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804883>
253. Boudville N, Ramesh Prasad G V., Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, et al. Meta-Analysis: Risk for Hypertension in Living Kidney Donors. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Aug 1;145(3):185. Available from:  
<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00006>
254. Ares Valdés Y. Correlación de los síntomas de los pacientes con cáncer de células renales con la supervivencia. *Arch Españoles Urol (Ed impresa)* [Internet]. 2009 Apr;62(3).  
Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06142009000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142009000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
255. Lau WKO, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched Comparison of Radical Nephrectomy vs Nephron-Sparing Surgery in Patients With Unilateral Renal Cell Carcinoma and a Normal Contralateral Kidney. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2000 Dec;75(12):1236–42. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002561961163022X>
256. Polascik TJ, Pound CR, Meng M V., Partin AW, Marshall FF. Partial Nephrectomy: Technique Complications and Pathological Findings. *J Urol* [Internet]. 1995 Oct;154(4):1312–8. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2801%2966845-9>
257. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* [Internet]. 2004 Feb 15;100(4):738–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20025>
258. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez A V., Larson BT, et al. Active

- treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* [Internet]. 2010 May 10;116(13):3119–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.25184>
259. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer. *Cancer* [Internet]. 2007 May 1;109(9):1763–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22600>
260. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active Surveillance of Small Renal Masses: Progression Patterns of Early Stage Kidney Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Jul;60(1):39–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283811002831>
261. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, Badani K, Benson MC, McKiernan J, et al. Active Surveillance for Renal Cortical Neoplasms. *J Urol* [Internet]. 2010 May;183(5):1698–702. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2010.01.024>
262. Mason RJ, Abdolell M, Trottier G, Pringle C, Lawen JG, Bell DG, et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol* [Internet]. 2011 May;59(5):863–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353376>
263. Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, George C, Jones A, Leiblich A, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int* [Internet]. 2012 Nov;110(9):1270–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2012.11130.x>
264. Bahouth Z, Halachmi S, Meyer G, Avitan O, Moskovitz B, Nativ O. The Natural History and Predictors for Intervention in Patients with Small Renal Mass Undergoing Active

- Surveillance. *Adv Urol* [Internet]. 2015;2015:1–5. Available from:  
<http://www.hindawi.com/journals/au/2015/692014/>
265. Brunocilla E, Borghesi M, Schiavina R, Della Mora L, Dababneh H, La Manna G, et al. Small Renal Masses Initially Managed Using Active Surveillance: Results From a Retrospective Study With Long-Term Follow-Up. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2014 Jun;12(3):178–81. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1558767313002826>
266. Schiavina R, Borghesi M, Dababneh H, Bianchi L, Longhi B, Diazzi D, et al. Small Renal Masses Managed With Active Surveillance: Predictors of Tumor Growth Rate After Long-Term Follow-Up. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2015 Apr;13(2):e87–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1558767314001980>
267. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al. Five-year Analysis of a Multi-institutional Prospective Clinical Trial of Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses: The DISSRM Registry. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Sep;68(3):408–15. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815000767>
268. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. *J Urol* [Internet]. 2009 Oct;182(4):1271–9. Available from:  
<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2009.07.004>
269. Rodríguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2018 Mar;4(2):208–15. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405456918301809>

270. Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Transcatheter Therapy for Hepatic Malignancy: Standardization of Terminology and Reporting Criteria. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2009 Jul;20(7):S425–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044309003182>
271. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous Ablation in the Kidney. *Radiology* [Internet]. 2011 Nov;261(2):375–91. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.11091207>
272. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Radiofrequency tissue ablation: Importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol* [Internet]. 1996 Mar;3(3):212–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076633296804430>
273. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous Radiofrequency Tissue Ablation: Does Perfusion-mediated Tissue Cooling Limit Coagulation Necrosis? *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 1998 Jan;9(1):101–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044398704919>
274. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny M-O, van Gansbeke D, Noel J-C, et al. Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA) Is a Possible New Modality for Treatment of Renal Cancer: Ex Vivo and in Vivo Experience. *J Endourol* [Internet]. 1997 Aug;11(4):251–8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.1997.11.251>
275. Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, Werle DM, Childs D, Leyendecker JR. Long-term



- Outcomes After Percutaneous Radiofrequency Ablation for Renal Cell Carcinoma. *Urology* [Internet]. 2011 Jun;77(6):1393–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429511001415>
276. Iannuccilli JD, Dupuy DE, Beland MD, Machan JT, Golijanin DJ, Mayo-Smith WW. Effectiveness and safety of computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal cancer: a 14-year single institution experience in 203 patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2016 Jun 15;26(6):1656–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-015-4006-7>
277. Zhao X, Wang W, Zhang S, Liu J, Zhang F, Ji C, et al. Improved outcome of percutaneous radiofrequency ablation in renal cell carcinoma: a retrospective study of intraoperative contrast-enhanced ultrasonography in 73 patients. *Abdom Radiol* [Internet]. 2012 Oct 1;37(5):885–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-011-9828-4>
278. Balageas P, Cornelis F, Le Bras Y, Hubrecht R, Bernhard JC, Ferrière JM, et al. Ten-year experience of percutaneous image-guided radiofrequency ablation of malignant renal tumours in high-risk patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2013 Jul 27;23(7):1925–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-013-2784-3>
279. Best SL, Park SK, Yaacoub RF, Olweny EO, Tan YK, Trimmer C, et al. Long-Term Outcomes of Renal Tumor Radio Frequency Ablation Stratified by Tumor Diameter: Size Matters. *J Urol* [Internet]. 2012 Apr;187(4):1183–9. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2011.11.096>
280. McClure TD, Chow DS, Tan N, Sayre JA, Pantuck AJ, Raman SS. Intermediate Outcomes and Predictors of Efficacy in the Radiofrequency Ablation of 100 Pathologically Proven Renal Cell Carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2014

- Nov;25(11):1682–8. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044314006046>
281. Veltri A, Gazzera C, Busso M, Solitro F, Piccoli GB, Andreetto B, et al. T1a as the Sole Selection Criterion for RFA of Renal Masses: Randomized Controlled Trials versus Surgery Should Not Be Postponed. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2014 Oct 13;37(5):1292–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-013-0812-y>
282. Takaki H, Yamakado K, Soga N, Arima K, Nakatsuka A, Kashima M, et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2010 Jul 27;28(6):460–8. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s11604-010-0451-z>
283. Acosta Ruiz V, Ladjevardi S, Brekkan E, Häggman M, Lönnemark M, Wernroth L, et al. Periprocedural outcome after laparoscopic partial nephrectomy versus radiofrequency ablation for T1 renal tumors: a modified R.E.N.A.L nephrometry score adjusted comparison. *Acta radiol* [Internet]. 2019 Feb 17;60(2):260–8. Available from:  
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0284185118780891>
284. Pan X-W, Cui X-M, Huang H, Huang Y, Li L, Wang Z-J, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. 2015 Dec;31(12):649–58. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1016/j.kjms.2015.09.007>
285. Rivero JR, De La Cerda J, Wang H, Liss MA, Farrell AM, Rodriguez R, et al. Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2018 Jan;29(1):18–29. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044317307911>

286. Sommer CM, Lemm G, Hohenstein E, Bellemann N, Stampfl U, Goetzen AS, et al. CT-guided Bipolar and Multipolar Radiofrequency Ablation (RF Ablation) of Renal Cell Carcinoma: Specific Technical Aspects and Clinical Results. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2013 Jun 28;36(3):731–7. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00270-012-0468-z>
287. Sung HH, Park BK, Kim CK, Choi HY, Lee HM. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and open partial nephrectomy for the treatment of size- and location-matched renal masses. *Int J Hyperth* [Internet]. 2012 May 19;28(3):227–34. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2012.666319>
288. Takaki H, Soga N, Kanda H, Nakatsuka A, Uraki J, Fujimori M, et al. Radiofrequency Ablation versus Radical Nephrectomy: Clinical Outcomes for Stage T1b Renal Cell Carcinoma. *Radiology* [Internet]. 2014 Jan;270(1):292–9. Available from:  
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13130221>
289. Chang X, Liu T, Zhang F, Ji C, Zhao X, Wang W, et al. Radiofrequency Ablation Versus Partial Nephrectomy for Clinical T 1a Renal-Cell Carcinoma: Long-Term Clinical and Oncologic Outcomes Based on a Propensity Score Analysis. *J Endourol* [Internet]. 2015 May;29(5):518–25. Available from:  
<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2014.0864>
290. Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H, Watanabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol* [Internet]. 1995 Feb;75(2):132–7. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07297.x>
291. Lai W-J, Chung H-J, Chen C-K, Shen S-H, Chou H-P, Chiou Y-Y, et al. Percutaneous

- computed tomography-guided cryoablation for renal tumor: Experience in 30 cases. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2015 May;78(5):308–15. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1726490114003232>
292. Blute Jr ML, Okhunov Z, Moreira DM, George AK, Sunday S, Lobko II, et al. Image-guided percutaneous renal cryoablation: preoperative risk factors for recurrence and complications. *BJU Int* [Internet]. 2013 Apr;111(4b):E181–5. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2012.11538.x>
293. Vricella GJ, Haaga JR, Adler BL, Dean Nakamoto, Cherullo EE, Flick S, et al. Percutaneous Cryoablation of Renal Masses: Impact of Patient Selection and Treatment Parameters on Outcomes. *Urology* [Internet]. 2011 Mar;77(3):649–54. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429510015979>
294. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, de la Rosette JJ, Janetschek G, Kaouk JH, et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Jan;69(1):116–28. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815002468>
295. Atwell TD, Vlaminck JJ, Boorjian SA, Kurup AN, Callstrom MR, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous Cryoablation of Stage T1b Renal Cell Carcinoma: Technique Considerations, Safety, and Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2015 Jun;26(6):792–9. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044315002110>
296. Breen DJ, Bryant TJ, Abbas A, Shepherd B, McGill N, Anderson JA, et al. Percutaneous cryoablation of renal tumours: outcomes from 171 tumours in 147 patients. *BJU Int* [Internet]. 2013 Oct;112(6):758–65. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1111/bju.12122>

297. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* [Internet]. 2007 Feb;99(2):395–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2006.06554.x>
298. Ko YH, Park HS, Moon DG, Lee JG, Kim JJ, Yoon DK, et al. A Matched-cohort Comparison of Laparoscopic Renal Cryoablation using Ultra-thin Cryoprobes with Open Partial Nephrectomy for the Treatment of Small Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2008;40(4):184. Available from: <http://e-crt.org/journal/view.php?id=10.4143/crt.2008.40.4.184>
299. Desai MM, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology* [Internet]. 2005 Nov;66(5):23–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429505009702>
300. Emara AM, Kommu SS, Hindley RG, Barber NJ. Robot-assisted partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation for the small renal mass: redefining the minimally invasive 'gold standard.' *BJU Int* [Internet]. 2014 Jan;113(1):92–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.12252>
301. Kim HK, Pyun JH, Kim JY, Kim S Bin, Cho S, Kang SG, et al. Renal cryoablation of small renal masses: A Korea University experience. *Korean J Urol* [Internet]. 2015;56(2):117. Available from: <https://icurology.org/DOIx.php?id=10.4111/kju.2015.56.2.117>
302. Tanagho YS, Bhayani SB, Kim EH, Figenshau RS. Renal Cryoablation Versus Robot-Assisted Partial Nephrectomy: Washington University Long-Term Experience. *J Endourol*

- [Internet]. 2013 Dec;27(12):1477–86. Available from:  
<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2013.0192>
303. Aron M, Kamoi K, Remer E, Berger A, Desai M, Gill I. Laparoscopic Renal Cryoablation: 8-Year, Single Surgeon Outcomes. *J Urol* [Internet]. 2010 Mar;183(3):889–95. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2009.11.041>
304. Klatte T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, et al. Perioperative, Oncologic, and Functional Outcomes of Laparoscopic Renal Cryoablation and Open Partial Nephrectomy: A Matched Pair Analysis. *J Endourol* [Internet]. 2011 Jun;25(6):991–7. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2010.0615>
305. Haber G-P, Lee MC, Crouzet S, Kamoi K, Gill IS. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int* [Internet]. 2012 Jan;109(1):118–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2011.10287.x>
306. Guillotreau J, Haber G-P, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al. Robotic Partial Nephrectomy Versus Laparoscopic Cryoablation for the Small Renal Mass. *Eur Urol* [Internet]. 2012 May;61(5):899–904. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283812000097>
307. Duffey B, Nguyen V, Lund E, Koopmeiners JS, Hulbert J, Anderson JK. Third Prize: Intermediate-Term Outcomes After Renal Cryoablation: Results of a Multi-Institutional Study. *J Endourol* [Internet]. 2012 Jan;26(1):15–20. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2011.0179>
308. Goyal J, Verma P, Sidana A, Georgiades CS, Rodriguez R. Single-Center Comparative Oncologic Outcomes of Surgical and Percutaneous Cryoablation for Treatment of Renal

- Tumors. *J Endourol* [Internet]. 2012 Nov;26(11):1413–9. Available from:  
<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2012.0244>
309. Jiang K, Tang K, Guo X, Liu H, Chen H, Chen Z, et al. Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Apr 18;8(16):27635–44. Available from:  
<https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.15273>
310. Uhlig A, Hahn O, Strauss A, Lotz J, Trojan L, Müller-Wille R, et al. Treatment for Localized T1a Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Survival Benefit for Cryosurgery and Thermal Ablation Compared to Deferred Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2018 Feb 26;41(2):277–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-017-1816-9>
311. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, Ablate or Observe: The Small Renal Mass Dilemma—A Meta-Analysis and Review. *J Urol* [Internet]. 2008 Apr;179(4):1227–34. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2007.11.047>
312. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous Ablation of Renal Masses Measuring 3.0 cm and Smaller: Comparative Local Control and Complications After Radiofrequency Ablation and Cryoablation. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2013 Feb;200(2):461–6. Available from:  
<http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.12.8618>
313. Samarasekera D, Khalifeh A, Autorino R, Kaouk J. 1795 Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. 2013 Apr;189(4S). Available from:  
<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.02.2845>

314. Zhou W, Arellano RS. Thermal Ablation of T1c Renal Cell Carcinoma: A Comparative Assessment of Technical Performance, Procedural Outcome, and Safety of Microwave Ablation, Radiofrequency Ablation, and Cryoablation. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2018 Jul;29(7):943–51. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044317311430>
315. Bakker JF, Paulides MM, Westra AH, Schippers H, Van Rhooon GC. Design and test of a 434 MHz multi-channel amplifier system for targeted hyperthermia applicators. *Int J Hyperth* [Internet]. 2010 Jan 10;26(2):158–70. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656730903341191>
316. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT. Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results, and Devices. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2010 Aug;21(8):S192–203. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044310004112>
317. Ahmed M, Liu Z, Afzal KS, Weeks D, Lobo SM, Kruskal JB, et al. Radiofrequency Ablation: Effect of Surrounding Tissue Composition on Coagulation Necrosis in a Canine Tumor Model. *Radiology* [Internet]. 2004 Mar;230(3):761–7. Available from:  
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2303021801>
318. Orth K, Russ D, Duerr J, Hibst R, Steiner R, Beger HG. Thermo-controlled device for inducing deep coagulation in the liver with the Nd:YAG laser. *Lasers Surg Med* [Internet]. 1997;20(2):149–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291096-9101%281997%2920%3A2%3C149%3A%3AAID-LSM5%3E3.0.CO%3B2-Q>
319. Roberts WW, Hall TL, Ives K, Wolf JS, Fowlkes JB, Cain CA. Pulsed Cavitation Ultrasound: A Noninvasive Technology for Controlled Tissue Ablation (Histotripsy) in



- the Rabbit Kidney. *J Urol* [Internet]. 2006 Feb;175(2):734–8. Available from:  
<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2805%2900141-2>
320. Brace CL. Temperature-dependent dielectric properties of liver tissue measured during thermal ablation: Toward an improved numerical model. In: 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [Internet]. IEEE; 2008. p. 230–3. Available from:  
<http://ieeexplore.ieee.org/document/4649132/>
321. Stuchly MA, Athey TW, Stuchly SS, Samaras GM, Taylor G. Dielectric properties of animal tissues in vivo at frequencies 10 MHz – 1 GHz. *Bioelectromagnetics* [Internet]. 1981;2(2):93–103. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bem.2250020202>
322. Lu DSK, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of Vessel Size on Creation of Hepatic Radiofrequency Lesions in Pigs. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2002 Jan;178(1):47–51. Available from:  
<http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.178.1.1780047>
323. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, Atanesyan L, West K, Lloyd DM. A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver. *Pathology* [Internet]. 2009 Feb;41(2):168–72. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003130251632044X>
324. Laeseke PF, Lee FT, Sampson LA, van der Weide DW, Brace CL. Microwave Ablation versus Radiofrequency Ablation in the Kidney: High-power Triaxial Antennas Create Larger Ablation Zones than Similarly Sized Internally Cooled Electrodes. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2009 Sep;20(9):1224–9. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044309005776>

325. Andreano A, Huang Y, Meloni MF, Lee FT, Brace C. Microwaves create larger ablations than radiofrequency when controlled for power in ex vivo tissue. *Med Phys* [Internet]. 2010 May 27;37(6Part1):2967–73. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.3432569>
326. Yu J, Liang P, Yu X, Liu F, Chen L, Wang Y. A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: Results in ex vivo and in vivo porcine livers. *Eur J Radiol* [Internet]. 2011 Jul;79(1):124–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X0900669X>
327. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee FT. Pulmonary Thermal Ablation: Comparison of Radiofrequency and Microwave Devices by Using Gross Pathologic and CT Findings in a Swine Model. *Radiology* [Internet]. 2009 Jun;251(3):705–11. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2513081564>
328. Brace CL, Laeseke PF, Sampson LA, Frey TM, van der Weide DW, Lee FT. Microwave Ablation with a Single Small-Gauge Triaxial Antenna: In Vivo Porcine Liver Model. *Radiology* [Internet]. 2007 Feb;242(2):435–40. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2422051411>
329. Strickland AD, Clegg PJ, Cronin NJ, Swift B, Festing M, West KP, et al. Experimental study of large-volume microwave ablation in the liver. *Br J Surg* [Internet]. 2002 Aug;89(8):1003–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2168.2002.02155.x>
330. Hines-Peralta AU, Pirani N, Clegg P, Cronin N, Ryan TP, Liu Z, et al. Microwave Ablation: Results with a 2.45-GHz Applicator in ex Vivo Bovine and in Vivo Porcine Liver. *Radiology* [Internet]. 2006 Apr;239(1):94–102. Available from:

<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2383050262>

331. Sidoff L, Dupuy DE. Clinical experiences with microwave thermal ablation of lung malignancies. *Int J Hyperth* [Internet]. 2017 Jan 2;33(1):25–33. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02656736.2016.1204630>
332. Rouvière O, Badet L, Murat FJ, Maréchal JM, Colombel M, Martin X, et al. Radiofrequency Ablation of Renal Tumors with an Expandable Multitined Electrode: Results, Complications, and Pilot Evaluation of Cooled Pyeloperfusion for Collecting System Protection. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2008 May 5;31(3):595–603. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-007-9291-3>
333. Yoon SK, Choi JC, Cho JH, Oh JY, Nam KJ, Jung S Il, et al. Radiofrequency Ablation of Renal VX2 Tumors With and Without Renal Artery Occlusion in a Rabbit Model: Feasibility, Therapeutic Efficacy, and Safety. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2009 Nov 16;32(6):1241–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-009-9621-8>
334. Brace CL. Microwave Ablation Technology: What Every User Should Know. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 2009 Mar;38(2):61–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363018807000618>
335. Brace CL. Microwave Tissue Ablation: Biophysics, Technology, and Applications. *Crit Rev Biomed Eng* [Internet]. 2010;38(1):65–78. Available from: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/4b27cbfc562e21b8,41996af914259394,6941e0586b165112.html>
336. Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided Transthoracic Needle Aspiration Biopsy of Pulmonary Nodules: Needle Size and

- Pneumothorax Rate. *Radiology* [Internet]. 2003 Nov;229(2):475–81. Available from:  
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2291020499>
337. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant Liver Tumors: Treatment with Percutaneous Microwave Ablation—Complications among Cohort of 1136 Patients. *Radiology* [Internet]. 2009 Jun;251(3):933–40. Available from:  
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2513081740>
338. Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Mo LQ, Liu GJ, et al. Liver Cancer: Increased Microwave Delivery to Ablation Zone with Cooled-Shaft Antenna—Experimental and Clinical Studies. *Radiology* [Internet]. 2007 Mar;242(3):914–24. Available from:  
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2423052028>
339. Yeh MM, Trembly BS, Douple EB, Ryan TP, Noopes PJ, Heaney JA. Theoretical and experimental analysis of air cooling for intracavitary microwave hyperthermia applicators. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 1994;41(9):874–82. Available from:  
<http://ieeexplore.ieee.org/document/312095/>
340. Lubner MG, Hinshaw JL, Andreano A, Sampson L, Lee FT, Brace CL. High-powered Microwave Ablation with a Small-gauge, Gas-cooled Antenna: Initial Ex Vivo and In Vivo Results. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2012 Mar;23(3):405–11. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105104431101445X>
341. Laeseke PF, Lee FT, van der Weide DW, Brace CL. Multiple-Antenna Microwave Ablation: Spatially Distributing Power Improves Thermal Profiles and Reduces Invasiveness. *J Interv Oncol* [Internet]. 2009;2(2):65–72. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857888>
342. Hoffmann R, Rempp H, Erhard L, Blumenstock G, Pereira PL, Claussen CD, et al.

- Comparison of Four Microwave Ablation Devices: An Experimental Study in ex Vivo Bovine Liver. *Radiology* [Internet]. 2013 Jul;268(1):89–97. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13121127>
343. Alonzo M, Bos A, Bennett S, Ferral H. The Emprint™ Ablation System with Thermosphere™ Technology: One of the Newer Next-Generation Microwave Ablation Technologies. *Semin Intervent Radiol* [Internet]. 2015 Nov 10;32(04):335–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1564811>
344. Ierardi AM, Mangano A, Floridi C, Dionigi G, Biondi A, Duka E, et al. A new system of microwave ablation at 2450 MHz: preliminary experience. *Updates Surg* [Internet]. 2015 Mar 17;67(1):39–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13304-015-0288-1>
345. Hong B, Chen G, Zhao Y, Du X, Yang Y, Zhang X, et al. [Experimental study on ablation zone and characteristics of microwave ablation in porcine kidney in vitro]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 2015 Aug 25;95(32):2644–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711618>
346. Moore C, Salas N, Zaias J, Shields J, Bird V, Leveillee R. Effects of Microwave Ablation of the Kidney. *J Endourol* [Internet]. 2010 Mar;24(3):439–44. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2009.0204>
347. Ahmed M, Kumar G, Moussa M, Wang Y, Rozenblum N, Galun E, et al. Hepatic Radiofrequency Ablation–induced Stimulation of Distant Tumor Growth Is Suppressed by c-Met Inhibition. *Radiology* [Internet]. 2016 Apr;279(1):103–17. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015150080>
348. Velez E, Goldberg SN, Kumar G, Wang Y, Gourevitch S, Sosna J, et al. Hepatic Thermal

- Ablation: Effect of Device and Heating Parameters on Local Tissue Reactions and Distant Tumor Growth. *Radiology* [Internet]. 2016 Dec;281(3):782–92. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016152241>
349. Clark PE, Woodruff RD, Zagoria RJ, Hall MC. Microwave Ablation of Renal Parenchymal Tumors Before Nephrectomy: Phase I Study. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 May;188(5):1212–4. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.05.2190>
350. Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, Recaldini C, Piacentino F, Pellegrino C, et al. Single-Antenna Microwave Ablation Under Contrast-Enhanced Ultrasound Guidance for Treatment of Small Renal Cell Carcinoma: Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2010 Apr 14;33(2):367–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-009-9745-x>
351. Castle SM, Salas N, Leveillee RJ. Initial Experience Using Microwave Ablation Therapy for Renal Tumor Treatment: 18-Month Follow-up. *Urology* [Internet]. 2011 Apr;77(4):792–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429510021667>
352. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-Term Oncologic Outcomes After Radiofrequency Ablation for T1 Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Mar;63(3):486–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283812010159>
353. Gao Y, Liang P, Yu X, Yu J, Cheng Z, Han Z, et al. Microwave treatment of renal cell carcinoma adjacent to renal sinus. *Eur J Radiol* [Internet]. 2016 Nov;85(11):2083–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X1630287X>

354. Li X, Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, et al. Combination therapy of three-dimensional (3D) visualisation operative treatment planning system and US-guided percutaneous microwave ablation in larger renal cell carcinomas ( $D \geq 4$  cm): preliminary results. *Int J Hyperth* [Internet]. 2017 Apr 3;33(3):271–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02656736.2016.1247299>
355. Wells SA, Wheeler KM, Mithqal A, Patel MS, Brace CL, Schenkman NS. Percutaneous microwave ablation of T1a and T1b renal cell carcinoma: short-term efficacy and complications with emphasis on tumor complexity and single session treatment. *Abdom Radiol* [Internet]. 2016 Jun 11;41(6):1203–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-016-0776-x>
356. Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Mu M, et al. US-guided Percutaneous Microwave Ablation of Renal Cell Carcinoma: Intermediate-term Results. *Radiology* [Internet]. 2012 Jun;263(3):900–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12111209>
357. Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Zhang X, et al. US-guided Percutaneous Microwave Ablation versus Open Radical Nephrectomy for Small Renal Cell Carcinoma: Intermediate-term Results. *Radiology* [Internet]. 2014 Mar;270(3):880–7. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13130275>
358. Guan W, Bai J, Liu J, Wang S, Zhuang Q, Ye Z, et al. Microwave ablation versus partial nephrectomy for small renal tumors: Intermediate-term results. *J Surg Oncol* [Internet]. 2012 Sep 1;106(3):316–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23071>
359. Moreland AJ, Ziemlewicz TJ, Best SL, Hinshaw JL, Lubner MG, Alexander ML, et al. High-Powered Microwave Ablation of T1a Renal Cell Carcinoma: Safety and Initial Clinical Evaluation. *J Endourol* [Internet]. 2014 Sep;28(9):1046–52. Available from:

<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2014.0190>

360. Martin J, Athreya S. Meta-analysis of cryoablation versus microwave ablation for small renal masses: is there a difference in outcome? *Diagnostic Interv Radiol* [Internet]. 2013 Oct 1; Available from: <https://www.dirjournal.org/en/meta-analysis-of-cryoablation-versus-microwave-ablation-for-small-renal-masses-is-there-a-difference-in-outcome-1333>
361. Choi SH, Kim JW, Kim JH, Kim KW. Efficacy and Safety of Microwave Ablation for Malignant Renal Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Since 2012. *Korean J Radiol* [Internet]. 19(5):938–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30174484>
362. Tracy CR, Raman JD, Donnally C, Trimmer CK, Cadeddu JA. Durable oncologic outcomes after radiofrequency ablation. *Cancer* [Internet]. 2010 Apr 14;116(13):3135–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.25002>
363. Lyrdal D, Andersson M, Hellström M, Sternal J, Lundstam S. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of small renal tumors: Clinical results and radiological evolution during follow-up. *Acta radiol* [Internet]. 2010 Sep;51(7):808–18. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/02841851.2010.489054>
364. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass. *Cancer* [Internet]. 2008 Nov 15;113(10):2671–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.23896>
365. Chalasani V, Martinez CH, Lim D, Abdelhady M, Chin JL. Surgical cryoablation as an option for small renal masses in patients who are not ideal partial nephrectomy candidates: intermediate-term outcomes. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2013 Apr 22;4(6):399. Available from: <http://www.cuaj.ca/index.php/journal/article/view/954>



366. Rodriguez R, Cizman Z, Hong K, Koliatsos A, Georgiades C. Prospective Analysis of the Safety and Efficacy of Percutaneous Cryoablation for pT1NxMx Biopsy-Proven Renal Cell Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2011 Jun 14;34(3):573–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-010-9934-7>
367. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* [Internet]. 1992 May;111(5):518–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1598671>
368. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* [Internet]. 2004 Aug;240(2):205–13. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-200408000-00003>
369. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Oct;60(4):615–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283811007226>
370. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol* [Internet]. 2017 Sep;198(3):520–9. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2017.04.100>
371. Choueiri TK, Schutz FAB, Hevelone ND, Nguyen PL, Lipsitz SR, Williams SB, et al. Thermal Ablation vs Surgery for Localized Kidney Cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database Analysis. *Urology* [Internet]. 2011 Jul;78(1):93–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429511002482>
372. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int* [Internet]. 2012 Aug;110(4):510–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464->

410X.2011.10885.x

373. Zagoria RJ, Childs DD. Update on Thermal Ablation of Renal Cell Carcinoma: Oncologic Control, Technique Comparison, Renal Function Preservation, and New Modalities. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2012 Feb 11;13(1):63–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11934-011-0224-y>
374. Georgiades CS, Hong K, Bizzell C, Geschwind J-F, Rodriguez R. Safety and Efficacy of CT-guided Percutaneous Cryoablation for Renal Cell Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2008 Sep;19(9):1302–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044308005095>
375. Breen DJ, Rutherford EE, Stedman B, Roy-Choudhury SH, Cast JEI, Hayes MC, et al. Management of Renal Tumors by Image-Guided Radiofrequency Ablation: Experience in 105 Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2007 Sep 24;30(5):936–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-007-9090-x>
376. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Feb;67(2):252–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283814006733>
377. Wright AS, Lee FT, Mahvi DM. Hepatic Microwave Ablation With Multiple Antennae Results in Synergistically Larger Zones of Coagulation Necrosis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2003 Apr;10(3):275–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/ASO.2003.03.045>
378. Shock SA, Meredith K, Warner TF, Sampson LA, Wright AS, Winter TC, et al. Microwave Ablation with Loop Antenna: In Vivo Porcine Liver Model. *Radiology*

- [Internet]. 2004 Apr;231(1):143–9. Available from:  
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2311021342>
379. Carrafiello G, Dionigi G, Ierardi AM, Petrillo M, Fontana F, Floridi C, et al. Efficacy, safety and effectiveness of image-guided percutaneous microwave ablation in cystic renal lesions Bosniak III or IV after 24 months follow up. *Int J Surg* [Internet]. 2013 Dec;11:S30–5. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919113600102>
380. Boss A, Clasen S, Kuczyk M, Schick F, Pereira PL. Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* [Internet]. 2007 Feb 12;17(3):725–33. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s00330-006-0415-y>
381. Johnson DB, Saboorian MH, Duchene DA, Ogan K, Cadeddu JA. Nephrectomy after radiofrequency ablation-induced ureteropelvic junction obstruction: potential complication and long-term assessment of ablation adequacy. *Urology* [Internet]. 2003 Aug;62(2):351–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429503003613>

## 11 ŽIVOTOPIS

Rođen sam 7. siječnja 1984. u Zagrebu. Završio sam osnovnu školu i V. gimnaziju u Zagrebu. Godine 2002. upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu te na njemu diplomirao u lipnju 2008. Pripravnički staž odradio sam u Kliničkoj bolnici Sveti Duh u Zagrebu. U listopadu 2009. položio sam stručni ispit pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. U travnju 2010. započinjem specijalizaciju iz kliničke radiologije na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Zagreb. Iste godine upisujem doktorski poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom specijalizacije završio sam stručni poslijediplomski studij iz radiologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit položio sam 2014. Do 2016. radio sam kao specijalist radiologije u KBC-u Sestre milosrdnice. Od 2016. zaposlen sam kao radiolog u KBC-u Sestre milosrdnice. U prosincu 2017. započinjem supspecijalizaciju iz intervencijske radiologije u KBC-u Sestre milosrdnice te 2019. postajem supspecijalist intervencijske radiologije. Dvostruki sam dobitnik stipendije CIRSE za edukaciju iz područja iz intervencijske radiologije, 2012. i 2013., u sklopu kojih sam proveo tri mjeseca na edukaciji u centrima izvrsnosti u Parizu i Toledu. Dobitnik sam stipendije HLK-a 2018. za razvoj i uvođenje novih vještina u medicini, u sklopu koje sam mjesec dana boravio na edukaciji iz endovaskularnih zahvata u Parizu.

Član sam upravnog odbora Sekcije za Intervencijsku radiologiju SIRCRO pri Hrvatskom društvu radiologa od 2018. Od 2016. do 2020. bio sam predstavnik Hrvatske u Europskom udruženju intervencijskih radiologa CIRSE, u sklopu ETF sekcije za razvoj i promociju intervencijske radiologije među studentima i mladim radiolozima. Autor sam i koautor više znanstvenih i

stručnih članaka objavljenih u u indeksiranim časopisima (CC, SCI). Sudjelovao sam na brojnim međunarodnim kongresima i stručnim skupovima kao predavač.

Služim se aktivno engleskim, njemačkim, francuskim i španjolskim jezikom.