

LEK. MICHAŁ MALKOWSKI

**ANALIZA PRZEŻYWALNOŚCI CHORYCH
PODDANYCH ZABIEGOWI
NERKOOSZCZĘDZAJĄCEMU W PORÓWNANIU
DO RADYKALNEJ NEFREKTOMII U
PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI**

**PRACA DOKTORSKA
Z KATEDRY I KLINIKI UROLOGII I ONKOLOGII UROLOGICZNEJ UNIWERSYTETU
MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

PROMOTOR: PROF. DR HAB. ZBIGNIEW KWIAS

Serdecznie dziękuję

Panu Profesorowi Zbigniewowi Kwiasowi

za pomoc, cierpliwość i życzliwość

Spis treści

1.	SPIS SKRÓTÓW	5
2.	WSTĘP	6
2.1.	EPIDEMIOLOGIA RAKA NERKOWO-KOMÓRKOWEGO	6
2.2.	CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA RAKA NERKI	8
2.3.	RODZINNIE WYSTĘPUJĄCE FORMY RAKA NERKI.....	11
2.4.	OBJAWY RAKA NERKI.....	13
2.5.	KLASYFIKACJE HISTOLOGICZNE GUZÓW NEREK	15
2.6.	TYPY HISTOLOGICZNE RAKA NERKOWO-KOMÓRKOWEGO.....	16
2.7.	CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE RAKA NERKI.....	22
2.8.	LECZENIE ZLOKALIZOWANEJ POSTACI RAKA NERKI.....	27
2.9.	TECHNIKI OPERACYJNE	28
2.10.	HISTORIA NEFREKTOMII I OPERACJI NERKOOSZCZĘDZAJĄCEJ Z POWODU NOWOTWORÓW NERKI.....	30
3.	CELE PRACY.....	38
4.	MATERIAŁ I METODY	39
4.1.	MATERIAŁ.....	39
4.1.1.	CHARAKTERYSTYKA CHORYCH PODDANYCH NSS WYŁĄCZONYCH Z BADANIA	40

4.1.2.	CHARAKTERYSTYKA CHORYCH PODDANYCH NEFREKTOMII WYŁĄCZONYCH Z GRUPY KONTROLNEJ.....	43
4.2.	PROTOKÓŁ BADANIA	46
4.3.	METODY	47
4.4.	OGRANICZENIA PRACY.....	50
5.	WYNIKI	51
5.2.	CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY	51
5.3.	POWIKŁANIA WCZESNE.....	71
5.4.	POWIKŁANIA PÓŹNE	78
5.5.	CHORZY Z GUZAMI > 4 CM ≤ 7 CM (T1B).....	84
6.	OMÓWIENIE	86
7.	WNIOSKI.....	104
8.	SPIS RYCIN.....	105
9.	SPIS TABEL	107
10.	STRESZCZENIA PRACY.....	108
10.2.	STRESZCZENIE	108
10.3.	ABSTRACT	110
11.	PIŚMIENNICTWO	113

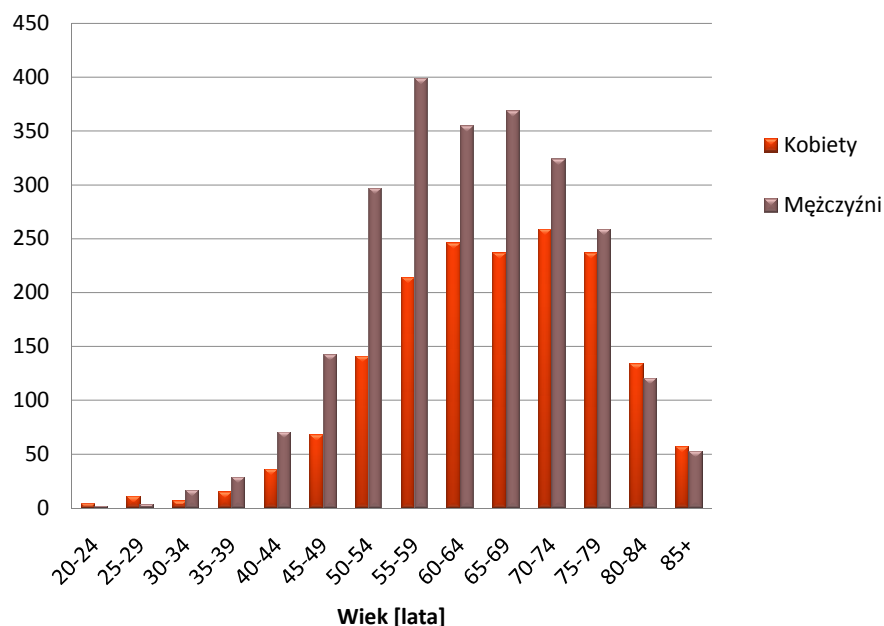
1. Spis skrótów

BMI	wskaźnik masy ciała
CCC	rak jasnokomórkowy
eGFR	szacowane przesączanie kłębuszkowe
G	stopień złośliwości komórkowej nowotworu
n	liczebność próby
N	radykałna nefrektomia
NSS	operacja organooszczędzająca wycięcia raka nerki
NT	nadciśnienie tętnicze
ONN	ostra niewydolność nerek
PET	pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa
PRCC	rak brodawkowaty
RCC	rak nerkowo-komórkowy
TNM	guz, węzły chłonne, przerzuty
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

2. Wstęp

2.1. Epidemiologia raka nerkowo-komórkowego

Rak nerki stanowi około 2-3 % wszystkich notowanych złośliwych nowotworów nabłonkowych¹. Najczęściej występuje w krajach zachodnich, gdzie (poza Szwecją i Danią) w ciągu ostatnich 20 lat notowano coroczny wzrost zachorowań o 2 %². Szacuje się, że w całej Unii Europejskiej w roku 2006 rozpoznano 63300 przypadków RCC (Renal cell carcinoma-rak nerkowo-komórkowy) i był on przyczyną 26400 zgonów³. Do początku lat 90-tych w Europie obserwowany był wzrost śmiertelności z powodu raka nerki, natomiast w późniejszych latach tendencja ta wykazywała stabilizację bądź spadek⁴. W niektórych krajach Europy nadal utrzymuje się jednak tendencja wzrostowa śmiertelności.



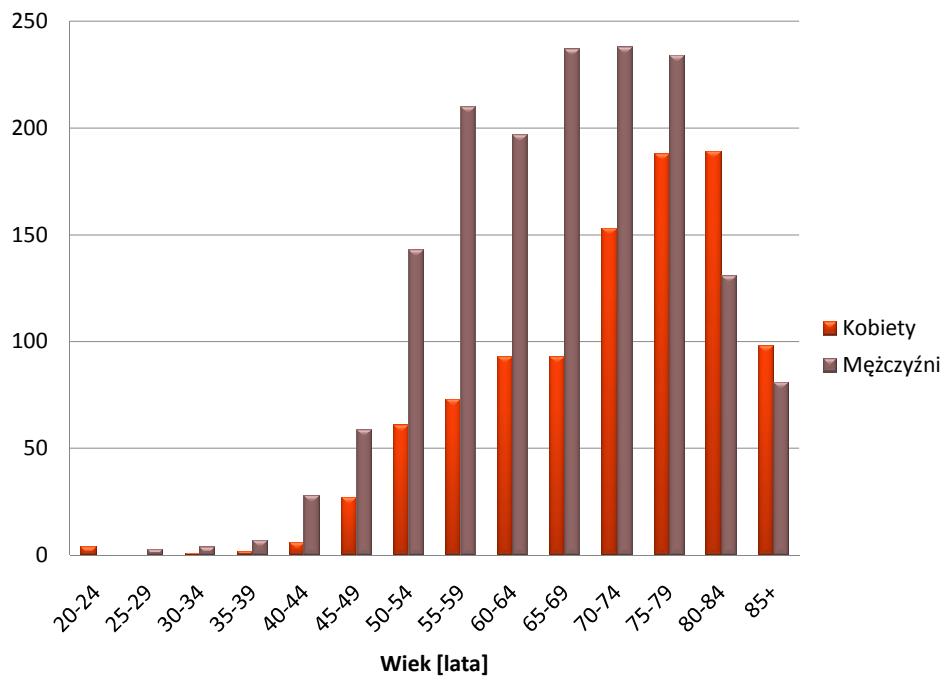
Rycina 1. Liczba zachorowań na raka nerki w podziale na płeć i grupy wiekowe w roku 2007 w Polsce⁵.

Rak nerkowo-komórkowy jest najczęściej rozpoznawanym złośliwym guzem nerki (90%). Stanowi niejednorodną histologicznie grupę nowotworów wywodzących się z różnych elementów nabłonka nefronu. Szczyt zachorowań na RCC notuje się między 60 a 70 rokiem życia z 1,5-krotną przewagą wśród płci męskiej⁶. Rycina 1 przedstawia liczbę zachorowań na raka nerki wśród kobiet i mężczyzn w różnych grupach wiekowych w roku 2007 w Polsce.

W 2007 roku w Polsce zarejestrowano 3886 zachorowań na nowotwory złośliwe nerki (2305 mężczyzn oraz 1581 kobiet). Nowotwory złośliwe nerki stanowiły 3,59% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,45% u kobiet⁵.

W 2007 roku zanotowano 2452 zgonów z powodu nowotworów złośliwych nerek, w tym 1521 wśród mężczyzn i 931 wśród kobiet (ryc. 2)⁵. Po przeanalizowaniu zgonów

z powodu wszystkich nowotworów złośliwych w populacji nowotwory złośliwe nerki były przyczyną 2,91% zgonów mężczyzn i 2,29% zgonów kobiet⁶.



Rycina 2. Liczba zgonów z powodu raka nerki w podziale na płeć i grupy wiekowe w roku 2007 w Polsce⁵.

2.2. Czynniki ryzyka wystąpienia raka nerki

2.2.1 Tytoń

Tytoń jest jedynym powszechnie uznawanym środowiskowym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka nerki. Ryzyko to zwiększają wszystkie formy użycia tytoniu. W przypadku palenia papierosów, niekorzystny wpływ nasila się wraz ze wzrostem liczby paczkolet^{2,7,8,9}. Nawet wypalanie tak niewielkich ilości jak 20

paczek papierosów rocznie, może prowadzić do raka nerki na przestrzeni lat¹⁰. Bez względu na płeć wzrost zapadalności na RCC wynosi od 30% do 50%, a w przypadku wypalania dużych ilości (od 20 do 40 papierosów na dobę)^{11,7} papierosów na dobę), wzrost ryzyka szacowany jest na 100%. Po 10-15 latach od zaprzestania palenia papierosów prawdopodobieństwo wystąpienia raka nerki spada tylko o 15-30%^{7,11}. Najwyższe ryzyko wystąpienia raka nerki opisywano u osób palących i jednocześnie żujących tytoń¹². Udowodniono także niekorzystny wpływ palenia cygar – wypalanie ponad 13 na tydzień powoduje wzrost ryzyka RCC o 70%¹³.

2.2.2 Szkodliwe substancje chemiczne

Choć u zwierząt udało się do tej pory zidentyfikować wiele substancji chemicznych jako potencjalne czynniki etiologiczne raka nerki, to jak do tej pory żaden nie został ostatecznie potwierdzony jako sprawczy u ludzi. Wśród ponad 100 substancji wymienić można takie, jak wodorowęglany aromatyczne czy trichloroetylen^{8,14,15}. Zwiększoną częstość występowania raka nerki opisywano u osób pracujących w przemyśle metalurgicznym, chemicznym, gumowym, oraz drukarskim, a także wśród osób narażonych na kontakt z azbestem, żelazem, stalą, ropą lub kadmem^{2,8,9,10,16}. Richard opisał także ponad 13-krotny wzrost częstości zachorowań na RCC wśród pracowników fabryk syntetyzujących witaminy A i E¹⁷.

2.2.3 Otyłość

W większości dostępnych badań stwierdzono istotny związek dużej otyłości z zapadalnością na raka nerki. Zależność ta jest silniej wyrażona u kobiet niż u mężczyzn¹⁰. Otyłość może wpływać na wzrost bioaktywności czynnika wzrostu podobnego do czynnika wzrostu insuliny (insulin like growth factor), który może uczestniczyć w procesie karcynogenezy¹⁸. Dodatkowo osoby otyłe mają wyższy współczynnik przesączania kłębuszkowego i przepływu nerkowego (niezależny od nadciśnienia), które zwiększają podatność nerki na uszkodzenie¹⁹. Uważa się, że w

przeszłości stosowanie amfetaminy jako leku redukującego masę ciała może również indukować powstawanie nowotworu nerki²⁰.

2.2.4 Nadciśnienie tętnicze oraz leki hipotensyjne

U chorych na nadciśnienie tętnicze opisywano 1,4 – 2-krotnie wyższe ryzyko pojawienia się RCC. Pojawiły się również doniesienia sugerujące wpływ samych leków hipotensyjnych, a w szczególności diuretyków tiazydowych na rozwój raka nerki^{2,8,9,21,22}. W innych pracach stwierdzono z kolei, że przyjmowanie diuretyków i innych leków na nadciśnienie znacząco zmniejsza wpływ nadciśnienia na tworzenie się nowotworu²³.

2.2.5 Radioterapia

Radioterapia uznawana jest za jeden z czynników potencjalnie indukujących rozwój raka nerki. Vogelzang opisał cztery przypadki RCC u chorych poddawanych uprzednio napromienianiu tej okolicy²⁴. Donoszono także o częstszym występowaniu tego nowotworu u pacjentów po przebytej radioterapii okolicy zaotrzewnowej z powodu raka jądra²⁵. Chorzy po leczeniu z powodu guza Wilmsa również mogą być bardziej narażeni na rozwój RCC z powodu przebytej radio- lub chemioterapii²⁶.

2.2.6 Dieta

Analiza zapadalności na RCC w krajach azjatyckich w porównaniu do krajów zachodnich sugeruje, że jednym z czynników wpływających na rozwój RCC są zwyczaje żywieniowe¹⁸, a w szczególności tzw. dieta zachodnia (zawierająca duże ilości tłuszczu i białka i jednocześnie uboga w warzywa i owoce) oraz spożywanie dużych ilości nabiału. Doniesienia dotyczące potencjalnego wpływu spożywania kawy i herbaty na rozwój raka nerki są sprzeczne¹⁰. Spożywanie smażonego,

zwęglonego mięsa zwiększa ryzyko RCC, natomiast dieta bogata w owoce i warzywa, witaminy C, E, oraz karoten zmniejsza to ryzyko^{27,28,29,30}.

2.2.7 Pozostałe czynniki ryzyka

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest cukrzyca. Chorzy bez innych dodatkowych czynników ryzyka są narażeni na wystąpienie RCC o 40%³¹-50% częściej niż normalna populacja bez względu na płeć³².

Do pozostałych opisywanych czynników ryzyka należy niski stan socjoekonomiczny, zamieszkanie w aglomeracji miejskiej. Pokrewieństwo rodzinne pierwszego- lub drugiego stopnia z chorym na raka nerki może również być czynnikiem ryzyka³³; Gago-Dominguez obliczył w takim przypadku ryzyko względne pojawienia się tego nowotworu na 2,9³⁴. Na rozwój RCC ma również wpływ współistnienie takich chorób, jak na przykład niewydolność nerek wymagająca dializ^{35, 36, 37}. Przewlekłe przyjmowanie środków przeciwbólowych z grupy fenacetyny szczególnie w populacji kobiet zwiększa częstość występowania raka nerki²⁰.

W celu zapobiegania wystąpieniu RCC zaleca się zaprzestanie palenia papierosów i normalizację masy ciała. Dieta bogata w owoce, warzywa, zboża, zminimalizowanie spożycia tłuszczu i przyjmowanie mniejszej ilości kalorii zmniejszy śmiertelność z powodu miażdżycy i raka²⁰. Udowodniono również, że niepalące kobiety przyjmujące doustną antykoncepcję są chronione przed RCC przez 10 lat po zaprzestaniu stosowania tych leków³⁸.

2.3 Rodzinnie występujące formy raka nerki

Zespół von Hippel-Lindau'a dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący i związany z mutacją genu VHL. Chorzy na ten zespół często cierpią również na guza chromochłonnego, naczyniaki zarodkowe mózdzku i siatkówki, torbiele i raki nerek

oraz trzustki, a także gruczolakotorbiele najądrzy^{39,40}. Jasnokomórkowy rak nerki występuje w 50% w tej grupie chorych w 3-5 dekadzie życia. Rak nerki w tym zespole charakteryzuje się częstym, obustronnym występowaniem oraz wieloogniskowością^{41,42}. Jak wszystkie pozostałe nowotwory złośliwe jest szczególnie dobrze unaczyniony^{41,42}.

Rodzinnie występujący brodawkowaty rak nerki był drugim, po zespole von Hippel-Lindau'a, odkrytym rodzinnie występującym rakiem nerki (1995). Rak nerki w tej grupie, najczęściej obustronny i wieloogniskowy, rozpoznawany jest średnio w wieku 45 lat⁴³. Najczęściej występuje typ pierwszy raka brodawkowego. W przeciwieństwie do zespołu von Hippel-Lindau'a typowo nie towarzyszą mu nowotwory innych narządów⁴⁴. Rak najczęściej wykazuje niższe stopnie złośliwości, jednak niektóre z nich dają przerzuty odległe i prowadzą do zgonu⁴⁵. Mutacja, zlokalizowana na chromosomie 7q31-34, dziedziczona jest autosomalnie dominująco⁴⁶.

W 2001 roku Launonen opisał raka nerki związanego z rodzinnie występującą mięśniakowatością^{47,48}. W tej grupie chorych poza mięśniakami skóry i macicy u 20 % chorych występuje typ drugi brodawkowego raka nerki. W przeciwieństwie do innych zespołów rodzinnych, rak jest często jednoogniskowy i jednostronny, a także bardziej agresywny^{48,49,50}. W zespole tym częściej spotyka się też bardzo złośliwego raka z przewodów zbiorczych⁵⁰. Mutacja została zlokalizowana na chromosomie 1q42-44^{48,51,52,53}.

Kolejnym zespołem związanym z mutacją indukującą pojawianie się raka nerki jest zespół Birt-Hogg-Dube. W zespole tym chorzy cierpią na skórne fibrofolliculoma, torbiele płuc i spontanicznie pojawiające się odmy opłucnej, a także różnego rodzaju raki nerki wywodzące się z komórek kanalika dystalnego^{52,54}. Raki nerek występują w 20-30 %, najczęściej wieloogniskowo i obustronnie^{47,55}. Spotykane są tutaj najczęściej raki chromofobowe, onkocytoma i raki hybrydowe wykazujące cechy obu poprzednich, jednak nierzadko obserwuje się też inne typy histologiczne RCC, z rakiem jasnokomórkowym włącznie⁵⁵. Za chorobę odpowiedzialna jest mutacja genu BHD1

umiejscowionego na chromosomie 17p11.2⁵⁶. Mutacja dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący^{47,49}.

Rodzinny rak nerki bez towarzyszących zmian klinicznych występuje rzadko i głównie jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący i związany jest ze zmianami w genie 3p14.2. Osoby z tym typem zmiany genomu w wieku 60 lat mają 90% prawdopodobieństwa zachorowania na raka nerki a najczęstszym typem histologicznym jest RCC⁵⁷.

Zespół Lyncha II jest kolejną chorobą charakteryzującą się częstym występowaniem raka jelita grubego natomiast w mniejszym stopniu występuje rak trzonu macicy, żołądka, jajnika lub rak przejściowo komórkowy moczowodu lub miedniczki nerkowej. Sposób dziedziczenia związany jest z genami hMSH2, hMLH1, PMS1, PMS22 w sposób autosomalny dominujący^{58,59}.

Stwardnienie guzowate związane jest z mutacją genu TSC1 i również dziedziczone jest w sposób autosomalny dominujący. Najczęstszym nowotworem nerki występującym w tym schorzeniu jest angiomyolipoma, poza tym rozpoznawane są również torbiele i rak – najczęściej obustronny i występujący w młodym wieku²⁰. Poza tym stwierdza się hamartomata wielu narządów.

2.4. Objawy raka nerki

Aktualnie ponad 50 % raków nerki rozpoznawane jest przypadkowo podczas wykonywania badań obrazowych z innej przyczyny bądź w celu wyjaśnienia niespecyficznych dolegliwości⁶⁰. Są to guzy mniejsze, we wcześniejszych stadiach zaawansowania⁶¹.

Objawy pojawiające się w przebiegu raka nerki mogą wynikać z miejscowego wzrostu masy guza, krwawienia, występowania zespołów paraneoplastycznych lub

przerzutów odległych. Ponieważ zwykle do ostatnich etapów choroby nowotwór nie daje objawów ani nie jest wyczuwalny przez powłoki, to aktualnie rzadko (6 - 11 %) spotyka się klasyczną triadę objawów: ból w okolicy lędźwiowej, hematurię i wyczuwalną masę podczas badania brzucha⁶². W przypadku dużego zaawansowania choroby można stwierdzać również objawy ogólne takie, jak utrata masy ciała, gorączka oraz poty nocne.

Najczęściej występującym pojedynczym objawem jest mikro- lub makroskopowy krwimocz (38-40 % objawowych przypadków). Ból w okolicy lędźwiowej, występujący u około 40 % objawowych chorych, może mieć dwojaki charakter. Kolka nerkowa z towarzyszącym krwimoczem wywołana jest okresowym utrudnieniem odpływu moczu z nerki spowodowanym przechodzeniem skrzepów krwi przez moczowód. Z kolei ból o charakterze tępym, ciągłym stanowi najczęściej wyraz nacieku nowotworu poza nerkę, krwawienia do masy guza lub przestrzeni okołonerkowej, lub wodonercza z powodu ucisku górnej części moczowodu przez masę guza²⁰. Guz stwierdzany jest w badaniu palpacyjnym w ok. 24 % przypadków, częściej dotyczy to guzów dolnego bieguna, częściej nerki prawej²⁰.

Przerzuty do układu węzłów chłonnych mogą manifestować się wyczuwalnymi węzłami szyi, nie dającymi się odprowadzić żyłakami powrózka nasiennego lub obustronnym obrzękiem kończyn dolnych. Rzadko zgłaszają się chorzy cierpiący z powodu objawów spowodowanych przerzutami odległymi, np. kaszlem lub bólami kostnymi.

U 20-33% objawowych chorych występują zespoły paraneoplastyczne (tabela 1)⁶³.

Nadciśnienie tętnicze
Wyniszczenie
Utrata masy ciała
Utrzymujące się stany podgorączkowe
Neuromiopia
Amyloidoza
Wzrost OB
Niedokrwistość
Zaburzenia czynności wątroby (zesp. Stauffer'a)
Hiperkalcemia
Policytemia

Tabela 1. Najczęstsze zespoły paraneoplastyczne w raku nerki.

2.5. Klasyfikacje histologiczne guzów nerek

W piśmiennictwie istnieje wiele klasyfikacji guzów nerek. Przykładami mogą być klasyfikacje wg Kovacsa oraz UICC, wg Deminga i Harvarda, czy wg Mostafiego i Davisa^{20,25}. Tabele poniżej przedstawiają dwie pierwsze.

- raki z histologicznym obrazem brodawkowym (papilarnym)
- raki z histologicznym obrazem nie brodawkowym (nie papilarnym)
- chromofobowe raki nerkowo komórkowe
- guzy typu onkocytoza

Tabela 2. Klasyfikacja guzów nerek wg Kovacsa²⁰

Guzy złośliwe :	Guzy łagodne:
- rak nerkowo komórkowy (jasnokomórkowy)	- onkocytoma
-rak brodawkowy (papilarny)	- gruczolak brodawkowy
-rak chromofobowy	- gruczolak śródnerczowy
-rak cewek zbiorczych	
-rak nie sklasyfikowany	

Tabela 3. Klasyfikacja guzów nerek wg UICC (International Union Against Cancer - Międzynarodowa Unia przeciwko Rakowi)²⁰

2.6. Typy histologiczne raka nerkowo-komórkowego

Rak nerkowo-komórkowy wywodzi się z komórek nabłonka kanalików nerkowych i stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Najczęściej jest kulistego lub owalnego kształtu, otoczony pseudotorebką, stanowiącą uciśnięty mięsz nerki. Na przekroju jest koloru żółtawego do brązowego z obszarami krwawienia, martwicy oraz włóknienia i szkliwienia. Często zawiera przestrzenie torbielowate (ryc. 3). RCC możemy podzielić na 5 różnych typów histologicznych.

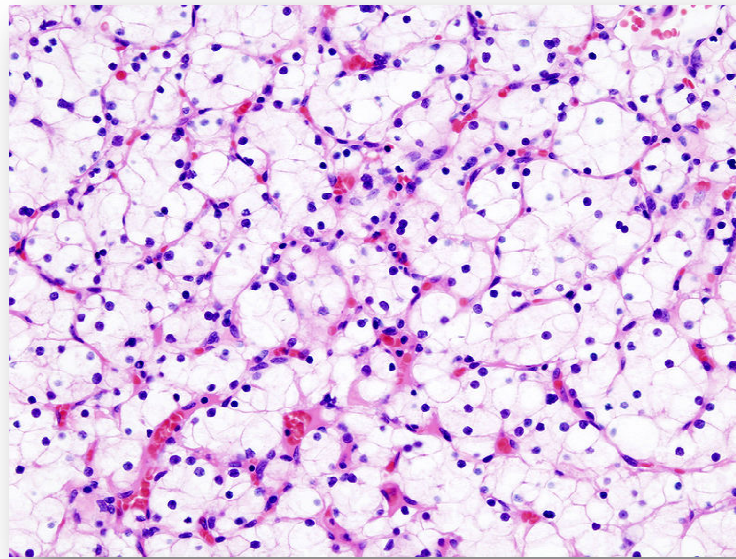


Rycina 3. Rak nerkowo-komórkowy na przekroju.

2.6.1. Rak jasnokomórkowy

Najczęściej spotykany (70-90% wszystkich RCC) jest rak jasnokomórkowy (ang. CCC-clear cell carcinoma), który wywodzi się z nabłonka odcinka bliższego kanalika krętego⁵. Po przecięciu guz ma najczęściej barwę żółtą i jest bardzo dobrze unaczyniony. Częściej niż którykolwiek z pozostałych raków nerkowo-komórkowych wykazuje zajęcie układu żylnego i charakteryzuje się gorszym rokowaniem niż rak brodawkowaty lub chromofobowy, nawet po uwzględnieniu stopnia zaawansowania i złośliwości^{64,65}. Komórki nowotworu są wielokątne lub okrągłe, z obfitą jasną cytoplazmą, najczęściej małym, okrągłym jądrem i wyraźną błoną komórkową. Niekiedy stwierdzany jest polimorfizm jądrowy. Jasna cytoplazma związana jest z dużą

zawartością cholesterolu, estrów cholesterolu, fosfolipidów i glikogenu, które ulegają wypłukaniu w czasie standardowego opracowania technicznego materiału. Komórki tworzą struktury lite o budowie beleczkowej, torbielowatej, cewkowej lub brodawkowatej. Rzadko (2 – 5%) stwierdza się charakter mięsakowaty. Obraz mikroskopowy raka jasnokomórkowego przedstawia rycina 4.



Rycina 4. Obraz mikroskopowy raka jasnokomórkowego nerki. (Zdjęcie pochodzi ze strony www.commons.wikimedia.com, powielono za zgodą)

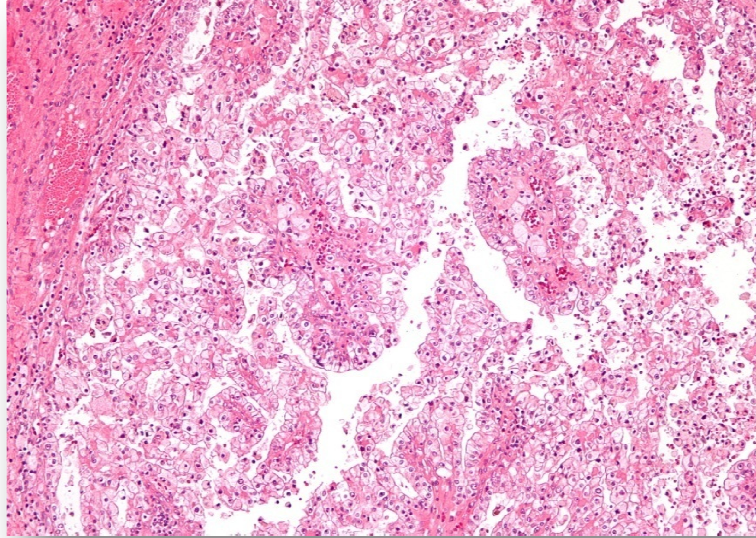
W większości badanych sporadycznych przypadków typowego raka jasnokomórkowego stwierdzano występowanie mutacji lub inaktywacji genu VHL oraz zmiany w chromosomie 3.

Wielu z chorych wykazujących pozytywną odpowiedź w protokołach immunoterapii miała właśnie raka jasnokomórkowego, leczenie to jest aktualnie zarezerwowane dla pacjentów z tym typem histologicznym nowotworu⁶⁶.

2.6.2. Rak brodawkowaty

Rak brodawkowaty (ang. papillary renal cell carcinoma, PRCC), w niektórych klasyfikacjach określany także jako chromofilowy, to drugi najczęściej spotykany podtyp raka nerkowo-komórkowego, stanowi 10 – 15% klinicznie jawnych raków nerki⁶⁷. Częściej spotykany jest w określonych populacjach pacjentów, na przykład wśród chorych na schyłkową niewydolność nerek lub z nabytą wielotorbielowatością nerek^{67,68}. Może być obustronny i wielogniskowy (nawet do 40 %), zawierać liczne obszary martwicy i ogniskowe zwapnienia^{69, 70}. W przeciwieństwie do raka jasnokomórkowego, jest bardzo słabo unaczyniony⁷¹.

Mikroskopowo może charakteryzować się brodawkowatym, cewkowatym lub mieszanym utkaniem. Dzieli się na dwa podtypy: kwaso- i zasadochłonny. Podtyp zasadochłonny (typ 1) wykazuje niewielką ilość cytoplazmy w komórkach, podtyp kwasochłonny (typ 2) natomiast przeciwnie – zawiera dużo cytoplazmy, w której znajduje się wiele mitochondriów. W zrębie obu typów charakterystyczne są nacieki z granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów z piankową cytoplazmą. Typ 1 raka odznacza się niskim stopniem złośliwości, typ 2 natomiast - wyższą złośliwością i dużą podatnością na wystąpienie przerzutów. Rycina 5 przedstawia obraz mikroskopowy raka brodawkowatego.



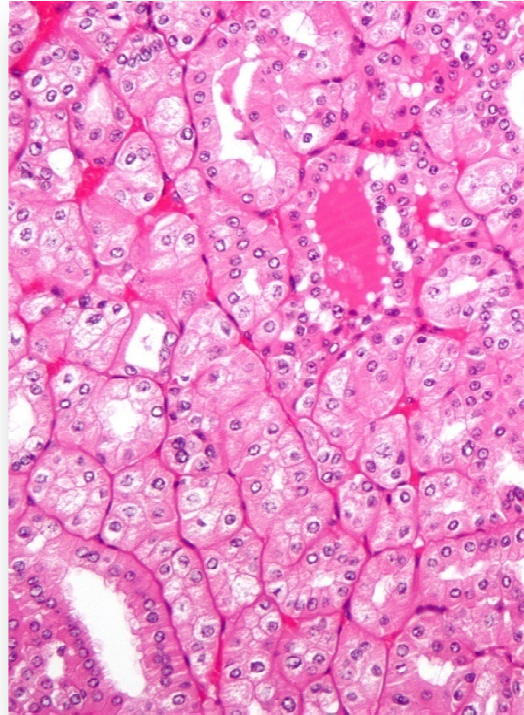
Rycina 5. Obraz mikroskopowy brodawkowatego raka nerki typu kwasochłonnego. (Zdjęcie pochodzi ze strony www.commons.wikimedia.com, powielono za zgodą)

Rak brodawkowaty w badaniu cytogenetycznym charakteryzuje się najczęściej trisomią chromosomów 7 i 17 oraz brakiem chromosomu Y.

2.6.3. Rak chromofobny

Stanowi on 3 – 5 % wszystkich raków nerki i wywodzi się z nabłonka kanalika dystalnego nefronu⁷². Zwykle występuje pojedynczo, jest dobrze odgraniczony, a powierzchnia przekroju jest jednolita, barwy szaro-brunatnej; zawiera ogniska martwicy i wybroczyny. W badaniu mikroskopowym duże komórki są wielokątnego kształtu, tworzą lite lub gruczołowe obszary. Mają wyraźną błonę komórkową, zawierają też dużą ilość siateczkowatej cytoplazmy. Typowo wokół jądra komórkowego znajduje się przejaśnienie – strefa „halo”, a w mikroskopie elektronowym ujawnia się najbardziej charakterystyczna cech raka chromofobowego – wiele mikropęcherzyków.

Około 30 % tych guzów stanowi odmiana kwasochłonna⁷³. Rycina 6 przedstawia obraz mikroskopowy raka chromofobowego.



Rycina 6. Obraz mikroskopowy raka chromofobowego. (Zdjęcie pochodzi ze strony www.commons.wikimedia.com, powielono za zgodą)

Rak chromofobowy związany jest prawdopodobnie z lepszym rokowaniem niż rak jasnokomórkowy^{74,75}.

2.6.4. Rak z kanalików zbiorczych

Znany również jako rak z przewodów Belliniego stanowi <1 do 2 % wszystkich raków nerki⁷⁶. Częściej występuje u młodszych pacjentów, w 3-5 dekadzie życia⁷⁷.

Rozwija się w rdzeniu, jednak często nacieka też korę nerki⁷⁸. Charakteryzuje się strukturą cewkowo-brodawkowatą. Wokół guza obserwuje się reakcję desmoplastyczną. W obrazie mikroskopowym dominują komórki kształtu sześciennego lub wielokątnego. Mają jasną cytoplazmę, jądra są pleomorficzne z grubą błoną jądrową i wyraźnym jąderkiem.

W większości rozpoznawanych przypadków pacjenci zgłaszają objawy, a guzy mają wysoki stopień złośliwości i zaawansowane stadium⁷⁹.

2.6.5. Rak rdzeniasty

Występuje prawie wyłącznie u chorych na anemię sierpowatokrwinkową. Najczęściej rozpoznawany jest u afroamerykanów, w trzeciej dekadzie życia. Jest bardzo agresywny, w momencie rozpoznania jest często zaawansowany lokalnie, z przerzutami odległymi⁸⁰. Średni czas przeżycia od rozpoznania wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy⁷⁵.

2.6.6. Rak nie sklasyfikowany

Grupa ta obejmuje wszystkie raki niemieszczące się w żadnej z wymienionych powyżej grup. Stanowią one < 3 % raków nerkowo-komórkowych. Większość z nich jest słabo zróżnicowana i charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem⁷⁵.

2.7. Czynniki prognostyczne raka nerki

Pomimo wielorakości klasyfikacji histologicznych w praktyce klinicznej swoje zastosowanie dla RCC mają klasyfikacje oparte na czynnikach prognostycznych. Czynniki te można podzielić na cztery główne kategorie: anatomiczne, histologiczne, kliniczne oraz molekularne (nie są powszechnie oceniane).

Do anatomicznych czynników zalicza się wielkość guza, naciek poza torebkę włóknistą nerki, zajęcie nadnercza, naciek na tkankę tłuszczową okołonerkową, naciek poza powięź Geroty, czop nowotworowy w żyłę nerkowej lub żyłę główną dolną, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe⁵. Czynniki te zostały szczegółowo ujęte w dwóch szeroko w praktyce klinicznej stosowanych klasyfikacjach: TNM (wraz z postępem wiedzy uaktualnianej, ostatnia z 2009 roku) oraz Robsona. Ich prostota i właściwe stopniowanie zaawansowania klinicznego raka ułatwiają podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej (tabele 4-6). Stopień zaawansowania nowotworu określony przy pomocy tych klasyfikacji stanowi najistotniejszy czynnik prognostyczny w raku nerkowo-komórkowym.

T – guz pierwotny	
Tx	Pierwotny guz nie może być oceniony
T0	Brak guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm ograniczony do nerki
T1b	Guz > 4 cm lecz ≤ 7 cm ograniczony do nerki
T2	Guz > 7 cm ograniczony do nerki
T2a	Guz > 7 cm lecz ≤ 10 cm ograniczony do nerki
T2b	Guz > 10 cm ograniczony do nerki
T3	Guz nacieka do żyły głównej lub bezpośrednio nacieka nadnercze lub tkankę tłuszczową okołonerkową, lecz nie przechodzi poza powięź Geroty
T3a	Czop nowotworowy w żyłę nerkowej lub jej odgałęzieniach segmentowych lub guz bezpośrednio nacieka tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub tkankę tłuszczową zatoki nerki lecz nie przechodzi poza powięź Geroty
T3b	Czop nowotworowy w żyłę główną dolną do poziomu przepony
T3c	Czop nowotworowy w żyłę główną dolną powyżej przepony lub naciekający jej ścianę

T4	Guz przekracza powieź Geroty, również dalsza inwazja do nadnercza po tej samej stronie ciała
N – regionalne węzły chłonne	
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzut do pojedynczego, regionalnego węzła chłonnego
N2	Przerzuty do więcej niż jednego regionalnego węzła chłonnego
M – przerzuty odległe	
MX	Przerzuty odległe nie mogą być ocenione
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe

Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka nerkowo – komórkowego TNM⁶³

Na podstawie klasyfikacji TNM oparty jest podział na stadia zaawansowania raka nerkowo komórkowego (tabela 5).

Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0; T1, T2, T3 N1 M0
Stadium IV	T4 N0, N1 M0; każde T N2 M0; każde T każde N M1

Tabela 5. Stadia zaawansowania raka nerkowo-komórkowego

I°	guz ograniczony do torebki nerkowej
II°	naciek guza do tkanki okołonerkowej lub nadnercza, ograniczony do powięzi Geroty
IIIa°	naciek do żyły nerkowej lub żyły głównej, naciek poza powięź Geroty
IIIb°	przerzuty (pojedyncze lub mnogie) do węzłów chłonnych
IIIc°	połączenie IIIa° i IIIb°
IVa°	naciek na przylegające narządy
IVb°	odległe przerzuty

Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka nerkowo-komórkowego wg Robsona²⁰

Jednym z najważniejszych czynników prognostycznych jest wielkość guza. Niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego nowotwory o większych rozmiarach rokują gorzej niż te mniejsze⁸¹.

Rokowanie pogarsza naciek na miedniczkę nerkową⁸². Niektóre badania wykazały, że rozpoznawane w 1 – 2 % przypadków zajęcie nadnercza po stronie guza jest spowodowane rozsiewem komórek nowotworowych drogą krwi lub agresywnym typem histologicznym raka. Najczęściej prowadzi ono do przerzutów odległych i zgonu chorego^{83,84,85}.

Obecność czopu nowotworowego w układzie żylnym była długo uznawana za czynnik znacznie pogarszający rokowanie. Kilka doniesień sugeruje jednak, że agresywne leczenie chirurgiczne bardzo podnosi szanse chorego, o ile guz ograniczony jest do nerki^{86,87,88}. Bezpośredni naciek nowotworu na ścianę naczynia rokuje gorzej niż obecność czopu nowotworowego⁸⁹.

W przypadku guzów rozciągających się poza powięź Geroty na przylegające narządy, lub też współistniejącego zajęcia węzłów chłonnych lub przerzutów odległych rokowanie znacząco się pogarsza^{87,90}. Najgorszym rokowaniem charakteryzują się

pacjenci z przerzutami odległymi, wśród których < 50 % przeżywa rok^{91,92}. Najbardziej niekorzystne prognostycznie są przerzuty do otrzewnej, relatywnie lepiej rokują pojedyncze przerzuty do płuc, które w protokołach immunoterapii pozwalały jeszcze na uzyskanie remisji choroby⁹¹.

Do histologicznych czynników prognostycznych należą: typ histologiczny RCC, stopień zróżnicowania cytologicznego komórek guza, martwica w guzie, ogniska o wyglądzie mięsaka.

Wyróżnia się dwa główne systemy histologicznego stopniowania raków nerek.

Pierwszy wg WHO dzieli raki nerki na 3 stopnie złośliwości: G1 rak wysokodojrzały o niskim stopniu złośliwości, G2 rak średnio dojrzały o średnim stopniu złośliwości oraz G3 rak niskodojrzały o wysokim stopniu złośliwości.

Drugi system klasyfikacji stopnia złośliwości, opracowany przez Fuhrman, jest czterostopniowy i ocenia wielkość i wygląd jądra komórkowego (tabela 7).

Stopień	Wielkość jąder komórkowych	Kształt jąder komórkowych	Jąderka
1	10 µm	okrągły	nie występują lub nie są widoczne
2	15 µm	nieregularny	małe (widoczne pod powiększeniem 400x)
3	20 µm	nieregularny	wyraźne
4	>20 µm	dziwaczny, często wielopłatowy	wyraźne, z dużymi depozytami chromatyny

Tabela 7. System klasyfikacji złośliwości raka nerkowo-komórkowego na podstawie wyglądu jąder komórkowych²⁰

Kliniczne czynniki prognostyczne obejmują ogólny stan chorego, obecność objawów ogólnych, lub obecność zespołów paraneoplastycznych⁹³.

2.8. Leczenie zlokalizowanej postaci raka nerki

Rak nerkowo-komórkowy jest nowotworem wykazującym wysoką oporność na chemio- i radioterapię, dlatego leczenie chirurgiczne pozostaje jedynym podejściem terapeutycznym dającym szansę na wyzdrowienie chorego. Wykonuje się operację nerkooszczędzającą (resekcję guza) lub też nefrektomię metodą otwartą lub laparoskopową.

Nefrektomia jest wskazana w przypadku guzów o znacznym stopniu zaawansowania klinicznego, guzów o niekorzystnej dla zabiegu częściowej resekcji lokalizacji lub też w przypadku istotnego pogorszenia stanu ogólnego chorego. Zabieg nerkooszczędzający jest bezwzględnie wskazany u chorych posiadających tylko jedną nerkę. Wskazaniami względnymi objęci są pacjenci z funkcjonującą drugą nerką, jednak zagrożeni wyłączeniem jej funkcji w przyszłości z powodu toczącego się procesu chorobowego, np. chorzy na rodzinne zespoły nowotworowe przebiegające z rakiem nerki.

Przeprowadzenie dodatkowo adrenalektomii wskazane jest wyłącznie w przypadku, gdy przedoperacyjne badania obrazowe wykażą zajęcie gruczołu procesem nowotworowym, inspekcja śródoperacyjna wskazuje na obecność tam guza lub też rak wywodzący się z górnego bieguna nerki nacieka nadnercze bezpośrednio.

Aktualnie uważa się, że radykalna limfadenektomia towarzysząca nefrektomii nie wpływa na poprawę rokowania chorych⁹⁴. Usunięcie węzłów chłonnych może być ograniczone do okolicy wnęki w celu uzyskania materiału do badań do celów

prognostycznych. W przypadku stwierdzenia powiększenia węzłów chłonnych w badaniach obrazowych lub palpacyjnie wykonuje się resekcję.

Brak jest danych potwierdzających korzyść z rutynowego wykonywania embolizacji guza przed nefrektomią⁹⁵. Może ona być wskazana celem uwolnienia pacjenta, który nie nadaje się do leczenia radykalnego, od objawów takich, jak ból w okolicy lędźwiowej lub krwimocz^{96,97}.

2.9. Techniki operacyjne

2.9.1. Nefrektomia z dostępu lędźwiowego Bergmanna-Israela (zaotrzewnowego tylnego boczego)

Chory ułożony jest na stole operacyjnym na boku przeciwnym do operowanego. Cięcie skóry wykonuje się wzdłuż dolnego brzegu XII lub między XII a XI żebrem. Po przecięciu skóry, tkanki tłuszczowej i mięśni zostaje otwarta przestrzeń zaotrzewnowa. Kolejnym krokiem jest wypreparowanie dolnego bieguna nerki wraz z torebką nerkową. W trakcie preparowania dolnego bieguna podwiązuje się i przecina moczowód.

Kolejnym etapem jest wypreparowanie górnego bieguna nerki, jej szypuły oraz zaciśnięcie tętnicy i żyły nerkowej. Po wycięciu nerki, założeniu podwiązek na naczynia szypuły nerki i kontroli krwawienia pozostawia się dren w przestrzeni zaotrzewnowej. Nerkę usuwa się w całości z torebką tłuszczową, powięzią Geroty, okolicznymi węzłami chłonnymi oraz nadnerczem, jeżeli guz je nacieka lub znajduje się w górnym biegunie nerki²⁰.

2.9.2. Nefrektomia z dostępu przezotrzewnowego

Chory ułożony jest na wznak, cięcie wykonuje się pod łukiem żebrowym (około 2cm), od XII żebra do linii środkowo-obojęczykowej przeciwległej strony. Następnie przecinane są mięśnie ściany brzucha i po otwarciu jamy otrzewnej i przecięciu więzadła sierpowatego wątroby nacina się otrzewną ścienną wzdłuż okrężnicy w linii Toldt'a.

Po dotarciu do powięzi Geroty odpreparowuje się ją od mięśnia biodrowo-łędźwiowego i czworobocznego. Po przecięciu moczowodu następnym krokiem jest wypreparowanie naczyń szypuły nerkowej. Tętnica nerkowa leży za żyłą nerkową, jednak należy rozpocząć od zaciśnięcia podwiązania i odcięcia tętnicy, a następnie przejść do żyły nerkowej. W przypadku występowania czopu nowotworowego w żyłę nerkowej przez podwiązaniem żyły należy go usunąć. W przypadku naciekania guza na nadnercze nerkę usuwa się wraz z nadnerczem. Po pozostawieniu drenu powłoki należy zamknąć warstwowo.

W przypadku nefrektomii prawostronnej otrzewna ścienna nacinana jest wzdłuż bocznego brzegu okrężnicy wstępującej i przecinana po uprzednim podwiązaniu więzadła wątrobowo-okrężniczego. Ten zabieg umożliwia przesunięcie okrężnicy przyśrodkowo, a po odpreparowaniu dwunastnicy metodą Kochera uzyskuje się dobry dostęp do szypuły nerkowej.

Pozostałe etapy zabiegu są identyczne jak w przypadku nefrektomii lewostronnej²⁰.

2.9.3. Operacja organooszczędzającego wycięcia raka nerki (nephron sparing surgery- NSS)

Operację wycięcia guza nerki wykonuje się z dostępu łędźwiowego pozaotrzewnowego. Cięcie wykonuje się pod XII żebrzem lub między XI a XII żebrzem. Po otwarciu przestrzeni zaotrzewnowej przecina się powięź Geroty i odpreparowuje torebkę tłuszczową od nerki z wyjątkiem tłuszczu nad guzem. Należy wypreparować

szypułę nerkową, aby w każdym momencie można było zacisnąć żyłę i tętnicę nerkową w celu zmniejszenia krwawienia. Okres ciepłego niedokrwienia nerki nie powinien przekraczać 20 minut. Guza nerki można usunąć poprzez częściową resekcję nerki, poprzez klinowe wycięcie guza lub wyłuszczenie (enukleację).

Najczęściej wykonuje się klinowe wycięcie guza, które polega na nacięciu skalpelem torebki włóknistej kilka milimetrów od brzegu guza. Następnie nożycami wycina się klinowo nowotwór otoczony zdrową tkanką. Po wycięciu klinowym guza część operatorów wycina dodatkowo 5mm margines zdrowej tkanki celem oceny ewentualnych satelitów guza. W przypadku otwarcia układu kielichowo-miedniczkowego należy ten układ zszyć szwem wchłaniającym. Kolejnym krokiem jest zszycie torebki włóknistej nerki w miejscu wycięcia guza, które wykonuje się nicią wchłaniającą.

Po zaszyciu nerki i kontroli krwawienia w okolicy klinowego wycięcia guza pozostawia się dren i zamyka warstwowo powłoki²⁰.

2.10. Historia nefrektomii i operacji nerkooszczędzającej z powodu nowotworów nerki

Od 130 lat tradycyjną metodą leczenia guza nerki była nefrektomia. Zapewnia ona usunięcie nowotworu z szerokim marginesem bezpieczeństwa, a parzystość narządu pozwala na szerokie stosowanie tego zabiegu, ponieważ u większości pacjentów zdrowa druga nerka wystarczająco skutecznie spełnia swe funkcje. Aktualnie jednak równie często stosowaną metodą leczenia nowotworów nerki jest zabieg nerko oszczędzający, także u pacjentów z zachowaną prawidłową drugą nerką. Do wzrostu popularności zabiegów mniej inwazyjnych przyczynił się między innymi postęp technik obrazowania, jednak nie tylko.

2.10.1. Koniec XIX wieku

Historia chirurgii nerki miała swój przypadkowy i niezaplanowany początek. Pierwszą nefrektomię wykonał przez przypadek Walcott w 1861 roku podczas operacji torbieli wątroby, a 6 lat później w trakcie podobnego zabiegu Spiegelberg usunął część nerki. Niestety obaj pacjenci zmarli.

Pierwszą planową udaną nefrektomię przeprowadził niemiecki lekarz Gustav Simon w Heidelbergu w 1869 roku u kobiety z przetoką moczową. Ten sam chirurg rok później wykonał pierwszą planowaną częściową nefrektomię u chorego z wodonerczem. Wykazał się on ogromną odwagą, przeprowadzając swe zabiegi w czasie, gdy zasady antyseptyki nie były jeszcze znane, a powszechną była opinia o tym, że człowiekowi do życia niezbędne są obie nerki. Udowodnił, że człowiek może żyć z jedną nerką oraz że może ona być bezpiecznie usunięta z ludzkiego ciała. Te dwie opinie doprowadziły do szerokiego stosowania nefrektomii odsuwając na dalszy plan rozwój zabiegów nerkooszczędzających⁹⁸.

Początkowo śmiertelność po nefrektomiach sięgała 50% z powodu sepsy. Nie wiadano wtedy, że drobnoustroje są przyczyną chorób, a warunki sanitarne w szpitalach były tragiczne. Dopiero rewolucyjne zastosowanie karbolu do dezynfekcji rąk i narzędzi chirurgicznych przez brytyjskiego chirurga Josepha Listera spowodowało przełom w antyseptyce⁹⁹. Zaobserwowano znaczny spadek śmiertelności i zakażeń chorych w okresie pooperacyjnym, co stopniowo doprowadziło do wzrostu częstości wykonywania nefrektomii. Popularność tego zabiegu rosła, do roku 1882 zanotowano ponad 100 nefrektomii, a do 1899 roku wykonano ponad 300 takich zabiegów na świecie w tym 55 z powodu guza nerki¹⁰⁰. W pierwszych latach wykonywania nefrektomii preferowanym dojściem w przypadku łagodnych i złośliwych chorób nerek był dostęp lędźwiowy.

W 1884 roku Wells wyciął przypadkowo 1/3 część nerki podczas usuwania włókniakotłuszczaka okołonerkowego¹⁰¹. Trzy lata później, w 1887 roku austriacko-

niemiecki chirurg Vincenz Czerny usunął część nerki z naczyniakomięsakiem i jest uważany za lekarza, który pierwszy w historii wykonał planowaną częściową resekcję nerki z powodu nowotworu¹⁰².

Intensywne prace badawcze nad częściową resekcją nerki prowadzone były w latach 1879-1900 przez m. in. Tillmana, Paoli i Bardenheuer'a, dostarczając danych dotyczących funkcji nerek, mechanizmów naprawczych nerki po zabiegu, jej kompensacyjnego przerostu i niezbędnej do przeżycia ilości funkcjonującej tkanki nerkowej. Na podstawie swoich badań ustalili, że częściową nefrektomię można wykonać w przypadku zlokalizowanego nowotworu nerki¹⁰³.

W efekcie tych doniesień zabiegi częściowej resekcji stały się bardziej popularne, jednak szybko znowu zaczęto się z nich wycofywać z powodu powikłań śród- i pozabiegowych: krwotoków i przetok moczowych. Z powodu prób niedoszczętnego wykonywania tego zabiegu u pacjentów z nowotworami i gruźlicą również skuteczność pozostawiała wiele do życzenia⁹⁸. Pierwsze zabiegi częściowej resekcji nerki u pacjentów z nowotworem wykonali w 1890 roku Kummell a następnie Bardenheuer. Niestety ich pacjenci zmarli z powodu atrofii nerki, wstrząsów lub mocznicy⁹⁸.

2.10.2. Pierwsza połowa XX wieku

Na początku XX wieku częściowa nefrektomia stopniowo zyskiwała zwolenników w leczeniu zlokalizowanych chorób nerek takich jak: torbiele, łagodne nowotwory, miejscowe wodonercze, zawały, ropnie nerki, roponercza oraz przetoki nerkowa. Panowało jednak przekonanie, że radykalna nefrektomia pozostaje jedynym możliwym zabiegiem w przypadku nowotworu złośliwego nerki. Poglądowi temu przeciwstawił się Rosenstein, który w 1932 roku po wykonaniu skutecznego zabiegu nerkooszczędzającego u pacjenta z rakiem tego narządu uważał, że wskazaniem do częściowej nefrektomii jest również rak nerki w przypadku, gdy druga nerka nie będzie w stanie sama skutecznie funkcjonować po operacji.

W tym czasie u prawie wszystkich chorych na raka nerki nowotwór rozpoznawano w okresie, gdy jego średnica przekraczała 7 cm, a badania próbek pobranych w czasie nefrektomii i badań sekcyjnych wykazywały obecność nacieków okołonerkowej tkanki tłuszczowej. Doprowadziło to w 1903 roku do zaproponowania przez Gregoire nowej techniki wykonywania nefrektomii. Uznał, że oprócz nerki z guzem należy w jednym kompleksie usunąć torebkę tłuszczową nerki, nadnercze po stronie operowanej oraz przyległe węzły chłonne¹⁰⁴. Pomimo dużej rozległości zabiegu 33% pacjentów nie przeżywało roku, a 65% umierało w ciągu 5 lat od operacji. Przez następne 50 lat podczas nefrektomii z powodu raka preferowano dostęp przezotrzewnowy, ponieważ wyłącznie w trakcie takiego zabiegu można było skontrolować obecność oraz budowę anatomiczną przeciwległej nerki.

Goldstein i Abeshouse przeanalizowali 296 przypadków częściowej resekcji nerki. W grupie 21 nowotworów złośliwych stwierdzili 1 zgon, ale nie zaobserwowali innych powikłań. W 1937 ogłosili wyniki swoich badań, w których zaproponowali aby małe i średnie guzy położone na dolnym lub górnym biegunie nerki były usuwane poprzez częściową resekcję nerki. Jako przeciwwskazanie do tego zabiegu uznali zdrową przeciwległą nerkę¹⁰⁵.

Do lat pięćdziesiątych XX wieku częściowa nefrektomia w porównaniu do nefrektomii uważana była za zabieg obarczony wyższym stopniem powikłań, wymagającym wyższych umiejętności technicznych i niewskazanym w większości przypadków¹⁰⁶. Raki nerki (lub nawet tylko ich podejrzenia) były z zasady wskazaniem do nefrektomii.

2.10.3. Druga połowa XX wieku

W połowie XX wieku Cahill i McDonald rok później prowadzili badania dotyczące NSS. Doszli do wniosku, że rak jasnokomórkowy położony w obrębie kory nerki, rosnący poza jej obręb, zlokalizowany i otoczony torebką, rzadko daje przerzuty do okolicznych struktur i pierwotnie rozprzestrzenia się poprzez naczynia krwionośne.

Częstość występowania przerzutów w raku nerki w badaniu Bella wynosiła 7% w przypadku guzów mniejszych od 5 cm, w porównaniu do guzów o średnicy ponad 10cm, gdzie wynosiła ona aż 83%¹⁰⁷.

W 1950 roku Vermooten opublikował pracę, w której przedstawił bezwzględne, względne i opcjonalne wskazania do NSS z powodu raka jasnokomórkowego¹⁰⁸. Vermooten przeanalizował również badania McDonalda, Cahilla oraz Bella i był pierwszym, który zauważył, że niektóre nowotwory mogą być wycięte z 1cm marginesem zdrowej tkanki bez obawy o miejscowy nawrót choroby i należy do takiego postępowania dążyć w szczególności wtedy, gdy pacjent ma tylko jedną nerkę lub czynność drugiej nerki jest istotnie upośledzona¹⁰⁸. Uważał również, że nawet w przypadku zdrowej drugiej nerki istnieją pewne wskazania do częściowej resekcji. Niestety pogląd ten nie zyskał wtedy zwolenników⁹⁸. Ponieważ wiadomo było, że nawet niewielkie guzy mogą dawać przerzuty odległe to uznano to za argument wystarczający do wykonywania nefrektomii w każdym przypadku, nawet jeśli jej przeprowadzenie również nie chroniło pacjenta przed wystąpieniem przerzutów.

Przez kolejne 40 lat od publikacji Vermootena częściowa resekcja nerki była wykonywana rzadko (przez następne 17 lat Zinman i Dowd odszukali w piśmiennictwie tylko 18 przypadków wykonania NSS¹⁰⁸, jednak były to zabiegi wykonywane przez pionierów, w tym kilka u chorych ze zdrową drugą nerką) i tylko w przypadku guzów obustronnych, guzów pojedynczej nerki lub gdy czynność nerek była upośledzona⁹⁸. Do 1970 roku podręczniki chirurgii nie wspominają o częściowej resekcji nerki. Pomimo bardzo rzadkiego wykonywania zabiegu NSS w 1955 Semb przedstawił pracę propagującą NSS i przedstawiającą własną technikę wykonywania tej operacji¹⁰⁸.

W 1963 roku Robson ogłosił przewagę nowoczesnej radykalnej nefrektomii z dostępu pierśiowo-brzusznego nad tradycyjną nefrektomią. Prace swą oparł na analizie 62 przypadków operowanych od 1949 do 1960 roku¹⁰⁹. W kolejnej pracy w 1969 roku przedstawił bardzo dobre wyniki przeżycia wolnego od wznowy po swoich autorskich zabiegach^{108,110}. W tamtym okresie większość chorych miała rozpoznanie objawowego

guza nerki w zaawansowanym stadium o dużej średnicy, dlatego radykalna nefrektomia Robsona z usunięciem nadnercza, torebki tłuszczowej nerki, oraz szerokiej limfadenektomii zyskała ogromne uznanie do końca XX wieku.

W latach 60-tych nastąpił również rozwój operacji nerkooszczędzających, jednak w porównaniu do zabiegu Robsona w marginalnym zakresie. W 1962 roku Poutasse udoskonalił technikę wycięcia guza nerki bazując na anatomii segmentowego ukrwienia nerki. Kerr i Klotz natomiast przedstawili korzystny wpływ hipotermii w trakcie zabiegu, która zmniejsza prawdopodobieństwo uszkodzenia nerki przez niedokrwienie i pozwala na wydłużenie czasu operacji⁹⁸. Po wprowadzeniu nowych technik operacja organooszczędzająca zaczęła być coraz częściej stosowana przez Andrew Novicka, Smitha, Kerra, Palmera, Fleminga, Semba, Marbergera, Wickhama, Rocha Brito i innych w Europie i Stanach Zjednoczonych. Na podstawie analizy przeprowadzonych zabiegów stwierdzono, że stopień wznowy miejscowej po częściowej resekcji nerki wyniósł od 4% do 10% a całkowita przeżywalność była porównywalna do radykalnej nefrektomii. Wysokość tak dużego odsetka wznów tłumaczono dużymi rozmiarami i wieloogniskowością guzów kwalifikowanych w tamtym okresie do częściowej resekcji⁹⁸.

W latach 70-tych XX wieku Puigvert, Herr, Novick i inni chirurdzy zaczęli rozważać koncepcję Vermootena, Ljunggrena i Semba, która głosiła, że w przypadku małego, zlokalizowanego guza nerki zdrowa przeciwległa nerka nie jest przeciwwskazaniem do częściowej resekcji nerki⁹⁸. W 1975 roku po przeanalizowaniu literatury z ostatnich 20 lat Wickham przedstawił 5-letnie przeżycie sięgające 72% u 37 chorych po częściowej resekcji nerki z powodu guza pojedynczej nerki lub jednoczesnego guza obu nerek¹¹¹.

Częstość wykrywania małych, pojedynczych, bezobjawowych guzów nerek znacznie wzrosła po wynalezieniu w 1968 roku tomografu komputerowego przez

Hounsfielda i Cormacka. Po upowszechnieniu badań tomografii komputerowej nastąpił szybszy rozwój zabiegów NSS.

W 1977 roku Novick przedstawił 4 przypadki planowanych zabiegów organooszczędzających¹¹² a Marberger w 1981 roku pracę wielośrodkową dotyczącą częściowej resekcji nerki z powodu nowotworu z zaakcentowaniem 3 przypadków, u których przeciwległa nerka była zdrowa¹¹³. W 1981 roku Herr i Engen usunęli 2 cm guza prawej nerki u kobiety ze zdrową lewą nerką i uznali, że w przypadku małych pojedynczych guzów częściowa resekcja nerki jest preferowanym zabiegiem w stosunku do nefrektomii¹¹⁴.

Do 1979 roku tylko niewielu urologów wykonywało planowane zabiegi organooszczędzające u chorych z rakiem nerki. Od 1981 roku rozpoczęto szeroką dyskusję na temat zasadności przeprowadzania tych zabiegów. Sceptycy obawiali się wznowy miejscowej, wieloogniskowości guza a także wycięcia samego guza i pozostawienia nerki objętej procesem nowotworowym w przypadku, gdy druga nerka była zdrowa⁹⁸. W 1988 roku Mukamel opublikował pracę, w której badał występowanie wieloogniskowości guza nerki w preparatach uzyskanych po nefrektomii. W swoim badaniu wykazał wieloogniskowość guzów aż w 30% badanych nerek i wzmocnił negatywne nastawienie do NSS sceptycznej grupy urologów. Późniejsi autorzy próbowali w swoich pracach podważyć 30% odsetek wieloogniskowości guzów nerek podając jako realny 5% odsetek ale nie wywołały one takiego zainteresowania jak praca Mukamela.

W 1993 roku Novick i Licht przedstawili wyniki opracowania dotyczącego 241 chorych poddanych częściowej resekcji z powodu guza nerki z drugą nerką zdrową odnalezionych w literaturze. 3 letni okres obserwacji przeżyło 95% chorych, stwierdzono 2 wznowy miejscowe, a średnia wielkość guza wynosiła 3,5cm. Dobre rezultaty spowodowane były ulepszeniem technik operacyjnych, a także użyciem koagulacji argonowej oraz ultrasonografii podczas operacji celem lepszego wyznaczenia granicy cięcia¹¹⁵.

Herr i Fergany opublikowali pracę, w której przedstawili dziesięcioletni okres obserwacji po NSS u ponad 100 chorych. Dowiedli, że wznowa miejscowa występuje rzadko, przeżywalność wynosiła prawie 100%, a dobre efekty osiągnięto szczególnie u chorych z pojedynczym guzem poniżej 4cm średnicy¹¹⁶.

2.10.4. XXI wiek

Dopiero w 2001 roku NSS stała się standardową metodą operowania guzów nerek. Wpływ na tę decyzję miała poprawa technik chirurgicznych, rozwój i upowszechnienie ultrasonografii i tomografii komputerowej a także lepsze poznanie biologii guza nerki. Upowszechnienie NSS i dobre odległe wyniki spowodowały rozszerzenie wskazań do NSS guzów zlokalizowanych centralnie oraz do maksymalnej średnicy 7cm⁹⁸.

3. Cele pracy

Moim celem jest zbadanie bezpieczeństwa wykonywania zabiegu wycięcia guza nerki z oszczędzeniem narządu w porównaniu do radykalnej nefrektomii. Oba zabiegi porównywać będę u chorych z rakiem jasnokomórkowym do 7 cm średnicy, bez zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów odległych.

Głównym celem pracy jest ocena przeżywalności krótko- i długoterminowej chorych, a w szczególności:

- częstości występowania powikłań wczesnych, śmiertelności okołoperacyjnej, powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym (krwawienie, uszkodzenie płucnej, przetoka moczowa), ostrej niewydolności nerek
- średniego czasu hospitalizacji
- częstości występowania powikłań późnych, śmiertelności ogólnej oraz spowodowanej chorobą nowotworową, występowania wznowy lokalnej, progresji choroby nowotworowej
- ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek oraz białkomoczu
- decyzji operatora o rodzaju wykonywanego zabiegu w przypadku centralnej lokalizacji guza
- częstości występowania wielogniskowości w zależności od średnicy guza oraz zaawansowania klinicznego nowotworu

4. Materiał i metody

4.1. Materiał

W okresie od października 2000 roku do grudnia 2007 roku w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu 165 chorych poddano operacji organooszczędzającej nerki z powodu podejrzenia raka. W tej grupie poniższe kryteria włączenia spełniło 63 pacjentów.

W tym samym okresie małe guzy nerki z podejrzeniem raka w 78 przypadkach leczono metodą nefrektomii. Po przeanalizowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia 42 z tych pacjentów utworzyło grupę kontrolną.

Kryteria włączenia:

- Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu
- Wiek od 18 do 85 lat
- Rak nerki jasnokomórkowy

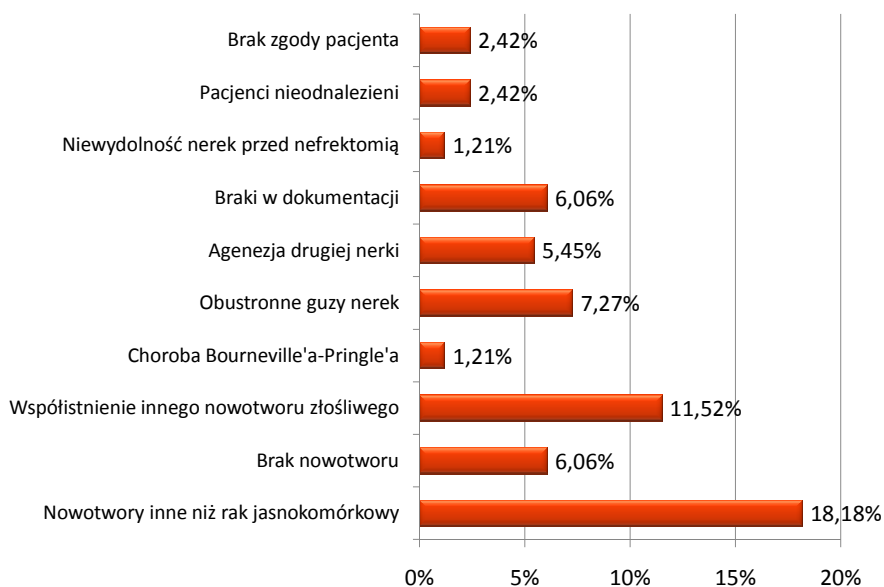
Kryteria wyłączenia:

- Wiek powyżej 85 lat lub poniżej 18 lat
- Rodzinne zespoły nowotworowe
- Agenezja jednej nerki
- Obustronne guzy nerek
- Nowotwory inne niż raki jasnokomórkowe
- Stwierdzony brak obecności komórek nowotworowych w usuniętej tkance
- Współistnienie innych nowotworów złośliwych
- Obecność przerzutów odległych
- Czop nowotworowy w żyłę nerkowej lub żyłę głównej dolnej

- Stężenie kreatyniny powyżej 2 mg/dl (176,80 mmol/L) w momencie rozpoznania
- Brak zgody na udział w badaniu, niepełna dokumentacja medyczna
- Średnica guza nerki >7cm

4.1.1 Charakterystyka chorych poddanych NSS wyłączonych z badania

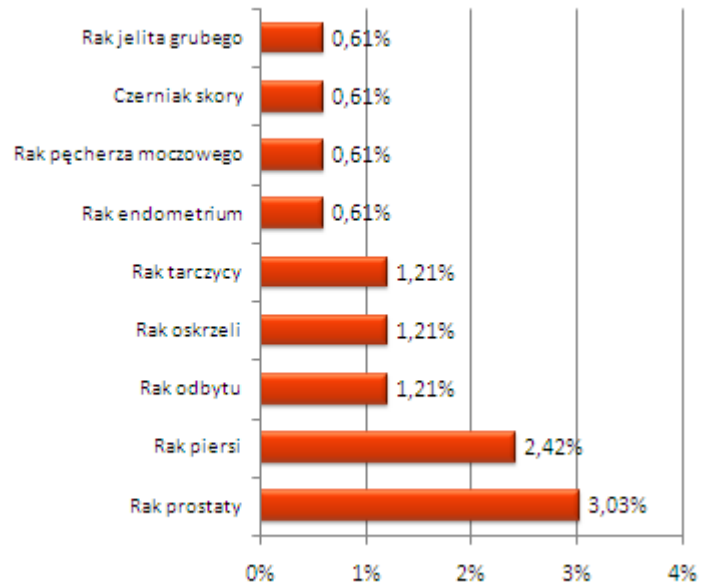
Rycina 7 przedstawia powody wyłączenia chorych z badania.



Rycina 7. Powody wyłączenia chorych z badania w grupie NSS.

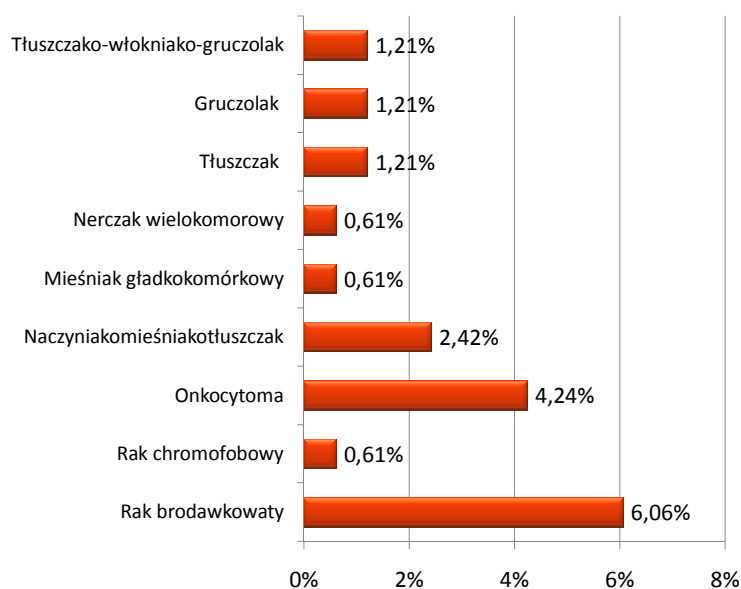
Współistnienie innego nowotworu złośliwego stwierdzono u 19 chorych poddanych NSS (5 raków prostaty [3,03%], 4 raki piersi [2,42%], 2 raki odbytu [1,21%], 2 raki oskrzeli [1,21 %], 2 raki tarczycy [1,21 %], rak endometrium [0,61%], rak

pęcherza moczowego [0,61%], czerniak skóry [0,61 %] oraz rak jelita grubego [0,61%], ryc. 8).



Rycina 8. Nowotwory złośliwe współistniejące z rakiem nerki wśród chorych w grupie NSS.

10 pacjentów chorowało na raka brodawkowego (6,06%), jedna osoba miała raka chromofobowego (0,61%). Wśród badanych pacjentów po NSS stwierdzono też guzy o charakterze łagodnym. Wyniki histopatologiczne 19 preparatów (11,52%) wykazały 7 onkocytoma (4,24%), 4 angiomyolipoma (naczyniakomięśniakotłuszczak) (2,42%), 1 leiomyoma (mięśniak gładkokomórkowy) (0,61%), 1 nerczak wielokomorowy (0,61%), 2 tłuszczaki (1,21 %), 2 gruczolaki nerki (1,21%) oraz 2 tłuszczako-włókniako-gruczolaki (1,21%), ryc. 9).



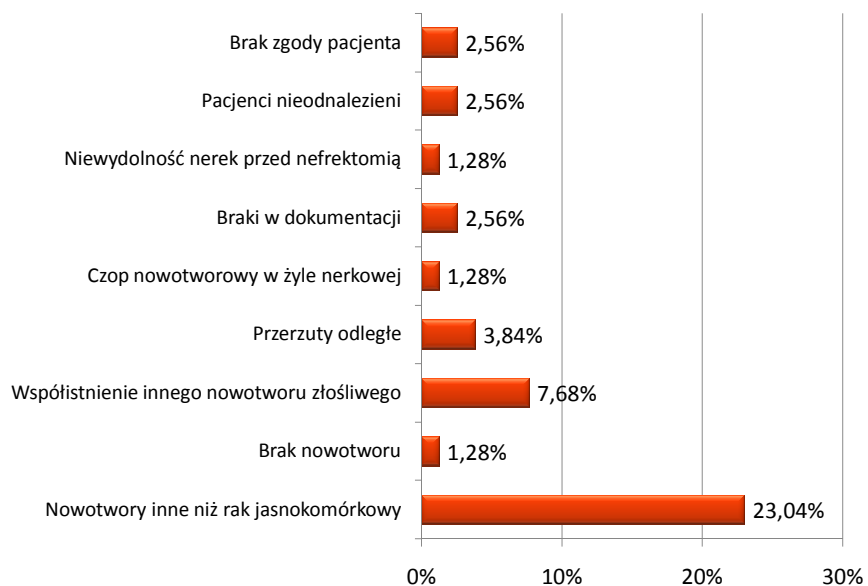
Rycina 9. Nowotwory inne niż rak jasnokomórkowy nerki stwierdzone w badaniu histopatologicznym po zabiegu NSS.

U 12 chorych rozpoznano obustronne guzy nerek (7,27%). W 10 przypadkach histopatolog stwierdził brak komórek nowotworowych w nadesłanych preparatach (6,06%). Dotyczyło to torbieli w III stopniu wg klasyfikacji Bosniaka u 5 chorych (3,03%) oraz wybroczyn krwotocznych w korze nerki (0,61%), ropnia nerki (0,61%), dwóch przewlekłych stanów zapalnych (1,21%), a w jednym przypadku zdrowej kory nerki (0,61%). W dziewięciu przypadkach zabieg NSS został wykonany z powodu agenezji drugiej nerki (5,45%). W przypadku 2 pacjentów stwierdzono nowotwory związane z rodzinie występującą chorobą Bourneville'a-Pringle'a (1,21 %). Dwóch chorych zostało wykluczonych z badania z powodu przewlekłej niewydolności nerek i dializoterapii przed NSS (1,21%). Kryterium wieku spełniali wszyscy operowani chorzy. Żaden z pacjentów nie miał przerzutów odległych ani czopu nowotworowego w żyłę nerkowej lub żyłę głównej dolnej.

W trakcie gromadzenia dokumentacji medycznej w 10 przypadkach stwierdzono braki (6,06%), 4 chorych nie wyraziło zgody na udział w badaniu (2,42%), a 4 chorych nie udało się odnaleźć (2,42%).

4.1.2. Charakterystyka chorych poddanych nefrektomii wyłączonych z grupy kontrolnej

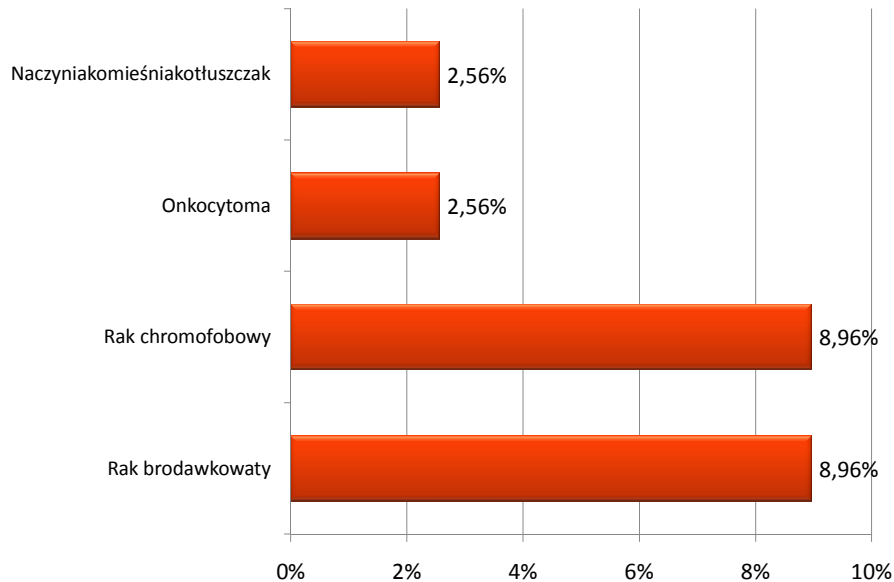
Poniżej zostały omówione kryteria powodujące wyłączenie chorych z dalszej obserwacji (ryc. 10).



Rycina 10. Powody wyłączenia chorych z grupy kontrolnej.

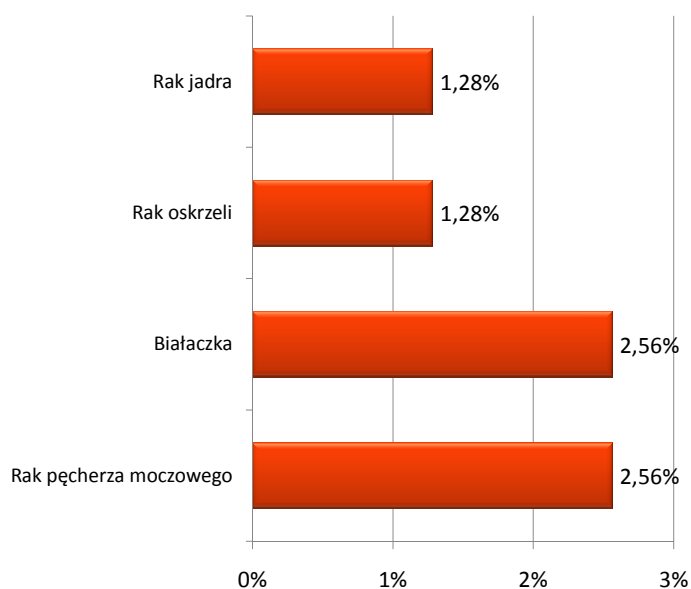
W grupie nefrektomii stwierdzono siedem raków brodawkowatych (8,96%) oraz tyle samo raków chromofobowych (8,96%). Wyniki histopatologiczne 4 preparatów

wykazały 2 guzy o charakterze onkocyroma (2,56%) i 2 guzy angiomyolipoma (2,56%) (ryc. 11).



Rycina 11. Nowotwory inne niż rak jasnokomórkowy nerki stwierdzone w badaniu histopatologicznym w grupie nefrektomii.

W 6 przypadkach stwierdzono współistnienie innych nowotworów złośliwych (7,68%). Stwierdzono 2 raki pęcherza moczowego (2,56%), 2 białaczki (2,56%) oraz po jednym przypadku raka oskrzela (1,28%) i raka jądra (1,28%) (ryc. 12).



Rycina 12. Nowotwory złośliwe współistniejące z rakiem nerki wśród chorych w grupie nefrektomii.

Trzech chorych pomimo małych rozmiarów guza miało przerzuty odległe do kości (3,84%). W jednym przypadku nadesłany materiał tkankowy wykazał przewlekły stan zapalny bez obecności komórek nowotworowych (1,28%; wcześniej wykonane badanie tomografii komputerowej wykazało zmianę o charakterze guza). U jednego chorego stwierdzono czop w żyłę nerkowej (1,28%). Jeden chory został wykluczony z badania z powodu przewlekłej niewydolności nerek i dializoterapii przed nefrektomią (1,28%). Kryterium wieku spełniali wszyscy operowani chorzy. Nie stwierdzono rodzinnych zespołów nowotworowych, obustronnych guzów ani guzów jedynej nerki.

Dwóch pacjentów nie udało się odnaleźć (2,56%), dwóch nie wyraziło zgody na badanie (2,56%), natomiast w dwóch przypadkach nie odnaleziono wyniku histopatologicznego (2,56%).

4.2 Protokół badania

Na podstawie zgromadzonej dokumentacji medycznej (historii chorób, ksiąg zabiegów operacyjnych oraz badań histopatologicznych) poddano analizie chorych operowanych z powodu guza nerki. Do grupy badanej zostali włączeni chorzy poddani zabiegowi z oszczędzeniem narządu, natomiast w grupie kontrolnej znaleźli się chorzy spełniający kryteria włączenia, u których została przeprowadzona nefrektomia.

Oceniłoby zostały następujące dane: wiek, płeć, objawy, choroby towarzyszące (np. cukrzyca, nadciśnienie, kamica nerkowa), BMI, poziom kreatyniny, mocznika, elektrolitów, badanie ogólne moczu, ciśnienie krwi, wielkość i lokalizacja guza w badaniu ultrasonograficznym, wynik tomografii komputerowej (rozmiar guza, zajęcie tkanki okołonerkowej, obecność zakrzepów w naczyniach lub czopów nowotworowych), RTG klatki piersiowej, rodzaj wykonanej operacji, czas operacji, wczesne i późne powikłania pooperacyjne, konieczność przetoczenia krwi, długość hospitalizacji, typ histologiczny nowotworu, naciekanie tkanki tłuszczowej okołonerkowej, obecność martwicy w obrębie guza, obecność ognisk o wyglądzie mięsaka oraz wielogniskowość.

Każdy zakwalifikowany pacjent otrzymał drogą listowną informacje na temat prowadzonego badania oraz zaproszenie na wizytę kontrolną w Klinice.

W przypadku braku odpowiedzi podejmowano próbę kontaktu drogą telefoniczną. Informacje o pacjentach, z którymi nie udało się skontaktować uzyskiwane były przez rodzinę, otoczenie podanego miejsca zamieszkania, w najbliższych parafiach rzymsko-katolickich oraz internetowe wyszukiwarki cmentarne.

Podczas wizyty kontrolnej pacjenci informowani byli o planie badania, zapoznawani z jego warunkami i proszeni o wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu. Przeprowadzano dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, a także analizę

dokumentacji dotyczącej pooperacyjnego przebiegu choroby. Wykonywano badania laboratoryjne (morfologia krwi, Na, K, kreatynina, mocznik, badanie ogólne moczu), RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach oraz badanie ultrasonograficzne układu moczowego. W razie uzyskania niejednoznacznych wyników powyższych badań przeprowadzano dalsze badania diagnostyczne (RTG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, PET) mające na celu potwierdzenie lub wykluczenie ewentualnej wznowy lub przerzutu.

Po uzyskaniu kompletnych danych przeprowadzono analizę statystyczną przeżywalności chorych w zależności od przeprowadzonego zabiegu operacyjnego z uwzględnieniem czynników współistniejących.

4.3 Metody

Zabieg operacyjny: Zabieg chirurgiczny u 86 pacjentów (81,91 %) wykonano z dostępu lędźwiowego, natomiast u 19 (18,09 %) – z dostępu brzuszego. Tylko u 1 chorego z grupy NSS (1,59 %) wykorzystano dostęp brzuszny, u pozostałych 62 (98,41%) zastosowano dojście lędźwiowe. W przypadku nefrektomii u 24 osób (57,14 %) zabieg wykonano z dostępu lędźwiowego, natomiast u 18 (42,86 %) – z dostępu brzuszego.

U żadnego z badanych chorych nie było potrzeby wykonania radykalnej limfadenektomii.

Adrenalektomię przeprowadzono u 2 chorych z grupy NSS (3,17 %) oraz 3 chorych z grupy nefrektomii (7,14 %); razem 5 chorych (4,76 %), $p=NS$. Wynik histopatologiczny gruczołów nadnerczowych w 2 przypadkach wykazał prawidłowy obraz, w 3 natomiast - guzkowy rozrost kory.

W przypadku zabiegów nerkooszczędzających operator najczęściej decydował się na 1-mm margines (19 chorych, 36,54 %). U 32,69 % pacjentów (17) margines

wyniósł 5 mm, u 21,15 % (11 chorych) – 2 mm. Zanotowano również po jednym przypadku (1,92 %) marginesu o grubości 3,4,7 i 10 mm. W jednym przypadku margines okazał się być dodatni, jednak pomimo to pacjent nie zdecydował się na wykonanie nefrektomii (1,92 % - margines 0 mm).

Badanie patomorfologiczne: Wykonywane przez lekarzy patomorfologów Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia przy ul. Szwajcarskiej 3 w Poznaniu. Podczas oceny makroskopowej określano lokalizację guza. Położenie guza uznawano za centralne w przypadku, gdy był on z każdej strony otoczony prawidłowym mięszem nerki, co uniemożliwiało jego lokalizację badaniem palpacyjnym podczas zabiegu. Za wielkość guza uznawano największą jego średnicę mierzoną podczas makroskopowej oceny patomorfologicznej. Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego zastosowano klasyfikację TNM z 2009 roku.

Po ocenie makroskopowej wykonywano preparaty histopatologiczne poprzez barwienie dostarczonych tkanek hematoksyliną i eozyną. Oceniano typ histologiczny, stopień złośliwości nowotworu, obecność ognisk martwicy, nacieku na torebkę, nacieku na tkankę tłuszczową oraz wielogniskowość guza.

Stężenie kreatyniny: Stężenie kreatyniny w surowicy krwi pacjentów oznaczane było przy przyjęciu, po zabiegu operacyjnym oraz podczas badania kontrolnego.

Oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy pacjentów wykonywano metodą Jaffé z próbą ślepą i z kompensacją przy pomocy 2 odczynników (R1- wodorotlenek sodowy:0,20mol/l, R2- kwas pikrynowy: 25mmol/l) analizatorem biochemicznym Hitachi 912 w laboratorium diagnostycznym Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia przy ul. Szwajcarskiej 3 w Poznaniu.

Szacowany GFR (eGFR): Obliczano u chorych dwukrotnie – przy przyjęciu oraz podczas badania kontrolnego- na podstawie wzoru Cockcrofta i Gaulta:

$$eGFR(dla\ mężczyzn) = \frac{(140-wiek) \times masa\ ciała\ (kg)}{(P\ kreatyniny:88,4) \times 72}$$

$$eGFR(dla\ kobiet) = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{(P\ \text{kreatyniny} : 88,4) \times 72} \times 0,85$$

Ultrasonografia jamy brzusznej: Ocenę nerek i pęcherza moczowego wykonano aparatem BK Medical pro fokus z sondą typu 8820e (zakres pracy sondy od 2 do 6 Mhz) z częstotliwością 3,5 Mhz w Oddziale Urologii i Onkologii Urologicznej Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia przy ul. Szwajcarskiej 3 w Poznaniu.

Zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej: Zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej wykonane w projekcji tylnoprzodnej oraz bocznej aparatem rentgenowskim Siemens Siregraph CF w pracowni RTG Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia przy ul. Szwajcarskiej 3 w Poznaniu. Zdjęcia rentgenowskie zostały opisane przez specjalistów radiologów w/wym. szpitala.

Powikłanie wczesne – wystąpienie powikłań od momentu rozpoczęcia operacji do 30 dni po operacji

Powikłania późne – powikłania stwierdzone podczas badania kontrolnego z wyłączeniem powikłań wczesnych

Gorączka temperatura ciała $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

ONN - ostra niewydolność nerek - nagły wzrost stężenia kreatyniny we krwi o $>50\%$ wartości wyjściowej

Przewlekła choroba nerek – przewlekła choroba nerek rozpoznawana jest jeśli $eGFR < 60\text{ml/min./}1,73\text{m}^2$

BMI – wskaźnik masy ciała obliczany przez podział masy ciała w kilogramach przez wzrost podniesiony do kwadratu podany w metrach. Za prawidłową masę ciała uznawano wskaźnik BMI od $18,5 - 24,9\ \text{kg/m}^2$, za nadwagę – BMI $25,0 - 29,9\ \text{kg/m}^2$, natomiast za otyłość – BMI $\geq 30\ \text{kg/m}^2$.

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu CSS StatisticaPl wersji 8. Dla obliczania różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiennych nie powiązanych w skali interwałowej lub porządkowej zastosowano test Manna-Whitneya, natomiast dla zmiennych nie powiązanych w skali nominalnej – testu chi-kwadrat.

4.4 Ograniczenia pracy

W grupie NSS stwierdzono istotnie wyższe wartości szacowanego przesączenia kłębuszkowego przy przyjęciu w porównaniu do grupy nefrektomii. Nie pozwala to na wyciągnięcie wniosków dotyczących różnic w zakresie tego parametru podczas obserwacji, choć różnice wydają się być jeszcze bardziej zaznaczone, na co wskazuje też istotnie częstsze występowanie przewlekłej choroby nerek de novo w grupie nefrektomii.

Drugą cechą istotnie statystycznie różniącą od siebie obie badane grupy jest średnia średnica guza. W grupie nefrektomii guzy były istotnie większe niż w grupie poddanej zabiegowi nerkooszczędzającemu. W przypadku wykazania gorszych wyników przeżywalności spowodowanej chorobą nowotworową lub progresji tej choroby możnaby zakładać, że przyczyna ukryta jest w niejednorodnej średnicy badanych nowotworów. Jednak w obliczu uzyskanych doskonałych wyników w obu grupach w mojej opinii fakt istotnych różnic nie wpływa znacząco na uzyskane wyniki pracy.

5 Wyniki

5.2 Charakterystyka badanej grupy

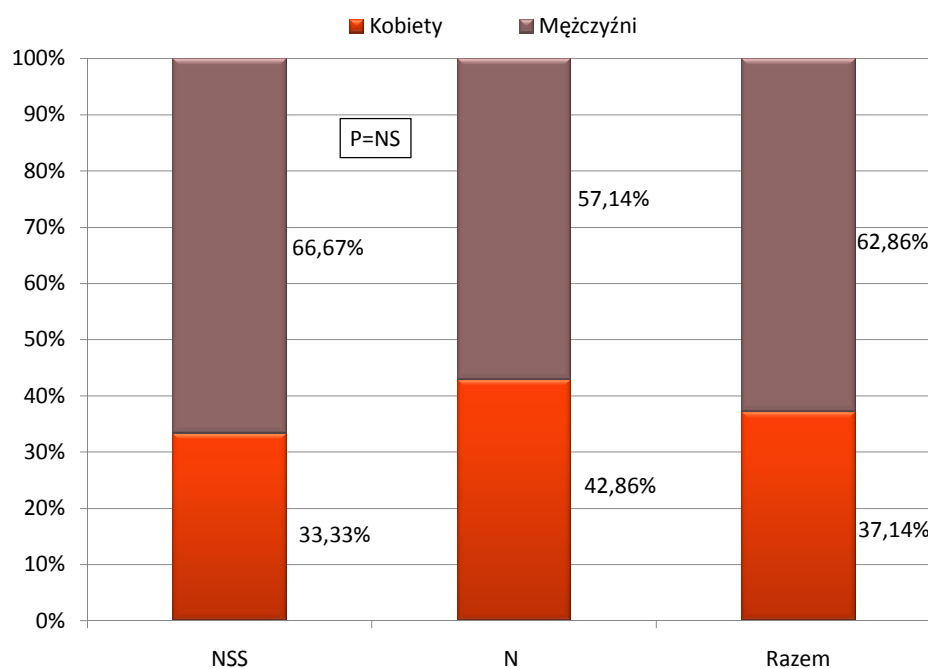
	NSS			N			Razem			P	
	n*	Liczba	%	n	Liczba	%	n	Liczba	%		
Płeć żeńska	63	21	33,33	42	18	42,86	105	39	37,14	NS	
Objawy	63	15	23,81	42	9	21,43	105	24	22,86	NS	
Chor. przewlekłe †	63	46	73,02	42	27	64,29	105	73	69,52	NS	
NT	63	42	66,67	42	24	57,14	105	66	62,86	NS	
Cukrzyca	63	12	19,05	42	7	16,67	105	19	18,10	NS	
Kamica nerkowa	63	7	11,11	42	2	4,76	105	9	8,57	NS	
	NSS			N			Razem			P	
n	Średnia	Odch. st.	Min.	Maks.	Średnia	Odch. st.	Min.	Maks.			
Wiek [lata]	63	57,17	10,73	29	78	42	58,26	8,69	42	80	NS
BMI [kg/m ²]	63	27,98	4,33	21,09	47,21	42	27,77	4,92	20,32	41,22	NS
Palenie tytoniu [paczko/lata]	63	10,08	16,95	0	80	42	15,98	18,13	0	80	NS
Stężenie kreatyniny przy przyjęciu [μmol/l]	47	79,09	20,80	50,8	164,9	35	85,68	18,85	54,8	122,0	NS
eGFR przy przyjęciu [ml/min/1,73 m ²]	47	106,33	32,16	50,47	181,27	35	91,18	26,90	41,46	162,82	0,0321

Tabela 8. Charakterystyka badanej grupy (NSS).

* Liczebność próby

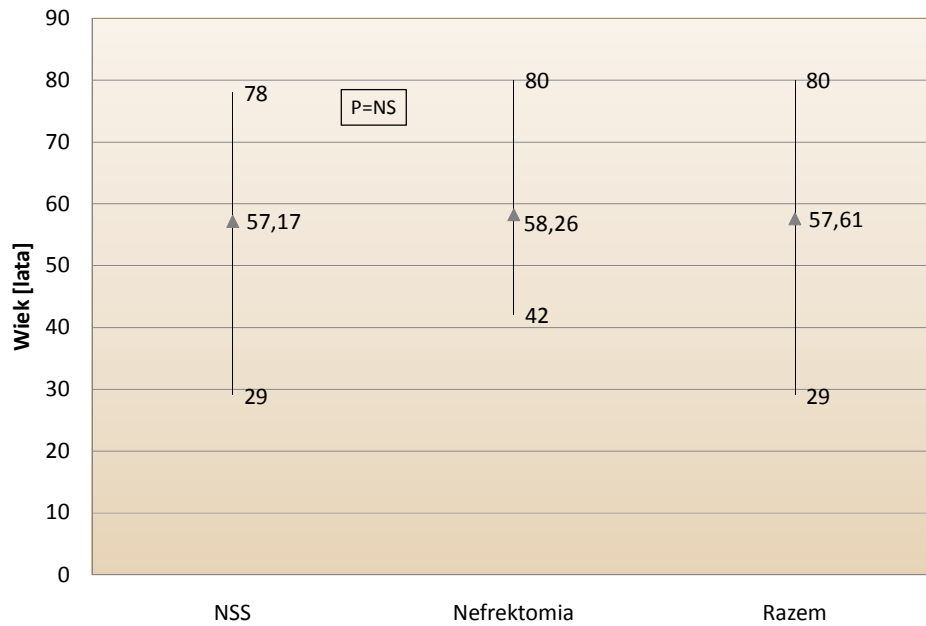
† Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub kamica nerkowa

Wśród badanych chorych znalazło się 39 kobiet (37,14 %) i 66 mężczyzn (62,86 %). W grupie NSS (n=63) było 21 kobiet (33,33 %) i 42 mężczyzn (66,67 %). Nefrektomię natomiast przeprowadzono u 18 kobiet (42,86 %) i 24 mężczyzn (57,14 %) (n=42); p=NS. Rozkład płci badanych pacjentów przedstawia rycina 13.



Rycina 13. Rozkład płci w badanych grupach.

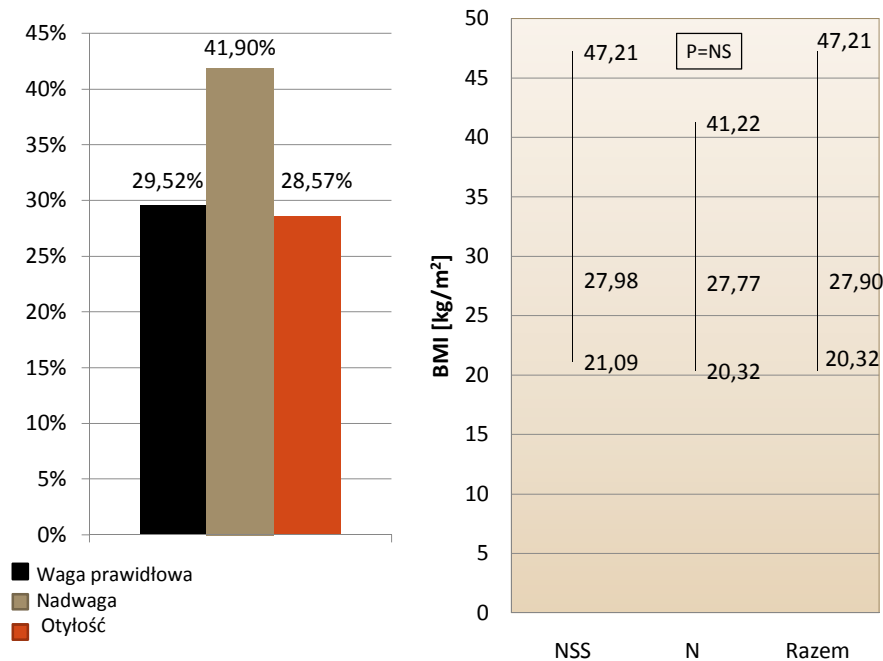
Średnia wieku badanych pacjentów wyniosła 57,61 +/- 9,93 lata. Średnia wieku chorych, u których przeprowadzono zabieg nerkooszczędzający (n=63) wyniosła 57,17 +/- 10,73 lata (29-78 lat), natomiast pacjentów poddanych nefrektomii (n=42) – 58,26 +/- 8,69 lat (42-80 lat), p=NS. Wiek badanych chorych przedstawiono na rycinie 14.



Rycina 14. Wiek badanych chorych.

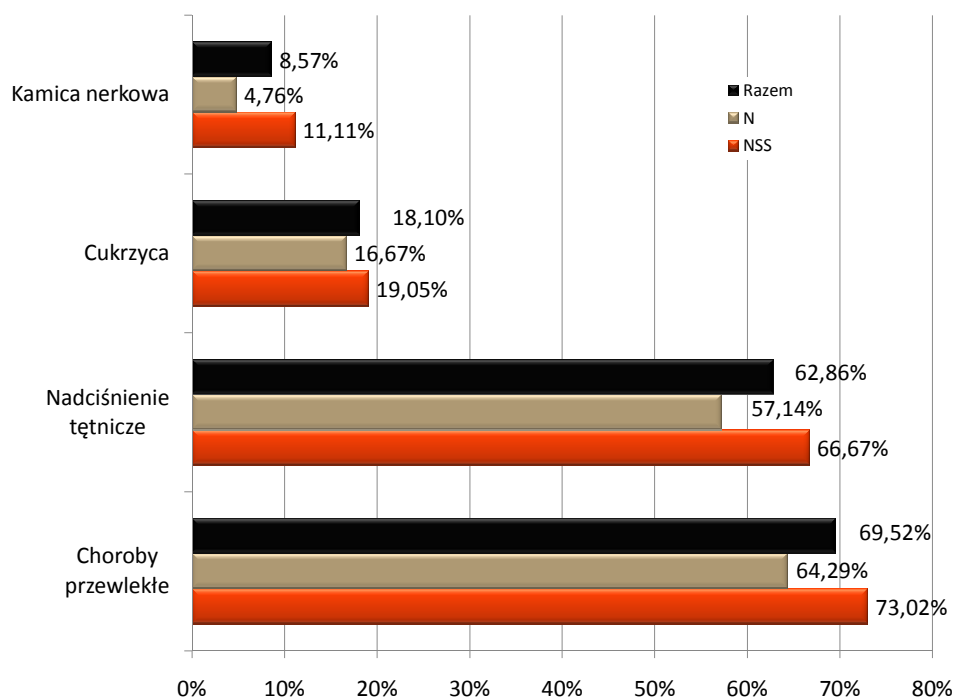
Badani charakteryzowali się najczęściej nadwagą. BMI wynosiło średnio $27,9 \pm 4,56 \text{ kg/m}^2$ (od $20,32$ do $47,21 \text{ kg/m}^2$; $n=105$). BMI w granicach normy ($18,50 - 24,99 \text{ kg/m}^2$) odnotowano u 31 chorych (29,52 %), nadwagę ($25,00 - 29,99 \text{ kg/m}^2$) miało 44 pacjentów (41,90 %), natomiast otyłych ($\geq 30,00$) było 30 chorych (28,57 %).

W grupie NSS ($n=63$) BMI znajdowało się w przedziale $21,09 - 47,21 \text{ kg/m}^2$ (średnio $27,98 \pm 4,33 \text{ kg/m}^2$), w grupie N ($n=42$) – w przedziale $20,32 - 41,22 \text{ kg/m}^2$ (średnio $27,77 \pm 4,92 \text{ kg/m}^2$), $p=NS$. BMI w badanej populacji przedstawia rycina 15.



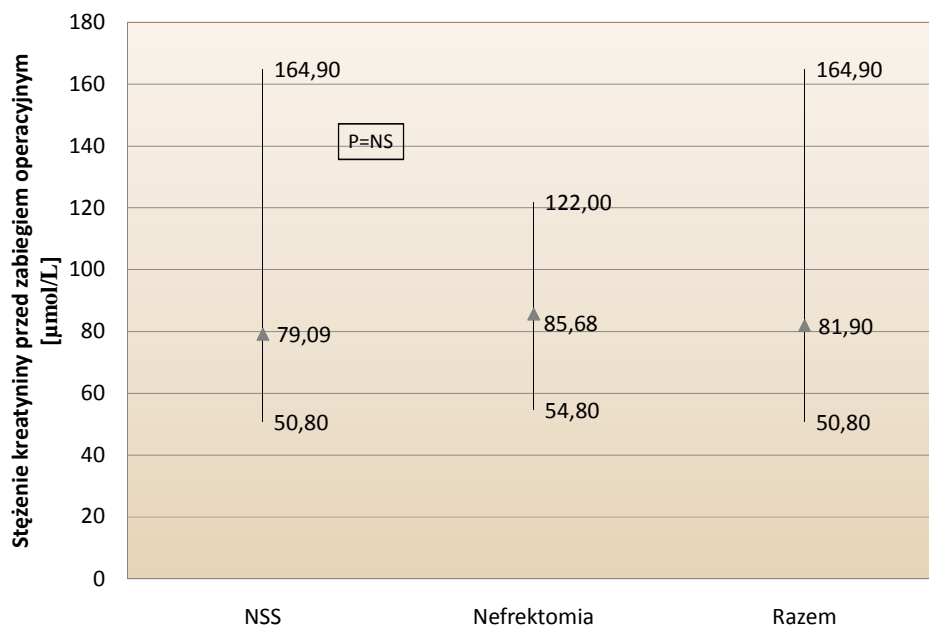
Rycina 15. BMI w badanych grupach chorych.

Choroby przewlekłe (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, lub kamica nerkowa) wpływające na stan funkcjonalny nerek podawało 73 chorych (69,52 %; n=105). W grupie NSS (n=63) osób chorujących przewlekłe było 46 (73,02 %), natomiast w grupie N – 27 (64,29 %; n=42); p=NS. Nadciśnienie tętnicze przed zachorowaniem na raka nerki podało 66 pacjentów (62,86 %; n=105); 42 w grupie NSS (66,67 %; n=63) i 24 w grupie N (57,14 %; n=42); p=NS. Chorych na cukrzycę w badanej grupie było 19 (18,10 %; n=105), z tego 12 wśród pacjentów poddanych operacji nerkooszczędzającej (19,05 %; n=63) i 7 wśród osób poddanych nefrektomii (16,67 %; n=42); p=NS. Na kamicy nerkową chorowało 9 osób (8,57 %; n=105); 7 z grupy NSS (11,11 %; n=63) i 2 z grupy N (4,76 %; n=42); p=NS. Choroby przewlekłe w badanej grupie przedstawiono na rycinie 16.



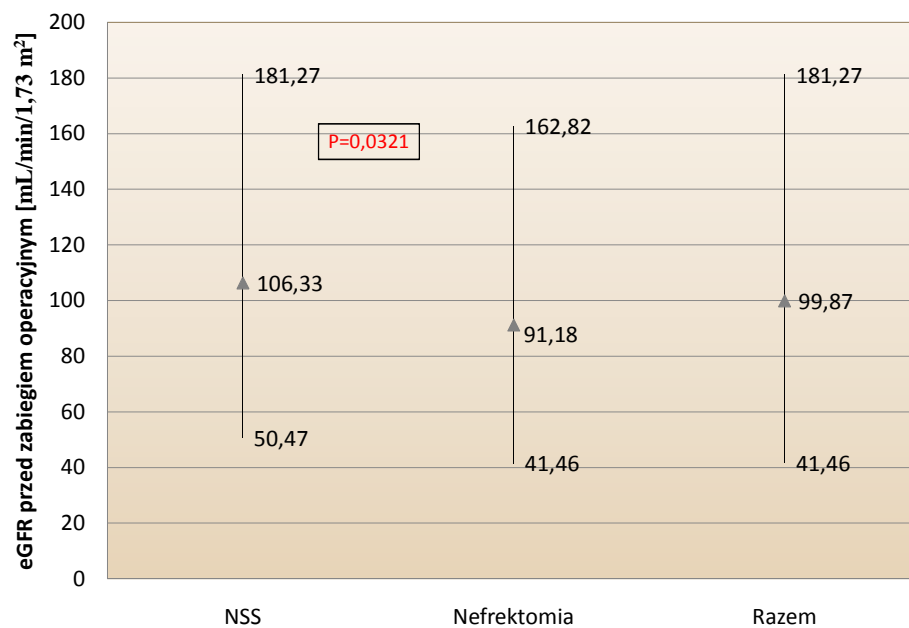
Rycina 16. Choroby przewlekłe stwierdzone w badanych grupach.

Stężenie kreatyniny oceniane przy przyjęciu do Kliniki (n=82) wyniosło średnio 81,9 +/- 20,14 $\mu\text{mol/L}$ (50,8 – 164,9 $\mu\text{mol/L}$). W grupie NSS (n=47) wynosiło ono średnio 79,08 +/- 20,8 $\mu\text{mol/L}$ (50,8 – 164,9 $\mu\text{mol/L}$). W grupie nefrektomii (n=35) stężenie to wyniosło 85,68 +/- 18,85 $\mu\text{mol/L}$ (54,8 – 122,0 $\mu\text{mol/L}$) i było w obu grupach porównywalne statystycznie. Stężenie kreatyniny przed zabiegiem operacyjnym przedstawia rycina 17.



Rycina 17. Stężenie kreatyniny przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach.

eGFR oceniane przed zabiegiem w badanych grupach (n=82) wyniosło średnio $99,87 \pm 30,79$ mL/min/1,73 m² (od 41,46 do 181,27 mL/min/1,73 m²). Chorzy poddani operacji nerkooszczędzającej (n=47) charakteryzowali się szacowanym GFR o średniej wartości $106,33 \pm 32,16$ mL/min/1,73 m² (50,47 – 181,27 mL/min/1,73 m²), natomiast poddani nefrektomii (n=35) – średnio $91,18 \pm 26,90$ mL/min/1,73 m² (41,46 – 162,82 mL/min/1,73 m²). Wartości stwierdzone u pacjentów w grupie NSS były istotnie wyższe niż w grupie nefrektomii (p=0,0321). Szacowane wartości GFR przed zabiegiem w ocenianych grupach przedstawiono na rycinie 18.

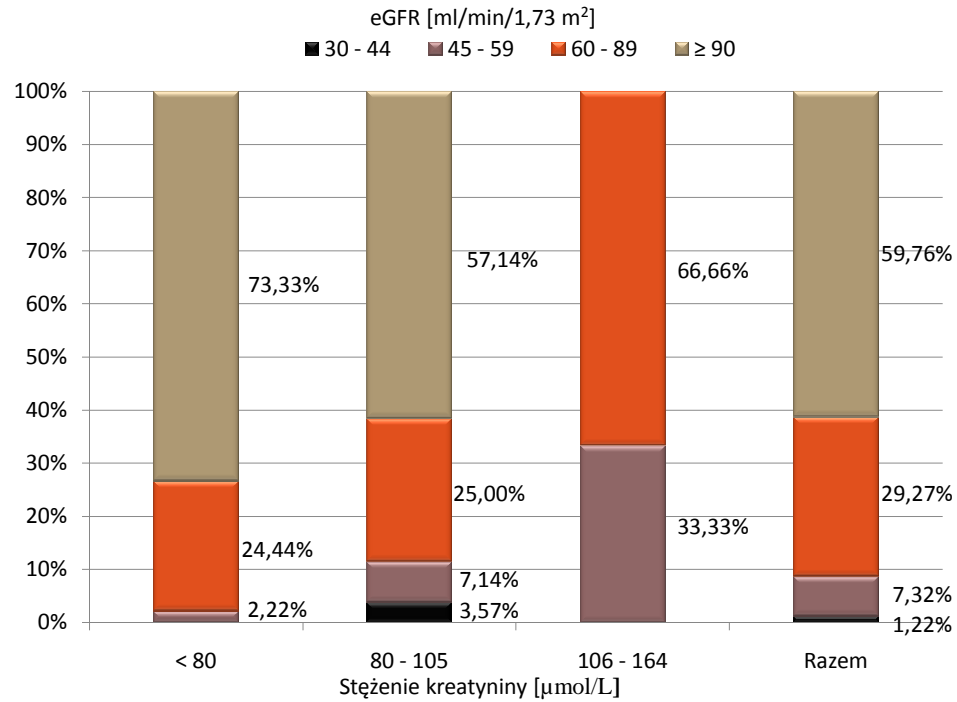


Rycina 18. Szacowany GFR przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach.

eGFR [mL/min/1,73 m ²]	Stężenie kreatyniny w surowicy przed zabiegiem [μmol/L]			Razem (n=82)
	< 80 (n=45)	80–105 (n=28)	106–164 (n=9)	
< 30	0	0	0	0
30 – 44	0	1 (3,57%)	0	1 (1,22%)
45 – 59	1 (2,22%)	2 (7,14%)	3 (33,33%)	6 (7,32%)
60 – 89	11 (24,44%)	7 (25,00%)	6 (66,66%)	24 (29,27%)
≥ 90	33 (73,33%)	16 (57,14%)	0	49 (59,76%)

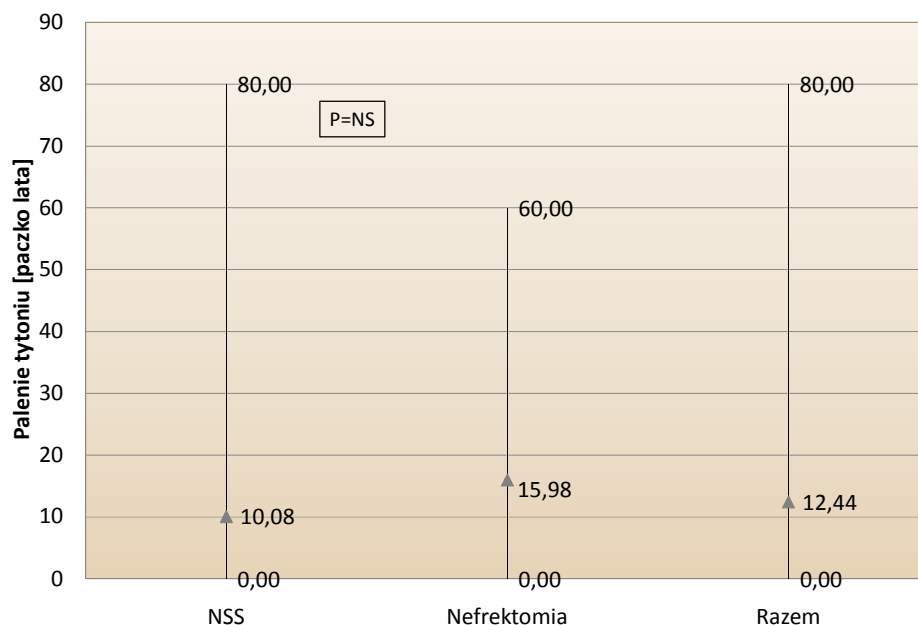
Tabela 9. Rozkład szacowanego GFR przed zabiegiem operacyjnym w całej badanej populacji w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy.

49 z badanych chorych (59,76 %; n=82) charakteryzowało się eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m², u 24 (29,27 %) GFR oszacowano na znajdujący się w przedziale 60 – 89 mL/min/1,73 m², eGFR 6 pacjentów (7,32 %) zawierał się pomiędzy 45 a 59 mL/min/1,73 m², natomiast u jednego (1,22 %) – pomiędzy 30 a 44 mL/min/1,73 m². Wśród 45 pacjentów o najniższym stężeniu kreatyniny < 80 μ mol/L 33 (73,33 %) miało szacowany GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m², 11 (24,44 %) – eGFR pomiędzy 60 a 89 mL/min/1,73 m², a jeden chory wartość eGFR odpowiadającą przewlekłej chorobie nerek – pomiędzy 45 a 59 mL/min/1,73 m². Spośród 28 pacjentów z wyższym, jednak nadal pozostającym w granicach normy stężeniem kreatyniny – pomiędzy 80 a 105 μ mol/L, 16 (57,14 %) znalazło się w grupie najwyższego eGFR - ≥ 90 mL/min/1,73 m², 7 (25,00 %) miało eGFR w granicach 60 – 89 mL/min/1,73 m², 2 (7,14 %) – eGFR pomiędzy 45 a 59 mL/min/1,73 m², a 1 (3,57 %) – eGFR pomiędzy 30 a 44 mL/min/1,73 m². Grupa ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej wartości prawidłowych (106 – 164 μ mol/L) – 9 chorych charakteryzowała się szacowanym GFR w granicach 60 – 89 mL/min/1,73 m² (6 pacjentów, 66,66 %) i 45 – 59 mL/min/1,73 m² (3 chorych, 33,33 %). Szacowane wartości GFR w zależności od stężenia kreatyniny przed zabiegiem przedstawia rycina 19.



Rycina 19. Szacowany GFR przed zabiegiem operacyjnym wśród wszystkich badanych chorych w zależności od stężenia kreatyniny.

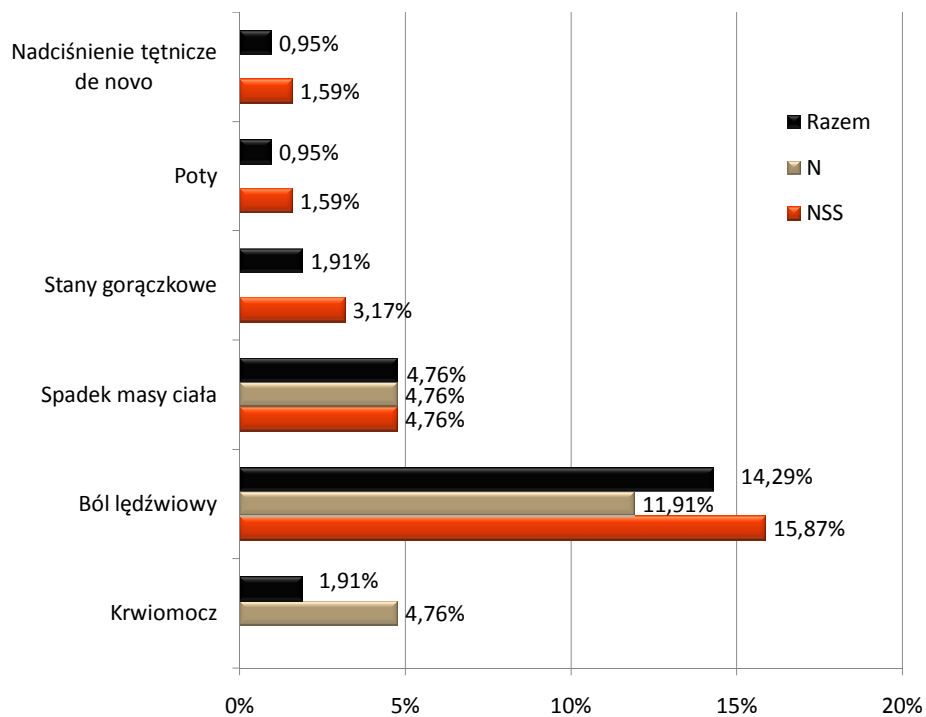
Średnia czasu i intensywności palenia tytoniu w badanej populacji (n=105) wyniosła 12,44 +/- 17,59 paczko lat (0-80 paczko lat), w grupie NSS – 10,08 +/- 16,95 paczko lat (0-80 paczko lat; n=63), natomiast w grupie N – 15,98 +/- 18,13 paczko lat (0-60 paczko lat; n=42); p=NS. Palenie tytoniu w badanych grupach przedstawiono na rycinie 20.



Rycina 20. Palenie tytoniu w badanej populacji.

Choroba w większości badanych przypadków przebiegała bezobjawowo (81 pacjentów, 77,14 %; n=105). W grupie NSS (n=63) przypadkowe rozpoznania stanowiły 76,19 % (48 chorych), natomiast w grupie nefrektomii (n=42)– 78,57 % (33 chorych), $p=NS$. Wśród objawów dominujący był ból w okolicy lędźwiowej (10 osób w grupie NSS [15,87 %], 5 osób w grupie nefrektomii [11,91 %]; razem 15 chorych [14,29 %]). Krwiomocz pojawił się u 2 chorych (1,91 %) – obaj znajdowali się w grupie nefrektomii (4,76 %). U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono klasycznej triady objawów – bólu w okolicy lędźwiowej, krwiomoczu i wyczuwalnego guza w badaniu palpacyjnym. 5 badanych chorych zgłosiło istotny spadek masy ciała (4,76 %) – 3 z grupy NSS (4,76 %) i 2 z grupy N (4,76 %). Stany gorączkowe wystąpiły u 2 osób (1,91 %), obu z grupy NSS (3,17 %). Jeden pacjent z grupy NSS zgłosił występowanie nadmiernych potów (0,95 % ogółem; 1,59 % grupy NSS). U jednego chorego z grupy NSS objawem skłaniającym do wykonania badań diagnostycznych było pojawienie się

de novo nadciśnienia tętniczego (0,95 % ogółem; 1,59 % grupy NSS). Rycina 21 poniżej przedstawia porównanie objawów prezentowanych przez badanych chorych.



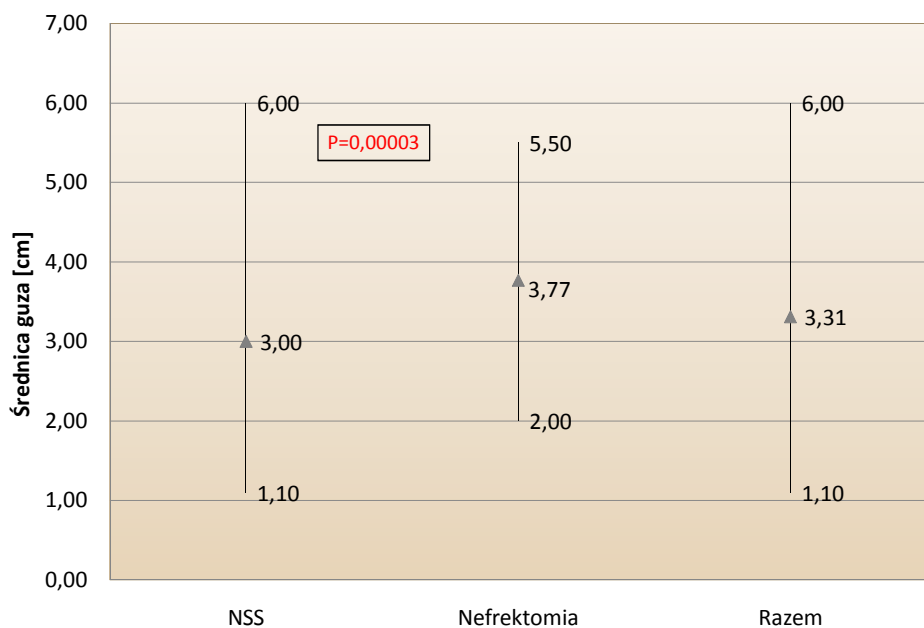
Rycina 21. Objawy raka nerki stwierdzone w badanych grupach.

Tabela na następnej stronie przedstawia charakterystykę badanych nowotworów.

	NSS				N				Razem				P			
	n	Liczba	%	n	Liczba	%	n	Liczba	%	n	Liczba	%				
Obwód ogółem	63	59	93,65	42	30	71,43	105	89	84,76			0,00191				
Obwód	63	16	25,40	42	10	23,81	105	26	24,76			0,0164				
Lokalizacja w nerce	63	31	49,21	42	13	30,95	105	44	41,90							
Górnny biegun	63	12	19,05	42	7	16,67	105	19	18,10							
Dolny biegun	63	4	6,35	42	12	28,57	105	16	15,24							
Grzbiet	63	56	88,89	42	34	80,95	105	90	85,71							
Centrum	63	4	6,35	42	8	19,05	105	12	11,43			NS				
pT1a	63	3	4,76	42	0	0	105	3	2,86							
pT1b	63	38	60,32	42	22	52,38	105	60	57,14							
pT3a	63	8	12,7	42	8	19,05	105	16	15,24			NS				
G1	63	17	26,98	42	11	26,19	105	28	26,67							
G ½	63	0	0	42	1	2,38	105	1	0,95							
G2	63	4	6,35	42	2	4,76	105	6	5,71			NS				
G 2/3	63	3	4,76	42	0	0	105	3	2,86			NS				
Ogniska martwicy	63	3	4,76	42	0	0	105	3	2,86			NS				
Naciek na torebkę	63	3	4,76	42	0	0	105	3	2,86			NS				
Naciek na tk. tłuszczową	63	3	4,76	42	0	0	105	3	2,86			NS				
Wielooogniskowość	63	3	4,76	42	2	4,76	105	5	4,76			NS				
		NSS				N				Razem				P		
	n	Śred-nia	Odch st	Min	Maks	n	Śred-nia	Odch st.	Min	Maks	n	Śred-nia	Odch st.	Min	Maks	
Średnica guza	63	3,00	0,94	1,10	6,00	42	3,77	0,84	2,0	5,5	105	3,31	0,97	1,1	6,0	0,00003

Tabela 10. Charakterystyka guza.

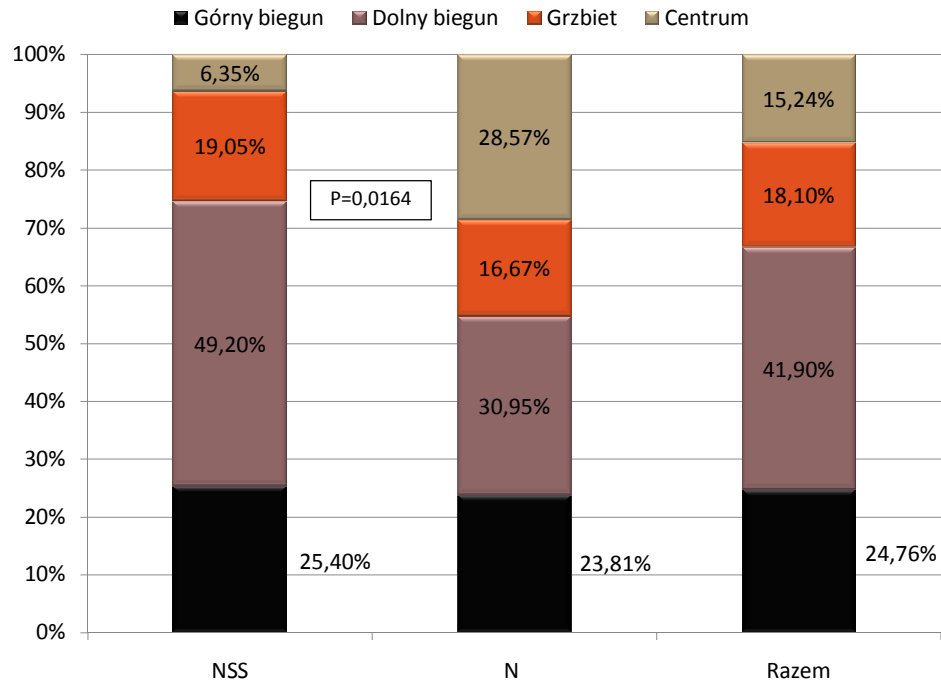
Guzy poddane badaniu miały średnicę od 1,1 do 6 cm, średnio 3,31 +/- 0,97 cm (n=105). W grupie chorych poddanych NSS (n=63) guz miał średnio 3,0 +/- 0,94 cm średnicy (1,1-6,0 cm), natomiast wśród pacjentów poddanych nefrektomii – 3,77 +/- 0,84 cm (2,0-5,5 cm; n=42), p=0,00003. Średnice guzów w badanych grupach przedstawiono na rycinie 22.



Rycina 22. Średnica guza w badanych grupach.

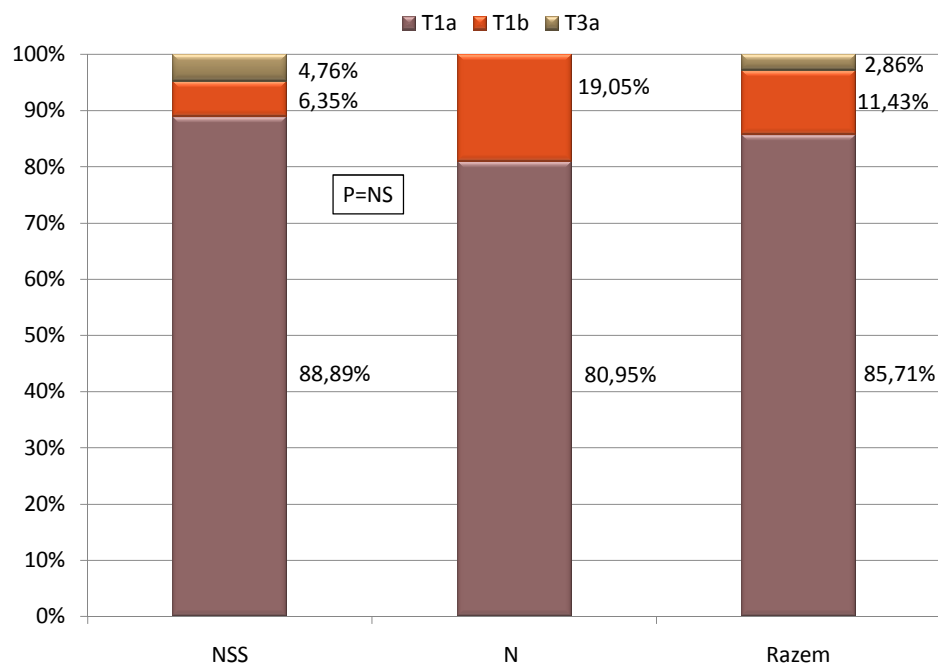
Nowotwór najczęściej (89 przypadków; 84,76 %; n=105) zlokalizowany był w obwodowej części nerki. Lokalizacja ta dotyczyła 59 chorych z grupy NSS (93,65 %; n=63) oraz 30 pacjentów z grupy N (71,43 %; n=42). Centralna lokalizacja guza stwierdzona była u 16 chorych (15,24 %), z tego 4 z grupy NSS (6,35 %) i 12 z grupy N (28,57 %), p=0,00191. Spośród lokalizacji obwodowych najczęściej notowano umiejscowienie guza w obrębie dolnego bieguna nerki – u ogółem 44 chorych (41,9 %); 31 osób z grupy NSS (49,2 %) i 13 pacjentów z grupy N (30,95 %). Drugą najczęstszą

lokalizacją był górny biegun nerki – u 26 chorych ogółem (24,76 %); 16 z grupy NSS (25,40 %) i 10 z grupy N (23,81 %). Guzy położone na grzbiecie nerki stwierdzono u 19 osób (18,1 % wszystkich chorych); 12 z grupy NSS (19,05 %) i 7 z grupy N (16,67 %). Lokalizacja guza w badanej populacji przedstawiona została na rycinie 23.



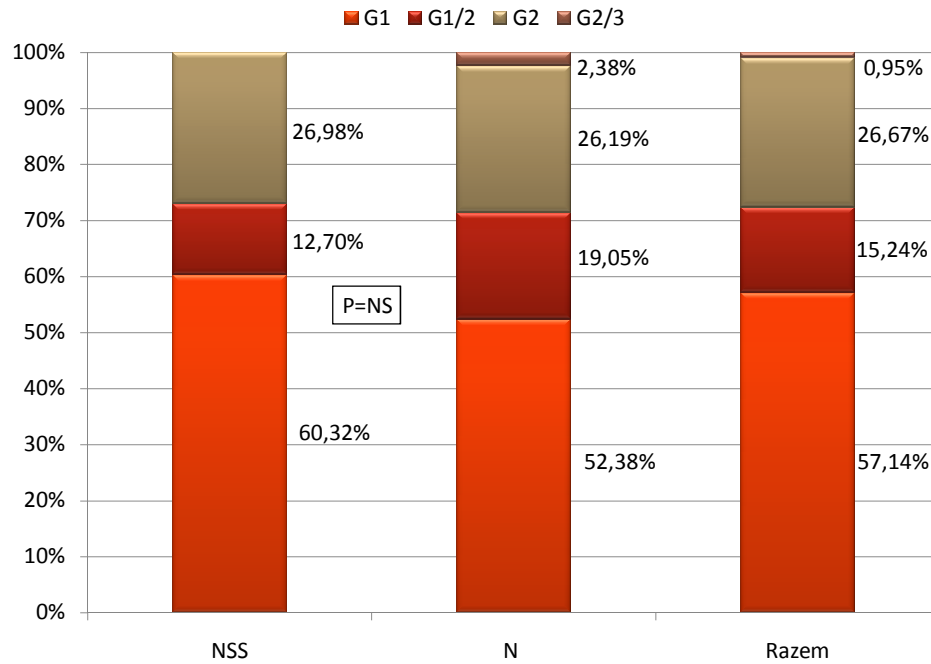
Rycina 23. Lokalizacja guza w badanych grupach.

Po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego i wszystkich danych klinicznych można stwierdzić, iż u 90 chorych (85,71 %; n=105) guz znajdował się w stadium T1a. Nowotwór o najniższym stopniu zaawansowania miało 56 pacjentów z grupy NSS (88,89 %; n=63) i 34 z grupy N (80,95 %; n=42). Guz w stopniu T1b stwierdzono u 12 osób (11,43 %), z czego 4 znajdowało się w grupie NSS (6,35 %), natomiast 8 w grupie N (19,05 %). Stopień zaawansowania T3a rozpoznano u 3 pacjentów z grupy NSS (2,86 % wszystkich chorych, 4,76 % grupy NSS); p=NS. Stopień zaawansowania klinicznego guza pierwotnego przedstawiono na rycinie 24.



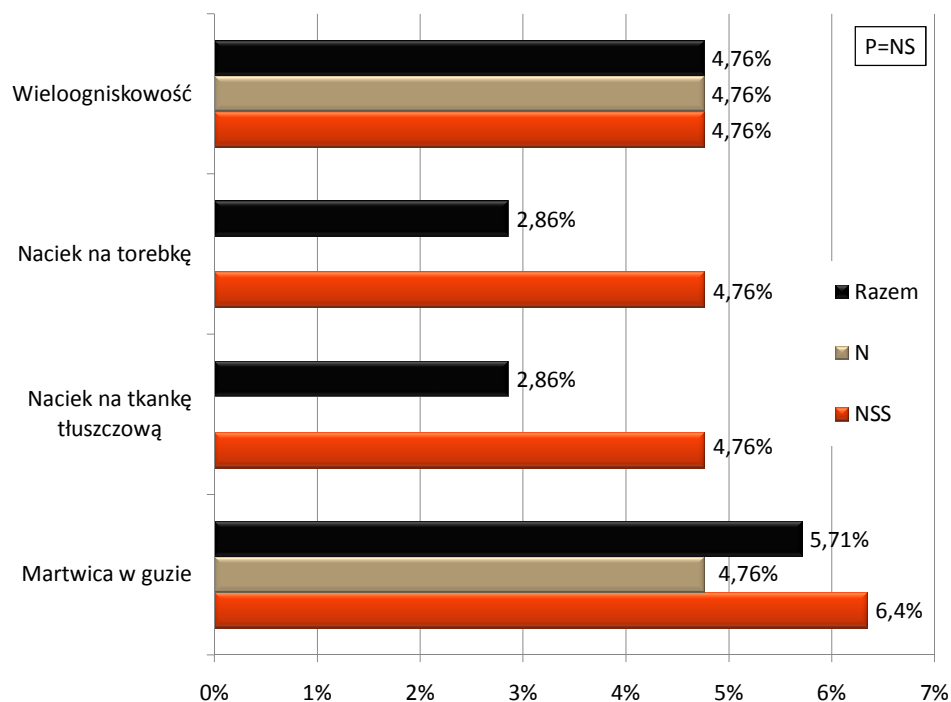
Rycina 24. Stopień zaawansowania klinicznego guza pierwotnego wg klasyfikacji TNM.

U 60 chorych (57,14 %; n=105) stwierdzono 1 stopień złośliwości nowotworu; 38 z nich znajdowało się w grupie NSS (60,32 %; n=63), a 22 w grupie N (52,38 %; n=42). W przypadku 16 pacjentów (15,24 %) stopień złośliwości określono jako 1/2 – po 8 chorych z każdej z grup (12,7 % NSS i 19,05 % N). W przypadku 28 osób (26,67 %) nowotwór charakteryzował się 2 stopniem złośliwości – 17 z nich znajdowało się w grupie NSS (26,98 %), a 11 w grupie N (26,19 %). Najwyższy stwierdzony w badaniu stopień złośliwości to 2/3. Rozpoznano go u 1 chorego z grupy nefrektomii (2,38 % grupy N, 0,95 % wszystkich chorych); p=NS. Stwierdzone stopnie złośliwości nowotworu przedstawia rycina 25 poniżej.



Rycina 25. Stopień złośliwości nowotworu określony u badanych chorych.

U 6 pacjentów (5,71 %; n=105) badanie histopatologiczne wykazało ogniska martwicy w guzie – 4 z nich znajdowało się w grupie NSS (6,35 %; n=63), natomiast 2 w grupie N (4,76 %; n=42); p=NS. U żadnego z badanych chorych nie stwierdzono w guzie ognisk o wyglądzie mięsaka. U 3 chorych z grupy NSS (4,76 %; n=63) nowotwór naciekał tkankę tłuszczową oraz torebkę (2,86 % wszystkich chorych; n=105); p=NS.

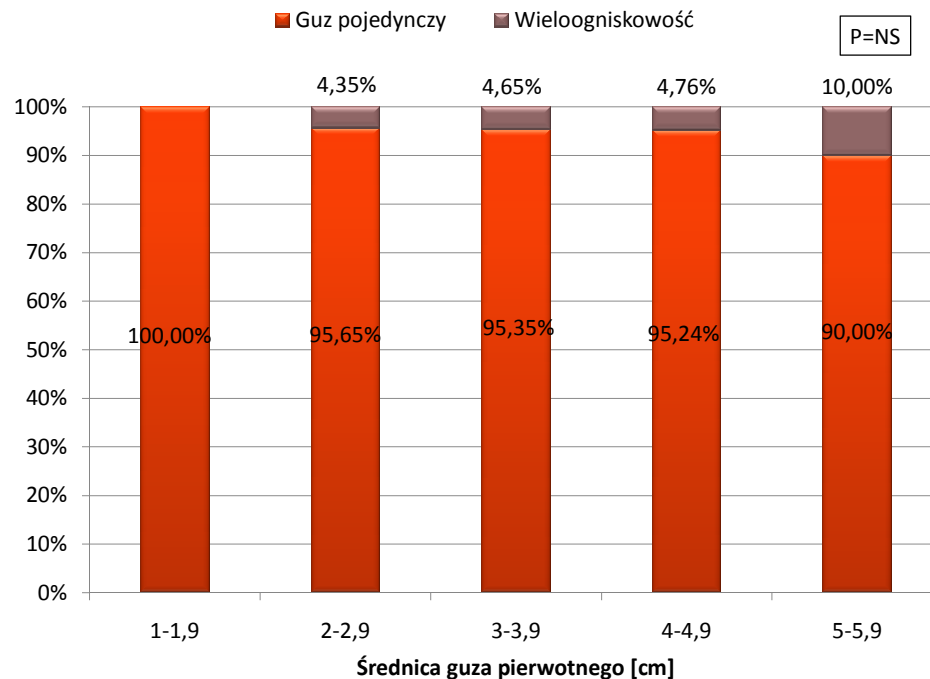


Rycina 26. Częstość występowania niekorzystnych rokowniczo cech guza.

Wielogniskowy wzrost nowotworu rozpoznano u 3 pacjentów z grupy NSS (4,76 %; n=63) oraz 2 z grupy N (4,76 %; n=42); razem 5 chorych (4,76 %; n=105), p=NS.

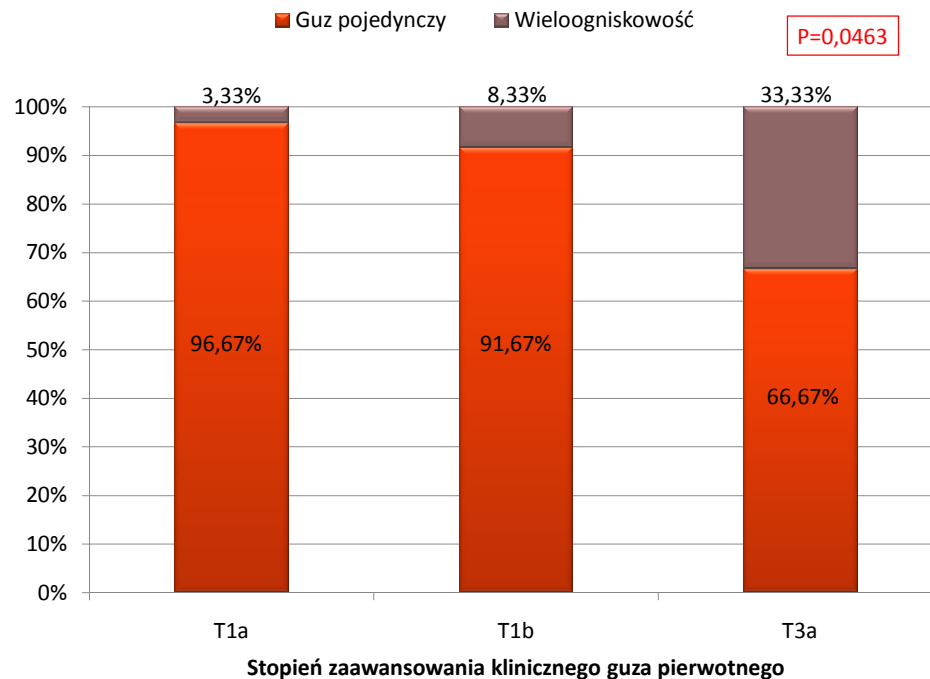
Spośród pacjentów z wielogniskową postacią choroby 4 (3,81 %) nie zgłaszało objawów, natomiast 1 (0,95 %) podawał dolegliwości.

Spośród guzów o średnicy < 2 cm żaden nie miał guzków satelitarnych. W przedziale 2 – 2,9 cm średnicy jeden guz charakteryzował się wielogniskowością (4,35 %), w przedziale 3 – 3,9 cm – 2 guzy (4,65 %), w przedziale 4 – 4,9 cm – jeden guz (4,76 %) i w przedziale 5 – 5,9 cm – również 1 guz (10,00 %). Jedyny guz o średnicy 6 cm występował pojedynczo. Nie znaleziono istotnej statystycznie zależności średnicy guza pierwotnego od występowania ognisk satelitarnych (rycina 27).



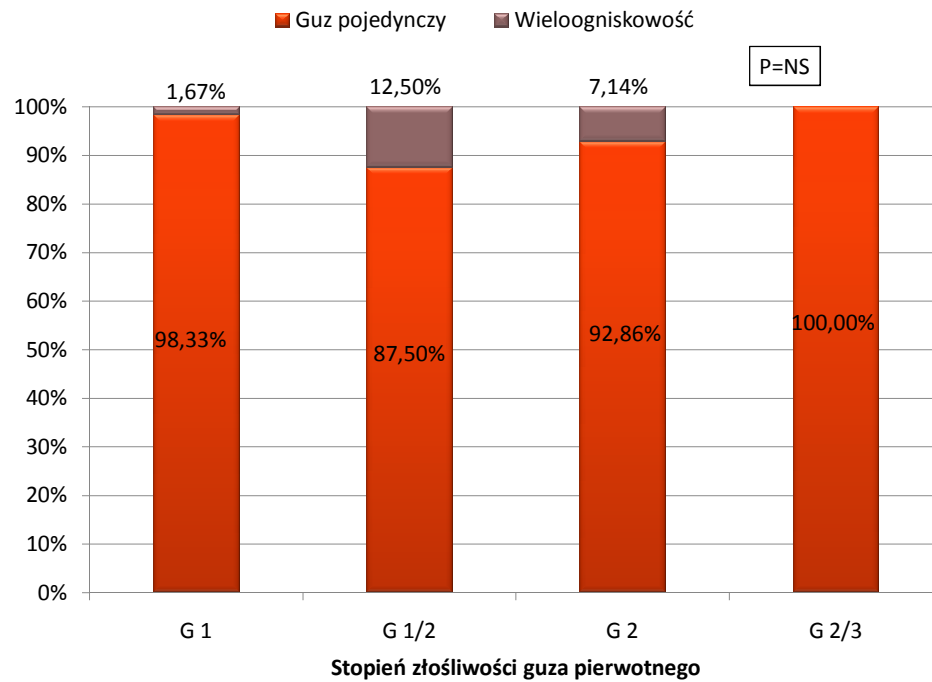
Rycina 27. Częstość występowania wielogniskowości w zależności od średnicy guza pierwotnego.

Wśród 90 guzów pierwotnych w stopniu zaawansowania pT1a stwierdzono 3 przypadki wielogniskowości (3,33 %). Spośród 12 nowotworów pierwotnych w stopniu pT1b jeden miał guzek satelitarny (8,33 %) i spośród 3 w stopniu zaawansowania pT3a – również jeden (33,33 %); $p=0,0463$. Częstość występowania wielogniskowości w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego przedstawia rycina 28.



Rycina 28. Częstość występowania wielogniskowości w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego guza pierwotnego.

Wielogniskowość zaobserwowano w jednym przypadku spośród 60 guzów pierwotnych o stopniu złośliwości G 1 (1,67 %), w 2 spośród 16 guzów o stopniu złośliwości G 1/2 (12,5 %) i w 2 spośród 28 guzów o stopniu złośliwości G 2 (7,14 %). Jedyny guz o stopniu złośliwości G 2/3 nie miał guzków satelitarnych; p=NS. Częstość występowania wielogniskowości w zależności od stopnia złośliwości guza pierwotnego przedstawia rycina 29.



Rycina 29. Częstość występowania wielogniskowości w zależności od stopnia złośliwości nowotworu pierwotnego.

5.3 Powikłania wczesne

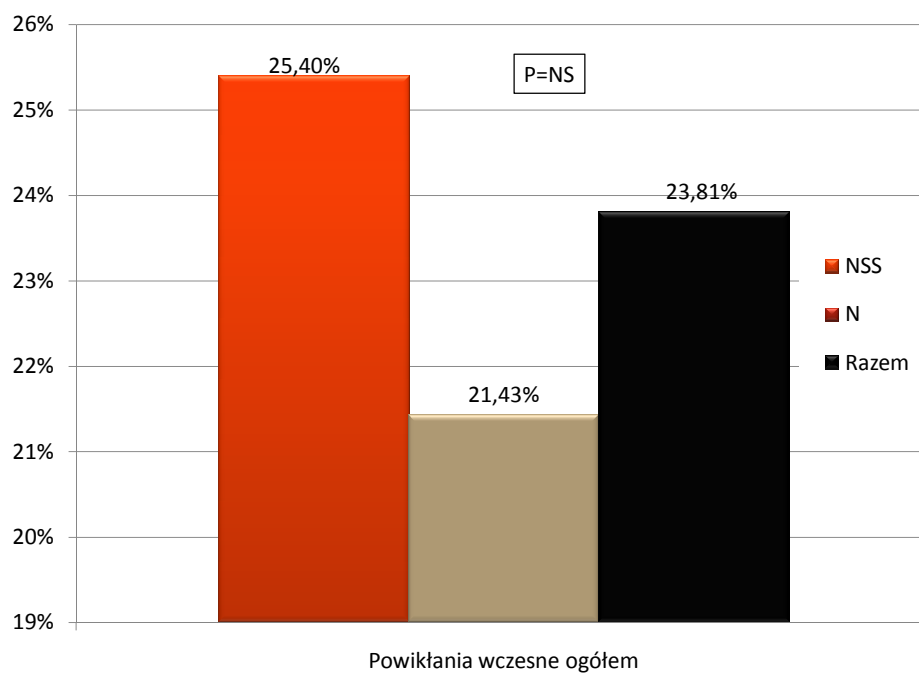
	NSS			N			Razem			P	
	n	Liczba	%	n	Liczba	%	n	Liczba	%		
Powikłania wczesne ogółem [†]	63	16	25,40	42	9	21,43	105	25	23,81	NS	
Powikłania związane z zabiegiem	63	14	22,23	42	5	11,91	105	19	18,10	NS	
Krwawienie	63	11	17,46	42	4	9,52	105	15	14,29	NS	
Uszkodzenie optycznej	63	3	4,76	42	1	2,38	105	4	3,81	NS	
Przetoka moczowa	63	1	1,59	42	0	0	105	1	0,95	NS	
ONN	63	0	0	42	3	7,14	105	3	2,86	0,0314	
Pooperacyjna niedrożność jelit	63	0	0	42	1	2,38	105	1	0,95	NS	
	NSS			N			Razem			P	
	n	Średnia	Odch st	Min	Maks	n	Średnia	Odch st.	Min		Maks
Czas hospitalizacji po zabiegu	62	8,51	1,97	6	21	41	8,68	2,95	6	25	NS
Stężenie kreatyniny przy wypisie [μmol/L]	28	105,11	32,33	70,80	212,1	21	166,01	198,69	50,1	1000,0	NS
Różnica stęż. kreatyniny przyjęcie-wypis [μmol/L]	21	19,58	22,86	-3,9	56,1	15	39,47	48,29	-19,6	65,5	NS
Czas trwania zabiegu [min.]	61	75,98	20,95	30	120	40	86,88	33,16	30	155	NS

Tabela 11. Charakterystyka powikłań wczesnych.

[†]Powikłania występujące do 30 dni od zabiegu

Zabiegi operacyjne w badanej populacji (n=101) trwały od 30 do 155 minut, średnio 80,3 minuty +/- 26,85 min. Zabiegi nerkooszczędzające (n=61) trwały od 30 do 120 minut (średnio 75,98 +/- 20,95 min.), nefrektomie (n=40) natomiast od 30 do 155 minut (średnio 86,88 +/- 33,16 min.), p=NS.

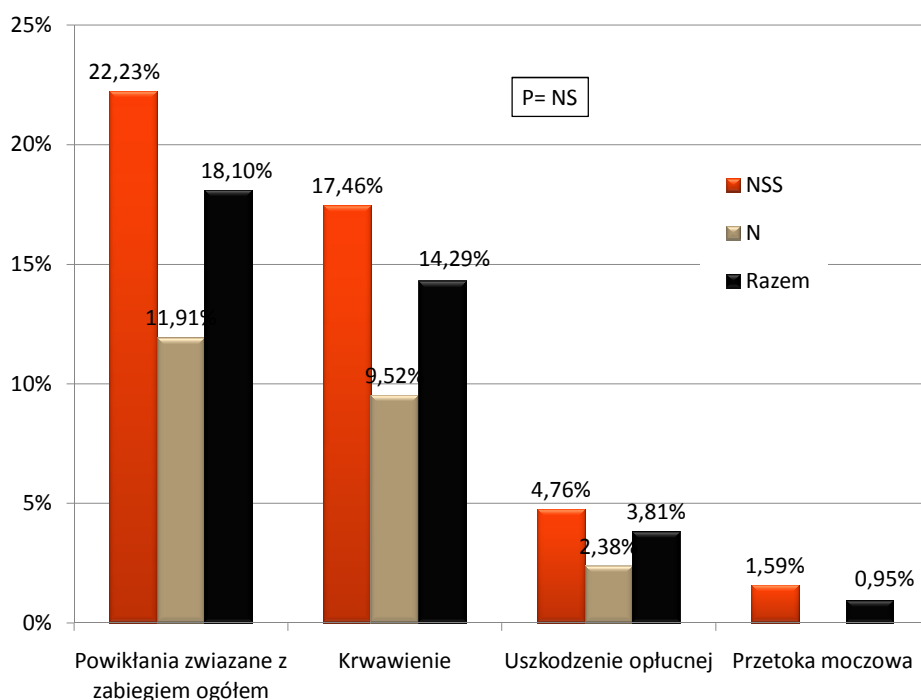
Powikłania wczesne odnotowano w opisywanej populacji u 25 pacjentów (23,81 %; n=105). 16 z nich poddanych było zabiegowi NSS (25,4 %; n=63), nefrektomia wiązała się z powikłaniami wczesnymi u 21,43 % chorych (9 przypadków; n=42), p=NS. Częstość powikłań wczesnych przedstawiono na rycinie 30.



Rycina 30. Częstość występowania powikłań wczesnych w badanych grupach.

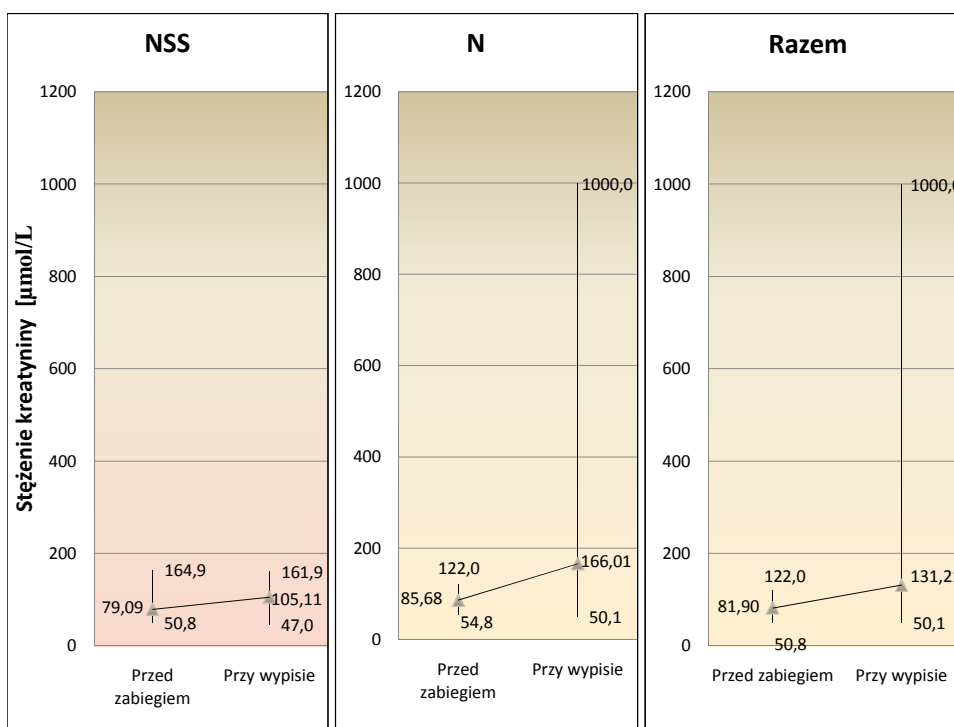
Powikłania związane z zabiegiem operacyjnym (krwawienia, uszkodzenie opłucnej lub przetoka moczowa) wystąpiły u 19 chorych (18,10 %; n=105), 14 pacjentów poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu (22,23 %; n=63) oraz 5 poddanych nefrektomii (11,91 % n=42); p=NS.

Najczęściej stwierdzanym powikłaniem obu zabiegów było krwawienie. Wystąpiło ono u 15 chorych (14,29 %), 11 z grupy NSS (17,46 %) i 4 z grupy N (9,52 %), p=NS. Do uszkodzenia opłucnej podczas zabiegu operacyjnego doszło u 4 chorych (3,81 %); 3 z grupy NSS (4,76 %) i 1 z grupy N (2,38 %), p=NS. Przetoka moczowa utworzyła się u jednego pacjenta z grupy NSS (1,59 %; 0,95% wszystkich chorych), p=NS. U żadnego z badanych chorych nie doszło do uszkodzenia śledziony podczas zabiegu chirurgicznego. Powikłania związane z zabiegiem operacyjnym przedstawiono na rycinie 31.



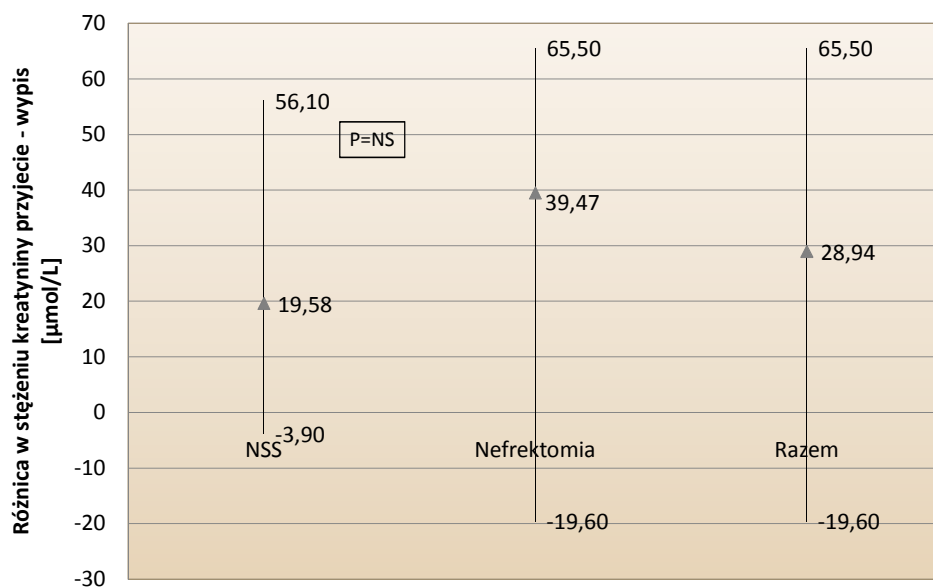
Rycina 31. Powikłania związane z zabiegiem operacyjnym w badanych grupach chorych.

Przy wypisie stężenie kreatyniny wśród badanych pacjentów wynosiło średnio 131,21 +/- 134,03 $\mu\text{mol/L}$ (od 50,1 do 1000,0 $\mu\text{mol/L}$; n=49), w grupie NSS średnio 105,11 +/- 32,33 $\mu\text{mol/L}$ (70,8 – 212,1 $\mu\text{mol/L}$; n=28), w grupie N natomiast średnio 166,01 +/- 198,69 $\mu\text{mol/L}$ (50,1 – 1000,0 $\mu\text{mol/L}$; n=21), p=NS.



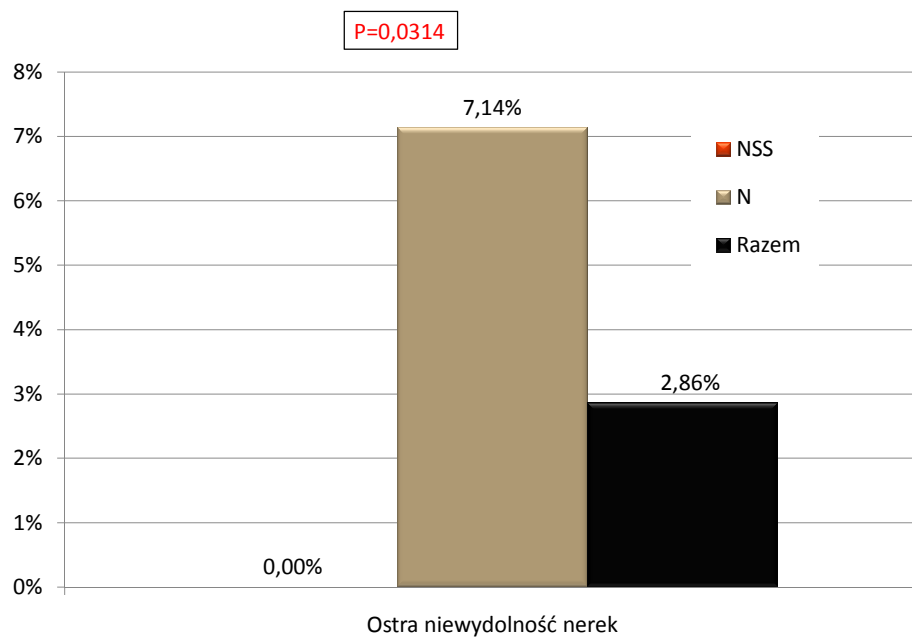
Rycina 32. Stężenie kreatyniny przed zabiegiem oraz przy wypisie.

Różnica w zakresie stężenia kreatyniny w surowicy przy przyjęciu – przy wypisie wyniosła w grupie NSS średnio 19,58 +/- 22,86 $\mu\text{mol/l}$ ([-3,9] – 56,1 $\mu\text{mol/l}$; n=21), w grupie N - średnio 39,47 +/- 48,29 $\mu\text{mol/l}$ ([-19,6] – 65,5 $\mu\text{mol/l}$; n=15), natomiast w całej badanej populacji – średnio 28,94 +/- 37,02 $\mu\text{mol/l}$ ([-19,6] – 65,5 $\mu\text{mol/l}$; n=36); p=NS. Różnice w stężeniu kreatyniny przedstawiono na rycinie poniżej.



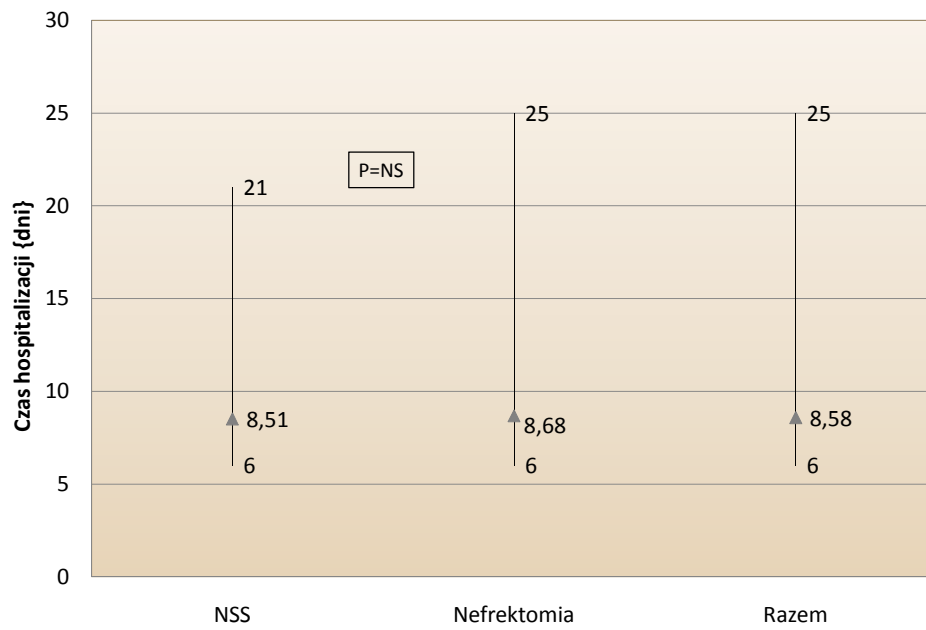
Rycina 33. Różnica w stężeniu kreatyniny przyjęcie – wypis.

U trzech pacjentów po zabiegu nefrektomii rozpoznano ostrą niewydolność nerek (7,14 %; 2,86 % wszystkich badanych; n=42), p=0,0314 (rycina 32). U jednego chorego poddanego nefrektomii (n=42) doszło do pooperacyjnej niedrożności jelit (2,4 %; 0,95 % wszystkich pacjentów; n=105); p=NS.



Rycina 34. Ostra niewydolność nerek jako wczesne powikłanie badanych zabiegów operacyjnych.

Czas od zabiegu do wypisu wyniósł średnio 8,58 +/- 2,40 dni (6-25 dni; n=103). Po zabiegu nerkooszczędzającym (n=62) chorzy przebywali w szpitalu jeszcze przez średnio 8,51 +/- 1,97 dni (od 6 do 21 dni). Pacjenci poddani nefrektomii (n=41) hospitalizowani byli przez średnio 8,68 +/- 2,95 dnia po operacji (od 6 do 25 dni); p=NS. Czas hospitalizacji po zabiegu przedstawiono na rycinie 35.



Rycina 35. Czas hospitalizacji po zabiegu operacyjnym.

5.4 Powikłania późne

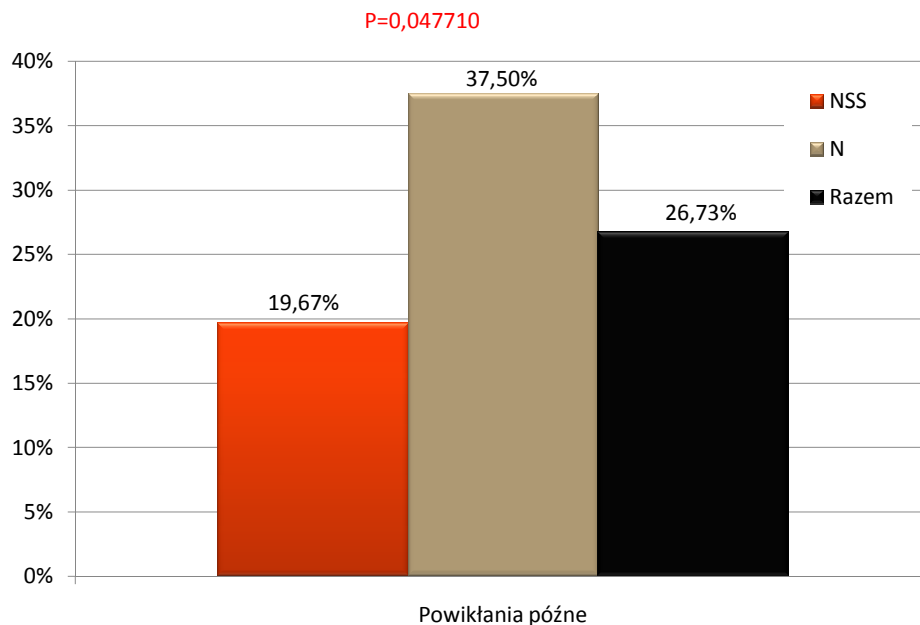
	NSS				N				Razem				P			
	N	Liczba	%	N	Liczba	%	N	Liczba	%	N	Liczba	%				
Powikłania późne ogółem	61	12	19,67	40	15	37,50	101	27	26,73			0,0477				
Zgon z jakiegokolwiek powodu przyczyny	61	3	4,76	42	4	9,52	103	7	6,67			NS				
Zgon z pow. choroby nowotw.	61	0	0	42	0	0	103	0	0			NS				
Wznowa lokalna	61	1	1,64	42	0	0	103	1	0,97			NS				
Progresja chor. nowotw.	61	0	0	42	0	0	103	0	0			NS				
Białko-mocz	58	2	3,45	38	5	13,16	96	7	7,29			NS				
eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m ² [§]	43	4	9,30	28	7	25,00	68	11	16,18			NS				
eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ²	47	1	2,13	30	1	3,33	74	2	2,70			NS				
	NSS				N				Razem				P			
	N	Śred-nia	Min	Maks	N	Śred-nia	Min	Maks	N	Śred-nia	Min	Maks				
Stężenie kreatyniny podczas kontroli [μmol/l]	58	81,11	22,62	47,00	161,90	38	103,31	28,47	63,00	180,00	96	89,90	27,23	47,00	161,90	0,0003
eGFR podczas kontroli [ml/min/1,73 m ²]	58	99,12	32,89	44,24	195,46	38	75,10	24,35	30,25	139,40	96	89,61	31,93	30,25	195,46	0,0003

[§] Oceniano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym eGFR > 60 ml/min/1,73 m²

** Oceniano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym eGFR > 45 ml/min/1,73 m²

Tabela 12. Charakterystyka powikłań późnych w badanej populacji.

Średni czas obserwacji całej badanej populacji wyniósł 4,40 lat (NSS – średnio 3,99; N – średnio 4,91 lat). Wśród badanych chorych u 27 osób wystąpiły powikłania późne (26,73 %; n=101). Istotnie częściej były one odnotowywane w grupie po zabiegu nefrektomii (15 przypadków, 37,50 %; n=40) niż u pacjentów po zabiegu nerkooszczędzającym (12 przypadków, 19,67 %; n=61); p=0,0477. Częstość powikłań późnych przedstawia rycina poniżej.



Rycina 36. Częstość występowania powikłań późnych.

W obserwowanej populacji wystąpiło 7 zgonów (6,67 %; n=103). Trzy z tych osób należały do grupy NSS (4,76 %; n=61). Dwa z tych zgonów nastąpiły z powodu przewlekłej niewydolności serca, po 12 i 17 miesiącach od zabiegu, trzeci natomiast po 36 miesiącach od operacji z powodu niedrożności jelit prowadzącej do zapalenia otrzewnej. U żadnego z tych chorych nie zaobserwowano wznowy ani przerzutów.

W grupie nefrektomii wystąpiły 4 zgony (9,52 %; n=42). Pierwszy z pacjentów zmarł po 7 miesiącach od zabiegu z powodu cukrzycy, drugi po 16 miesiącach z powodu białaczki. U trzeciego chorego doszło do przewlekłej choroby pozostałej nerki, konieczności prowadzenia dializoterapii i zgonu w wyniku schyłkowej niewydolności tego narządu po 43 miesiącach od nefrektomii. Czwarta pacjentka zmarła po 51 miesiącach z powodu przewlekłej niewydolności serca. U żadnego z powyższych chorych nie zaobserwowano cech wznowy ani przerzutów.

W żadnej z badanych grup nie wystąpił zgon związany z chorobą nowotworową.

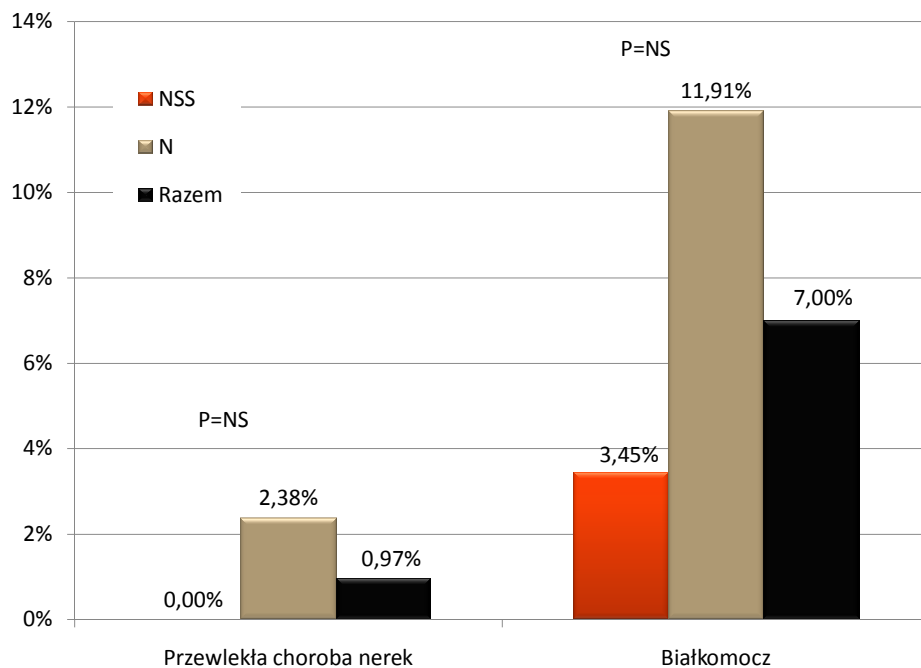
Wznowę w badanej populacji zanotowano po 44,5 miesiąca od zabiegu operacyjnego u jednej chorej z grupy NSS. W przypadku tym zastosowano 5 mm margines chirurgiczny. Charakterystykę pacjentki, u której wystąpiła wznova przedstawia tabela 13.

Wiek	55 lat
Płeć	Kobieta
pT	pT1a
G	1
Margines	Ujemny
Rozmiar guza	3,0 cm
Lokalizacja guza w nerce	Grzbiet
Zabieg podstawowy	NSS
Czas do pojawienia się wznowy	44,5 miesiąca
Leczenie wznowy	Nefrektomia
Stan w dniu zakończenia obserwacji	żyje, bez cech aktywnej choroby nowotworowej

Tabela 13. Charakterystyka pacjentki ze wznową.

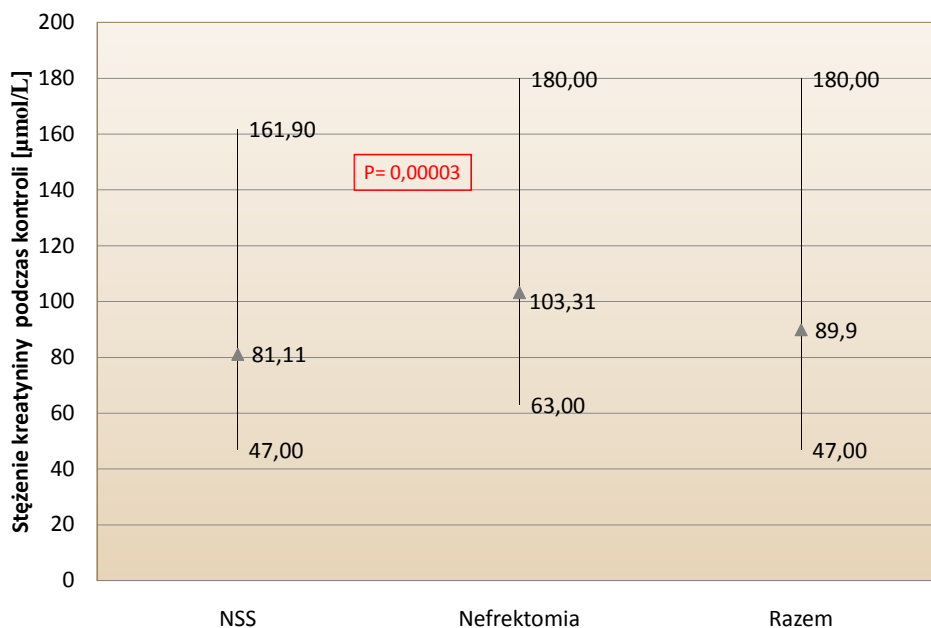
W żadnej z badanych grup nie zaobserwowano pojawienia się przerzutów odległych ani rozsiewu nowotworowego.

Najczęstszym powikłaniem późnym był białkomocz (u 7 pacjentów, 7,29 % wszystkich badanych; n=96), który zanotowano u 2 chorych po operacji nerkooszczędzającej (3,45 %; n=58) oraz 5 pacjentów poddanych nefrektomii (11,91 %; n=38), p=NS.



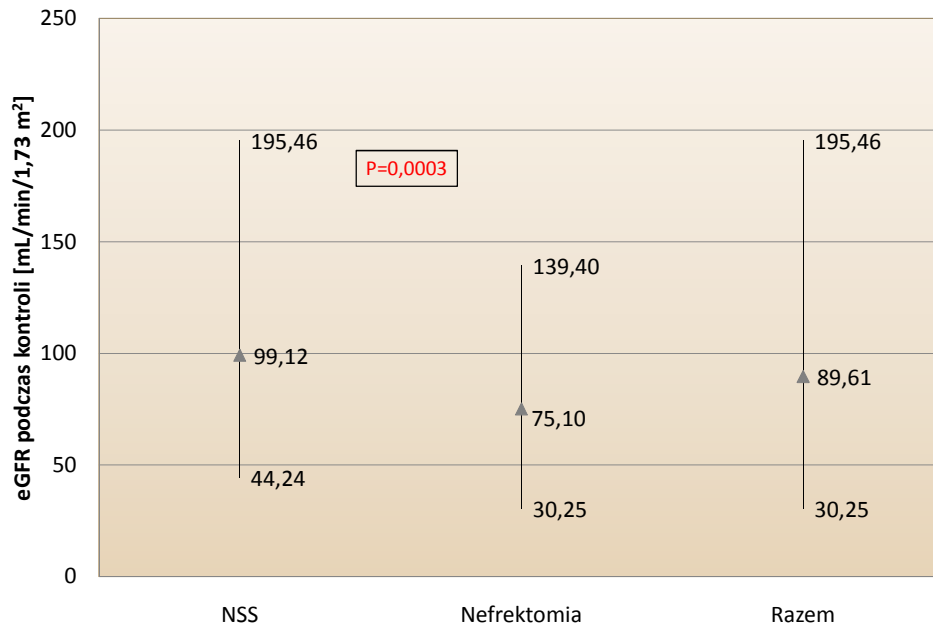
Rycina 37. Przewlekła choroba nerek oraz białkomocz jako późne powikłania badanych zabiegów operacyjnych.

Podczas badania kontrolnego oceniano stężenie kreatyniny. Średnio wyniosło ono 89,9 +/- 27,23 $\mu\text{mol/l}$ (47,0-180,0 $\mu\text{mol/l}$; n=96), w grupie NSS – 81,11 +/- 22,62 $\mu\text{mol/l}$ (47,0 – 161,9 $\mu\text{mol/l}$; n=58), natomiast w grupie N – 103,31 +/- 28,47 $\mu\text{mol/l}$ (63,0-180,0 $\mu\text{mol/l}$; n=38); p=0,00003.



Rycina 38. Stężenie kreatyniny w surowicy podczas kontroli badanych chorych.

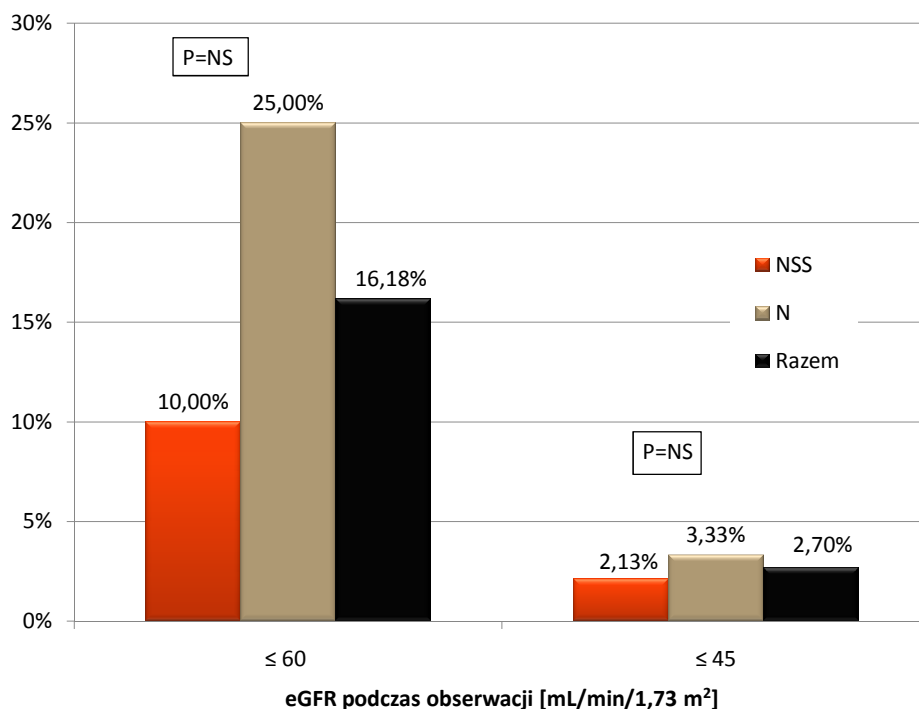
eGFR w badanej populacji podczas kontroli wyniósł średnio 89,61 +/- 31,93 mL/min/m² (od 30,25 do 195,46 mL/min/m²; n=96). W grupie poddanej zabiegowi nerkooszczędzającemu (n=58) eGFR wyniosło średnio 99,12 +/- 32,89 mL/min/m² (44,24 – 195,46 mL/min/m²), w grupie nefrektomii natomiast (n=38) średnio 75,10 +/- 24,35 mL/min/m² (30,25 – 139,40 mL/min/m²). Różnica była istotna statystycznie – p=0,0003. Szacowany GFR podczas kontroli badanych pacjentów przedstawiono na rycinie 39.



Rycina 39. Szacowany GFR podczas kontroli badanych pacjentów.

Spośród chorych o początkowym eGFR > 60 mL/min/1,73 m² (n=68), u 11 (16,18 %) doszło do obniżenia szybkości przesączania kłębuszkowego poniżej wartości odcięcia dla rozpoznania przewlekłej choroby nerek (≤ 60 mL/min/1,73 m²). W grupie poddanej nefrektomii takich pacjentów było więcej (7 osób, 25,00 %) niż w grupie poddanej NSS (4 chorych, 10,00%). Różnica nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej.

Z grupy pacjentów o wstępnym eGFR > 45 mL/min/1,73 m² (n=74), u 2 (2,70 %) wartość ta obniżyła się do ≤ 45 mL/min/1,73 m². Spadek taki zaobserwowano u 1 pacjenta z grupy NSS (2,13 %) i 1 z grupy nefrektomii (3,33 %); p=NS. Częstość obniżenia się wartości eGFR w obserwacji przedstawia rycina 40.



Rycina 40. Częstość obniżenia się eGFR podczas obserwacji badanej populacji.

5.5 Chorzy z guzami > 4 cm ≤ 7 cm (T1b)

Wśród obserwowanych chorych znalazła się grupa 12 pacjentów z guzami większych rozmiarów, > 4 cm ≤ 7 cm (T1b). Ze względu na niewielką liczebność grupy nie przeprowadziłem tu porównania istotności statystycznej różnic w stosunku do grupy chorych z guzami o mniejszych rozmiarach. Poniżej przedstawiony zostanie jednak opisowy przegląd wyników uzyskanych w tej grupie chorych.

Średnia wieku w momencie rozpoznania wyniosła 57,08 lat, w grupie znalazło się 6 kobiet i 6 mężczyzn. Guzy miały średnio 5,11 cm średnicy. Tylko jeden z chorych prezentował objawy (krwiomocz). Wykonano 4 zabiegi nerkooszczędzające (33,33 %) i 8 zabiegów nefrektomii (66,67 %), w tym jeden z adrenalektomią. Średni czas zabiegu operacyjnego wyniósł 86,67 minut. Hospitalizacja po zabiegu trwała przez średnio 10 dni.

W grupie tej u 4 pacjentów zanotowano powikłania wczesne (33,33 %) – 2 krwawienia (16,67 %), 2 przypadki ostrej niewydolności nerek (16,67 %) i 1 niedrożność jelit (8,33 %).

Podczas obserwacji u 3 chorych wystąpiły powikłania późne. Dwóch chorych zmarło w przebiegu niewydolności serca, u jednego natomiast odnotowano pojawienie się białkomoczu.

6 Omówienie

Operacje nerkooszczędzające zajmują od pewnego czasu coraz większe miejsce wśród metod leczenia raka nerki. Początkowo stanowiły tylko niewielką część, obecnie w około 60 % przypadków usuwa się guz nerki metodą oszczędzającą narząd.

W dostępnym piśmiennictwie opisywany jest brak istotnych różnic w zakresie częstości powikłań wczesnych po nefrektomii i zabiegu nerkooszczędzającym¹¹⁷. Joudi i współautorzy¹¹⁸ w swojej analizie ponad 3 tys. zabiegów nerkooszczędzających i ponad 18 tys. nefrektomii opisali 17,16 % powikłań wczesnych w przypadku NSS i 18,20 % powikłań nefrektomii, przy czym za powikłanie wczesne uznawano tylko zdarzenia występujące podczas pobytu w szpitalu. Śmiertelność w badaniu Joudi była istotnie wyższa w przypadku nefrektomii. Zgony obejmowały 0,66 % przypadków NSS i 1,06 % nefrektomii.

W moich badaniach nie stwierdziłem istotnych statystycznie różnic między częstością występowania wczesnych powikłań związanych z nefrektomią i zabiegiem nerkooszczędzającym. Występowały one bowiem u 18 osób poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu (28,57 %), oraz u 9 poddanych nefrektomii (21,43 %). Wśród wszystkich badanych chorych powikłania wczesne wystąpiły w 25,71 % przypadków (27 pacjentów).

Podobną częstość powikłań wczesnych zanotowano w nowojorskim badaniu Stephensona i wsp.¹¹⁹. W obserwacji 1049 chorych powikłania wczesne wystąpiły średnio u 17 %, nie zanotowano istotnych różnic pomiędzy grupami nefrektomii i zabiegu nerkooszczędzającego. Opisał on również podobną częstość zgonów w okresie okołoperacyjnym w obu porównywanych grupach – 0,2 %. Gratzke i wsp.¹²⁰ z ośrodka monachijskiego w swoim porównaniu opisują 20,5 % powikłań wczesnych po zabiegu nerkooszczędzającym i 16,2 % po nefrektomii. Campbell i wsp.¹²¹ opisali wystąpienie powikłań wczesnych u średnio 30,1 % chorych po zabiegach nerkooszczędzających,

przy czym ich częstość malała z 37 % przed rokiem 1988 do 22 % po tym roku, a także stwierdzane były one rzadziej w przypadku guzów rozpoznawanych przypadkowo. Shekarriz i wsp.¹²² podają 3,3 % powikłań po nefrektomii i 10 % po zabiegu nerkooszczędzającym.

Badacze pod przewodnictwem Thompsona¹²³ podają natomiast tylko 6,9 % powikłań wczesnych wśród chorych poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu.

NSS był związany z nieistotnie statystycznie wyższą częstością powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym w porównaniu do nefrektomii. Wystąpiły one ogółem u 19 chorych (18,10 %), 14 pacjentów poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu (22,23 %) oraz 5 poddanych nefrektomii (11,91 %).

Van Poppel¹²⁴ opisał wystąpienie powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym u 8 chorych po NSS (12 %). W obserwacji Stephensona i wsp.¹¹⁹ natomiast zabieg nerkooszczędzający związany był z istotnie wyższym ryzykiem powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym – 9 % w porównaniu do nefrektomii – 3 %; $p=0,0001$. Różnica była związana z częstym wytworzeniem się przetoki moczowej po zabiegu NSS.

Wśród powikłań wczesnych istotne jest krwawienie. W literaturze dostępne są różnorodne wyniki. W części badań istotnie częściej opisywano krwawienia po NSS w porównaniu do zabiegu nefrektomii. W badaniu EORTC Intergroup¹²⁵ na przykład w okresie okołoperacyjnym po nefrektomii krwawienie odnotowano u 15,6 % chorych, natomiast po zabiegu NSS – aż u 30,1 %.

Inni autorzy nie odnotowali różnic w zakresie częstości krwawień występujących po obu zabiegach. I tak, w materiale ocenianym przez Joudi¹¹⁸ częstość krwawienia po obu zabiegach była porównywalna – 4,57 % dla NSS i 6,28 % dla nefrektomii. Stephenson i wsp.¹¹⁹ opisali jeszcze niższą częstość występowania krwawień – 0,8 % dla zabiegu NSS i 0,1 % dla nefrektomii.

W moim badaniu krwawienie wystąpiło w okresie okołoperacyjnym u 17,46 % chorych poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu i u 9,52 % pacjentów poddanych nefrektomii. Różnica, choć zaznaczona, nie jest istotna statystycznie.

Marszałek i wsp.¹²⁶ z ośrodka wiedeńskiego zanotowali 15 % krwawień u chorych poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu. W grupie ocenianej przez Van Poppel'a¹²⁴ krwawienie wystąpiło u 9 % pacjentów po NSS. Gratzke¹²⁰ opisał częstość krwawień po zabiegu NSS jako 5 %.

W badanych grupach równie często dochodziło do uszkodzenia opłucnej podczas zabiegu operacyjnego – u 4,76 % chorych poddanych nefrektomii i 2,38 % pacjentów poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu. Podobnie w dostępnym piśmiennictwie, częstość występowania tego powikłania jest w przypadku obu zabiegów porównywalna. W badaniu EORTC Intergroup¹²⁵ powikłanie to odnotowano u 9,2 % chorych poddanych nefrektomii i 11,5 % pacjentów poddanych NSS. W analizie Joudi i wsp.¹¹⁸ do powstania odmy podczas zabiegu chirurgicznego doszło w 5,47 % po zabiegu nerkooszczędzającym i w 4,85 % po nefrektomii. Odma była też powikłaniem 1,1 % zabiegów nerkooszczędzających i 0,9 % nefrektomii w obserwacji Stephensona i wsp.¹¹⁹.

W moich badaniach przetoka moczowa wystąpiła tylko u jednego chorego z grupy NSS (1,59 %), u mężczyzny w wieku 57 lat z guzem o średnicy 25 mm zlokalizowanym w dolnym biegunie nerki lewej. W drugim zabiegu choremu założono endoskopowo cewnik moczowodowy. W dostępnej literaturze właśnie to powikłanie często obok krwawień stanowi o istotnie częstszym występowaniu powikłań w okresie okołoperacyjnym po zabiegu nerkooszczędzającym, Campbell¹²¹ podaje je nawet jako najczęściej stwierdzane spośród wszystkich powikłań wczesnych. W swojej ocenie 259 przypadków raków nerki i oncocytoma przetoka moczowa powstała u 45 chorych (17,37 %), częściej w przypadku lokalizacji centralnej, guzów powyżej niż 4 cm średnicy i konieczności rekonstrukcji układu zbiorczego.

W badaniu EORTC Intergroup¹²⁵ powikłanie to wystąpiło u 4 % chorych poddanych tej operacji. Van Poppel i wsp.¹²⁴ opisali przetokę moczową jako powikłanie 1,5 % zabiegów NSS. W obserwacji Stephensona i wsp.¹¹⁹ natomiast zanotowano 5,5 % zabiegów NSS powikłanych wytworzeniem przetoki moczowej.

W żadnym z ocenianych przypadków nie doszło do uszkodzenia śledziony. Powikłanie to występuje w przebiegu ocenianych zabiegów rzadko. Van Poppel i wsp.¹²⁴ w swojej analizie NSS z powodu RCC (guzy do 15 cm średnicy) opisali jeden przypadek uszkodzenia śledziony (1,5 %). W badaniu EORTC Intergroup¹²⁵ zarówno w czasie nefrektomii, jak i NSS doszło do uszkodzenia śledziony tylko u 0,4 % chorych.

Poddając ocenie parametry wydolności nerek stwierdziłem, że powikłaniem stwierdzanym istotnie częściej w grupie nefrektomii niż NSS było występowanie ostrej niewydolności nerek. Wystąpiła ona u 3 chorych z grupy N (7,14 %; 2,86 % wszystkich pacjentów) i u ani jednego chorego po NSS ($p=0,0314$).

Campbell i wsp.¹²¹ podają, że ostra niewydolność nerek wystąpiła wśród badanych przez nich przypadków w 12,74 % przypadków chorych po NSS. Częściej stwierdzana była u chorych z jedną nerką, w przypadku guzów o średnicy powyżej 7 cm, gdy usuwano ponad 50 % miąższu nerki, oraz przy niedokrwieniu powyżej 60 minut. Wyniki te wskazują na bardzo istotny fakt prawidłowego doboru chorych do zabiegu NSS.

W obserwacji Stephensona¹¹⁹ powikłanie to występowało z podobną częstością w obu grupach – 1,3 % zabiegów nerkooszczędzających i 0,4 % nefrektomii. Jeldres i wsp.¹²⁷ opisali natomiast aż 13,3 % przypadków ostrej niewydolności nerek po zabiegu NSS z powodu RCC T1-3. Czynniki mającymi istotny wpływ na częstość występowania ostrej niewydolności nerek były: okołozabiegowa utrata krwi, czas zaciśnięcia szypuły oraz eGFR przed zabiegiem. Autorzy zdefiniowali tu ostrą niewydolność nerek jako ponad 25 % spadek eGFR.

Pooperacyjna niedrożność jelit została rozpoznana u jednego z obserwowanych chorych z grupy nefrektomii (2,38 %; 0,95 % wszystkich chorych). W badaniu Joudi i

wsp.¹¹⁸ powikłania związane z układem pokarmowym stanowiły 5,37 % w grupie NSS i 5,71 % w grupie N.

Średni czas obserwacji wyniósł 4,40 lat. Hafez i wsp.¹²⁸ badali swoją grupę chorych przez średnio 4,6 lat. Badanie Beckera i wsp.¹²⁹ prowadzone było przez średnio 5,5 lat. Obserwacja grupy Van Poppel'a¹²⁴ trwała średnio 6,25 lat, Pahernik i wsp.¹³⁰ prowadzili badanie przez średnio 6,77 lat, Thompson¹³¹ obserwował chorych przez średnio 7,1 lat, w badaniu grupy EORTC Intergroup¹²⁵ było to aż 9,3 lat.

Nie zaobserwowałem istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny po którymkolwiek z wykonanych zabiegów. W badanej przez mnie populacji wystąpiło 7 zgonów (6,67 %). Trzy z tych osób należały do grupy NSS (4,76 %). Dwa z tych zgonów nastąpiły z powodu przewlekłej niewydolności serca, jeden z powodu niedrożności jelit prowadzącej do zapalenia otrzewnej. W grupie nefrektomii wystąpiły 4 zgony (9,52 %). Pierwszy z pacjentów zmarł z powodu stopy cukrzycowej, drugi z powodu białaczki. U trzeciego chorego doszło do przewlekłej choroby pozostałej nerki, konieczności prowadzenia dializoterapii i zgonu w wyniku schyłkowej niewydolności tego narządu po 43 miesiącach od nefrektomii. Czwarta pacjentka zmarła z powodu przewlekłej niewydolności serca.

Thompson i wsp.¹³¹ badali 648 pacjentów z RCC w stopniu T1a (TNM 2002) przez średnio 7,1 lat. Dla ogólnej populacji nie zanotowano różnic w zakresie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny po wykonaniu któregośkolwiek z zabiegów. Jednak w grupie młodszych chorych (< 65 lat) ryzyko zgonu po nefrektomii było istotnie wyższe niż po zabiegu nerkooszczędzającym, niezależnie od roku wykonania zabiegu chirurgicznego, stężenia kreatyniny przed zabiegiem, indeksu Charlsona-Romano, obecności objawów, cukrzycy czy wyniku histopatologicznego.

Zwiększone ryzyko zgonu po nefrektomii w porównaniu do zabiegu nerkooszczędzającego wykazano w analizie 2991 chorych w wieku powyżej 66 lat zanotowanych w bazie danych SEER¹³². Nefrektomia związana była z 1,38- krotnie

wyższym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i 1,4 raza wyższą liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wnioski z bardzo dużego kanadyjskiego badania pod przewodnictwem Zini¹³³, obejmującego 7 769 chorych z rakiem nerki, jeszcze bardziej jednoznacznie przemawiają na korzyść NSS. W grupie poddanej badaniu znalazło się 79,8 % raków jasnokomórkowych, 9,2 % raków brodawkowatych i 10,9 % innych. Wszystkie guzy znajdowały się w stadium T1a. Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny po nefrektomii była 1,23 raza wyższa niż po zabiegu nerkooszczędzającym, niezależnie od wieku chorych.

Becker i wsp.¹²⁹ zanotowali 13,4 % śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn w ciągu 66 miesięcy obserwacji po zabiegu NSS. W kontrolnej grupie, w której przeprowadzono nefrektomię, zgon z jakiegokolwiek przyczyny zanotowano jednak tylko w 9,5 % przypadków, przy jednoczesnej istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności z powodu choroby nowotworowej na korzyść NSS. Niestety autorzy nie podali informacji o ew. istotności statystycznej zaobserwowanych różnic w zgonach z jakiegokolwiek przyczyny, wyników nie poddali też bardziej szczegółowej analizie.

W moim badaniu nie zanotowałem żadnego zgonu związanego z chorobą nowotworową.

Dostępne piśmiennictwo potwierdza doskonałe wyniki kontroli onkologicznej po zabiegu nerkooszczędzającym, porównywalne z tymi uzyskanymi poprzez nefrektomię. Crépel i wsp.¹³⁴ przedstawili wyniki uzyskane z populacyjnej bazy danych chorych z RCC w stadium T1aN0M0. Po 5 latach od zabiegu w grupie NSS 1,8 % chorych zmarło z powodu choroby nowotworowej, podczas gdy w grupie nefrektomii było to 2,5 % ($p=0,5$).

Van Poppel i wsp.¹²⁴ w swojej pracy opisali 3 zgony związane z RCC (4,5 % chorych poddanych RCC), jednak badana grupa charakteryzowała się guzami o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego.

Przeżycie 5-letnie związane z chorobą nowotworową (*cancer specific survival rate*) w przypadku chorych z guzami ograniczonymi do nerki (niezależnie od średnicy) i wznową w obserwacji Hafez'a i wsp.¹²⁸ wyniosło 71,4 %. Guzy pierwotne naciekające tkankę tłuszczową oraz wznowa wiązały się z 5-letnim przeżyciem związanym z chorobą nowotworową wynoszącym 30 %, natomiast guzy pierwotne naciekające układ żylny i wznowa – z przeżyciem 55 %. Wznowa bez przerzutów wiązała się z 5 – letnim przeżyciem na poziomie 80 %, wznowa oraz przerzut – 60 %, natomiast przerzut bez wznowy – 48 %.

Wśród RCC w stadium T1a poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu w obserwacji Pahernika i wsp.¹³⁰ z ośrodka w Mainz przeżywalność związana z chorobą nowotworową po 5 latach wyniosła 99,1 %, po 10 natomiast - 96,9 %. Dla guzów w stadium T1b wartości te wyniosły 96,9 % w przypadku zarówno 5 jak i 10 lat. Należy jednak zauważyć, że w powyższej grupie badanej raki jasnokomórkowe nerki stanowiły tylko 74,3 %, 17,8 % przypadków to raki brodawkowe, a 7,9 % - chromofobowe, które charakteryzują się lepszą prognozą przeżywalności niż badane przeze mnie raki jasnokomórkowe.

W badaniu Beckera¹²⁹ wykazano istotną różnicę w przeżywalności związanej z chorobą nowotworową pomiędzy grupą po NSS a grupą, u której przeprowadzono nefrektomię na korzyść tej pierwszej. Po 5,5 latach obserwacji po NSS z powodu nowotworu zmarło 1,8 % chorych, natomiast po nefrektomii – 3,3 % ($p < 0,05$). Przeżywalność 5- i 10-letnia związana z chorobą nowotworową wyniosła w grupie NSS odpowiednio 97,8 % i 95,8 %, natomiast w grupie N – 95,5 % i 84,4 %. W grupie badanej znaleźli się pacjenci z RCC jasnokomórkowym, brodawkowym oraz chromofobowym, w stadiach pT1a do pT3b (TNM 2002).

W przypadku chorych z RCC w stadium T1 Patard i wsp.¹³⁵ z kolei nie zanotowali istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości zgonów z powodu choroby nowotworowej pomiędzy grupą, u której wykonano NSS (2,2 % w przypadku T1a, 6,2 % w przypadku T1b) a grupą po nefrektomii (2,6 % dla T1a; 9 % dla T1b).

Przeżywalność związana z chorobą nowotworową po NSS z powodu RCC w stadium T1/T3a w obserwacji Delakasa¹³⁶ wyniosła 97,3 % w ciągu 5 lat, 96,4 % w ciągu 10 lat i 96,4 % w ciągu 15 lat.

Wśród obserwowanych chorych zanotowałem jeden przypadek wznowy po NSS, po 44,5 miesiącach od zabiegu operacyjnego. Wznowa pojawiła się u 55-letniej kobiety z guzem w stadium T1a, G 1, o średnicy 3,0 cm, zlokalizowanym w obrębie grzbietu nerki. Badanie patomorfologiczne wykazało ujemy margines. Po stwierdzeniu wznowy chora poddana została nefrektomii, w momencie obserwacji żyła, bez cech aktywnej choroby nowotworowej.

W grupie badanej przez Van Poppel'a i wsp.¹²⁴ nie zaobserwowano żadnej wznowy po zabiegu nerkooszczędzającym w ciągu średnio 75 miesięcy obserwacji (6 lat i 3 miesiące).

W przypadku guzów o średnicy < 2,5 cm Hafez i wsp.¹²⁸ również nie zaobserwowali pojawienia się lokalnej wznowy. Zanotowali oni 2,0 % wznowy w przypadku guzów o większej średnicy, jednak nadal ograniczonych do nerki, średnio po 62 miesiącach od zabiegu. W przypadku guzów naciekających tkankę tłuszczową bez przekroczenia powięzi Geroty (T3a) wznowa pojawiła się w 8,2 %, średnio po 36,4 miesiącach. Zajęcie układu żylnego przez nowotwór wiązało się ze wznową w 10,6 % przypadków, średnio po 30,4 miesiącach.

5 – letnie przeżycie bez cech wznowy w obserwacji Pahernika¹³⁰ w przypadku RCC (poza rakiem jasnokomórkowym także brodawkowaty i chromofobowy) w stadium T1a leczonych NSS wyniosło 98,5 %, w przypadku stadium T1b natomiast – 96,7 %. Analogiczne do powyższych przeżycia 10 – letnie zanotowano na poziomie 95,3 % (T1a) i 96,7 % (T1b).

Wśród chorych obserwowanych przez Beckera¹²⁹ (różne podtypy histologiczne RCC, również o wyższym stopniu zaawansowania, do pT3b)u 1,35 % pojawiła się wznowa miejscowa po NSS. Wszyscy chorzy ze wznową znajdowali się jednak początkowo w stadium pT1a.

Patard i wsp.¹³⁵ nie zaobserwowali istotnych różnic w zakresie częstości pojawiania się wznowy pomiędzy zabiegami NSS a nefrektomią w badanej przez siebie grupie. Badanie objęło 1 454 chorych z RCC w stadium T1a i T1b z siedmiu ośrodków na całym świecie, obserwacja trwała średnio 62,5 miesiąca.

Delakas¹³⁶ opisuje 3,9 % przypadków wznowy w ciągu 10-letniej obserwacji 118 chorych z RCC T1 lub T3a, u których wykonano NSS.

U żadnego z badanych przez mnie chorych nie zaobserwowałem pojawienia się przerzutów odległych lub uogólnionego rozsiewu nowotworowego.

W obserwacji prowadzonej przez Hafez'a i wsp.¹²⁸ u 4,4 % chorych z guzem pierwotnym o średnicy < 2,5 cm zanotowano pojawienie się przerzutów, średnio po 44,8 miesiącach od zabiegu. W przypadku guzów większych, nadal ograniczonych do nerki przerzuty wystąpiły w 5,3 %, średnio po 40 miesiącach, u chorych z guzem naciekającym tkankę tłuszczową – w 11,5 %, średnio po 5 miesiącach, natomiast w przypadku guzów naciekających układ żylny w 14,9 %, średnio po 28,6 miesiącach.

W pracy Van Poppel'a i wsp.¹²⁴ opisano jeden przypadek przerzutu do płuc i trzy rozsiewy nowotworowe, zakończone zgonem po zabiegach NSS (razem 4 pacjentów, 6%).

Patard¹³⁵ opisał brak istotnych różnic w zakresie pojawiania się przerzutów odległych wśród chorych z RCC w stadium T1a i T1b, pomiędzy grupą po nefrektomii a grupą, u której wykonano NSS.

Prawdopodobieństwo pojawienia się przerzutów odległych w ciągu 10 lat po NSS z powodu RCC (T1 lub T3a) w obserwacji Delakasa¹³⁶ wyniosło 4 %.

Podczas badania kontrolnego oceniałem stężenie kreatyniny. Średnio wyniosło ono 89,9 $\mu\text{mol/l}$, w grupie NSS – 81,11 $\mu\text{mol/l}$, natomiast w grupie N – 103,31 $\mu\text{mol/l}$; eGFR w badanej populacji podczas kontroli wyniósł średnio 89,61 mL/min/m^2 . W grupie poddanej zabiegowi nerkooszczędzającemu eGFR wyniosło średnio 99,12 mL/min/m^2 ,

w grupie nefrektomii natomiast średnio 75,10 mL/min/m². Różnica była istotna statystycznie.

Xu i Wu¹³⁷ w swojej analizie 225 chorych z RCC porównywali u pacjentów funkcję nerek po zabiegu NSS oraz nefrektomii z powodu RCC. Prawdopodobieństwo utrzymania prawidłowej funkcji nerek 2 lata po zabiegu wyniosło 95,7 % w przypadku zabiegu nerkooszczędzającego i tylko 58,3 % w przypadku nefrektomii.

McKiernan i współautorzy¹³⁸ porównali chorych z guzami do 4 cm średnicy, poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu lub nefrektomii. Wszyscy pacjenci mieli drugą nerkę w pełni sprawną, a czynniki ryzyka przewlekłej choroby nerek takie, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy stężenie kreatyniny przed zabiegiem były porównywalne. Jako kryterium przewlekłej choroby nerek przyjęto stężenie kreatyniny powyżej 2,0 mg/dl, które jest mniej dokładnym parametrem oceniającym ich pracę niż eGFR stanowiący jego pochodną zmodyfikowaną w zależności od płci i masy ciała pacjenta. Pomimo to wyniki okazały się istotnie korzystniejsze w przypadku NSS niż nefrektomii. Średnie stężenie kreatyniny w grupie nefrektomii wyniosło 1,5 mg/dl, natomiast w grupie NSS – 1,0 mg/dl, a ryzyko pojawienia się przewlekłej choroby nerek było istotnie wyższe w grupie nefrektomii.

Delakas i wsp.¹³⁶ oceniali długofalowe (obserwacja średnio przez 8,5 roku) wyniki leczenia raka nerki metodą NSS. Wszyscy chorzy po tym zabiegu utrzymali prawidłową funkcję nerek, w 13 przypadkach (11,02 %) zanotowano jednak niewielką proteinurię.

Huang i wsp.¹³⁹ przeprowadzili retrospektywną analizę 662 chorych z prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy, poddanych NSS lub nefrektomii z powodu RCC o średnicy nieprzekraczającej 4 cm. Podali, że nefrektomia była w istotnie statystycznie częściej związana z obniżeniem się GFR poniżej 45 ml/min w porównaniu do NSS. Szacowane prawdopodobieństwo obniżenia się GFR poniżej 45 ml/min. po zabiegu nefrektomii wyniosło aż 43 %, podczas gdy po zabiegu nerkooszczędzającym – 7 %.

W innym badaniu autorstwa Lucasa i wsp.¹⁴⁰ wykazano, że u 26,7 % pacjentów przyjmowanych z powodu małych guzów nerki GFR już jest poniżej 60 ml/min/1,73 m². Po 3 latach od zabiegu NSS prawidłową funkcję nerek miało 70,7 %, natomiast po nefrektomii – tylko 39,9 %.

Barlow i wsp.¹⁴¹ dowiedli, że po chirurgicznym leczeniu małych guzów nerki przewlekła choroba nerek rozpoznawana jest u 52 % chorych, istotnie częściej u pacjentów po nefrektomii i tych, którzy już przed zabiegiem charakteryzowali się obniżonymi wartościami przesączania kłębuszkowego. Uprzednio rozpoznane nadciśnienie tętnicze okazało się być także czynnikiem wpływającym na istotny wzrost ryzyka przewlekłej choroby nerek w długotrwałej obserwacji po zabiegu.

W obserwacji Jeon i wsp.¹⁴² wykazano podobne wyniki. Spośród 43,1 % chorych z małym (do 4 cm) guzem, którzy po zabiegu rozwinęli przewlekłą chorobę nerek, 66,7 % przeszło nefrektomię, a tylko 11,5 % - zabieg nerkooszczędzający. Prawdopodobieństwo utrzymania prawidłowej funkcji nerek po zabiegu NSS wyniosło 95,7 %, natomiast po nefrektomii – tylko 58,3 %. Ryzyko zwiększały wiek, niski GFR przed operacją oraz cukrzyca.

Yokohama i wsp.¹⁴³ z ośrodka w Tokio przebadali 416 chorych z guzami kory nerki, poddanych nefrektomii lub NSS. Po 3 latach od nefrektomii 63% miało prawidłową funkcję nerek, w przypadku NSS było to natomiast 89 % chorych (p<0,001). eGFR powyżej 45 ml/min/1,73 m² po nefrektomii miało 89 %, podczas gdy po NSS – 95 % pacjentów. Wśród badanych GFR obniżał się stosunkowo szybko, po roku od zabiegu spadek wyniósł 36 % w przypadku nefrektomii i 13 % w przypadku NSS. W ciągu kolejnych 5 lat przesączanie kłębuszkowe po nefrektomii istotnie wzrosło (o 5 %), natomiast po NSS nie zaobserwowano istotnej zmiany.

Malcolm i wsp.¹⁴⁴ przebadali 749 pacjentów po nefrektomii lub NSS z powodu guza nerki. U istotnie większej grupy chorych po nefrektomii doszło do spadku przesączania kłębuszkowego poniżej 60 ml/min/1,73 m² (44,7 %) w porównaniu do pacjentów po zabiegu nerkooszczędzającym (16,0 %). Także kwasica metaboliczna

(odpowiednio 12,8 % i 7,2 %), białkomocz (22,2 % i 13,2 %) i podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy (14,2 % i 8,4 %) częściej notowane były wśród chorych po nefrektomii niż NSS.

Szczególne miejsce w aktualnej dyskusji dotyczącej metod leczenia raka jasnokomórkowego zajmują chorzy z guzami w stadium T1b. W obserwowanej przez mnie grupie chorych stadium to rozpoznano u 12 pacjentów. Średnia wieku w momencie rozpoznania wyniosła 57,08 lat, w grupie znalazło się 6 kobiet i 6 mężczyzn. Guzy miały średnio 5,11 cm średnicy. Tylko jeden z chorych prezentował objawy (krwiomocz). Wykonano 4 zabiegi nerkooszczędzające (33,33 %) i 8 zabiegów nefrektomii (66,67 %), w tym jeden z adrenalectomią. Średni czas zabiegu operacyjnego wyniósł 86,67 minut. Hospitalizacja po zabiegu trwała przez średnio 10 dni. Becker¹⁴⁵ podaje w podobnej grupie pacjentów średni czas hospitalizacji 14,0 dni, włączając dzień przyjęcia do szpitala.

W grupie tej u 4 pacjentów zanotowałem wystąpienie powikłań wczesnych (33,33 %) – 2 krwawień (16,67 %), 2 przypadków ostrej niewydolności nerek (16,67 %) i 1 niedrożność jelit (8,33 %). Joniau i wsp.¹⁴⁶ w swojej pracy opisali u 3 % chorych z RCC w stadium T1b konieczność wykonania embolizacji po zabiegu NSS oraz 1,5 % zgonów w okresie okołoperacyjnym. Becker i wsp.¹⁴⁵ podają 13 % powikłań wczesnych w podobnej grupie chorych (guzy > 4 cm średnicy, poza T1b także 5,8 % T2 i 4,3 % T3a). W dwóch przypadkach były to niekontrolowane krwawienia wymagające reoperacji, u 7 kolejnych chorych doszło do wycieku moczu.

Patard i wsp.¹⁴⁷ dokonali porównania czynników klinicznych i wyników leczenia metodą NSS chorych z guzami do 4 i powyżej 4 cm średnicy. W grupie z guzami większych rozmiarów istotnie częściej odnotowywano konieczność przetoczenia krwi i pojawianie się przetok moczowych, a średni czas zabiegu i utrata krwi były wyższe. Nie przełożyło się to jednakże na różnicę w czasie hospitalizacji, lub częstsze powikłania wczesne.

Podczas obserwacji u 3 chorych zanotowałem powikłania późne. Dwóch chorych zmarło w przebiegu niewydolności serca, u jednego natomiast odnotowano pojawienie się białkomoczu. Nie zaobserwowałem w tej grupie żadnej wznowy, rozsiewu nowotworowego ani zgonu spowodowanego chorobą nowotworową.

W dostępnym piśmiennictwie dane potwierdzają bezpieczeństwo onkologiczne wykonywania zabiegów nerkooszczędzających u chorych z guzami do 7 cm średnicy. W ciągu średnio 6,2 lat obserwacji w grupie Beckera i wsp.¹⁴⁵ z RCC powyżej 4 cm średnicy (T1b, T2, T3a) nie zanotowano zgonów z powodu choroby nowotworowej. Śmiertelność ogólna wyniosła jednak 10,1 %. Thompson i wsp.¹⁴⁸ podczas obserwacji 1 159 chorych z RCC w stadium T1b nie zanotowali istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą NSS i N w zakresie śmiertelności całkowitej czy związanej z nowotworem. Podobnie brak różnic pomiędzy grupami z RCC o średnicy poniżej i powyżej 4 cm w zakresie częstości pojawiania się lokalnej wznowy, przerzutów odległych i śmiertelności z powodu choroby nowotworowej zanotowali Patard i wsp.¹³⁵ Weight i wsp.¹⁴⁹ natomiast zaobserwowali podobną śmiertelność związaną z chorobą nowotworową po obu zabiegach u tych chorych, jednak nefrektomia okazała się być częściej związana z rozwojem przewlekłej choroby nerek, co przełożyło się na istotnie wyższą śmiertelność ogólną w długiej obserwacji. W obserwacji Joniau¹⁴⁶ po średnio 40,1 miesiącach wznowa miejscowa wystąpiła u 4 % chorych z guzami T1b poddanych NSS, natomiast przerzuty odległe u 6 %. U 10 % z tych pacjentów rozwinęła się przewlekła choroba nerek. Becker¹⁴⁵ podaje natomiast 5,8 % wznów w tej grupie chorych. W pracy Antonelli i wsp.¹⁵⁰ autorzy nie zaobserwowali istotnych różnic w zakresie progresji choroby i przeżywalności bez cech nawrotu choroby nowotworowej pomiędzy grupą NSS a nefrektomią. Pahernik i wsp.¹⁵¹ opisują brak istotnych różnic pomiędzy guzami do 4 cm i powyżej tej granicy w zakresie śmiertelności z powodu nowotworu oraz częstości pojawiania się wznowy po NSS. Kanadyjscy badacze Crépel i wsp.¹⁵² swoją analizą populacyjną potwierdzają porównywalność w zakresie śmiertelności z powodu choroby nowotworowej pomiędzy zabiegiem nefrektomii i NSS u chorych z RCC w stadium T1b.

W badanej przez mnie grupie nowotwór najczęściej (89 przypadków; 84,76 %) zlokalizowany był w obwodowej części nerki. Lokalizacja ta dotyczyła 59 chorych z grupy NSS (93,65 %) oraz 30 pacjentów z grupy N (71,43 %). Centralną lokalizacją guza stwierdziłem u 16 chorych (15,24 %), z tego 4 z grupy NSS (6,35 %) i 12 z grupy N (28,57 %), $p=0,00191$.

W 4 przypadkach guzów położonych centralnie wykonano zabieg nerkooszczędzający. W przypadku dwóch z nich przebieg pooperacyjny odbył się bez powikłań, natomiast u trzeciej z osób doszło do uszkodzenia opłucnej i krwawienia, u czwartej – do krwawienia, które zakończyło się koniecznością reoperacji i wykonania nefrektomii. W żadnym z tych przypadków nie doszło do wytworzenia przetoki moczowej.

Mullerad i wsp.¹⁵³ opisują częstsze przetoczenia krwi oraz konieczność rekonstrukcji układu zbiorczego podczas NSS u chorych z guzami położonymi centralnie w porównaniu do tych z guzami położonymi obwodowo. Powikłania podczas zabiegu u 5,71 % tych chorych wymusiły wykonanie nefrektomii. Podczas średnio 38,8 miesięcy obserwacji u 5,71 % pacjentów opisano pojawienie się miejscowej wznowy, co okazało się istotnie statystycznie częstsze niż w przypadku guzów położonych obwodowo, a u 2,86 % - przerzutów odległych. Śmiertelność jednak w przypadku obu lokalizacji RCC była porównywalna.

Wśród jasnokomórkowych raków nerki poddanych ocenie wielogniskowość stwierdziłem w 5 przypadkach (4,75 %). W 95,25 % przypadków guz występował pojedynczo. W 4 przypadkach guzy satelitarne wystąpiły u pacjentów bezobjawowych, w 1 – u chorego zgłaszającego dolegliwości. Nie zaobserwowałem istotnej statystycznie zależności pomiędzy średnicą guza pierwotnego a występowaniem guzów satelitarnych.

Zależności takiej nie odnotował również Whang i wsp.¹⁵⁴ pomimo, że wśród ocenianych guzów znalazły się również te o większej średnicy, do 10 cm. Autorzy tej

pracy zauważyli jednak istotny statystycznie wpływ nacieku na okołonerkową tkankę tłuszczową na częstość występowania wielogniskowości.

Mototsugu i wsp.¹⁵⁵ w swojej pracy przebadali 108 nerek pacjentów poddanych nefrektomii z powodu RCC. W badanej grupie w wieku średnio 59,6 lat guzy miały wielkość od 1,0 do 15,0 cm i miały stadia zaawansowania od pT1 do pT3, z zajęciem węzłów chłonnych lub bez, niekiedy z przerzutami odległymi. W całej grupie w 16,5 % przypadków stwierdzono obecność guzków satelitarnych, jednak po ograniczeniu chorych do guzów w stopniu zaawansowania pT1 częstość ta wyniosła 7,10 %. Stopień zaawansowania klinicznego, obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub odległych nie wiązały się z istotnie częstszym występowaniem wielogniskowości. Istotnie częściej stwierdzane były one, w przeciwieństwie do niniejszej obserwacji, u chorych objawowych, co wynika prawdopodobnie z szerszej grupy badanej.

W przypadku badanych przez mnie chorych zauważalny jest nieistotny wzrost częstości wielogniskowości wraz ze wzrostem średnicy guza pierwotnego. Takiej zależności nie stwierdzono w analizie Mototsugu¹⁵⁵.

Wielogniskowość raków nerki oceniała również praca z japońskiego ośrodka pod kierownictwem Kinouchi¹⁵⁶. Z 124 raków nerki o średnicy do 9 cm leczonych metodą nefrektomii w przypadku 18,5 % znaleziono małe guzki satelitarne, w tym 6,5 % stanowiły RCC, pozostałą część natomiast – guzy niezłośliwe. Histologia guza satelitarnego w żadnym stopniu nie korelowała z guzem pierwotnym, nie znaleziono również związku pomiędzy wielkością, stopniem złośliwości, stopniem zaawansowania klinicznego lub naciekiem na naczynia a obecnością guzów satelitarnych.

Wunderlich¹⁵⁷ w swojej pracy oceniał częstość małych (< 4 cm średnicy) nowotworów nerki w badaniu pośmiertnym. Ze 104 raków nerki aż w 13 przypadkach (12,5 %) guzy charakteryzowały się wielogniskowością, jednak podkreślił on także, że również w drugiej nerce u pacjentów tych znaleziono ogniska rozrostu nowotworowego.

W pracy Gohji¹⁵⁸ natomiast naciek na naczynia był predyktorem pojawienia się ognisk satelitarnych guza. Wieloogniskowość stwierdzono w badanym materiale w 15,6 % przypadków raków nerki o średnicy ≤ 50 mm.

W pracy EORTC Intergroup¹²⁵ na podstawie wyłącznie oceny klinicznej oceniono, że 1,7 % badanych nowotworów (również łagodnych i innych niż RCC nowotworów złośliwych) występowało wieloogniskowo. Badanie histopatologiczne spowodowało zwiększenie tego odsetka aż do 18,3 %.

U większości badanych przez mnie chorych guz usuwany był z niewielkim marginesem. 1-mm margines chirurgiczny zastosowano u 19 chorych (36,54 %). U 17 pacjentów (32,69 %) margines wyniósł 5 mm, u 21,15 % (11 chorych) – 2 mm. Zanotowałem również po jednym przypadku (1,92 %) marginesu o grubości 3,4,7 i 10 mm. Jedyna wznowa, którą zaobserwowałem, pojawiła się w przypadku chorego, u którego margines wyniósł 5 mm. Nie stwierdziłem wpływu grubości marginesu chirurgicznego na częstość pojawiania się wznowy.

Wyniki uzyskane przez mnie odpowiadają obserwacjom poczynionym w innych ośrodkach. W dostępnym piśmiennictwie grubość marginesu, o ile pozostawał on ujemny, nie wpływała na częstość pojawiania się wznowy lub przerzutów raka nerki. Praca pod przewodnictwem Castilla¹⁵⁹ z ośrodka w USA poddała ocenie 69 chorych poddawanych NSS z powodu raka jasnokomórkowego nerki. Obserwacja trwająca średnio 8,5 roku nie wykazała żadnego związku pomiędzy grubością marginesu a progresją choroby (wznową lub przerzutami).

Sutherland i wsp.¹⁶⁰ zbadali 44 zabiegi NSS z powodu RCC w stadium T1-T2, o średnicy średnio 3,22 cm. Margines zdrowej parenchymy wyniósł średnio 2,5 mm. Spośród pacjentów o ujemnym marginesie tylko w 1 przypadku doszło do powstania guza nerki, jednak w miejscu odległym od guza pierwotnego.

Dane te potwierdza chińskie badanie prowadzone przez Quan-lin i wsp.¹⁶¹. W badaniu tym przez średnio 5,5 lat obserwowano 115 pacjentów z guzami o średnicy średnio 3,3 cm, poddanych NSS. Margines wyniósł średnio 2,2 mm, u 99,1 % był

mniejszy niż 5 mm, u 84,3 % - mniejszy niż 3 mm, a 22,6 % chorych miało ujemny margines o grubości < 1 mm. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia przerzutów odległych, wznowa pojawiła się w jednym przypadku poza obrębem łoży po guzie.

Spośród 98 chorych, u których małe guzy (średnio 2,8 cm) usunięto poprzez NSS z ujemnym marginesem średnio 2,9 mm, Seong i wsp.¹⁶² podczas obserwacji trwającej średnio 5,9 lat tylko u jednego chorego rozpoznali wznowę. Szerokość marginesu nie miała wpływu na pojawienie się progresji choroby.

Również Quanlin i wsp.¹⁶³ podają zaobserwowane bezpieczeństwo przeprowadzania resekcji raka nerki z zaledwie 2-mm marginesem.

Niemiecka obserwacja Berdijs'a i wsp.¹⁶⁴ 121 chorych, u których wskazania do NSS były względne (85 chorych) lub bezwzględne (36 przypadków) również doprowadziła do podobnych wniosków. Podczas średnio 4,1 lat obserwacji spośród chorych, u których guz usunięto z ujemnym marginesem o średniej grubości 5,6 mm, a więc relatywnie dużym, u 1 doszło do wznowy miejscowej, u 2 do wznowy i przerzutów, a u 3 do przerzutów bez wznowy. Nie zauważono wpływu szerokości marginesu na częstość pojawienia się progresji choroby.

W innej amerykańskiej obserwacji prowadzonej przez Piper i współbadaczy¹⁶⁵ ocenie poddano 67 pacjentów po NSS metodą otwartą lub laparoskopową z powodu małych (średnio 3 cm średnicy) guzów. Po średnio 5 latach wśród chorych z ujemnym marginesem o grubości poniżej 1 mm, 81,8 % pozostawało bez cech progresji choroby, jednak u 9,1 % pojawiły się przerzuty odległe bez wznowy i u kolejnych 9,1 % - wznowa miejscowa oraz przerzuty odległe. Progresji choroby nie zaobserwowano u żadnego z pacjentów z marginesem o grubości przekraczającej 1 mm. Badacze postulują 1 mm grubości marginesu za wystarczający dla uzyskania doszczędności chirurgicznej.

W jednym ocenianym przeze mnie przypadku margines okazał się być dodatni, jednak pomimo to pacjent nie zdecydował się na wykonanie nefrektomii (1,92 % -

margines 0 mm). Pomimo to u chorego tego stwierdziłem wznowy ani wystąpienia przerzutów odległych.

Oceniając moje badanie mogę stwierdzić, że nie zaobserwowałem istotnych różnic w zakresie częstości występowania powikłań wczesnych pomiędzy zabiegiem nerkooszczędzającym a usunięciem nerki z powodu raka jasnokomórkowego. Jedynym wyjątkiem jest ostra niewydolność nerek, która częściej stwierdzana była przeze mnie w grupie poddanej nefrektomii. Po usunięciu nerki w długotrwałej obserwacji częściej dochodzi do rozwoju przewlekłej choroby nerek i predysponującego do niej białkomoczu, co przekłada się na istotnie wyższy odsetek notowanych powikłań późnych w tej grupie w porównaniu do zabiegu nerkooszczędzającego. Stwierdzam, że zabieg nerkooszczędzający powinien być wykonywany u chorych ze zlokalizowanym rakiem jasnokomórkowym nerki zawsze, gdy tylko jest technicznie możliwy.

7 Wnioski

Przeprowadzone badania oraz analiza wyników tych badań pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków:

- Nie stwierdzono istotności statystycznej w częstość powikłań wczesnych, śmiertelności okołoperacyjnej, powikłaniach związanych z zabiegiem operacyjnym (krwawienia, uszkodzenie opłucnej i wytworzenie przetoki moczowej) w grupach chorych po zabiegach nerkooszczędzających i po nefrektomii.
- Po zabiegu nefrektomii istotnie częściej występuje ostra niewydolność nerek w porównaniu do zabiegu nerkooszczędzającego ($p=0,0314$).
- Średni czas hospitalizacji po obu zabiegach jest porównywalny.
- Późne powikłania istotnie częściej odnotowywane są po zabiegu nefrektomii niż po zabiegu nerkooszczędzającym ($p=0,0477$). Nie stwierdziłem jednak istotności statystycznej w zakresie różnic w śmiertelności ogólnej lub spowodowanej chorobą nowotworową, występowaniu wznowy lokalnej, progresji choroby nowotworowej.
- Nie stwierdzono istotności statystycznej w występowaniu przewlekłej choroby nerek oraz białkomoczu pomiędzy grupą chorych po NSS, a chorymi po nefrektomii.
- W przypadku lokalizacji centralnej operator istotnie częściej decyduje się na wykonanie nefrektomii niż zabiegu nerkooszczędzającego ($p=0,00191$).
- Zauważa się nieistotną statystycznie tendencję do wzrostu częstości występowania wielogniskowości wraz ze wzrostem średnicy guza. Częstość występowania wielogniskowości wzrasta istotnie statystycznie wraz ze wzrostem zaawansowania klinicznego guza pierwotnego w zakresie T1a-T1b-T3a ($p=0,0463$).

8 Spis rycin

Rycina 1. Liczba zachorowań na raka nerki w podziale na płeć i grupy wiekowe w roku 2007 w Polsce.	7
Rycina 2. Liczba zgonów z powodu raka nerki w podziale na płeć i grupy wiekowe w roku 2007 w Polsce.....	8
Rycina 3. Rak nerkowo-komórkowy na przekroju.	17
Rycina 4. Obraz mikroskopowy raka jasnokomórkowego nerki. (Zdjęcie pochodzi ze strony www.commons.wikimedia.com , powielono za zgodą)	18
Rycina 5. Obraz mikroskopowy brodawkowatego raka nerki typu kwasochłonnego. (Zdjęcie pochodzi ze strony www.commons.wikimedia.com , powielono za zgodą)	20
Rycina 6. Obraz mikroskopowy raka chromofobowego. (Zdjęcie pochodzi ze strony www.commons.wikimedia.com , powielono za zgodą)	21
Rycina 7. Powody wyłączenia chorych z badania w grupie NSS.	40
Rycina 8. Nowotwory złośliwe współistniejące z rakiem nerki wśród chorych w grupie NSS. ..	41
Rycina 9. Nowotwory inne niż rak jasnokomórkowy nerki stwierdzone w badaniu histopatologicznym po zabiegu NSS.	42
Rycina 10. Powody wyłączenia chorych z grupy kontrolnej.	43
Rycina 11. Nowotwory inne niż rak jasnokomórkowy nerki stwierdzone w badaniu histopatologicznym w grupie nefrektomii.	44
Rycina 12. Nowotwory złośliwe współistniejące z rakiem nerki wśród chorych w grupie nefrektomii.....	45
Rycina 13. Rozkład płci w badanych grupach.....	52
Rycina 14. Wiek badanych chorych.....	53
Rycina 15. BMI w badanych grupach chorych.	54
Rycina 16. Choroby przewlekłe stwierdzone w badanych grupach.....	55
Rycina 17. Stężenie kreatyniny przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach.....	56
Rycina 18. Szacowany GFR przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach.	57
Rycina 19. Szacowany GFR przed zabiegiem operacyjnym wśród wszystkich badanych chorych w zależności od stężenia kreatyniny.	59
Rycina 20. Palenie tytoniu w badanej populacji.	60
Rycina 21. Objawy raka nerki stwierdzone w badanych grupach.....	61
Rycina 22. Średnica guza w badanych grupach.	63
Rycina 23. Lokalizacja guza w badanych grupach.	64
Rycina 24. Stopień zaawansowania klinicznego guza pierwotnego wg klasyfikacji TNM.....	65
Rycina 25. Stopień złośliwości nowotworu określony u badanych chorych.....	66
Rycina 26. Częstość występowania niekorzystnych rokowniczo cech guza.....	67
Rycina 27. Częstość występowania wielogniskowości w zależności od średnicy guza pierwotnego.....	68
Rycina 28. Częstość występowania wielogniskowości w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego guza pierwotnego.....	69

Rycina 29. Częstość występowania wielogniskowości w zależności od stopnia złośliwości nowotworu pierwotnego.	70
Rycina 30. Częstość występowania powikłań wczesnych w badanych grupach.....	72
Rycina 31. Powikłania związane z zabiegiem operacyjnym w badanych grupach chorych.	73
Rycina 32. Stężenie kreatyniny przed zabiegiem oraz przy wypisie.	74
Rycina 33. Różnica w stężeniu kreatyniny przyjęcie – wypis.	75
Rycina 34. Ostra niewydolność nerek jako wczesne powikłanie badanych zabiegów operacyjnych.....	76
Rycina 35. Czas hospitalizacji po zabiegu operacyjnym.....	77
Rycina 36. Częstość występowania powikłań późnych.....	79
Rycina 37. Przewlekła choroba nerek oraz białkomocz jako późne powikłania badanych zabiegów operacyjnych.....	81
Rycina 38. Stężenie kreatyniny w surowicy podczas kontroli badanych chorych.....	82
Rycina 39. Szacowany GFR podczas kontroli badanych pacjentów.	83
Rycina 40. Częstość obniżenia się eGFR podczas obserwacji badanej populacji.....	84

9 Spis tabel

Tabela 1. Najczęstsze zespoły paraneoplastyczne w raku nerki.....	15
Tabela 2. Klasyfikacja guzów nerek wg Kovacs ²⁰	16
Tabela 3. Klasyfikacja guzów nerek wg UICC (International Union Against Cancer - Międzynarodowa Unia przeciwko Rakowi) ²⁰	16
Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka nerkowo – komórkowego TNM ⁶³	24
Tabela 5. Stadia zaawansowania raka nerkowo-komórkowego.....	24
Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka nerkowo-komórkowego wg Robsona ²⁰	25
Tabela 7. System klasyfikacji złośliwości raka nerkowo-komórkowego na podstawie wyglądu jąder komórkowych ²⁰	26
Tabela 8. Charakterystyka badanej grupy (NSS).....	51
Tabela 9. Rozkład szacowanego GFR przed zabiegiem operacyjnym w całej badanej populacji w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy.....	57
Tabela 10. Charakterystyka guza.	62
Tabela 11. Charakterystyka powikłań wczesnych.....	71
Tabela 12. Charakterystyka powikłań późnych w badanej populacji.	79
Tabela 13. Charakterystyka pacjentki ze wznową.	80

10 Streszczenia pracy

10.2 Streszczenie

Wstęp: Od 130 lat tradycyjną metodą leczenia guza nerki była radykalna nefrektomia (N). Rozwój technik medycznych doprowadził jednak do upowszechnienia metod usunięcia guza z oszczędzeniem narządu. Wysoki odsetek występowania wieloogniskowości w raku nerki nasuwa jednak wątpliwości dotyczące wieloletniego bezpieczeństwa onkologicznego takiego podejścia. Jednocześnie nowe doniesienia wskazują na zwiększone ryzyko zgonu spowodowane uszkodzeniem miąższu nerki u chorych po wielu latach od nefrektomii.

Cel pracy: Porównanie zabiegu nerkooszczędzającego z zabiegiem usunięcia nerki u chorych z rakiem jasnokomórkowym do 7 cm średnicy, bez zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów odległych.

Materiał i metody: W okresie od października 2000 roku do grudnia 2007 roku w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu do badania włączono 63 pacjentów po zabiegu nerkooszczędzającym (NSS) oraz 78 chorych po N spełniających kryteria włączenia.

Oceniono stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji TNM. W badaniu mikroskopowym oceniono typ histologiczny, stopień złośliwości nowotworu, obecność ognisk martwicy, nacieku na torebkę, nacieku na tkankę tłuszczową oraz wieloogniskowość guza. Retrospektywnie odnotowano wiek, płeć, objawy, choroby towarzyszące, BMI, poziom kreatyniny, mocznika, elektrolitów, badanie ogólne moczu, ciśnienie krwi, wielkość i lokalizacja guza w badaniu ultrasonograficznym, wynik tomografii komputerowej, RTG klatki piersiowej, rodzaj wykonanej operacji, czas operacji, wczesne i późne powikłania pooperacyjne, konieczność przetoczenia krwi i długość hospitalizacji. Podczas

wizyty kontrolnej wykonywano badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne, RTG klatki piersiowej oraz badanie ultrasonograficzne układu moczowego oraz ew. dalsze wskazane badania obrazowe. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu CSS StatisticaPl.

Wyniki: Czas obserwacji wyniósł średnio 4,40 lat. Średnia wieku wyniosła 57,61 +/- 9,93 lata. W grupie znalazło się 37,14 % kobiet, 69,52 % osób cierpiało na inne choroby przewlekłe, BMI wyniosło średnio 27,90 +/- 4,56 kg/m², chorzy palili tytoń przez średnio 12,44 +/- 17,59 paczko-lat; stężenie kreatyniny wyniosło średnio 81,90 +/- 20,14 μmol/l, natomiast eGFR - 99,87 +/- 30,79 ml/min/1,73m² ; 22,86 % chorych zgłaszało objawy.

Średnia wielkość guza wyniosła 3,31 +/- 0,97 cm. W 84,6 % przypadków lokalizował się on w obwodowej części nerki, najczęściej (u 41,30 %) w biegunie dolnym. W przypadku lokalizacji centralnej istotnie częściej wykonywano zabieg nefrektomii. 85,71 % raków znajdowało się w stadium pT1a, 11,43 % w pT1b, a 2,86 % - pT3a. G1 stanowiło 57,14 %, G1/2 15,24 %, G2 - 26,67 %, G2/3 - 0,95 %. 5,71 % preparatów charakteryzowało się ogniskami martwicy, 2,86 % - naciekiem na torebkę, 2,86 % - naciekiem na tkankę tłuszczową, natomiast 4,76 % - wieloogniskowością. Wśród guzów w stadium T1a wieloogniskowość stwierdzono w 3,33 %, w stopniu T1b - w 8,33 %, natomiast w T3a w 33,33 % (p=0,0463). Brak istotności statystycznej w zakresie zależności pomiędzy wieloogniskowością a średnicą guza czy G.

Omówienie: Pomędzy badanymi zabiegami nie zanotowano istotnych różnic w zakresie częstości występowania powikłań wczesnych ogółem, oraz krwawień, uszkodzenia opłucnej i wytworzenia przetoki moczowej. ONN wystąpiła w 7,14 % przypadków N (p=0,0314). Brak jest również istotnych różnic w zakresie czasu trwania zabiegu i czasu hospitalizacji.

Powikłania późne ogółem zanotowano u 37,50 % osób po N i 19,67 % chorych po NSS (p=0,0477). Nie zanotowano jednak istotnych różnic w zakresie składowych

tego punktu końcowego - zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z powodu choroby nowotworowej, wznowy, progresji choroby nowotworowej, białkomoczu czy pogorszenia eGFR do ≤ 60 lub ≤ 45 ml/min/1,73m².

Wnioski: Zabieg nefrektomii związany jest z wyższym ryzykiem ostrej niewydolności nerek w porównaniu do zabiegu nerkooszczędzającego, co nie przekłada się jednak na częstsze występowanie powikłań wczesnych ogółem. Istotnie częściej pojawiają się u tych chorych jednak powikłania późne, w szczególności związane z funkcją nerek (nieistotna statystycznie tendencja).

Zawsze gdy istnieje taka techniczna możliwość należy zmierzać do resekcji guza nerki z zachowaniem narządu.

10.3 Abstract

Introduction: For 130 years radical nephrectomy (N) was the traditional method of treatment of kidney tumors. However, the development of medical technology allowed for the popularization of nephron-sparing methods of tumor resection. High percentage of multicentricity in kidney cancer questions the long-term oncologic safety of this approach. New studies have showed the increased risk of death due to kidney damage in patients many years after nephrectomy.

Aim of study: To compare nephron-sparing surgery with nephrectomy in patients with clear cell kidney cancer up to 7 cm of diameter, without lymphatic node involvement nor methastases.

Material and methods: The study included 63 patients after nephron-sparing surgery (NSS) and 78 patients after nephrectomy (N) treated between October 2000 and December 2007 in the Department of Urology and Oncological Urology of University of Medical Sciences in Poznan, Poland.

The clinical stage was assessed according to TNM classification. The histological type, grade, necrosis and fatty tissue/ capsular involvement and multicentricity were assessed in microscopic evaluation. Patients' age, sex, symptoms, BMI, creatinine, urea, electrolytes, urine test, blood pressure, size and location of tumor in USG, CT, chest X-ray, type and duration of procedure, early and late postoperative complications, need of blood transfusion and length of hospital stay were assessed retrospectively. History and patient examination, lab tests, chest X-ray and USG of urine system, as well as any further needed examinations were performed during the follow-up visit. Statistical calculations were made with CSS StatisticaPI.

Results: Medium follow-up time was 4.40 years. Medium age was 57.61 +/- 9.93 years. The study included 37.14 % female patients, 69.52 % patients with comorbidities, medium BMI was 27.90 +/- 4.56 kg/m², medium smoking was 12.44 +/- 17.59 package-years; medium creatinine level was 81.90 +/- 20.14 μmol/l, and eGFR – 99.87 +/- 30.79 ml/min/1.73m²; 22.86 % of patients were symptomatic.

Medium tumor size was 3.31 +/- 0.97 cm. Peripheral location accounted for 84.6 % cases, most frequently (in 41.30 % of patients) in lower pole. Nephrectomy was done significantly more frequently in central location tumors. 85.71 % of cancers were pT1a, 11.43 % pT1b, and 2.86 % - pT3a. G1 accounted for 57.14 %, G1/2 - 15.24 %, G2 – 26.67 %, G2/3 – 0.95 %. 5.71 % of tumors had necrosis, 2.86 % - capsular involvement, 2.86 % - fatty tissue involvement, and 4.76 % - multicentricity. The latter was seen in 3.33 % of tumors in T1a, in 8.33 % of tumors in T1b, and in 33.33 % of tumors in T3a (p=0.0463). There was no statistical significance in correlation between multicentricity and tumor size or G noted.

Discussion: There were no significant differences between surgical approaches studied in the number of total early complications, bleedings, pleural damage and urinary fistula development. Acute kidney failure was present in 7.14

% of nephrectomies ($p=0.0314$). There were no significant differences in duration of procedure or length of hospital stay noted.

Late complications were noted in 37.50 % of patients after N and 19.67 % of patients after NSS ($p=0.0477$). There were no significant differences in total deaths, cancer-related deaths, cancer recurrence, cancer progression, proteinuria or decrease of eGFR ≤ 60 or ≤ 45 ml/min/1.73m².

Conclusions: In comparison to nephron-sparing surgery, nephrectomy is associated with higher risk of acute kidney insufficiency, what does not result in higher number of total early complications. In patients after nephrectomy however, there are significantly more late complications, especially kidney function correlated (insignificant statistical tendency). Whenever technically possible, nephron-sparing procedure should be attempted.

11 Piśmiennictwo

¹European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.

²Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96.

³Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007 Mar;18(3):581-92.

⁴Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008 Apr;101(8):949-58.

⁵Krajowy Rejestr Nowotworów strona internetowa: <http://epid.coi.pl/KRN/>

⁶Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Mulders P.F.A., Patard J-J., Sinescu I.C. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2009.

⁷Yuan J.M., Castela E., Gago-Dominguez M., Yu M.C., Ross R.K.: Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *C Epidemiology, Biomarkers & Prevention* Vol.7.429-433, May 1998

⁸Moyad MA: Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. *Semin Urol Oncol* 2001; 19:280-293.

⁹Dhote R, Thiounn N, Debre B, et al: Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2004; 31:237-247.

¹⁰Dhote R, Pellicercoeur N, Thiounn B, Vidaltrecan D, G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int* 2000;86(1):20.

¹¹McLaughlin J.K. et al. :International renal cell cancer study.I.Tobacco use. *Int. J. cancer*.60: 194-198,1995

¹²Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL: A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1986; 124:926-941.

-
- ¹³Yuan J.M., Castelao J.E., Gago-Dominguez M., Yu M.C., Ross R.K.: Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 May;7(5):429-33
- ¹⁴Bruning T, Pesch B, Wiesenhutter B, et al.: Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: Results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *Am J Ind Med* 2003; 43:274-285.
- ¹⁵Mandel JS: Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethylene. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:265-266.
- ¹⁶Hu J, Mao Y, White K: Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med* 2002; 52:157-164.
- ¹⁷Richard S, Carrette MN, Beroud C, et al.: High incidence of renal tumours in vitamins A and E synthesis workers: A new cause of occupational cancer?. *Int J Cancer* 2004; 108:942-944.
- ¹⁸ Muscat JE. The epidemiology of renal cell cancer. In: Brukowski RM, Novick AC, editors. *Renal Cell Carcinoma*. Totowa (NJ): Humana Press; 2000. p. 3–14.
- ¹⁹ Shapiro J.A., Williams M. A., Weiss N.S.: Body mas index and risk of renal cell carcinoma. *Epidemiology* 1999; 10:188-191
- ²⁰ Borkowski A., Czaplicki M.: *Nowotwory i torbiele nerek*, Warszawa 2002
- ²¹ Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U: Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J* 2001; 22:1343-1352.
- ²² Yu MC, Ross RK: Obesity, hypertension, and renal cancer. *J Med* 2001; 344:531-532.
- ²³Chow WH, Devesa SS, Fraumeni Jr JF. Epidemiology of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1011–5
- ²⁴Vogelzang NJ, Yang X, Goldman S, et al.: Radiation induced renal cell cancer: A report of 4 cases and review of the literature. *J Urol* 1998; 160:1987-1990.
- ²⁵ Borówka A., Szcześniak C.:Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku nerki. *Współczesna onkologia*, 2004.vol.8; 4 (181-188)

-
- ²⁶Cherullo EE, Ross JH, Kay R, Novick AC: Renal neoplasms in adult survivors of childhood Wilms tumor. *J Urol* 2001; 165:2013-2017
- ²⁷Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Mellemegaard A, et al.: International renal cell cancer study. Role of diet. *Int J Cancer* 1996;65:67-73.
- ²⁸ Lindblad P, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO.: Diet and risk of renal cell cancer: a population based case control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 1997;6:215-23.
- ²⁹ Yuan JM, Gago-Dominguez M, Castela JE, Hankin JH, Ross RK, Yu MC.: Cruciferous vegetables in relation to renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998;77:211-6.
- ³⁰Wolk A, Lindblad P, Adami HO.:Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:5-18.
- ³¹Szlehofer B.,Pommer W.,Mellemegaard A. et al.:International renal-cell-cancer study.VI.The role of medical and family history. *Int J Cancer* 66:723-726
- ³²Lindblad P. et al.: The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* (1999) 42:107-112
- ³³Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X.:Family history and riskof renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Mar;18(3):801-7.
- ³⁴Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, et al.: Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1001-1004.
- ³⁵Sasagawa I, Terasawa Y, Imai K, Sekino H, Takahashi H.: Acquired cystic disease of the kidney and renal carcinoma in hemodialysis patients: ultrasonographic evaluation. *Br J Urol* 1992;70:236-9.
- ³⁶Chen KS, Lai MK, Huang CC, Chu SH, Leu ML.: Urologic cancers in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:694-700.

-
- ³⁷Buccianti G, Maisonneuve P, Ravasi B, Cresseri D, Locatelli F, Boyle P.: Cancer among patients on renal replacement therapy: a population based survey in Lombardy, Italy. *Int J Cancer* 1996;66:591–3.
- ³⁸Mellemgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, Bergstrom R, Mandel JS, McCredie M, et al.: International renal cell cancer study III. Role of weight, height, physical activity and reproductive factors. *Int J Cancer* 1995;60:350–4.
- ³⁹Poston C. D., Jaffe G. S., Lubensky I. A. et al.: Charakterization of the renal pathology of a familial form of renal cell carcinoma associated with von Hippel –Lindau disease: clinical and molecular genetic implications. *J. Urol.* 1995; 153, 1: 22-26.
- ⁴⁰Neumann H. P. H., Bender B. U., Berger D. P., et al.: Prevalence, morphology, and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1998; 160, 4: 1248-1254.
- ⁴¹Maher ER, Yates JR, Harries R, et al.: Clinical features and natural history of von Hippel–Lindau disease. *Q J Med* 1990; 283:1151-1163.
- ⁴²Neumann HP, Zbar B: Renal cysts, renal cancer, and von Hippel–Lindau disease. *Kidney Int* 1997; 51:16-26.
- ⁴³Zbar B, Glenn G, Lubensky I, et al.: Hereditary papillary renal cell carcinoma: Clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995;153:907-912.
- ⁴⁴Czene K, Hemminki K: Familial papillary renal cell tumors and subsequent cancers: A nationwide epidemiological study from Sweden. *J Urol* 2003; 169:1271-1275.
- ⁴⁵Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, et al.: Early onset hereditary papillary renal carcinoma: Germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol* 2004;172:1256-1261.
- ⁴⁶Schmidt L, Duh FM, Kishida T, et al.: Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16:68-73.

-
- ⁴⁷ Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al.: Hereditary renal cancers. *Radiology* 2003; 226:33-46.
- ⁴⁸ Pavlovich CP, Schmidt LS: Searching for the hereditary causes of renal cell carcinoma. *Nat Rev* 2004; 4:381-393.
- ⁴⁹ Maranchie JK, Linehan WM: Genetic disorders and renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30:133-141.
- ⁵⁰ Linehan WM: Molecular targeting of the VHL gene pathway in clear cell kidney cancer. *J Urol* 2003; 170:593-594.
- ⁵¹ Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al.: Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet* 2003; 73:95-106
- ⁵² Linehan WM: Molecular targeting of the VHL gene pathway in clear cell kidney cancer. *J Urol* 2003; 170:593-594.
- ⁵³ Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al.: Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002; 30:406-410.
- ⁵⁴ Pavlovich CP, Schmidt LS, Phillips JL: The genetic basis of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30:437-454.
- ⁵⁵ Pavlovich CP, McClellan MW, Eyler RA, et al.: Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1542-1552.
- ⁵⁶ Khoo SK, Bradley M, Wong FK, et al.: Birt-Hogg-Dubé syndrome: Mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene* 2001; 20:5239-5242.
- ⁵⁷ Maher E. R., Yates J. R.: Familial renal cell carcinoma –clinical and molecular genetic aspects. *Br. J. Canc.* 1991; 63: 176-179.
- ⁵⁸ Lynch H. T., Smyrk T.: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. An updated review. *Cancer* 1996; 78:1149-1167.

-
- ⁵⁹Kładny J., Brzosko M., Lubiński J.: Cechy kliniczne dziedzicznych niepolipowatych raków jelita grubego w materiale Ośrodka Genetyki Onkologicznej w Szczecinie. *Gastroenterologia Polska* 1997; 4:267-275.
- ⁶⁰Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, et al.: Incidental renal tumors. *Urology* 2000; 56:190-196.
- ⁶¹Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB.: Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006 Oct;68(4):737-40.
- ⁶²Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P.: Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40.
- ⁶³Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D. C. et al.: Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2010.
- ⁶⁴Beck SD, Patel MI, Snyder ME, et al.: Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:71-77.
- ⁶⁵Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al.: Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:612-624.
- ⁶⁶Drachenberg D, Childs R: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for cytokine refractory renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res* 2003; 116:213-226.
- ⁶⁷Störkel S, Ebie JN, Adlakha K, 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* 1997; 80:987-989.
- ⁶⁸Ishikawa I, Kovacs G: Incidence of papillary renal cell tumours in patients with chronic haemodialysis. *Histopathology* 1993; 22:135-139.
- ⁶⁹Baltaci S, Orhan D, Soyupek S, et al.: Influence of tumor stage size, grade, vascular involvement, histological cell type, and histological pattern on multifocality of renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 164:36-39.
- ⁷⁰Chow GK, Myles J, Novick AC, et al.: The Cleveland Clinic experience with papillary

(chromophil) renal cell carcinoma: Clinical outcome with histopathological correlation. *Can J Urol* 2001; 8:1223-1228.

⁷¹Amin M. B., Corless C. L., Renshaw A. A., Ticko S. K., Kubus J., Schultz D. S.: Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Path* 1987;21:621.

⁷²Oyasu R: Renal cancer: Histologic classification update. *Int J Clin Oncol* 1998; 3:125-133.

⁷³Kuroda N, Toi M, Hiroi M, et al.: Review of chromophobe renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003; 18:165-171.

⁷⁴Peyromaure M, Thiounn N, Scotte F, et al.: Collecting duct carcinoma of the kidney: A clinicopathological study of 9 cases. *J Urol* 2003; 170:1138-1140.

⁷⁵Polascik TJ, Bostwick DG, Cairns P: Molecular genetics and histopathologic features of adult distal nephron tumors. *Urology* 2002; 60:941-946.

⁷⁶Swartz MA, Karth J, Schneider DT, et al.: Renal medullary carcinoma: Clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology* 2002; 60:1083-1089.

⁷⁷Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DA: Collecting duct carcinoma of the kidney: A case report and review of the literature. *J Urol* 1992; 147:1096-1098.

⁷⁸Pickhardt PJ, Siegel CL, McLarney JK: Collecting duct carcinoma of the kidney: Are imaging findings suggestive of the diagnosis?. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:627-633.

⁷⁹Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al.: Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: A nationwide survey in Japan. *J Urol* 2004; 171(suppl):465.

⁸⁰Davidson AJ, Choyke PL, Hartman DS, Davis CJ: Renal medullary carcinoma associated with sickle cell trait: Radiologic findings. *Radiology* 1995; 195:83-85.

⁸¹Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, et al.: Renal cell carcinoma: Tumor size, stage and survival. *J Urol* 1995; 153:901-903.

⁸²Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, et al.: Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: Implications for staging. *J Urol* 2002; 167:2392-2396.

-
- ⁸³von Knobloch R, Varga Z, Schrader AJ, et al.: All patients with adrenal metastasis from RCC will eventually die in tumor progression: There is no cure or benefit from simultaneous adrenalectomy. *J Urol* 2004; 171(suppl):15.
- ⁸⁴Siemer S, Lehmann J, Loch A, et al.: Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated. Revising stage T3a. *J Urol* 2005; 173:33-37.
- ⁸⁵Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al.: Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a?. *J Urol* 2005; 173:918-921.
- ⁸⁶Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al.: Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: Biology role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003; 169:909-916.
- ⁸⁷Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al.: A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172:465-469.
- ⁸⁸Golimbu M, Tessler A, Al-Askari S, et al.: Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27:291-301.
- ⁸⁹Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al.: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991; 145:20-24.
- ⁹⁰Quek ML, Stein J, Skinner DG: Surgical approaches to venous tumor thrombus. *Semin Urol Oncol* 2001; 19:88-97.
- ⁹¹Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al.: Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: A report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol* 2002; 13:1460-1468.
- ⁹²Sella A, Swanson DA, Ro JY, et al.: Surgery following response to interferon-alpha-based therapy for residual renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 149:19-21.
- ⁹³Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, et al.: Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: A single-center experience of 683 patients. *Urology* 2003; 62:1024-1028.
- ⁹⁴Blom JH., van Poppel H., Marechal JM. et al.; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol 2009 Jan; 55(1): 28-34.

⁹⁵May 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 2009;82(981):724-731.

⁹⁶Munro NP., Woodhams S., Nawrocki JD., Fletcher MS., Thomas PJ.: The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. BJU Int 2003;92(3):240-244.

⁹⁷Maxwell NJ., Saleem Amer N., Rogers E., Kiely D., Sweeney P., Brady AP.: Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. BJU Int 2003; 91:600-602.

⁹⁸Harry W. A history of partial nephrectomy for renal tumors. The Journal of Urology Volume 173(1), March 2005, pp 705-708

⁹⁹Wikipedia strona internetowa: http://pl.wikipedia.org/wiki/Joseph_Lister

¹⁰⁰Gross, R.: Nephrectomy: its indication and contraindications. Am J Med Sci, 90:79, 1885

¹⁰¹Wells S.: Successful removal of two circum-renal tumours. Br Med J. 1:758. 1884

¹⁰²Herczol E.: Uber Nierenextirpation. Bietr Klinich Chirurg. 6:185. 1890

¹⁰³Newman D.: History of renal surgery. Lancet, 23:149. 1901

¹⁰⁴Gregoire W.: Les propagations du cancer du rein. Bull Med Soc Anat, 78:764. 1903

¹⁰⁵Goldstein A.E., Abeshouse B.S.: Partial resections of the kidney. A report of 6 cases and a review of the literature. J Urol. 38:15. 1937

¹⁰⁶Hess E., Roth R. B., Kaminsky A. F., Swick H.V.: Surgery for the conservation of renal parenchyma. J Urol. 64: 175, 1950

¹⁰⁷Bell E. T.: A classification of renal tumors with observations on the frequency of the various types. J Urol. 39: 238, 1938

¹⁰⁸Sasidharan K. P., Soloway M. S.: Nephron-sparing surgery

-
- ¹⁰⁹Robson C. J.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 89:37, 1963
- ¹¹⁰Robson CJ, Churchill BM, Anderson W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969; 101: 297.
- ¹¹¹Wickham J.E.: Conservative renal surgery for adenocarcinoma. The place of bench surgery. Br J Urol. 47: 25. 1975
- ¹¹²Novick A. C., Stewart B. H., Straffon R. A., Barowsky L.H.: Partial nephrectomy in the treatment of renal adenocarcinoma. J Urol. 118: 932, 1977
- ¹¹³Marberger M., Pugh R. C., Auvert J., Bertermann H., Costantini A., Gammeigaard P. A. et al.: Conservative surgery of renal carcinoma: the EIRSS experience. Br J urol, 53: 528. 1981
- ¹¹⁴Engen D. E., Herr H. W.: Conservative management of a renal adenoma vs adenocarcinoma. Br J urol. 53: 378. 1981
- ¹¹⁵Licht M.R., Novick A.C.:Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. J Urol. 149:1,1993
- ¹¹⁶Herr H.W.:Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney:10-year followup. J Urol.161:33, 1999
- ¹¹⁷Lau W. K., Blute M. L., Weaver A. L., Torres V. E., 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 2000;75(12):1236-1242.
- ¹¹⁸Joudi F.N., Allareddy V., Kane C., Konety B.: Analysis of complications following partial and total nephrectomy for renal cancer in a population based sample. J Urol 2007;177 (5):1709-1714.
- ¹¹⁹Stephenson A.J., Hakimi A.A., Snyder M.E., Russo P.: Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. J Urol 2004;171(1):130-134.
- ¹²⁰Gratzke C., Seitz M., Bayrle F., Schlenker B., Bastian P. J., 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 2009;104(4):470-475.

-
- ¹²¹Campbell S. C., Novick A. C., Strem S. B., Klein E., Licht M.: Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol* 1994;151(5):1177-80.
- ¹²²Shekarriz B, Upadhyay J, Shekarriz H de Assis Mendes Goes F Jr, Bianco FJ, Tiguert R et al.: Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology*. 2002 Feb;59(2):211-5.
- ¹²³Thompson R.H., Leibovich B.C., Lohse C.M., Zincke H., Blute M.L.:Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol* 2005;174(3):855-858.
- ¹²⁴Van Poppel H., Bamelis B., Oyen R., Baert L.:Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. *J Urol* 1998;160:674-678.
- ¹²⁵Van 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*. 2011 Apr;59(4):543-52.
- ¹²⁶Marszalek M., Ponholzer A., Brössner C., Wachter J., Maier U., Madersbacher S.: Elective open nephron-sparing surgery for renal masses: single-center experience with 129 consecutive patients. *Urology* 2004;64:38-42.
- ¹²⁷Jeldres C., Bensalah K., Capitanio U., Zini L., Perrotte P., Suardi N.: Baseline renal function, ischaemia time and blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. *BJU Int*. 2009;103(12):1632-1635.
- ¹²⁸Hafez KS., Novick A.C., Campbell S.C.: Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:2067-2070.
- ¹²⁹Becker 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 o 216 patients. *Eur Urol* 2006;49:308-313.

-
- ¹³⁰Pahernik S., Roos F., Hampel C., Giltzer R., Melchior S.W., Thüroff J.W.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with normal contralateral kidney: 25 years of experience. *J Urol* 2006;175(6):2027-2031.
- ¹³¹Thompson R.H., Boorjan S.A., Lohse C.M., et al.: Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008;179(2):468-473.
- ¹³²Huang W. C., Elkin E. B., Levey A. S., Jang T. L., Russo P.: Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181:55-61.
- ¹³³Zini L., Perrotte P., Capitanio U., Jeldres C., Shariat S. F., Antebi E., et al.: Radical versus partial nephrectomy. Effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009;115:1465-1471.
- ¹³⁴Crépel M., Jeldres C., Sun M., Lughezzani G., Isbarn H., Alasker A., et al.: A population-based comparison of cancer-control rates between radical and partial nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Urology* 2010;76(4):883-888.
- ¹³⁵Patard J. J., Shvarts O., Lam J. S., Pantuck A. J., Kim H. L., Ficarra V., et al.: Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171(6):2181-2185.
- ¹³⁶DelakasDelakas 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*. 2002 Dec;60(6):998-1002.
- ¹³⁷Xu Y., Wu B.: Prognostic factors for renal dysfunction after nephrectomy in renal cell carcinomas. *J Surg Res* 2011;166(1):e53-57.
- ¹³⁸McKiernan J., Simmons R., Katz J., Russo P.: Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002;59:816-820.
- ¹³⁹Huang W. C., Levey A. S., Serio A. M., Snyder M., Vickers A. J. Raj G. V., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735-740.

-
- ¹⁴⁰Lucas S. M., Stern J. M., Adibi M., Zeltser I. S., Cadeddu J. A., Raj G. V. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. *J Urol* 2008;179:75-79.
- ¹⁴¹Barlow L. J., Korets R., Laudano M., Benson M., McKiernan J. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. *BJU Int* 2010;106(4):489-492.
- ¹⁴²Jeon H. G., Jeong I. G., Lee J. W., Lee S. E., Lee E. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. *Urology* 2009;74(5):1064-1068.
- ¹⁴³Yokohama M., Fuji Y., Iimura Y., Saito K., Koga F., Masuda H., et al. Longitudinal change in renal function after radical nephrectomy in Japanese patients with renal cortical tumors. *J Urol* 2011;185(6):2066-2071.
- ¹⁴⁴Malcolm J. B., Bagrodia A., Derweesh I. H., Mehrazin R., Diblasio C. J., Wake R. W., et al. Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy. *BJU Int* 2009;104(4):476-481.
- ¹⁴⁵Becker F., Siemer S., Hack M., Humke U., Ziegler M., Stöckle M. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. *Eur Urol* 2006;49:1058-1064.
- ¹⁴⁶Joniau S., Eeckt K. V., Srirangam S. J., Van Poppel H. Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008;103:1344-1348.
- ¹⁴⁷Patard J. J., Pantuck A. J., Crepel M., Lam J. S., Bellec L., Albouy B., et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007;52:148-154.
- ¹⁴⁸Thompson R. H., Siddiqui S., Lohse C.M., Leibovich B. C., Russo P., Blute M. L. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009;182(6):2601-2606.

-
- ¹⁴⁹Weight C. J., Larson B. T., Gao T., Campbell S. C., Lane B. R., Kaouk J. H., et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology* 2010;76:631-638.
- ¹⁵⁰Antonelli A., Cozzoli A., Nicolai M., Zani D., Zanotelli T., Perucchini L., et al. Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7 cm. *Eur Urol* 2008;53:803-809.
- ¹⁵¹Pahernik S., Roos F., Röhrig B., Wiesner C., Thüroff J. W. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2008;179(1):71-74.
- ¹⁵²Crépel M., Jeldres C., Perrotte P., Capitanio U., Isbarn H., Shariat S. F. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1bN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology* 2010;75(2):271-275.
- ¹⁵³Mullerad M., Kastin A., Adusumilli P. S., Moskovitz B., Sabo E., Nativ O. Comparison of nephron-sparing surgery in central versus peripheral renal tumors. *Urology* 2005;65:467-472.
- ¹⁵⁴Whang M., O'Toole K., Bixon R., et al. *J Urol* 1995;154:968-971.
- ¹⁵⁵Mototsugu O., Kaoru N., Shiro B., Jun-Ichi H., Hiroschi T. Intrarenal satellites of renal cell carcinoma: histopathologic manifestation and clinical implication. *Urology* 1995;46:161-164.
- ¹⁵⁶Kinouchi T., Mano M., Saiki S., et al.: Incidence Rate of Satellite Tumors In Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 1999;86 (11):2331-2336.
- ¹⁵⁷Wunderlich H., Reichelt O., Schumann S., et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm. or less in diameter: indicated or under treated? *J Urol* 1998; 159 (5): 1465-1469.
- ¹⁵⁸Gohji K., Hara I., Gotoh A., et al.: Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50 mm or less. *J Urol* 1998;159 (4):1144-1146.
- ¹⁵⁹Castilla E.A., Liou L.S., Abrahams N.A., et al. Prognostic importance of resection margin width after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology* 2002; 60:993-997.

¹⁶⁰Sutherland S.E., Resnick M.I. Maclennan G.T., Goldman H.B. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol* 2002;167(1):61-64.

¹⁶¹Quanlin L., Liang C., Hongwei G.Yue Z., Fa-peng W., Xishuang S. :Safety and efficacy of mini-margin nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4-cm or less. *Urology* 2008;71:924-927.

¹⁶²Seong Jin J., Kwang Taek K., Min Soo C., Sung Kyu H., Seok-Soo B., Sang Eun L. The prognostic value of the width of the surgical margin in the enucleoresection of small renal cell carcinoma: an intermediate-term follow-up. *Urology* 2010;76(3):578-592.

¹⁶³Quanlin L., Hongwei G., Jie Q., Tao J. Mini-margin nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. *Advances in Urology*, vol. 2010, Article ID 145942, 5 pages, 2010. doi:10.1155/2010/145942

¹⁶⁴Berdijs N., Hakenberg O.W., Zastrow S., Oehlschlaeger S., Novotny V., Wirth M.P. Impact of resection margin status after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006;97(6):1208-1210.

¹⁶⁵Piper N.Y., Bishoff J.T., Magee C., et al. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology* 2001;58:849-852.