

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Włodzimierz Klima

**Analiza powikłań po nerkooszczędnych zabiegach guzów nerek
na podstawie materiału Oddziału Urologii WSS im. L. Rydygiera
w Krakowie**

Rozprawa doktorska

Promotor:

Dr hab. n. med. Olgierd Smoleński, prof. nadzw.

Dr hab. n. med. Marek Wyczółkowski

**Praca została wykonana na Oddziale Urologii
Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie**

Ordynator: Dr n. med. Piotr Maciukiewicz

Kraków 2011

Promotorowi
Panu Profesorowi Olgierdowi Smoleńskiemu
składam serdeczne podziękowania za cenną pomoc, życzliwość i trud
włożony w opracowanie niniejszej pracy.

**Panu dr hab. n. med. Markowi Wyczółkowskiemu
mojemu wieloletniemu mentorowi
składam serdeczne podziękowanie
za inicjatywę w powstaniu niniejszej pracy.**

**Tym wszystkim
którzy wspomagali mnie w mojej pracy,
moim rodzicom i żonie
składam serdeczne podziękowania.**

Spis treści:

Wykaz skrótów.....	7
Wykaz tabel i rycin.....	9
1. WSTĘP.....	10
1.1. Epidemiologia raka nerki.....	10
1.2. Czynniki ryzyka.....	11
1.3. Rozpoznawanie raka nerki.....	12
1.4. Klasyfikacja guzów nerek.....	13
1.5. Klasyfikacja histologiczna guzów nerek.....	15
1.6. Rola biomarkerów w rozpoznawaniu i ocenie progresji RCC.....	18
1.7. Wielogniskowość guzów nerek.....	20
1.8. Metody leczenia i rola technik nerkooszczędnych.....	22
1.9. Podstawy techniki operacyjnej w trakcie tumorektomii.....	24
1.10. Powikłania po NSS.....	26
1.11. Clavien-Dindo klasyfikacja powikłań chirurgicznych.....	27
2. ZAŁOŻENIA PRACY.....	29
3. CEL PRACY.....	30
4. MATERIAŁ i METODYKA BADAŃ.....	31
4.1. Kryteria włączenia i wyłączenia.....	31
4.2. Protokół badania.....	32
4.3. Technika operacji nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery) oraz postępowanie około- i pooperacyjne.....	34
4.4. Kwalifikacja i ocena powikłań operacji nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery).....	36
5. ANALIZA STATYSTYCZNA WYNIKÓW.....	39
6. WYNIKI.....	41

6.1.	Charakterystyka pacjentów (czynniki demograficzne i kliniczne).	41
6.2.	Ocena morfologiczna i histopatologiczna guzów nerek operowanych pacjentów.....	43
6.3.	Ocena powikłań operacji nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery).....	46
6.3.1.	Powikłania śródoperacyjne.....	46
6.3.2.	Powikłania pooperacyjne wczesne.....	50
6.3.3.	Powikłania pooperacyjne późne.....	57
6.4.	Analiza powikłań po zabiegach nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery) wg skali Clavien.....	59
7.	DYSKUSJA	64
8.	WNIOSKI	77
9.	STRESZCZENIE	78
10.	SUMMARY	81
11.	PIŚMIENNICTWO	84

Wykaz skrótów:

AML (*Angiomyolipoma*) - naczyniakomięśniakotłuszczak

BD - Biegun dolny nerki

BG - Biegun górny nerki

BMI (*Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała

CA9 - Anhydraza węglanowa 9

CC - Część centralna nerki

CT (*Computer Tomography*) - tomografia komputerowa

DM (*Diabetes Mellitus*) - cukrzyca

EAU (*European Association of Urology*) - Europejskie Towarzystwo Urologiczne

EpCAM (*epithelial cell adhesion molecule*) - glikoproteina adhezyjna na powierzchni komórek nowotworowych pochodzenia nabłonkowe

HABIB - Elektroablacja z użyciem Habib

HD - Hemodializy

HIF (*Hypoxia Inducible Factor*) - faktor indukujący niedotlenienie

HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound Ablation*) - ablacja z użyciem mikrofal

HLRCC (*Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma*) - rodzinna mięśniakowatość i rak brodawkowaty nerki

HPRC (*Hereditary Papillary Renal Cell Carcinoma*) - dziedziczny rak brodawkowaty

HT (*Hypertension*) - nadciśnienie

IL 2 - Interleukina 2

JJ - Cewnik podwójnie zagięty Double J

Ki67 - jądrowy antygen proliferacji komórek

KKCZ - Koncentrat Krwinek Czerwonych

LOH (*Loss Of Heterozygosity*) - Utrata heterozygotyczności

MIC (*Morbus Ischemicus Cordis*) - choroba niedokrwienna serca

NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) - rezonans elektromagnetyczny

NSS (*Nephron Sparing Surgery*) – chirurgia nerkooszczędna

OIOM - Oddział Intensywnej Opieki Medycznej

PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) - jądrowy antygen proliferacji komórek

p27 - białko z grupy inhibitorów kinaz cyklino-zależnych kontrolujące cykl komórkowy i regulujące apoptozę

p53 - gen supresorowy kodujący białko będące czynnikiem transkrypcyjnym o właściwościach supresorowych dla nowotworu

RCC (*Renal Cell Carcinoma*) – rak jasnokomórkowy nerki

RN - Radykalna Nefrektomia

RTPCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) - odwrotna transkryptaza-łańcuchowa reakcja polimerazy

SD (*Standard deviation*) - odchylenie standardowe

TNM - Tumor Nodus Metastases

UICC - Union Internationale Centre le Cancer

UKM - Układ kielichowo-miedniczkowy

USG - Ultrasonografia

WHO -World Health Organisation

WIT (*Warm Ischemia Time*) - czas ciepłego niedokrwienia

VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) - czynnik wzrostu śródbłonna naczyń

VEGFR-1 (*Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor 1*)

VEGFR-2 (*Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor 2*)

VHL - Zespół von Hippela – Lindaua

Wykaz tabel i rycin:

Tabele

Tabela 1

Czas zabiegu a zaawansowanie TNM.

Tabela 2

Zaawansowanie w skali Fuhrman (n=132) a utrata krwi.

Tabela 3

Wiek chorych a występowanie przetoki.

Tabela 4

Występowanie przetoki u pacjentów z nerką jedyną.

Tabela 5

Występowanie przetoki u pacjentów z współistniejącym nadciśnieniem tetniczym.

Tabela 6

Występowanie przetoki w grupie chorych z współistniejącą przeszkodą anatomiczną.

Tabela 7

Czas niedokrwienia a występowanie przetoki.

Tabela 8

Czas zabiegu a występowanie przetoki.

Tabela 9

Powikłania ocenione skalą Clavien w przebiegu pooperacyjnym po tumorektomii.

Tabela 10

Czas hospitalizacji a przebieg pooperacyjny oceniany skalą Clavien.

Ryciny

Rycina 1

Ilość zabiegów NSS w okresie od 1997 do 2008 roku.

Rycina 2

Choroby towarzyszące stanowiące dodatkowe obciążenie.

Rycina 3

Podział operowanych zmian w oparciu o histopatologię.

Rycina 4

Średni czas hospitalizacji w grupach chorych z przetoką i bez przetoki.

Rycina 5

Częstość występowania poszczególnych ocen w skali Clavien.

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia raka nerki

Złośliwe nowotwory nerek w tym rak nerkowopochodny RCC (Renal Cell Carcinoma) stanowią ok. 3% wszystkich guzów złośliwych dorosłych. W wysoko rozwiniętych krajach europejskich, wzrost zachorowań na raka nerki oceniany na podstawie badań epidemiologicznych wynosi około 2% rocznie. Szczyt zachorowań jest pomiędzy 60 a 70 rokiem życia w stosunku 1,5:1 (*mężczyzn do kobiet*) [1]. Najwięcej zachorowań obserwuje się w Czechach, około 22 nowych przypadków na 100 tys. mężczyzn i 11 wśród kobiet, natomiast w krajach Azji i Afryki zachorowalność na raka nerki jest 10-15 razy mniejsza niż w krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych [2]. Pięcioletnie przeżycie chorych na raka nerkowokomórkowego w Polsce wynosi około 62%, odpowiednio w klasyfikacji TNM: w T1 70-90%, T2 55-70%, T3 20-30% oraz T4<10%. W Polsce w roku 2007 zanotowano około 3900 zachorowań i około 2400 zgonów spowodowanych przez tego raka [3]. RCC najczęściej daje przerzuty do mięszu płuc 50-60%, kości 30-40%, wątroby 30-40% i mózgu 5% [4]. U 20-30% pacjentów z RCC stwierdza się przerzuty w momencie rozpoznania, natomiast w grupie chorych z RCC leczonych nefrektomią u 20-40% wystąpią klinicznie jawne przerzuty [5].

1.2. Czynniki ryzyka

Etiologia raka nerki nie jest ostatecznie poznana. Wyróżnia się raki nerki przekazywane dziedzicznie tj. rodzinne występowanie RCC (4% raków nerek), które są przekazywane najczęściej w sposób autosomalny dominujący. Pozostałe stanowiące większość raków tego narządu to raki sporadyczne, związane z aberracjami chromosomalnymi [6,7]. Rak rodzinny to najczęściej guz wieloogniskowy, występujący obustronnie i rozpoznawany w młodym wieku [8-10]. Opisanych zostało ok. 20 zespołów rodzinnego występowania raka nerki ale tylko u 4 z nich określono jednoznacznie genetyczną predyspozycję warunkującą ich występowanie. Najlepiej poznane to: zespół von Hippela – Lindaua (VHL) dziedziczny rodzinny rak jasnokomórkowy nerki, dziedziczny rak papilarny nerki (HPRC – Hereditary Papillary Renal Cell Carcinoma), rodzinna mięśniakowatość i rak brodawkowy nerki (HLRCC-Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma) [11,12]. Czynnikiem usposabiającym do zachorowania jest palenie papierosów [13,15,18], otyłość, nadciśnienie i nadmierne spożywanie alkoholu [14-17]. Wśród osób które zachorowały na raka było 27-37% mężczyzn i 10-24% palących kobiet [14,15]. Czynnikiem środowiskowym (zawodowym) jest nadmierna ekspozycja na związki arsenu, kadmu, azbestu, policykliczne węglowodory aromatyczne, rozpuszczalniki organiczne oraz związki ropochodne [19-21]. Ryzyko wystąpienia raka nerki, wzrasta u chorych dializowanych z powodu niewydolności nerek, pacjentów poddanych radioterapii

z powodu innych nowotworów oraz u biorców przeszczepów [22-25]. Nie bez znaczenia jest przewlekłe przyjmowanie leków p/bólowych szczególnie fenacetyny [26]. Otyłość stanowi szczególne zagrożenie u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (*BMI - Body Mass Index*) większym niż 40 a każdy punkt dodatkowy zwiększa szansą na zachorowanie o 4% [27,28]. U tych chorych za przyczynę powstania raka odpowiedzialnym wydaje się wzrost endogennych estrogenów [29].

1.3. Rozpoznanie raka nerki

Klasyczną triadą objawów raka nerki jest badalny guz w jamie brzusznej, krwimocz i ból, którą obecnie stwierdza się zaledwie u około 6-10% pacjentów, rzadziej natomiast narastające żylaki powrózka nasiennego i obrzęki kończyn dolnych [30,31]. Zespół paraneoplastyczny: utrata masy ciała, anemia, policytomia, podwyższone OB, zaburzona czynność komórek wątrobowych, neuromiopia, hiperkalcemia i nadciśnienie, obserwowany jest u około 20-30% takich pacjentów [32]. W dobie zaawansowanych technik obrazowania i ich dostępności rak nerki jest w większości przypadków rozpoznawany przypadkowo. Nawet 83% bezobjawowych raków nerki jest wykrywana przypadkowo w trakcie ultrasonografii jamy brzusznej [33,34]. Czulość badania zależy od wielkości guza, jego unaczynienia, rodzaju wzrostu, obecności cyst i obszarów rozpadu. Podwyższenie czulości badania uzyskano wprowadzając obrazowanie

harmoniczne, techniki kontrastowe oraz badanie z wykorzystaniem efektu Doppler [35,36]. Tomografia komputerowa z użyciem kontrastu pozwala na wykrywanie zmian z jednoczesną oceną funkcji obu nerek, zaawansowaniem miejscowym guza, oceną żył nerkowych i żyły głównej dolnej oraz regionalnych węzłów chłonnych i nadnerczy [37-39]. Odwzorowanie obrazu w 3D pozwala właściwie zaplanować postępowanie operacyjne [40]. Rekomendowane jest również wykonanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej. Rezonans elektromagnetyczny (NMR - Nuclear Magnetic Resonance) pozwala na jeszcze dokładniejszą diagnostykę guza, szczególnie u pacjentów uczulonych na kontrast oraz z niewydolnością nerek [41,42]. Diagnostyka radiologiczna, pozwala na dokładniejsze opisanie guza w klasyfikacji TNM (Tumor Nodulus Metastases) i właściwe zaplanowanie leczenia operacyjnego, określenie planu resekcji mięszu nerkowego w stosunku do naczyń nerkowych i układu kielichowo miedniczkowego [43].

1.4. Klasyfikacja guzów nerek

Od 2002 roku obowiązywała klasyfikacja TNM guzów nerek, oceniająca stadium zaawansowania klinicznego i patologicznego guza, ustalona przez Union Internationale Centre le Cancer (UICC) [46]. Określała ona guz nerki T1, jako twór do 7cm średnicy ograniczony do nerki, T1a guz mniejszy lub równy 4cm i T1b 4cm do 7cm. Guz T2 (7 do 10cm), ograniczony do nerki, T3 guz wrastający

do dużych żył, naciekający nadnercza lub otaczające tkanki, ale nie przekraczający powięzi Geroty i T4 którego naciek przechodzi przez tę powięź [47]. Nowelizacja tej klasyfikacji nastąpiła w 2009 roku [48] i została wprowadzona do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (*EAU European Association of Urology Guidelines*). Zmiany dotyczyły T2, które podzielono obecnie na T2a: guz o wymiarach 7 do 10cm i T2b: guz większy od 10 cm w największym wymiarze ale ograniczony do nerki, T3a: guz wrastający do dużych naczyń, bezpośrednio naciekając tłuszcz okołonerkowy, (okołownękowy), ale nie przekraczający powięzi Geroty, T3b: guz wrasta do żyły głównej dolnej nie przekracza przepony, T3c: guz wrasta do żyły głównej dolnej, powyżej przepony lub wrasta w ścianę żyły głównej dolnej i T4:zmiana przekraczająca powięź Geroty i naciekająca przez ciągłość nadnercze. Pięcioletnie przeżycie pacjentów z RCC w korelacji z klasyfikacją guzów w TNM w zależności od serii wynosi 91 do 100% dla guzów T1; 74-96% w T2; 59-70% w T3; i 16-32% w T4 [49-51]. Istotnym uzupełnieniem oceny guzów jest radiologiczna klasyfikacja Bośniaka cyst nerkowych, pozwalająca różnicować struktury łagodne od wątpliwych wymagających ablacji lub usunięcia.

Aktualnie obowiązuje zmodyfikowana w 2005 roku 5 stopniowa klasyfikacja cyst oparta na morfologii oraz ocenie ich wzmacniania w kontrastowych badaniach obrazowych [53].

Stopień złośliwości guza określa się wg klasyfikacji WHO z 2004, roku będącej modyfikacją Heidelberskiej, oceniającej grading jądrowy (wielkość, kształt i zawartość jąderka) a nazwaną klasyfikacją Fuhrman [54]. Stosowana jest ona powszechnie, ze względu na jej duże wartości prognostyczne. Pięcioletnie przeżycie pacjentów z rakiem nerki zgodnie z klasyfikacją Fuhrman to 65-76% w guzach GI; 30-72% w GII; 21-51% w GIII; i 10-35% w GIV [55-57].

1.5. Klasyfikacja histologiczna guzów nerek

Guzy pod względem budowy morfologicznej klasyfikowane są od 2004 roku klasyfikacją WHO (*World Health Organization*) [58]. Wyróżnia ona nowotwory łagodne: angiomyolipoma, onkocytoma, i gruczolak nerkowy oraz złośliwe: rak jasnokomórkowy (60-70%), rak brodawkowaty (10-15%), rak chromofobowy (4-5%), rak z cewek zbiorczych Belliniego (1%) oraz rzadkie złośliwe nowotwory nabłonkowe nerki do których należą: wielogniskowy torbielowaty rak jasnokomórkowy nerki (<1%), rak śluzowotwórczy cewkowy i rak wrzecionowatokomórkowy (<1%), rak rdzeniasty nerki, rak związany z translokacją Xp11 i genem fuzyjnym TFE3 i rak towarzyszący nerwiakowi zarodkowemu – neuroblastoma oraz guzy niesklasyfikowane [59]. Wśród raków nerki uwarunkowanych genetycznie, wyróżniamy zespół von Hippela-Lindaua z wielogniskowo występującym rakiem jasnokomórkowym, dziedziczny rak brodawkowaty nerkowokomórkowy typu 1, wrodzoną leiomiomatozę

(dziedziczne mięśniaki gładkokomórkowe i rak brodawkowy nerki typu 2), oraz zespół Birta - Hogga i Dube'go z mnogim i obustronnym występowaniem różnych typów histologicznych raka nerki [60,61].

Guzy nabłonkowe miedniczki nerkowej to: rak urotelialny, brodawczak płaskonabłonkowy, gruczolakorak i mięsakorak. Rak jasnokomórkowy związany jest z delecją chromosomu 3 i cechuje się w obrazie mikroskopowym występowaniem komórek kwasochłonnych, oraz liczniejszych komórek o obfitej jasnej cytoplazmie, co wynika z nagromadzenia znacznej ilości glikogenu.

Komórki nowotworowe tworzą zazwyczaj lite pola z siecią cienkościennych naczyń krwionośnych. Oprócz pól litych, powstają struktury zrazikowe, pęcherzykowe i torbielowate. Jądra komórek nowotworowych, są zwykle owalne o równomiernie rozmieszczonej chromatynie. Nowotwór ten charakteryzuje się skłonnością do przerzutów drogą krwi i cechuje nietypowym przebiegiem klinicznym, z odległymi przerzutami bez obecności zmiany miejscowej, jak również występowaniem przerzutów w wiele lat po radykalnej nefrektomii [62-64]. W około 5% guzów z utkaniem raka jasnokomórkowego obraz mikroskopowy ma różnicowanie mięsakowate. W raku brodawkowym makroskopowo stwierdza się zmiany torbielowate, krwotoczne i martwicze. Rak ten w obrazie radiologicznym i klinicznym przypomina raka jasnokomórkowego, jednak częściej występuje obustronnie i wieloogniskowo. Wyodrębnia się dwa podtypy histologiczne: typ 1 o smukłych brodawkach, skąpej cytoplazmie,

występujący wielogniskowo i typ 2 o wyższym stopniu złośliwości z większymi komórkami o obfitej kwaśnej cytoplazmie i większych jądrach komórkowych. Typ 1 z definicji to Fuhrman 1 natomiast typ 2 ma z reguły wyższe stopnie złośliwości w skali Fuhrman [59,65]. Rak chromofobowy jest zbudowany z dużych komórek o obfitej, jasnej cytoplazmie z wyraźną błoną komórkową a makroskopowo jest lity, barwy jasnobrażowej. Jednakowo często występuje u mężczyzn i kobiet a rokowanie jest lepsze niż w innych typach histologicznych raka nerki [66]. Bardzo rzadki typ histologiczny raka nerki z przewodów Belliniego, we wczesnym okresie rozrasta się w części centralnej nerki. W obrazie mikroskopowym charakteryzuje się nieregularnymi strukturami cewkowymi i brodawkowatymi z komórkami o wyraźnej atypii. Rak ten rokuje źle, daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych [59,67]. Ważnym pod względem diagnostyki różnicowej jest onkocytoma, łagodny nowotwór nabłonkowy. Zbudowany jest z komórek o jasnej kwasochłonnej cytoplazmie, z licznymi mitochondriami, na przekroju poprzecznym barwy brązowej z charakterystyczną centralnie zlokalizowaną gwiaździstą blizną [68,69]. Wymaga różnicowania z rakiem jasnokomórkowym w postaci mieszanej, zawierającym komórki kwasochłonne lub z kwasochłonną postacią raka brodawkowatego oraz raka chromofobowego. Angiomyolipoma (AML) to mezenchymalny guz o łagodnym charakterze stwierdzany w około 0,5% wszystkich guzów nerek. Występuje on czterokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Na przekroju ma żółtawą barwę i

ciemne ogniska krwotoczne, a w utkaniu histologicznym znajdujemy tkankę tłuszczową, mięśnie gładkie i tętniakowato poszerzone, grubościenną naczynia krwionośne. Guz ten daje dodatnią reakcję histochemiczną z przeciwciałami HMB45, co odróżnia go od raka nerki i onkocytozy. Stwierdzany on jest u ok. 20% chorych z zespołem stwardnienia guzowatego [70].

Odmienność genetyczna guzów nerek odzwierciedlana jest w ich obrazie morfologicznym (makro- i mikroskopowym) oraz biologii tych nowotworów.

Odmienność typów histologicznych jest czynnikiem predykcyjnym i podstawą wyboru skutecznej metody leczenia.

1.6. Rola biomarkerów w rozpoznawaniu i ocenie progresji w RCC

Do tej pory nie znaleziono markerów wysokiej specyficzności i czułości charakterystycznych dla komórek raka nerkowopochodnego [44,45]. Czynniki prognostyczne w RCC to: stopień miejscowego zaawansowania guza, stopień złośliwości komórkowej w skali Fuhrman, typ histologiczny raka, obecność martwicy w masie guza, zajęcie kanalików zbiorczych nerki, zajęcie naczyń włosowatych w obrazie histologicznym, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, istnienie przerzutów odległych w chwili rozpoznania nowotworu, wystąpienie zespołu paraneoplastycznego i trombocytopenii [71]. Znamy wiele markerów immunohistochemicznych w raku nerki, ale nie mają one akceptowalnej czułości, specyficzności i powtarzalności żeby usankcjonować ich użycie w

codziennej praktyce [45]. Najbardziej obiecującym markerem molekularnym jest anhydraza węglanowa IX (CA9), potencjalny marker do prognozowania przerzutów, obserwacji pooperacyjnej i oceny leczenia. Ulega on ekspresji u >90% chorych z RCC i nie występuje w prawidłowym nabłonku kanalików nerkowych. Jest użyteczny jako znacznik w prognozowaniu efektu w odpowiedzi na terapię Interleukiną 2 (IL2) [44]. Czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) reguluje przepuszczalność naczyń wpływając na homeostazę i stymulując angiogenezę. Działa on poprzez łączenie się z receptorami o aktywności kinaz tyrozynowych VEGFR-1 (Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor 1) oraz VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor 2), których ekspresję znaleziono na komórkach raka nerki co wiąże się z ryzykiem krwiopochodnego rozsiewu przerzutów [72]. HIF (Hypoxia Inducible Factor), czynnik indukujący niedotlenienie, jest czynnikiem transkrypcyjnym, odpowiedzialnym za regulację szeregu genów, umożliwiających przystosowanie się komórki do warunków ograniczonej dostępności tlenu. Wysoka ekspresja HIF jest niezależnym wskaźnikiem przeżycia w jasnokomórkowym raku nerki.

Inne biomarkery nowotworowe to antygeny proliferacyjne:

- czynnik Ki67 i PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) - jądrowy antygen proliferacji komórek,

- białka regulujące cykl komórkowy: p53 gen supresorowy kodujący białko będące czynnikiem transkrypcyjnym o właściwościach supresorowych dla nowotworu, p27 - białko z grupy inhibitorów kinaz, p21 - białko regulujące cykl komórkowy,

- czynniki adhezyjne: EpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) - glikoproteina adhezyjna występuje na powierzchni komórek nowotworowych pochodzenia nabłonkowego oraz kadheryny. Zmiany w ekspresji wymienionych markerów są postrzegane jako potencjalnie prognostyczne [73]. Jednocześnie prowadzone są badania, z użyciem biomarkerów w ocenie materiału uzyskanego z biopsji guzów nerek w celu jednoznacznego różnicowania raka jasnokomórkowego, chromofobowego i onkocytozy [74-76]. Wykorzystywane są także techniki RTPCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*)-odwrotna transkryptaza łańcuchowej reakcji polimerazy do klasyfikacji raków nerek o niejednoznacznej histologii [77]. Wydaje się że ocena profilu genowego guza jest obecnie najbardziej obiecującą metodą prognostyczną choroby nowotworowej [78].

1.7. Wielogniskowość guzów nerek

Guz nerki opisywany w trakcie diagnostyki jako zmiana pojedyncza i sporadyczna, w analizie histopatologicznej okazywał się zmianą wielogniskową w 4 do 20% przypadków [79]. Nie stwierdza się znamiennej zależności pomiędzy

wielkością zmiany pierwotnej, a jej wieloogniskowością [80]. Stwierdzono że wieloogniskowość dotyczy większości typów histologicznych guzów, co udowodniono w badaniach usuniętych nerek. Wieloogniskowość guzów współistnieje najczęściej z brodawkowatym typem histologicznym raka nerki, jest powiązana z przerzutami węzłowymi i obustronnym występowaniem [81,82]. Wieloogniskowe guzy jasnokomórkowe nerek są traktowane jako przerzuty śród nerkowe i mogą mieć złośliwość podobną do zmiany pierwotnej. Pokazało to badanie Miyake, w którym identyczną utratę heterozygotyczności (Loss Of Heterozygosity - LOH) zaobserwowano w badanych ogniskach guza u 88% pacjentów z wieloogniskowym rakiem nerki [83]. Odmiennie kształtuje się to w raku brodawkowatym, gdzie LOH były różne co sugeruje niezależny wzrost guzów. W tych przypadkach nie można wnioskować która zmiana osiągnie potencjalną złośliwość [84]. Guzy wieloogniskowe jednostronne w 50 do 70% przypadków mają taką samą budowę chromosomową [79]. Wieloogniskowość jednostronna jest stwierdzana jedynie u 2% jasnokomórkowych i u 7% brodawkowatych guzów nerek. W guzach wieloogniskowych obustronnych, rozpoznawano około 28% raków jasnokomórkowych i 33% raków brodawkowatych. Wieloogniskowość jest uznawana jako czynnik predysponujący do wznowy po stronie przeciwnej [85]. W badaniach histopatologicznych wieloogniskowość jest stwierdzana od 12 do 22% chorych leczonych nefrektomią radykalną. Tylko ¼ tych guzów była wykrywana przedoperacyjną diagnostyką

radiologiczną [81,86]. W dziedzicznych guzach wieloogniskowych, które z natury są obustronne i nawrotowe, postępowanie lecznicze ma na celu ochronę funkcji nerki, usuwanie wznów i zmniejszenie ilości zabiegów operacyjnych. Podobne postępowanie jest stosowane w przypadkach zmian wieloogniskowych sporadycznych [87].

1.8. Metody leczenia i rola technik nerkooszczędnych

Z punktu widzenia chorego, istotne jest poza wyleczeniem choroby nowotworowej, zachowanie funkcji narządu i uniknięcie w przyszłości leczenia nerkozastępczego. Innym elementem jest ograniczenie powikłań pooperacyjnych, możliwość szybkiego powrotu do pracy oraz redukcja kosztów leczenia. Leczeniem z wyboru w przypadku dużych guzów ograniczonych do nerki, jest RN (radykałna nefrektomia) a dla guzów w stadium T1 zalecana jest chirurgia z zaoszczędzeniem miększu nerkowego, NSS (Nephron Sparing Surgery). Ta metoda jest standardem w przypadku nerki pojedynczej, w niewydolności nerek, u pacjentów z podejrzeniem zmian wieloogniskowych, z guzem obustronnym nerek oraz w dziedzicznych formach RCC, jak zespół von Hippela-Lindau lub Bourneville'a-Pringle'a [88]. Wskazania warunkowe do tumorektomii występują, gdy druga nerka ma zaburzenia filtracji np. w przebiegu kamicy, wstecznego odpływu pęcherzowo - moczowodowego lub zaburzeń spływu moczu [89]. Operacje z oszczędzeniem miększu nerkowego, wykonujemy standardowo, gdy

guz ma mniej niż 4cm średnicy (T1a). W przypadkach guzów większych, do 7cm średnicy (T1b), operacja z zaoszczędzeniem mięszu nerkowego, jest stosowana jeśli technicznie możliwa i jeśli przewidywany rezultat w aspekcie onkologicznym, byłby porównywalny do radykalnej nefrektomii [90]. Dla guzów większych od 7cm (T2) NSS nie jest standardem, aczkolwiek rekomendowane w wytycznych EAU (2010) jeśli technicznie możliwe, oraz wymagające bardziej wnikliwej obserwacji pacjenta po operacji. Odnotowuje się stały wzrost odsetka wykonywanych zabiegów nerkooszczędnych, zarówno na drodze otwartej i laparoskopowej, chociaż na podstawie analizy dużych serii pacjentów, tumorektomie to wciąż około 42% wszystkich operacji z powodu guzów nerek. Laparoscopia jest obecnie standardem w radykalnych nefrektomiach, a w przypadkach tumorektomii zalecana jest w guzach małych o peryferyjnym położeniu. Istotnym elementem ograniczającym w laparoskopii jest czas zamknięcia szypuły nerkowej, a więc czas niedokrwienia mięszu nerkowego, który w tych zabiegach jest dłuższy w porównaniu do technik otwartych [91]. Szerokość marginesu operacyjnego nie ma istotnego znaczenia dla ogólnego jak i swoistego czasu przeżycia pacjenta po operacjach guzów nerek na drodze tumorektomii [92]. Ryzyko wznowy miejscowej po leczeniu nerkooszczędnym guzów do 4cm (T1a) w pięcioletnim okresie obserwacji badane na dużych populacjach wynosi od 0 do 10% a przeżywalność zależna od raka wynosi od 89-98% i jest porównywalna z statystykami po radykalnej nefrektomii [93]. W

przypadku guzów większych 4-7cm (T1b) 5-letnia przeżywalność zależna od raka wynosi 81 do 75%.

Nie sposób nie wymienić mniej inwazyjnych technik leczenia guzów nerek, wykorzystujących efekt termicznego uszkodzenia, tkanki nowotworowej, na drodze termo i krioablacji, HIFU (High Intensity Focused Ultrasound Ablation), ablacji z użyciem mikrofal oraz elektroablacji (HABIB). Mało inwazyjne techniki są rekomendowane w przypadkach pacjentów starszych, z dużym ryzykiem operacyjnym, z zmianami zlokalizowanymi w nerkach obwodowo, wielogniskowo lub obustronnie [94].

1.9. Podstawy techniki operacyjnej w trakcie tumorektomii

Różnorodność technik operacyjnych z zaoszczędzeniem miąższu nerkowego obejmuje: prostą enukleację, biegunową resekcję z podwiązaniem właściwych naczyń nerkowych, klinową resekcję i heminefrektomię, czyli połowiczne wycięcie nerki. Podstawy techniki operacyjnej tumorektomii to: wczesne zaopatrzenie naczyń nerkowych, unikanie niekoniecznego niedokrwienia miąższu nerkowego, kompletne wycięcie guza z wolnym marginesem, precyzyjne zamknięcie układu kielichowo - miedniczkowego, dokładna hemostaza, pokrycie ubytku nerkowego z wykorzystaniem tkanek własnych lub materiałów biodegradacyjnych z właściwościami hemostatycznymi oraz gąbek żelowych i kleju fibrynowego. Bezwzględny wskazaniem do zamknięcia szypuły nerkowej

jest duży guz, oraz jego śródnerkowa lub wnąkowa lokalizacja [95]. Czas niedokrwienia nie powinien przekraczać 20 minut w niedokrwieniu ciepłym WIT (Warm Ischemia Time) i 30 minut w niedokrwieniu zimnym. Oklemowania naczyń nerkowych dokonujemy miękkim klemem naczyniowym, a w przypadku guzów ekstrarenalnych, poprzez uciśnięcie miększu nerkowego, bez zamykania naczyń nerkowych. W przypadku zastosowania hipotermii śródoperacyjnej, pożądana temperatura w czasie operacji to 20 do 25 stopni C. Osiągamy ją poprzez użycie roztworu soli fizjologicznej i lodu (słazu lodowego) lub perfuzji naczyń nerkowych zimną solą. Obie metody przynoszą zamierzony efekt termiczny. Istotnym elementem w trakcie zabiegu tumorektomii, jest odpowiednie postępowanie anestezyjologiczne, poprzez właściwe nawodnienie przed i śródoperacyjne, zapobieganie hypotensji śródzabiegowej oraz podanie mannitolu przed zamknięciem tętnicy nerkowej [96]. Manewry chirurgiczne opisane przez Novicka, to zmobilizowanie nerki w obrębie powięzi Geroty z pozostawieniem torebki tłuszczowej na guzie, wykonanie śródoperacyjnego badania ultrasonograficznego z oceną umiejscowienia guza w miększu nerki, jego kontaktu z naczyniami i układem kielichowo miedniczkowym oraz precyzyjne wycięcie guza [97]. W laparoskopowej tumorektomii technika zabiegu opisana przez Gilla, obejmuje wcześniejsze sondowanie moczowodu, śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne, atraumatyczne oklemowanie żyły i tętnicy nerkowej, wycięcie

guza z użyciem zimnego noża lub J-hook koagulacji, szycie układu kielichowo miedniczkowego i szycie mięszu nerki [98].

1.10. Powikłania po NSS

Zabiegi chirurgiczne z zaoszczędzeniem mięszu nerkowego (NSS) są obarczone większą możliwością powikłań niż leczenie guzów nerek radykalną nefrektomią. Związane jest to z koniecznością chirurgicznego zaopatrzenia mięszu nerki operowanej, oraz otwartego układu kielichowo miedniczkowego. Powikłaniami są również dodatnie marginesy chirurgiczne oraz wystąpienie niewydolność nerek z koniecznością dializowania. Powikłania chirurgiczne opisywane w literaturze po NSS to: śródzabiegowy lub w trakcie dalszej hospitalizacji zgon pacjenta, zakrzepica naczyń żylnych głębokich, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, krwawienia, zakażenie rany operacyjnej, ropień, sepsa, przetoka moczowa, konieczność dodatkowego nieplanowanego zabiegu chirurgicznego, ostra niewydolność nerek, hemodializa, utrata nerki, niedrożność przewodu pokarmowego, odma opłucnowa, konieczność przedłużonej hospitalizacji, oraz utrata krwi wymagająca przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. W odległych obserwacjach, przewlekła niewydolność nerek z koniecznością leczenia nerkozastępczego, wznowa miejscowa oraz przepuklina w ranie operacyjnej. Ze względu na spotykaną w piśmiennictwie dużą różnorodność definicji powikłań dotyczących takiego samego zdarzenia, zastosowano

klasyfikację powikłań chirurgicznych Clavien w modyfikacji Dindo z 2004 roku. Powikłanie może być analizowane pod względem medycznym, metod jego leczenia oraz kosztów z tym związanych. Użyta klasyfikacja pozwala na ocenę ciężkości zjawiska określanego jako powikłanie, pod kątem konsekwencji terapeutycznych dla pacjenta. Takie podejście pozwala na zminimalizowanie subiektywnych interpretacji opisywanych problemów. Elementem kluczowym w klasyfikacji jest określenie rodzaju zastosowanego leczenia w opisanym jako powikłanie stopniu dysfunkcji. System ten pozwala na obiektywizację oceny powikłań i metod ich leczenia niezależnie od używanego nazewnictwa [99].

1.11. Clavien-Dindo klasyfikacja powikłań chirurgicznych

Klasyfikację Clavien-Dindo [99] znajduje zastosowanie w ocenie powikłań chirurgicznych po zabiegach urologicznych. Klasyfikacja ta obejmuje 7 stopni, takich jak:

Clavien I: jakiegokolwiek odchylenia od standardowego śród- i pooperacyjnego przebiegu leczenia, konieczność ponad standardowego użycia leków p/gorączkowych, p/bólowych, antyarytmicznych, zakażenie rany operacyjnej-(zaciek, ropienie), konieczność utrzymania cewnika pęcherzowego,

Clavien II: komplikacje wymagające dożylnego leczenia, żywienia pozajelitowego, transfuzji koncentratu krwinek czerwonych,

Clavien IIIa: komplikacje wymagające interwencji chirurgicznej, endoskopowej lub radiologicznej w znieczuleniu miejscowym,

Clavien IIIb: komplikacje wymagające interwencji chirurgicznej lub endoskopowej lub radiologicznej, w znieczuleniu ogólnym,

Clavien IVa: niewydolność jednonarządowa (niewydolność nerek z koniecznością hemodializ, komplikacje związane z centralnym systemem nerwowym) wymagająca intensywnego leczenia,

Clavien IVb: niewydolność wielonarządowa,

Clavien V: zgon pacjenta.

Appendix „d”(disability) dodawany jest jeśli w momencie wypisu ze szpitala pacjent wymaga dalszej wnikliwej obserwacji.

2. ZAŁOŻENIA PRACY

Radykalna nefrektomia jest złotym standardem w leczeniu dużych guzów ograniczonych do nerki. Od 2010 roku Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU) zaleca NSS jako standardowe leczenie z rekomendacją A w przypadku guzów mniejszych T1a, T1b i wybranych T2. Ze względu na spotykaną w piśmiennictwie dużą różnorodność definicji powikłań dotyczących takiego samego zdarzenia, zastosowano klasyfikację powikłań chirurgicznych Clavien Dindo. Założeniem pracy, jest analiza powikłań po zabiegach nerkooszczędnych, w zależności od czynników morfologicznych, klinicznych oraz demograficznych.

Czynniki morfologiczne:

wielkość guza,
lokalizacja guza,
histopatologia guza,
stopień złośliwości.

Czynniki kliniczne:

czas niedokrwienia operacyjnego mięszu nerki,
śródooperacyjna utrata krwi,
czas trwania zabiegu operacyjnego,
obciążenia kliniczne (cukrzyca, choroby serca, uszkodzona funkcja nerki, nerka pojedyncza, choroby tarczycy).

Czynniki demograficzne:

wiek i płeć pacjenta.

3. CEL PRACY

Celem pracy jest:

- A.** Ocena współzależności powikłań pooperacyjnych od: wielkości guza (TNM), jego lokalizacji, histopatologii, złośliwości (klasyfikacja Fuhrman), czasu niedokrwienia śródzabiegowego i czasu trwania zabiegu,
- B.** Określenie innych czynników predysponujących do występowania powikłań,
- C.** Ocena NSS w aspekcie obecności dodatnich marginesów,
- D.** Ocena powikłań z użyciem skali Clavien-Dindo (klasyfikacja powikłań chirurgicznych)

4. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badanie retrospektywne przeprowadzono na grupie 212 pacjentów z guzem nerki, u których wykonano zabieg chirurgiczny z oszczędzeniem mięszu nerkowego (NSS – Nephron Sparing Surgery) na Oddziale Urologii WSS Rydygiera w okresie od 1997 do 2008 roku.

Poddano szczegółowej analizie dokumentację medyczną ww. pacjentów, w szczególności charakterystykę grupy, morfologię operowanych guzów, przebieg pooperacyjny, występowanie powikłań. Dodatkowo ocenione zostały zależności pomiędzy czynnikami demograficznymi, morfologicznymi i klinicznymi, a możliwością wystąpienia powikłań pooperacyjnych (wczesnych i późnych).

4.1. Kryteria włączenia i wyłączenia

Pacjentów zakwalifikowano do badania na podstawie następujących kryteriów włączenia: guz nerki w formie pojedynczej lub mnogiej w stadium zaawansowania klinicznego TNM od T1 do T2 włącznie. Natomiast pacjenci u których stwierdzono guza o wyższym stopniu w klasyfikacji TNM, bądź w lokalizacji uniemożliwiającej NSS nie zostali włączeni do analizowanej grupy.

U każdego pacjenta włączonego do badania guz był potwierdzony i oceniany w badaniach obrazowych, za pomocą ultrasonografii (USG), tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (NMR).

Ponadto oceniano:

A. topografię guza w nerce: część centralna, wnęka nerki, biegun górny lub dolny, rozrost wewnątrz lub zewnątrz nerkowy,

B. lokalizację guza względem naczyń nerkowych i układu kielichowo miedniczkowego,

C. funkcje wydzielniczą nerek.

Nie wprowadzono limitu wiekowego. Wszyscy pacjenci z guzem nerki, byli operowani bez względu na rodzaj obciążeń jeśli tylko spełniali warunki kwalifikacji internistycznej i anestezyjologicznej. Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na usunięcie nerki w przypadku niekorzystnych uwarunkowań śródoperacyjnych.

Nie wykonywano przedoperacyjnej biopsji guza. Pacjenci nie uczestniczyli przed leczeniem operacyjnym w żadnym etapie badania klinicznego z terapią eksperymentalną leczenia raka nerki. Decyzję o zabiegu nerkooszczędnym podejmowano na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej.

4.2. Protokół badania

Dokumentację medyczną poddano szczegółowej analizie. Grupę badaną stanowiło 212 pacjentów (118 kobiet i 94 mężczyzn) w wieku od 28 do 83 lat, jednak po wyłączeniu przypadków dokumentacji niekompletnej do analizy zakwalifikowano 195 pacjentów (97 kobiet i 98 mężczyzn). Wielkość guza oceniano na podstawie największego mierzalnego wymiaru [mm]. Lokalizacje

opisywano jako biegunową lub centralną w której zawarto również guzy pozostające w kontakcie z wnęką nerki. Guz klasyfikowano jako egzofityczny, jeśli opis radiologiczny lub opis w protokole operacyjnym sugerował jego zewnątrz nerkowy charakter. Używając klasyfikacji TNM oceniano zaawansowanie kliniczne. Stopień złośliwości oceniano z użyciem skali Fuhrman.

W grupie badanych pacjentów analizowano następujące parametry:

A. Czynniki morfologiczne: wielkość, lokalizacja, histopatologia oraz stopień złośliwości guza.

B. Czynniki i obciążenia kliniczne: czas trwania zabiegu operacyjnego, czas niedokrwienia operacyjnego miąższu nerki, śródoperacyjna utrata krwi, cukrzyca, choroby serca, niewydolność nerek, choroby tarczycy, występowanie nerki pojedynczej.

C. Czynniki demograficzne: wiek i płeć pacjenta.

D. Powikłania operacji nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery), które podzielono na trzy rodzaje, tj.:

1. powikłania śródoperacyjne,
2. powikłania wczesne (występujące do 7-ej doby pooperacyjnej),
3. powikłania późne (ujawniające się po 7-ej dobie pooperacyjnej),

a następnie poszukiwano zależności, pomiędzy czynnikami demograficznymi, morfologicznymi i klinicznymi a występującymi powikłaniami.

4.3. Technika operacji nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery) oraz postępowanie około- i pooperacyjne

Weryfikację śródzabiegową przeprowadzano, wykonując badanie ultrasonograficzne odsłoniętej nerki głowicą liniową 7,5MHz (Siemens Sonoline Prima). W trakcie badania oceniano: topografię i wielkość guza, występowanie innych ognisk, oraz optymalizowano przewidywaną granicę cięcia z zachowaniem marginesu tkankowego.

Zabieg tumorektomii wykonywano w ciepłym niedokrwieniu, zamykając szypułę naczyniową nerki zaciskami naczyniowymi, a w przypadku guzów biegunowych, uciskano miąższ nerkowy w dystansie od guza. Guz wycinano z użyciem noża elektrycznego i nożyczek chirurgicznych prowadząc linię resekcji z koniecznym marginesem tkankowym. Oceniano makroskopowo łożę po guzie pod względem radykalności tumorektomii, lokalizowano naczynia krwawiące i miejsca otwarcia układu kielichowo-miedniczkowego. Szycia układu kielichowo-miedniczkowego dokonywano szwem ciągłym wchłanialnym (Monocryl 3.0). Hemostazę uzyskiwano zakładając szwy śródmiaższowe, Monocryl 2.0 lub 1.0, wykluwając się przez torebkę włóknistą nerki, z intencją zatrzymania krwawienia

z naczyń poprzez kompresję elementów łącznotkankowych nerki. Dalszym etapem hemostazy, jest zakładanie pojedynczych szwów (Monocryl 1 na długiej igle), przez torebkę włóknistą nerki i wykłuwanie w marginesie od linii resekcji guza. W celu poprawy wyników hemostatycznych, używano jako podkładek pod szwy materiałów biodegradacyjnych i hemostatycznych, takich jak Surgicel i Tachocomb (Tachosil). Otwarcia zacisku naczyniowego i reperfuzję mięszu nerki dokonywano już w trakcie zakładania szwów hemostatycznych. Po zwolnieniu szypuły naczyniowej i kontroli hemostazy, pozostawiano jeden lub dwa dreny grubości 40 F, które zapewniały dobry drenaż w przypadku krwawień. Wycięty guz zabezpieczano w 10% roztworze formaldehydu i przesyłano do badania histopatologicznego. W przebiegu pooperacyjnym kontrolowano wartości morfologiczne, a w przypadkach koniecznych dokonywano transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Kontrolowano parametry biochemiczne, a w przypadkach operacji na nerce jedynej lub u pacjentów z niewydolnością nerek zabezpieczano leczenie nerkozastępcze w stacji hemodializ. Wszyscy pacjenci byli uruchamiani od drugiej doby pooperacyjnej. Rutynowe postępowanie przeciwbólowe zgodne z kartą leczenia bólu oraz profilaktykę przeciwzakrzepową heparyną drobnocząsteczkową, prowadzono zgodnie z wytycznymi anesteziologa i zaleceniami internistycznymi przez cały okres hospitalizacji. Antybiotykoterapię wprowadzano w przypadkach uzasadnionych medycznie, najczęściej z użyciem antybiotyków o szerokim spektrum działania. Po usunięciu drenu z okolicy

operowanej, szwów i cewnika pęcherzowego, pacjentów z niepowikłanym przebiegiem pooperacyjnym wypisywano ok. 7-ej doby pooperacyjnej.

4.4. Kwalifikacja i ocena powikłań operacji nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery)

Powikłania operacji nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery), zostały podzielone na trzy rodzaje, tj.:

1. Powikłania śródoperacyjne, które były związane z:

krwawieniem z mięszu nerkowego podczas resekcji guza,

a. krwawieniem z szypuły nerkowej w trakcie jej zamykania oraz w trakcie resekcji guzów wnęki nerki,

b. urazami miedniczki lub moczowodu wymagającymi naprawy,

c. urazami opłucnej,

d. urazami śledziony,

e. urazami jelit.

2. Powikłania pooperacyjne wczesne (występujące do 7-ej doby pooperacyjnej),

które obejmowały:

a. krwawienia z mięszu nerkowego z krwiakiem okołonerkowym i/lub

krwawieniem do układu kielichowo miedniczkowego,

b. krwawienia z powłok,

- c. przetoki moczowe i zacieki moczowy,
- d. niewydolność nerek,
- e. inne powikłania internistyczne.

3. Powikłania pooperacyjne późne (ujawniające się po 7-ej dobie pooperacyjnej), które obejmowały:

- a. krwawienia późne,
- b. przetoki moczowe i zacieki moczowy,
- c. niewydolność nerek, kwalifikacja do leczenia nerkozastępczego,
- d. dodatnie marginesy w badaniu histopatologicznym.

Do oceny powikłań użyto skali Clavien-Dindo. Użyta klasyfikacja pozwala na ocenę ciężkości zjawiska określanego jako powikłanie, pod kątem konsekwencji terapeutycznych dla pacjenta. Elementem kluczowym w klasyfikacji jest określenie rodzaju zastosowanego leczenia w opisanym jako powikłanie stopniu dysfunkcji. System ten pozwala na obiektywizację oceny powikłań, jak również skuteczności metod ich leczenia niezależnie od używanego nazewnictwa.

W analizie oceniano następujące parametry:

- śródoperacyjną utratę krwi (na podstawie dokumentacji anestezjologicznej),
- bilans wycieku krwi z drenów w okresie pooperacyjnym oraz wyniki badań morfologii krwi i ilości przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych,

- w przypadku nieszczelności układu kielichowo-miedniczkowego (UKM), oceniano ilościowo drenaże, zapisy o trudnościach w gojeniu (zaciek moczu) i konieczności użycia sond moczowodowych Tiemmana lub cewników podwójnie zagiętych Double J (JJ), oraz czas od momentu wprowadzenia sondy do uzyskania wygojenia UKM,
- stopień wydolności nerek oceniano na podstawie wyników badań biochemicznych i zapisów o leczeniu nerkozastępczym.

Dodatkowo w analizowanym materiale zdefiniowano następujące powikłania:

1. Krwawienie: istotne jeśli było mierzalne, na podstawie zapisów o objętości utraconej krwi w kartach anestezyjologicznych oraz protokołach operacyjnych i wymagało przetoczeń.
2. Nieszczelność układu moczowego: definiowane jako obecność zacieku moczu w ranie operacyjnej lub utrzymującego się drenażu moczu powyżej 100 ml/24 godziny, wymagającego leczenia zachowawczego, endoskopowego lub operacyjnego.
3. Niewydolność nerek: jako istotne trwałe lub przejściowe pogorszenie funkcji nerek (parametrów nerkowych) wymagające leczenia nerkozastępczego.
4. Marginesy dodatnie: z raportu histopatologa jeśli w linii cięcia chirurgicznego znajdowano komórki nowotworowe.

5. ANALIZA STATYSTYCZNA WYNIKÓW

W analizie statystycznej zastosowano następujące statystyczne testy nieparametryczne:

1. Test niezależności χ^2 dla badania zależności pomiędzy wpływem występowania czynników ryzyka na efekty leczenia,
2. Test Manna-Whitneya dla porównania parametrów ilościowych, takich jak wiek, czas trwania niedokrwienia lub zabiegu, w dwóch grupach chorych.
3. Test Kruskal-Wallisa (ANOVA) dla porównania parametrów ilościowych w kilku grupach np. zaawansowania guza. Dla tych wyników w których test Kruskal-Wallisa wskazywał na występowanie istotnych różnic pomiędzy grupami, przeprowadzono post hoc test wielokrotnych porównań w celu zbadania, pomiędzy którymi grupami wstępują różnice statystycznie znamienne.
4. Test frakcji dla porównania częstości występowania w dwóch grupach.

Dodatkowo obliczono współczynniki korelacji liniowej Pearsona dla zbadania współzależności pomiędzy wiekiem, czasem trwania zabiegu i czasem trwania niedokrwienia a czasem hospitalizacji.

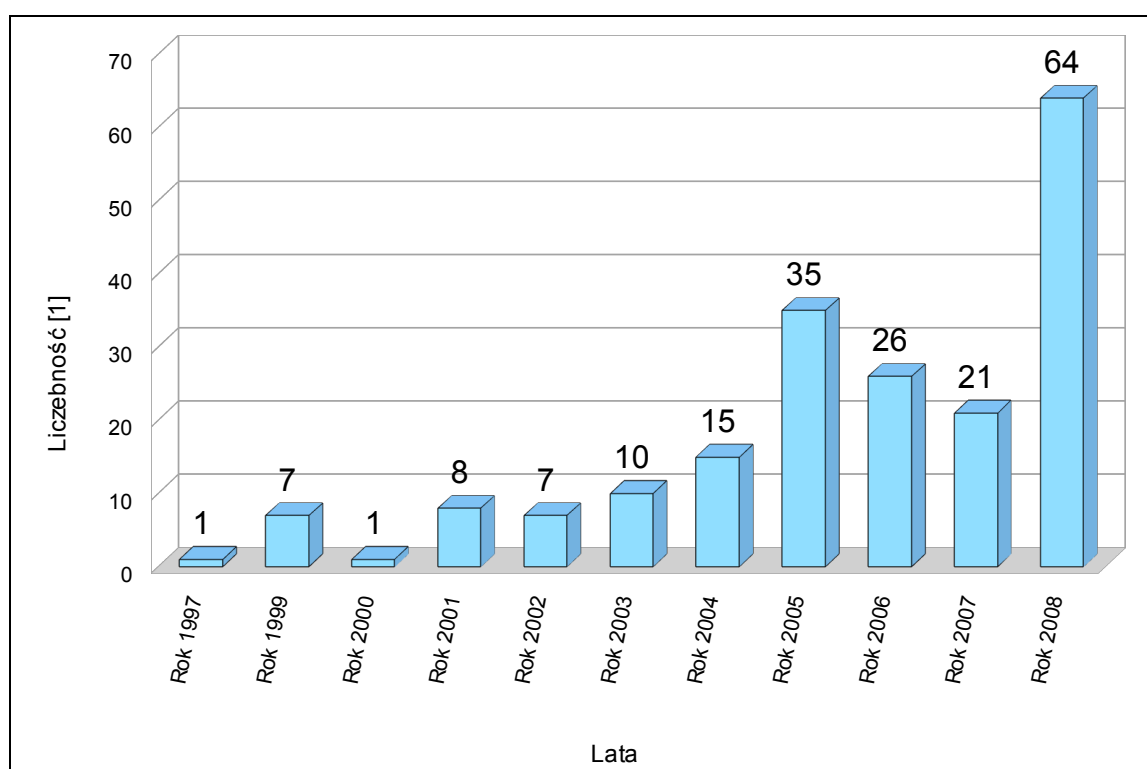
Uzyskane wyniki przedstawiono w postaci tabel oraz wykresów słupkowych opartych na wartościach średnich lub procentowych, prezentujących odchylenie standardowe (SD - standard deviation). Za statystycznie znamienne przyjmowano te wyniki testów, dla których poziom istotności był mniejszy lub

równy 0,05 ($p \leq 0,05$). Brak istotności statystycznej oznaczano skrótem NS (Nieistotne Statystycznie). Wykresy słupkowe budowano w oparciu o wartości procentowe lub wartości średnie. Obliczenia statystyczne wykonano pakietem statystycznym Statistica 9.0 PL.

6. WYNIKI

6.1. Charakterystyka pacjentów (czynniki demograficzne i kliniczne)

Zabiegi NSS wykonywano od roku 1997 z stopniowym wzrostem liczebności wykonywanych operacji po roku 2006. W roku 2008, metodą NSS zoperowano już 64 chorych (Rycina 1).



Ryc. 1. Ilość zabiegów NSS w okresie od 1997 do 2008 roku.

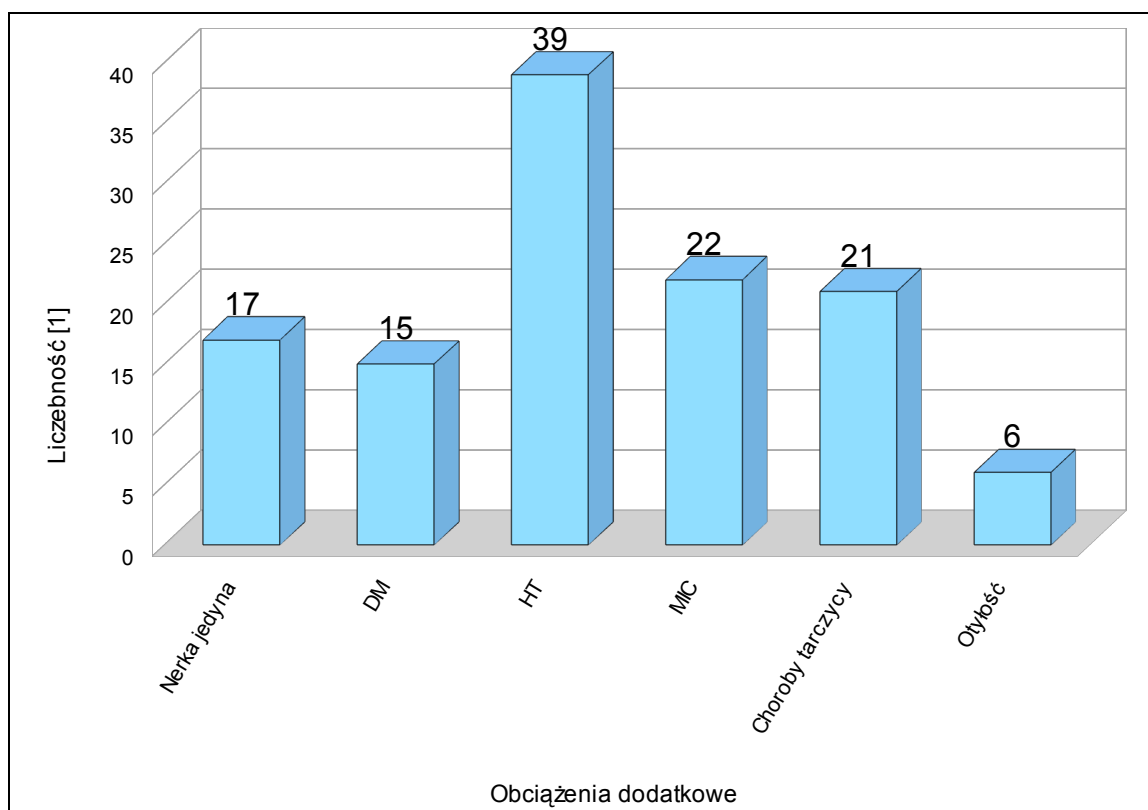
W badanym materiale było 97 (49,74%) mężczyzn i 98 (50,26%) kobiet. Wiek operowanych chorych wahał się od 22 lat do 83 lat (średnio 58,7 lat). Czas śródoperacyjnego niedokrwienia mięszu w badanej grupie wynosił od 5 do 21 min. średnio 10,5 minuty.

Analizowano czas zabiegu w poszczególnych stopniach zaawansowania TNM. Porównano czas zabiegu w grupie zaawansowania T1a (80,6 min) i w grupie zaawansowania T1b (90,6 min) W grupie z zaawansowaniem T1b czas zabiegu był istotnie dłuższy ($p=0,005$). (Tabela 1).

Tabela 1. Czas zabiegu a zaawansowanie TNM

TNM	Liczba chorych	Czas zabiegu				p
		średnia	SD	min.	max.	
T1a	136	80,6	20,2	30	130	p=0,005
T1b	55	90,6	22,8	55	165	

Choroby współtowarzyszące występowały u 66 pacjentów co stanowiło 33.8% badanych. Cukrzyce (*DM - Diabetes Mellitus*) stwierdzono u 15 (7,69%) pacjentów, na nadciśnienie tętnicze (*HT - Hypertension*) chorowało 39 (20%) operowanych a 22 (11,28%) pacjentów miało chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego (*MIC - Morbus Ischemicus Cordis*). Schorzenia tarczycy stwierdzono u 21 (10,8%) badanych. Otyłość występowała u 6 (3,08%) pacjentów a 22 (11,25%) pacjentów miało wcześniejsze operacje nerek. U 17 (8,72%) pacjentów operowano nerkę jedyną (Rycina 2).



Ryc.2. Choroby towarzyszące stanowiące dodatkowe obciążenie.

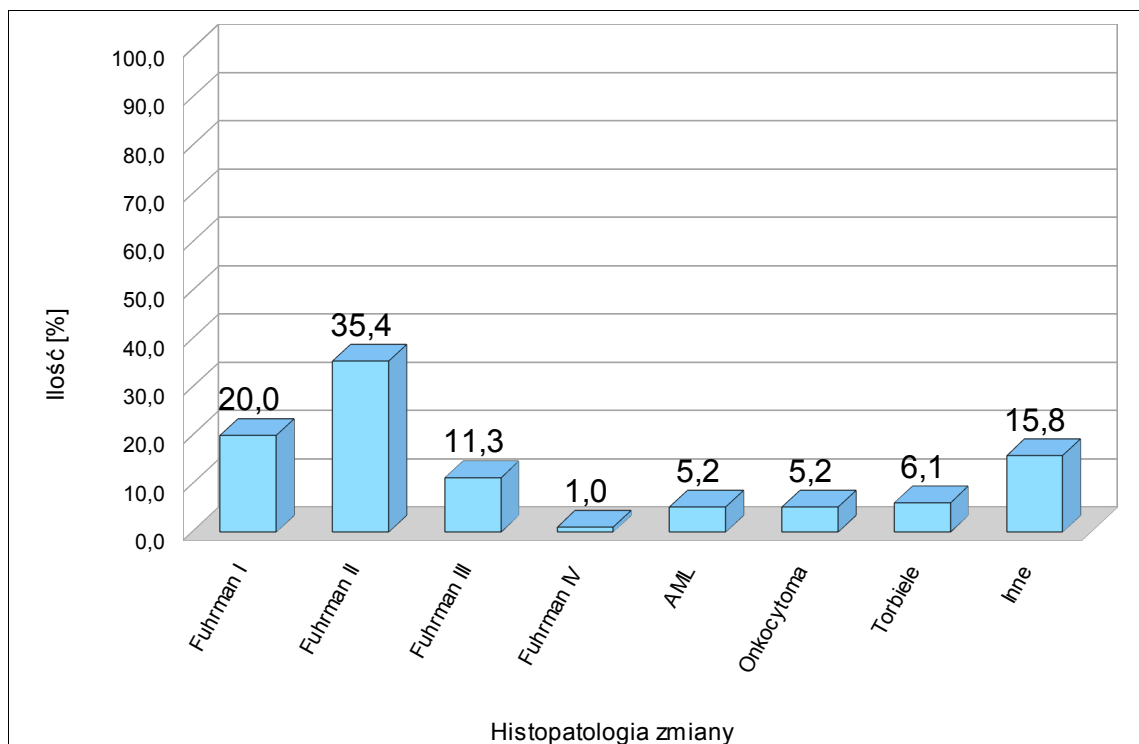
6.2. Ocena morfologiczna i histopatologiczna guzów nerek operowanych pacjentów.

W badanym materiale było 47,41% guzów rozrastających się endofitycznie i 52,59% guzów egzofitycznych, 46,71% dotyczyło nerki lewej a 53,29% nerki prawej. Kliniczne zaawansowanie guza nerki określano według klasyfikacji TNM z 2009 roku. Stopień zaawansowania klinicznego T1 stwierdzono u 191 (97,9%), a stopień T2a u 4 (2,1%) operowanych. Wyosobniono podgrupę T1a, 136 (69,7%), pacjentów, którą stanowili chorzy z guzem nie przekraczającym 4cm w

największym wymiarze i T1b 55 (28,2%) pacjentów z guzem większym lub równym 4cm, a mniejszym niż 7cm w największym wymiarze.

U 132 (67,7% wszystkich operowanych pacjentów), w badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność raka nerkowopochodnego (RCC – Renal Cell Carcinoma), w tym u 101 raka jasnokomórkowego, u 14 raka brodawkowatego, u 9 chromofobowego i u 8 raka wielotorbielowatego. Pozostałe 32,3% stanowiły guzy łagodne i inne zmiany nienowotworowe.

Stopień złośliwości nowotworu określano na podstawie klasyfikacji Fuhrman. W analizowanym materiale dominowały guzy w stopniu Fuhrman GII, które stanowiły (35,4% - 69 pacjentów), a następnie w stopniu Fuhrman GI (20% - 39 pacjentów), oraz Fuhrman GIII (11,3% - 22 pacjentów) i Fuhrman GIV (1,0% - 2 pacjentów). U pozostałych 32 pacjentów stwierdzono zmiany o charakterze łagodnym, w tym u 12 angiomyolipoma, u 10 onkocytoma i u 10 torbiele nerkowe. Inne spotykane rozpoznania histopatologiczne u 31 pacjentów to obrazy szkliwień i zwłóknień mięszu nerki, kamicy śródmięszowej oraz krwiaków śródmięszowych nerki (Rycina 3).



Ryc. 3. Podział operowanych zmian w oparciu o histopatologię.

Większość operowanych miała pojedyncze zmiany w nerkach. Po śródoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym, u 7 (3,6%) pacjentów znaleziono zmiany dodatkowe. U 3 z nich wykonano heminefrektomię w związku z lokalizacją wykrytych ognisk w sąsiedztwie zmiany pierwotnej a pozostałym wykonano NSS obu zmian.

Wielkość zmian oceniano na podstawie największego opisywanego wymiaru i wynosiła ona od 10 do 99mm (średnio 37.4mm). W opisie topografii guzów uwzględniono informacje z badań obrazowych oraz opisy z protokołów operacyjnych. W biegunie górnym (BG) zlokalizowano 51 guzów w tym 37

opisanych jako T1a i 14 T1b. W biegunie dolnym (BD) zlokalizowane były 86 zmiany, w tym 55 T1a, 27 T1b i 4 T2a. W części centralnej nerki (CC) opisano 58 zmiany w tym 44 T1a i 14 T1b. Ze względu na brak jednoznacznych opisów guzów w tej lokalizacji, nie dzielono guzów na guzy wnęki i części obwodowej segmentu centralnego.

6.3. Ocena powikłań operacji nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery)

W okresie od 1997 do 2008, nie stwierdzono zgonów związanych z przeprowadzonymi operacjami nerkooszczędnymi.

6.3.1. Powikłania śródoperacyjne

Krwawienia.

Wśród powikłań śródoperacyjnych, dominujące było krwawienie z mięszu nerkowego, wywołane otwarciem odgałęzień tętnic i dopływów żył nerkowych oraz naczyń łukowatych. Udokumentowano 59 krwawień śródoperacyjnych z utratą od 100 do 900 ml.

11 (5,64%) chorych wymagało przetoczenia KKCz od 1 do 9 jednostek, średnio $3,6 \pm 2,2$ jednostek.

Wśród pacjentów u których wystąpiła utrata krwi zmiany łagodne rozpoznano u 18,64% chorych, podczas gdy w grupie chorych bez utraty krwi zmiany o

charakterze łagodnym miało 38,23% chorych. Rozpoznanie histopatologiczne zmian łagodnych występowało znamienne częściej w grupie chorych bez utraty krwi ($p=0,007$).

Zbadano występowanie zależności pomiędzy utratą krwi (jako taką) a zaawansowaniem w skali Fuhrman. Najwyższy odsetek chorych z utratą krwi zaobserwowano w II stopniu w skali Fuhrman a wyniki wnioskowania statystycznego wskazują na występowanie takiej zależności na poziomie $p=0,003$. (Tabela 2).

U pacjentów u których wystąpiła utrata krwi rozpoznanie raka jasnokomórkowego nerki miało 70,18% chorych, podczas gdy w grupie chorych bez utraty krwi, takie rozpoznanie histologiczne miało 46,92% chorych. Rozpoznanie raka jasnokomórkowego nerki zaistniało znamienne częściej w grupie chorych u których wystąpiła utrata krwi ($p=0,003$).

Nie stwierdzono zależności występowania krwawienia a zaawansowaniem w skali TNM, lokalizacją guza w nerce, wiekiem pacjenta, oraz współistnieniem schorzeń internistycznych.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy objętością wynaczynionej krwi a wielkością guza, typem histologicznym nowotworu, złośliwością nowotworu (skala Fuhrman) i jego lokalizacją. Pacjenci u których wystąpiła utrata krwi tracili średnio w okresie 1997-2005 - 320 ml krwi a w okresie 2006-2008 – 285,4 ml krwi.

Tabela 2. Zaawansowanie w skali Fuhrman (n=132) a utrata krwi

Fuhrman	Utrata krwi		Liczba chorych z RCC	p utrata krwi vs brak utraty krwi
	Bez utraty (n=84)	Utrata (n=48)		
1	28	11	39 (29,5%)	NS
	33,3%	22,9%		
2	39	30	69 (52,3%)	p=0,003
	46,3%	62,50%		
3	16	6	22 (16,7%)	NS
	19,04%	12,5%		
4	1	1	2 (1,5%)	NS
	1,2%	2,1%		

Oba okresy badawcze nie różniły się wielkością utraty krwi u operowanych. Występowanie utraty krwi nie ma statystycznie znamiennego wpływu na czas

hospitalizacji. Pacjenci bez utraty krwi byli hospitalizowani średnio 8 dni a pacjenci u których wystąpiła utrata krwi – średnio 10,1 dni.

Uszkodzenie układu kielichowo-miedniczkowego (UKM).

Analiza protokołów operacyjnych wykazała, że w trakcie 50 tumorektomii, co stanowiło 25,6% pacjentów, sztyto układ kielichowo-miedniczkowy z zastosowaniem techniki szwu ciągłego z użyciem Monocryl 2.0 lub 3.0. Przedzabiegowa analiza obrazów diagnostycznych, sugerowała obecność ewidentnej przeszkody górnej, w postaci zwężenia przejścia miedniczkowo – moczowodowego u 5 pacjentów. Potwierdzone śródzabiegowo istnienie opisywanego zwężenia naprawiano wykonując plastykę przejścia miedniczkowo–moczowodowego metodą Hynesa-Andersona z resekcją odcinka zwężonego, i szynowaniem moczowodów sondami JJ, a następnie wykonywano tumorektomię. U 4 pacjentów moczowód uwolniono śródoperacyjnie ze zrostów. Działania te miały na celu odtworzenie prawidłowych warunków spływu moczu i uniknięcie powstania przetoki moczowej po NSS.

Urazy opłucnej.

W 14 przypadkach zanotowano otwarcie jamy opłucnej, które zaopatrzone chirurgicznie śródoperacyjnie bez dalszych konsekwencji i bez konieczności drenażu jamy opłucnowej.

Urazy śledziony.

Uszkodzoną torebkę śledziony zeszyto u dwóch pacjentów.

6.3.2. Powikłania pooperacyjne wczesne

Krwawienia.

Do 7-ej doby pooperacyjnej, krwawienia z mięszu nerkowego wymagające interwencji chirurgicznej wystąpiły u 4 (2%) operowanych pacjentów, z koniecznością nefrektomii u 3 i szyciem hemostatycznym mięszu u 1 pacjenta. W tym przypadku pacjent z zmianami wielogniskowymi w obu nerkach został poddany jednocześnie wycięciu dwóch guzów jednej nerki. Powstałe krwawienia zostały zdefiniowane poprzez objętość krwi w drenażu z okolicy operowanej, z towarzyszącym spadkiem wartości morfotycznych krwi i spadkiem ciśnienia tętniczego krwi.

Przetoki moczowe.

Nieszczelność układu moczowego zdefiniowano jako przetrwały (powyżej 100 ml na 24 godziny) wyciek moczu lub potwierdzony badaniem fizykalnym lub USG zaciek moczowy. Przetoki moczowe wystąpiły u 26 (13,33%) operowanych. Wielkość guzów w grupie pacjentów poddanych tumorektomii, u których wystąpiła przetoka wahała się to 24 do 55 mm, średnio 36mm. Przetoki moczowe lub zaciek moczu w badanej grupie wystąpił we wszystkich najczęściej występujących

typach histologicznych guzów nerek zarówno łagodnych jak i złośliwych. Najczęściej, bo u 13 operowanych - 50% przetok, stwierdzano raka jasnokomórkowego w stopniu GII, u 4 pacjentów w stopniu GI, u 2 w stopniu GIII, u 2 zdiagnozowano onkocytozę, u 2 angiomyolipoma i u 3 torbiele nerkowe wielokomorowe. Nie znaleziono istotnych różnic w występowaniu przetok, pomiędzy rozrostem guza endo- i egzonerkowym, ponieważ w badanej grupie rozłożył się równomiernie prawie po 50%. Przetoki wystąpiły u 17 (8,7%) operowanych z guzami T1a i u 9 (4,6%) operowanych z zmianami T1b. W retrospektywnej analizie obrazów radiologicznych, u 15 pacjentów z przetokami moczowymi (12 z guzem T1a i 3 T1b), stwierdzono występowanie skompensowanej przeszkody w spływie moczu z UKM nerki operowanej. Lokalizacja guzów T1a w nerkach powikłanych przetokami to: biegun górny (BG) 4, część centralna (CC) 6 i biegun dolny (BD) 7, a dla guzów T1b: (BG) 2, (CC) 4 i (BD) 3. W sumie przetoki wystąpiły po zabiegach NSS w dolnym biegunie u 10 pacjentów, w części centralnej nerki u 10 pacjentów, a u 6 wystąpiły po tumorektomii w biegunie górnym. Tumorektomię wykonano u 17 pacjentów z nerką jedyną, i w tej grupie u 7 pacjentów wystąpiła nieszczelność układu moczowego (przetoka moczowa lub zacieki moczu). Określano również czas od momentu sondowania układu moczowego do czego używano sond sztywnych Tiemmana lub cewników podwójnie zagiętych JJ, do czasu uzyskania zamknięcia wycieku moczu. W badanej grupie wynosił on od 12 do 33 dni średnio

19,7 dni. Pacjenci z przetoką byli znacząco starsi 64,4 lat niż pacjenci bez przetoki 57,9 lat ($p=0,033$) (Tabela 3).

Tabela 3. Wiek chorych a występowanie przetoki

Przetoka	liczba	Wiek				p
		średnia	SD	min.	max.	
NIE	169	57,9	13,2	22	83	p=0,033
TAK	26	64,2	10,5	46	79	

Znacząco częściej ($p<0,001$) przetokę moczową zaobserwowano wśród pacjentów z nerką jedyną (41,18%) niż wśród pozostałych operowanych (10,67%) (Tabela 4).

Nadciśnienie tętnicze występowało znacząco częściej ($p=0,045$) u pacjentów z przetoką (23,08%) niż wśród pozostałych operowanych (10,90%) (Tabela 5).

Tabela 4. Występowanie przetoki u pacjentów z nerką jedyną

Nerka jedyna	Przetoka		liczba	p
	NIE	TAK		
NIE	169	26	195	p<0,001
	86,67%	13,33%		
TAK	159	19	178 (91,28%)	
	89,33%	10,67%		
TAK	10	7	17 (8,72%)	
	58,82%	41,18%		

Tabela 5. Występowanie przetoki u pacjentów z współistniejącym nadciśnieniem tętniczym

Nadciśnienie tętnicze	Przetoka		liczba	p
	NIE	TAK		
NIE	169	26	195	p=0,045
	89,10%	10,90%		
TAK	139	17	156 (80%)	
	76,92%	23,08%		
TAK	30	9	39 (20%)	
	76,92%	23,08%		

Znamiennie częściej ($p<0,001$) u pacjentów z przetoką występowała przeszkoda anatomiczna niż u pozostałych (Tabela 6).

Tabela 6. Występowanie przetoki w grupie chorych z współistniejącą przeszkodą anatomiczną

Przeszkoda	Przetoka		liczba	p
	NIE	TAK		
		169	26	
NIE	169	11	180 (92,31%)	p<0,001
	93,89%	6,11%		
TAK	0	15	15 (7,69%)	
	0%	100%		

W grupie chorych z przetoką czas niedokrwienia był znamiennie dłuższy ($p<0,001$) (średnio 11,2 min) niż w grupie pacjentów bez przetoki (średnio 8,8 min) (Tabela 7).

Tabela 7. Czas niedokrwienia a występowanie przetoki

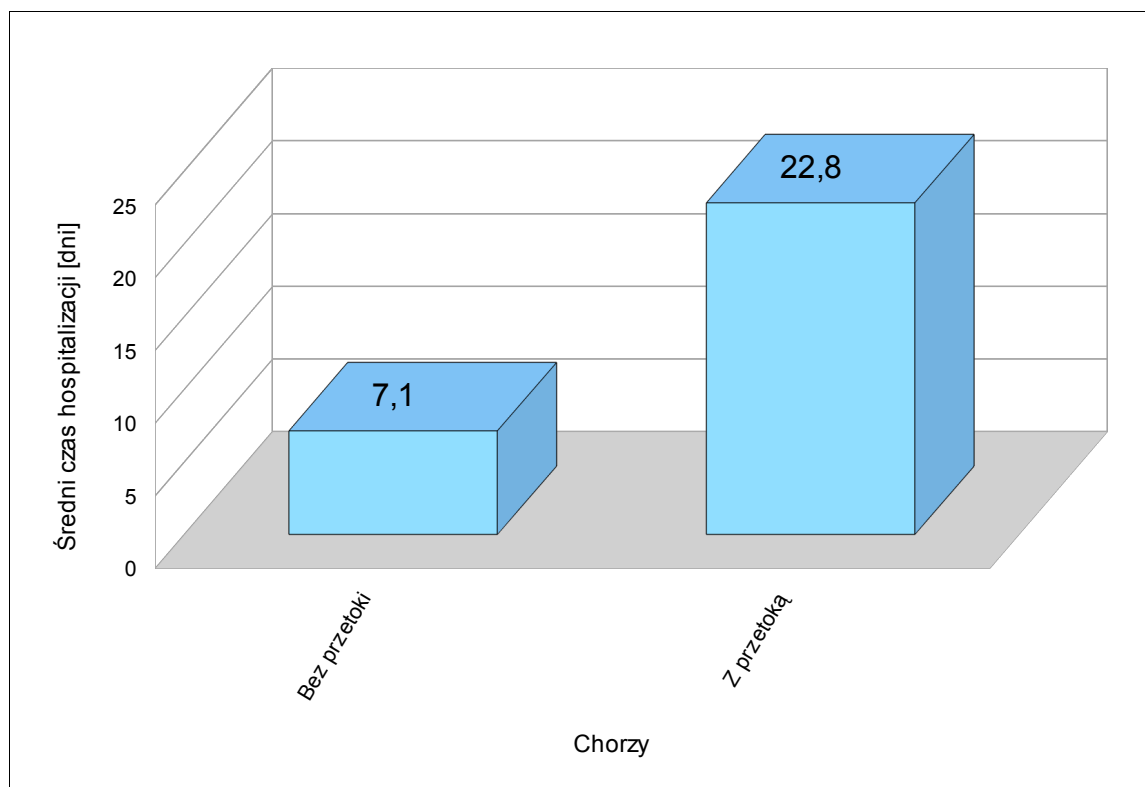
Przetoka	liczba	Czas niedokrwienia				p
		śred-	SD	min.	max.	
NIE	169	8,8	3,2	0	17	p<0,001
TAK	26	11,2	3,5	5	20	

Również czas zabiegu w grupie chorych z przetoką był znamienne dłuższy ($p<0,001$) (średnio 101,3 min.) niż w grupie pacjentów bez przetoki (średnio 81,1 min) (Tabela 8).

Tabela 8. Czas zabiegu a występowanie przetoki

Przetoka	liczba	Czas zabiegu				p
		średnia	SD	min.	max.	
NIE	169	81,1	21,7	30	190	p<0,001
TAK	26	101,3	22,9	70	165	

Pacjenci z przetoką była hospitalizowani znamienne dłużej ($p<0,001$) (średnio 22,8 dni) niż grupa chorych bez tego powikłania (średnio 7,1 dni) (Rycina 4).



Ryc 4. Średni czas hospitalizacji w grupach chorych z przetoką i bez przetoki.

Okresy badawcze 1997-2005 i 2006-2008 nie różnią się znacząco jeśli chodzi o występowanie przetok.

Niewydolność nerek.

W pierwszych dobach pooperacyjnych u 3 pacjentów po NSS, stwierdzono ostrą niewydolność nerek z bezmoczem lub skąpomoczem. Wszyscy mieli operowaną nerkę jedyną i wdrożono im leczenie hemodializami.

Uszkodzenia jelit.

Nie stwierdzono uszkodzenia jelit. W jednym przypadku w drugiej dobie pooperacyjnej została wykonana laparotomia z powodu objawów otrzewnowych z podejrzeniem perforacji przewodu pokarmowego, czego nie potwierdzono śródoperacyjnie.

Inne powikłania internistyczne.

U dwóch pacjentów wystąpiły powikłania z zakresu układu oddechowego. W 2 dobie pooperacyjnej u jednego pacjenta wystąpiła niewydolność oddechowa w przebiegu zatorowości płucnej z dalszą hospitalizacją na OIOM, a u drugiego pacjenta ze względu na obecność płynu w jamie opłucnej założono drenaż opłucnowy, którym usunięto płyn.

6.3.3. Powikłania pooperacyjne późne

Krwawienia.

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie krwawień po 7 dobie operacyjnej.

Przetoki moczowe.

Nie zaobserwowano powstawania nowych przetok moczowych w czasie odległych obserwacji.

Niewydolność nerek.

U trzech pacjentów tj. 1.7% wszystkich operowanych NSS, w trakcie hospitalizacji doszło do niewydolności nerek i konieczności ich leczenia dializami powtarzalnymi. U jednego pacjenta dializoterapia została wdrożona w trakcie następnej hospitalizacji w oddziale urologii z powodu anurii 21 dni po leczeniu NSS. Czas niedokrwienia mięszu nerkowego w tej grupie wynosił odpowiednio 15, 8 i 7 min. Wszystkie opisywane zmiany miały zewnątrz nerkowy wzrost i znajdowały się w biegunie dolnym. W klasyfikacji TNM, 2 guzy to T1a i 1 guz T1b. Histologicznie były to raki jasnokomórkowe nerki w stopniu złośliwości GII. Wiek pacjentów 72, 62 i 55 lat.

Dodatnie marginesy.

U 6 (3%) pacjentów operowanych NSS, wykonano nefrektomię operowanej poprzednio nerki, z powodu stwierdzonych dodatnich marginesów w badaniu histopatologicznym.

6.4. Analiza powikłań po zabiegach nerkooszczędnych (NSS – Nephron Sparing Surgery) wg skali Clavien.

Zastosowano do oceny powikłań system Clavien Dindo, oparty na analizie ciężkości zjawiska w kontekście zastosowanego postępowania terapeutycznego. Rozbudowana 7 stopniowa skala pozwoliła na podział powikłań na małe (Clavien 1 i 2) oraz duże (Clavien 3 i 4) wymagające interwencji zabiegowej. Poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych ocen w skali Clavien w przebiegu leczenia po tumorektomii bez względu na kolejne zmiany stanu chorego.

Najczęściej w badanym materiale występowały oceny 3a w skali Clavien, 17 razy - (8,72%) pacjentów. Clavien 1 i 2 występował po 11 razy - po 5,64%. Clavien 4a opisano u 6 (3,06%) pacjentów oraz u 3 (1,5%) operowanych występowała ocena Clavien 3b (Rycina 5).

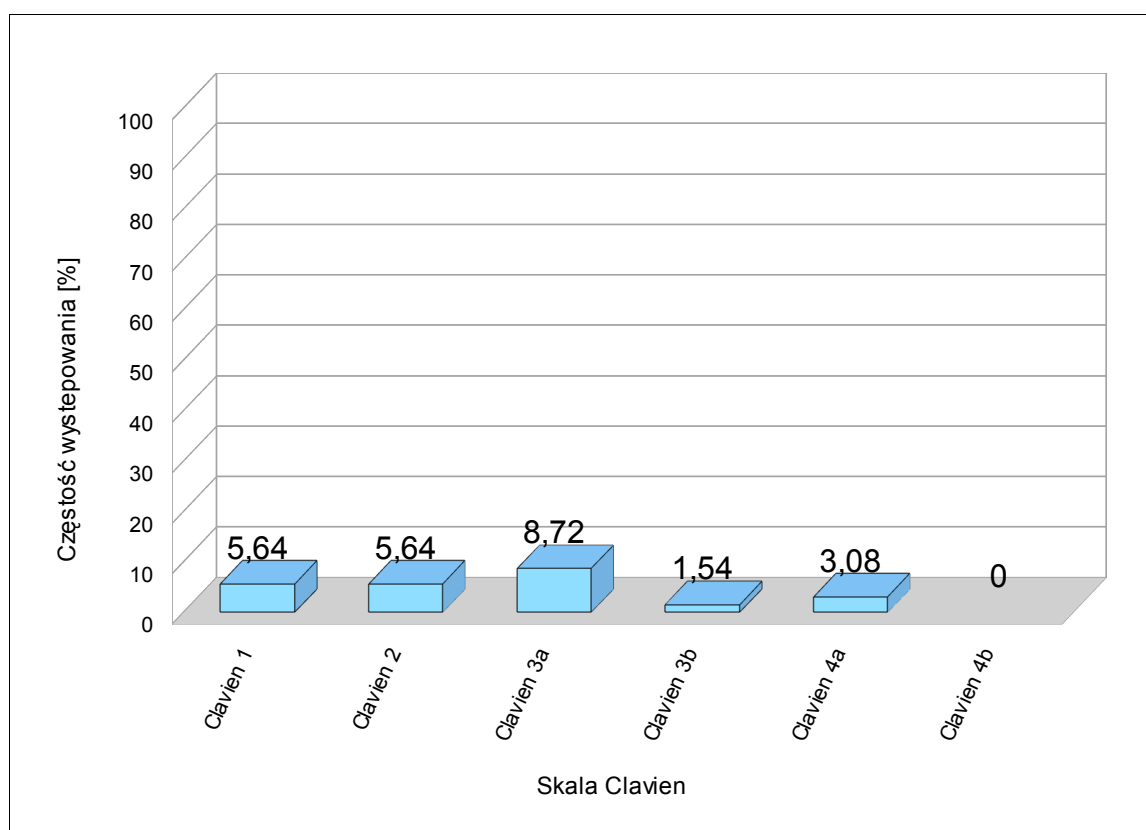
Statystyka grupy: Szczegółowa charakterystyka powikłań w grupie:

Clavien 1: wystąpił u 11 (5,6%) operowanych pacjentów (pt) i stwierdzono: rozejście powierzchowne rany operacyjnej (5 pt), przedłużona terapia silnymi lekami p/bólowymi (4 pt), retencja moczu w pęcherzu i konieczność przedłużonego utrzymania cewnika pęcherzowego (2 pt).

Clavien 2: wystąpił u 11 (5,6%) operowanych, którym: wykonano transfuzję koncentratu krwinek czerwonych, a u 7 z nich wystąpiły inne dodatkowe powikłania i zostali zaliczeni do innych stopni klasyfikacji.

Clavien 3a: wystąpił u 17 (8,7%) chorych: zaopatrzenie przetok moczowych sondowaniem moczowodu w znieczuleniu miejscowym u 14 pt, założenie nefrostomii u 2 pt i drenaż opłucnowy u 1 pt.

Clavien 3b: wystąpił u 3 (1,54%) chorych: zaopatrzenie przetok moczowych poprzez sondowanie moczowodu w znieczuleniu ogólnym u 2 pacjentów oraz jedna laparotomia.



Ryc. 5. Częstość występowania poszczególnych ocen w skali Clavien.

Clavien 4a: wystąpił u 6 (3,08%) pacjentów: u 4 pt niewydolność nerek z koniecznością wdrożenia leczenia nerkozastępczego po wcześniejszym wykonaniu

nefrektomii u dwóch, u jednego niewydolność oddechowa w przebiegu zatorowości płucnej wymagająca leczenia w OIOM, oraz nefrektomia z powodu aktywnego krwawienia.

Powikłań kategorii Clavien 4b i 5 nie stwierdzono.

W tabeli poniżej przedstawiono występowanie powikłań w skali Clavien w przebiegu po tumorektomii. Najczęściej występowała pojedyncza ocena w skali Clavien 3a - 5,64%, następnie Clavien 1 - 3,59%, Clavien 2 występował w 2,05%, a Clavien 4a w 1,54% operowanych (Tabela 9).

Tabela 9. Powikłania ocenione skalą Clavien w przebiegu pooperacyjnym po tumorektomii

Clavien	Liczba	Procent [%]
0	159	81,54
1	7	3,59
1 i 2	1	0,51
1 i 3b	3	1,54
2	4	2,05
2 i 3a	4	2,05
2 i 3a i 4a	1	0,51
2 i 4a	1	0,51
3a	11	5,64
3a i 4a	1	0,51
4a	3	1,54

W okresie pozabiegowym, u niektórych chorych ocena w skali Clavien ulegała zmianie. Dalszym komplikacjom ulegali ci pacjenci u których zaistniało powikłanie Clavien1, prowadząc do Clavien 3b – 3 (1,54%) chorych oraz do Clavien 2 – 1 (0,51%) chory.

U 4 (2,05%) powikłanych pacjentów, z wyjściową oceną Clavien 2, stan ulegał zmianie do Clavien 3a, a u jednego zmienił się w efekcie końcowym na Clavien 4a. U jednego chorego z początkową oceną Clavien 2 i jednego Clavien 3a stan uległ takiej zmianie iż zmieniono klasyfikację na 4a.

Przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy czasem hospitalizacji a wiekiem badanych, utratą krwi oraz wielkością drenażu. Nie stwierdzono współzależności pomiędzy wiekiem a czasem hospitalizacji badanych chorych oraz słabą korelację pomiędzy utratą krwi a czasem hospitalizacji. Natomiast korelację na poziomie bliskim istotności $p=0,07$ stwierdzono oceniając wpływ drenażu na czasu hospitalizacji.

Średni czas hospitalizacji pacjentów leczonych NSS, u których nie wystąpiły powikłania wynosił 7,1 dnia. Najdłużej hospitalizowani byli pacjenci z powikłaniami Clavien 2 z progresją do Clavien 3a – średnio 31 dni. Natomiast bez względu na historię przebiegu pooperacyjnego najdłużej hospitalizowani byli pacjenci klasyfikowani jako Clavien 3a – średnio 20,3 dnia (Tabela 10).

Analizowano częstość występowania utraty krwi w zależności od kolejnych ocen w skali Clavien. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w często-

ści występowania utraty krwi w kolejnych zaawansowaniach stanu w skali Clavien w porównaniu z pacjentami u których powikłania nie wystąpiły.

Tabela 10. Czas hospitalizacji a przebieg pooperacyjny oceniany skalą Clavien

CLAVIEN	n	Czas hospitalizacji (dni)			
		średnia	SD	min.	max.
Bez powikłań	159	7,1	0,8	7	15
1	7	9,5	3,3	7	14
1 i 2	1	7,0	-	7	7
1 i 3b	3	13,2	4,9	12	17
2	4	17,3	3,2	15	21
2 i 3a	4	31,0	15,3	14	49
2 i 3a i 4a	1	10,0	-	10	10
2 i 4a	1	24	-	24	24
3a	11	20,3	11,5	7	49
3a i 4a	1	33	-	33	33
4a	3	12,8	8,0	7	24

Średnią śródoperacyjną utratę krwi u pacjentów u których w dalszym przebiegu pooperacyjnym nie wystąpiły powikłania oszacowano na 295 ml (zakres: 100-900 ml). Największą średnią śródoperacyjną utratę krwi zanotowano u pacjentów z Clavien 4a, średnio 462,5ml (zakres: 250-800ml) oraz u pacjentów z wstępną oceną Clavien 2 kwalifikowanych następnie jako Clavien 3a średnio 300ml (zakres: 200-400ml).

7. DYSKUSJA

Zabiegi NSS charakteryzują się wachlarzem opisywanych powikłań. W analizowanym materiale powikłania wystąpiły u 18% operowanych, a więc porównywalnie do wyników z wiodących ośrodków. Campbell w 1994 roku stwierdził 38%, Gill 20%, Marszałek 24%, Uzzo 13,7% i van Poppel 11% powikłań [88-90, 100-102].

Doskonalenie techniki operacyjnej marginalizowało odsetek powikłań, ale nie miało decydującego i wyłącznego wpływu na ich występowanie i rodzaj. To zmuszało do poszukiwania innych czynników mających wpływ na komplikacje pooperacyjne. Najczęściej analizowane, to śród- i pooperacyjne krwawienia z mięszu nerkowego.

Kluczowym dla NSS co podkreślają wszyscy autorzy, jest perfekcyjna hemostaza możliwa dzięki właściwej technice operacyjnej i zrozumieniu unaczynienia nerki.

W analizowanej grupie krwawienia śródoperacyjne wystąpiły u 59 (30,25%) operowanych, ale wymagających przetoczeń było tylko 11 (5,64%) operowanych (Clavien 2). Śródzabiegowa utrata krwi wynosiła średnio ok. 295 ml i była porównywalna do wyników innych publikacji. Van Poppel opisuje średnią utratę poniżej 500 ml u 541 pacjentów, Waldert od 170 do 340 ml, Gupta 330ml [90,103,104].

Autorzy dużych badanych grup pacjentów jak Novick, Gill, Uzzo zwracają uwagę że krwawienie z miąższu nerki w trakcie tumorektomii jest pochodną czasu zamknięcia szypuły naczyniowej. Skracanie do niezbędnego minimum czasu niedokrwienia w trakcie wycinania guza, zmniejsza ryzyko niedokrwiennego uszkodzenia miąższu nerkowego, a związana z tym większa utrata krwi nie wpływa w znamieny sposób na przebieg dalszego leczenia [105,106.]

W materiale badanym średni czas ciepłego niedokrwienia miąższu nerki w trakcie tumorektomii bez względu na lokalizację guza wyniósł 10,5 minuty (5 do 21 min), co jest zgodne z wynikami innych publikowanych grup badanych, Gill 17 min, Ray 20 min, Thompson 14 min, Pettus 40 min w guzach zlokalizowanych centralnie i 29 min w przypadku guzów obwodowych [89,107-109]. Skrócenie czasu ciepłego niedokrwienia następowało poprzez doskonalenie techniki chirurgicznej oraz stosowanie materiałów hemostatycznych, co nie wpływało w zasadniczy sposób na występowanie innych powikłań czy wydłużenie czasu hospitalizacji. Ficcaro, Patard i inni autorzy opisujący serie NSS, mają coraz szersze uznanie dla koncepcji tumorektomii bez zamykania szypuły nerkowej, a jedynie ucisku miąższu w dystansie od guza. Taka technika nie powoduje niedokrwienia całego miąższu nerkowego, oraz daje możliwość lepszej identyfikacji śródzabiegowej krwawiących naczyń [110,111]. Zastosowanie tej techniki w badanej populacji, choć nie rutynowe, zaistniało naturalnie w guzach o wzroście zewnątrznerkowym i biegunowym. Poszukując bardziej wybiórczej

metody zamykania szypuły nerkowej wykorzystywano badanie angiograficzne do identyfikacji i selektywnego zamykania odgałęzień tętnicy nerkowej z użyciem klemu Satińskiego, zacisków typu bulldog, lub taśm uciskowych. Podobne techniki niedokrwienia są stosowane w seriach otwartych i laparoskopowych tumorektomii z dostępu przezotrzewnowego [105,112].

W dostępnym piśmiennictwie nie stwierdzono, ale w analizowanych wynikach wykazano znamienność statystyczną pomiędzy występowaniem krwawienia bez wpływu na objętość wynaczynionej krwi a histopatologią i złośliwością guza, dotyczącą raka jasnokomórkowego nerki oraz stopnia złośliwości Fuhrman G II.

Incydentalne krwawienia pooperacyjne z mięszu nerki, występuje od 1% do 3% pacjentów poddanych NSS. W doniesieniach Uzzo i Novick u 2,4% operowanych, u Van Poppela 3,1%, u Ghavamian 1-2% [90,105,113]. Eksperti sugerują wykonanie doraźnego badania angiograficznego z selektywną embolizacją naczyń, choć wizualizacja ich w krwiaku bywa trudna lub wręcz niemożliwa. Embolizacji podlega wtedy naczynie o większym kalibrze i obszar niedokrwienia jest większy niż wymagana konieczność. Efektem wybiórczej embolizacji jest wytworzenie obszaru zawału w mięszu nerkowym [114,115]. W badanej serii późne krwawienia to 2% (4 operowanych) gdzie u 3 krwawienia były o dużej dynamice i wymagały nefrektomii (Clavien 4a). Ich zaopatrzenie na drodze embilozacji jakkolwiek możliwe, to ze względu na uwarunkowania czasowe, stworzyło by stan zagrożenia życia pacjenta. Źródłem krwawienia są

powstające w miejscu po tumorektomii, pseudotętniaki i przetoki tętniczo-żylnie, których rozszczelnienie powoduje powstanie krwiaka, rozciągnięcie łoży po guzie i nasilenie krwawienia a w efekcie zmiany w morfologii, i w przypadku kontaktu z układem kielichowo miedniczkowym powstanie moczokrwiaaka oraz miejscowej infekcji [115,116].

Pomijając uzyskanie oczekiwanego efektu doraźnego, ze względu na martwicę poembolizacyjną miąższu nerki, dyskusyjna wydaje się onkologiczna obserwacja pozabiegowa pacjenta w tomografii komputerowej oraz ocena funkcji nerki.

Nieszczelność układu kielichowo miedniczkowego, jest opisywana przez wszystkich autorów jako jedna z najczęstszych komplikacji. Analizując serie operowanych NSS, przetoki moczowe po tumorektomii występują od 0,6% do 18% operowanych. Od 0.6% Thompson, 1,4% Beldagrün, 4,4% Van Popell, 3,1% Patard, 7,4% Uzzo, 9% Fergany, 17,4% Campbela aż do 18,5% Meeks [90,100,102,108,110,117]. Dane tego autora z 2008 to 10,8% i 18,5% nieszczelności układu moczowego, odpowiednio w laparoskopowej i otwartej tumorektomii, dla guzów w stadium T1 [118]. W analizowanym materiale przetoka moczowa wystąpiła u około 13% operowanych towarzysząc guzom o średniej wielkości 36mm i została zaopatrzona w sposób endoskopowy u 16 pacjentów (8,2%) oraz w 2 przypadkach (1%) nefrostomią przezskórną - (Clavien 3a i 3b). U pozostałych operowanych przetoka wygajała się samoistnie poprzez utrzymanie odprowadzenia moczu drenem z pozostawieniem cewnika

pęcherzowego. Endoskopowe sposoby leczenia przetok są w ocenie ekspertów zawsze skuteczne a czas utrzymania sond moczowodowych pozostaje w korelacji z czasem zneutralizowania przecieku. Opisywane zaopatrywania przetok są szeroko uznanym i akceptowanym postępowaniem leczniczym. Rodzaje sond, ich rozmiar, jak również rodzaj drenaży przezskórnych nie miał istotnego znaczenia dla czasu wygojenia przetok [100,108]. W analizowanej grupie użyto sond moczowodowych Tiemana 5 i 6F, i nefrostomie przezskórne o średnicy od 9 do 12 F. U wszystkich pozostawiono cewniki pęcherzowe Foley. Wielkość drenaży były na poziomie od 100 do 1200 ml na dobę średnio ok. 300 ml.

Najistotniejsze w zapobieganiu powstawania przetok jest precyzyjne i szczelne zeszytie układu kielichowo miedniczkowego z użyciem szwu wchłanialnego. Rekomendowane przez niektórych autorów wcześniejsze sondowanie moczowodu nerki operowanej z śródoperacyjnym podawaniem barwnika (błękitu metylenowego) w celu uwidocznienia przecieku, stanowi wprawdzie ułatwienie w rozpoznaniu ale nie wpływa w znaczący sposób na zmniejszenie liczby nieszczelności [101,119]. W analizowanym materiale takie postępowanie było stosowane w pojedynczych guzach o centralnej i wnękowej lokalizacji. Alternatywą jest dożylne podawanie indygo karminu w trakcie zabiegu i lokalizacja jego wynaczynienia w trakcie NSS. Taką techniką opisał Gill i do tej pory jest nadal z sukcesem stosowana w technikach laparoskopowych i chirurgii z użyciem robota. W serii Gilla i Kavoussiego, gdzie porównywano laparoskopową

i otwartą tumorektomię, dla guzów T1 klasyfikacji TNM odsetek przetok wynosił odpowiednio 3,1% i 2,3% [89]. Ten niski wskaźnik powikłanych przetokami tumorektomii wynikał jak się wydaje z wybiórczej kwalifikacji pacjentów do NSS. W badaniach Meeksa operowanych było 127 pacjentów, a odsetek przetok moczowych kształtował się na poziomie 13,3%. U 27% z nich, autor stwierdził obecność przeszkody w odpływie moczu na poziomie przejścia miedniczkowo-moczowodowego, szyi kielichów lub moczowodu [118].

W badanej grupie śródzabiegowo usunięto przeszkodę w spływie moczu u 5 pacjentów wykonując plastykę przejścia miedniczkowo – moczowodowego i szynując drogi moczowe sondami podwójnie zagiętymi a u 4 pacjentów wykonano deliberację moczowodu. W literaturze przedmiotu jednoznacznie określono sposoby gojenia przetok moczowych poprzez utrzymanie sond moczowodowych i cewnika pęcherzowego, co w badanej grupie pozwoliło na wygojenie wszystkich nieszczelności układu kielichowo miedniczkowego w czasie od 12 do 33 dni (średnio około 19,7 dnia). Autorzy dużych badanych grup donoszą nawet o 120 dniowych okresach gojenia przetok z użyciem sond podwójnie zagiętych [100].

Logicznie uzasadnione jest twierdzenie że potencjalnie częściej występują przetoki w operacjach guzów większych T1b i T2a, wrastających wewnątrznerkowo, zlokalizowanych w części centralnej lub wnęce nerki, pozostających w kontakcie z UKM. W badanym materiale nie stwierdzono znamiennej statystycznie zależności występowania przetok w kontekście wielkości

guza, jego biegunowości, topografii w nerce oraz histopatologii. Natomiast statystycznie znamienne dla występowania przetok okazał się dłuższy czas zabiegu 101,3min. ($p < 0,001$) i dłuższy czas niedokrwienia mięszu nerkowego 11,2min. ($p < 0,001$). Pacjenci w tej grupie byli starsi, wiek operowanych 64,2 lat ($p = 0,033$), chorowali na nadciśnienie tętnicze ($p = 0,045$), stwierdzano u nich obecność przeszkody w odpływie moczu ($p < 0,001$) oraz w grupie powikłanej znamienne częściej operowano pacjentów z nerką jedyną ($p < 0,001$). Przetoki wystąpiły równie często zarówno w guzach rosnących śród- jak i wewnątrznerkowo.

Różnorodność aspektów anatomicznych, może wpływać na wystąpienie ewentualnych powikłań po tumorektomii. Próbę opracowania kwalifikacji ułatwiających właściwy dobór pacjentów do NSS w oparciu o topografię guza podjęto w 2009 roku kiedy Ficcaro opublikował klasyfikację PADUA oraz Kutikov R.E.N.A.L. system (R)adius (wielkość guza w maksymalnej średnicy), (E)xophytic/endophytic (wewnątrz lub zewnątrznerkowy wzrost guza), (N)earness (bliskość do układu kielichowo- miedniczkowego lub zatoki nerkowej), (A)nterior / posterior (przednia lub tylna lokalizacja guza), (L)ocation lokalizacja względem biegunów nerki. Przyrostek h (hilar) określał guzy pozostające w kontakcie z tętnicą nerkową lub żyłą nerkową [111,120]. Taka prospektywna klasyfikacja obrazów z użyciem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego umożliwia precyzyjne opisanie lokalizacji guza w nerce, pozwala przewidzieć

prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania, jednak bez określania jego rodzaju oraz ciężkości. Jest obiecującym narzędziem w kwalifikacji guzów do leczenia nerkooszczędnego, aczkolwiek na obecnym etapie, może stanowić jedynie element prognostyczny nie zmieniający w zasadniczy sposób postępowania w przypadkach pojedynczych zmian T1 [121].

Dodatni margines chirurgiczny był uznawany jako ważny i niezależny czynnik prognostyczny po tumorektomii. W seriach NSS dodatni margines chirurgiczny opisywano od 0,8% u Thompsona, 4,6% u Fryczkowskiego do 6,8% operowanych u Sutherlanda [108,122,123]. Determinował on postępowanie pooperacyjne doprowadzając do nefrektomii u większości pacjentów. W analizowanej grupie większość opisywanych w raportach histopatologicznych marginesów chirurgicznych wyniosła od 1 do 8 mm. U 6 (3%) operowanych, stwierdzono dodatnie marginesy po tumorektomii i wszystkim wykonano nefrektomię. W świetle obecnej wiedzy, dyskusyjne staje się radykalne postępowanie, aczkolwiek nie bez znaczenia pozostaje aspekt świadomości pacjenta i konieczności jego ścisłego monitorowania. Istotne jest że dodatnie marginesy pooperacyjne nie muszą prowadzić do progresji choroby i tylko u 4% pacjentów dochodzi do wznowy miejscowej, ale też u 0,5% pacjentów z marginesami wolnymi może wystąpić wznowa w ciągu 22 miesięcy obserwacji pooperacyjnej [124]. Autorzy serii sugerują że dodatnie marginesy mają niewielkie znaczenie na czas przeżycia wolny od choroby. Bensalah

przeanalizował 1390 pacjentów po NSS z udokumentowanymi marginesami dodatnimi u 5.5% operowanych. Nie stwierdził znamiennego statystycznie zwiększonego ryzyka wystąpienia wznowy miejscowej lub rozsiewu nowotworowego w porównaniu do grupy pacjentów z marginesami wolnymi w okresie 2 lat po operacji. [92].

Zminimalizowano znacznie szerokości marginesu chirurgicznego, w kontekście czystości onkologicznej, uznając 1 do 5mm zdrowego mięszu za wystarczający margines i nie korelujący z częstością wznowy miejscowej [108]. W przypadku guzów większych T1b, T2a, istnieje konieczność pogodzenia radykalności zabiegu z zachowaniem jak największej ilości zdrowego mięszu nerkowego, pamiętając o wzrastającej wraz z wymiarem guza, potencjalnej możliwości wznowy miejscowej [92,123,125].

Ryzyko wznowy miejscowej po leczeniu nerkooszczędnym guzów do 4cm (T1a), w pięcioletnim okresie obserwacji, badane na dużych populacjach wynosi od 0 do 10% a przeżywalność zależna od raka wynosi 89-98% i jest porównywalna do statystyk po radykalnej nefrektomii [126-128]. Jednocześnie radykalnej nefrektomii towarzyszy zwiększone ryzyko występowania przewlekłej niewydolności nerek oraz chorób sercowo naczyniowych [123, 138]. Wznowa miejscowa może być efektem nieradykalności operacji guza pierwotnego, ale musi być różnicowana z guzem wieloogniskowym, zmianami pierwotnie mikroskopowymi i nowymi ogniskami guza. Badania molekularne sugerują

potencjalną możliwość występowania nowych ognisk nowotworowych jako przerzutów śródnerkowych tego samego klonu nowotworowego, co szczególnie dotyczy raka jasnokomórkowego [83]. Odwrotnie w raku brodawkowym gdzie wieloogniskowość nie jest związana z wewnątrz nerkowymi przerzutami raka a wzrostem różnych klonów nowotworowych [84]. Guzy wieloogniskowe znajdowano w materiale sekcyjnym u 4 do 25% pacjentów leczonych nefrektomię w sporadycznym RCC [129-130]. Przedoperacyjne badania obrazowe (USG i TK) pozwalają na zdiagnozowanie ukrytej wieloogniskowości jedynie w 20% ich rzeczywistej liczby [131]. W badanym materiale, dodatkowe guzy, a więc zmiany wieloogniskowe znaleziono w ultrasonograficznym badaniu śródoperacyjnym u 7 (3,6%) pacjentów operowanych z guzem pierwotnie rozpoznawanym jako T1a. Odsetek ten pozostaje w zgodzie z wynikami pracy Hafeza u którego zmiany wieloogniskowe były stwierdzane u 2% pacjentów z guzem do 2cm, u 5% w guzach od 2-3cm i u 7% w guzach od 3-4cm średnicy. Wieloogniskowość guzów nerek choć znajdowana u niewielkiego odsetka operowanych w trakcie śródoperacyjnej inspekcji ultrasonograficznej, determinuje dalsze postępowanie operacyjne. Biorąc pod uwagę, że mały guz nerki charakteryzuje się najczęściej niewielkim potencjałem onkologicznym i powolnym wzrostem (około 0,35cm/rok), leczenie operacyjne powinno być w pierwszym rzędzie nastawione na chirurgię oszczędzającą miąższ nerkowy [132]. Porównanie 5-, 10- i 15-letnich przeżyć wolnych od raka, pacjentów leczonych NSS i RN z powodu guza T1a, i

mających drugą nerką prawidłową, wynosiło odpowiednio: **NSS** 97,8%, 95,8% i 95,8%, **RN** 92,7% 84,4% i 77,9% [133]. W grupie badanej przez Roos 5- i 10-letnie przeżycia wolne od raka po NSS to odpowiednio 98,5% i 96,7, a w przypadku nerki pojedynczej 89,6% i 76% [134]. U Peycelona w guzach od 4cm do 7cm, 5- i 10-letnie przeżycie zależne od raka wynosiło odpowiednio 81% i 78% a przeżycie wolne od wznowy guza, 92% w 5-letnim i 88% w 10-letnim okresie obserwacji [135]. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pod względem liczby wznów miejscowych i liczby przerzutów w grupach chorych leczonych NSS i RN [133]. Przerzuty raka w momencie rozpoznania, stwierdzano u 3% pacjentów z guzem do 2cm, u 2,6% z guzami od 2-3cm i w 6% jeśli wielkość guza osiągnęła 3 do 4cm. Publikowane badania stwierdzają że potencjał onkologiczny raka nerki rośnie wraz z rozmiarem guza ale zwłaszcza powyżej 4cm [126, 136].

Ocena wydolności nerek po operacji NSS jest trudna. Panuje powszechne przekonanie że ilość pozostawionego mięszu nerkowego i czas jego śródoperacyjnego niedokrwienia są dla funkcji nerki kluczowe. W istocie, rolę odgrywa wiele czynników, począwszy od wahań ciśnienia krwi pacjenta w trakcie operacji, ilości przetoczonych przed i śródoperacyjnie płynów, agresywności manipulacji na mięszu nerkowym, śródoperacyjnej utraty krwi. Wszystkie one mogą spowodować szkodliwą dla nerki hypoperfuzję i hipoksję, na skutek hipotonii. W analizowanym materiale nie stosowaliśmy oziębiania mięszu nerki a

czas ciepłego niedokrwienia w trakcie NSS wynosił średnio 10,5 minuty przy dopuszczalnych 20 minutach ciepłego niedokrwienia (EAU wytyczne). Poprawa techniki operacyjnej, prowadzenie anestezjologiczne pacjenta płynami osmotycznymi przed i po zamknięciu szypuły nerkowej, oziębienie mięszu nerki minimum 5 do 10 minut przed rozpoczęciem resekcji, to czynniki korzystne w kontekście pooperacyjnej wydolności nerek. Również ostrożne dawkowanie lub wyeliminowanie z kuracji leków potencjalnie nefrotoksycznych, tj. inhibitorów konwertazy, niesteroidowych leków p/zapalnych i aminoglikozydów, jest w ujęciu długofalowym warunkiem dobrej funkcji nerek. Współistnienie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób naczyniowych, jak również operowanie nerki jedynej, ma niekorzystny wpływ na pooperacyjną filtrację kłębuszkową i diurezę. W publikowanych seriach, ostrą niewydolność nerek obserwowano u około 4% pacjentów a od 2% do 11,2% operowanych NSS rozwinęła się przewlekła niewydolność. W przypadku pacjentów z nerką jedyną odpowiednio 13% do 38% ostrych i 3% do 30% niewydolności przewlekłych [108, 134, 137]. W analizowanym materiale było 66 pacjentów z współistniejącymi chorobami: cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, chorobą naczyń wieńcowych i 17 pacjentów z nerką jedyną. Hemodializy wdrożono u 4 (2%) operowanych, gdzie w 3 przypadkach byli to pacjenci z nerką jedyną i w tej grupie ostra niewydolność nerek stanowiła 23,5%.

Odległe obserwacje pacjentów po NSS pokazują znamienne lepszą funkcję nerek w porównaniu do grupy leczonej radykalną nefrektomią [131]. Na obecnym etapie można postawić pytanie, jak maksymalizować radykalność leczenia onkologicznego z jednoczesnym zachowaniem jak największej ilości mięszu nerkowego w kontekście niezależnej od raka przeżywalności pacjentów szczególnie w leczeniu guzów T1a. W chwili obecnej współistnieją dwa radykalne sposoby leczenia guzów nerek, NSS i RN i nie różnicują one przeżywalności zależnej od raka. Analiza powikłań, sposobów ich unikania lub minimalizowania w kontekście rozszerzonych wskazań do NSS, wydaje się być istotną dla poprawy wyników leczenia. Dane o postępowaniu z guzami T1a są na tyle obiecujące że wytyczne towarzystw urologicznych na świecie rozszerzają wskazania do NSS na guzy większe T1b i T2a. To z kolei powoduje konieczność opracowania protokołu prospektywnego badania kwalifikującego do leczenia NSS guzy większe niż T1a z uwzględnieniem oceny onkologicznej i czynnościowej efektu pooperacyjnego i koniecznością zastosowaniem terapii systemowej u takich pacjentów.

8. WNIOSKI

A.

1. Wielkość guza i jego lokalizacja nie wpłynęła na występowanie powikłań u chorych operowanych NSS.
2. Znamienne dłuższy czas śródoperacyjnego niedokrwienia mięszu i znamienne dłuższy czas zabiegu operacyjnego wpłynął na występowanie przetok moczowych.
3. Rozpoznanie raka jasnokomórkowego nerki (częściej niż inne rozpoznania histopatologiczne) oraz zaawansowanie w skali Fuhrman znamienne korelowało z częstszym występowaniem krwawienia u chorych operowanych NSS.

B.

Inne czynniki znamienne wpływające na częstsze występowanie przetok to: wiek pacjentów, nadciśnienie tętnicze, przeszkoda w splywie moczu oraz nerka jedyna.

C.

Marginesy dodatnie wystąpiły u 3% operowanych

D.

Odsetek powikłań wyniósł 18%, a u 5,64% operowanych wystąpiło więcej niż jedno powikłanie. Izolowane powikłania małe, Clavien 1 i 2 wystąpiły u 6,15 % operowanych, a u dalszych 4,61% spowodowały konieczność interwencji zabiegowej Clavien 3 i 4. Powikłania duże wystąpiły u 13,3 % operowanych.

9. STRESZCZENIE

Złośliwe nowotwory nerek w tym rak nerkowopochodny RCC (Renal Cell Carcinoma) stanowią ok. 3% wszystkich guzów złośliwych u dorosłych. Wyróżnia się raki nerki dziedzicznie oraz sporadyczne stanowiące większość i związane z aberracjami chromosomowymi. Leczeniem z wyboru w przypadku dużych guzów ograniczonych do nerki jest RN (radykalna nefrektomia) a dla guzów w stadium T1 zalecana jest chirurgia z zaoszczędzeniem mięszu nerkowego NSS (Nephron Sparing Surgery). Takie zabiegi są obarczone większą niż leczenie guzów radykalną nefrektomią możliwością powikłań gdzie najczęstsze to krwawienia, przetoki moczowe, dodatnie marginesy chirurgiczne oraz niewydolność nerek i konieczność hemodializ.

Założeniem pracy jest analiza powikłań po zabiegach nerkooszczędnych w zależności od czynników morfologicznych, klinicznych oraz demograficznych.

Celem badania jest ocena statystyczna powikłań i czynników predysponujących do ich wystąpienia, ocena marginesów chirurgicznych oraz poprawa techniki operacyjnej.

Badanie retrospektywne przeprowadzono na grupie 195 pacjentów z guzem nerki, u których wykonano NSS na Oddziale Urologii WSS Rydygiera w okresie od 1997 do 2008 roku. Powikłania klasyfikowano jako śródoperacyjne, pooperacyjne wczesne i późne.

W analizie zastosowano testy statystyczne a uzyskane wyniki uznano za statystycznie znamienne gdy był mniejszy lub równy 0,05 ($p \leq 0,05$). Obliczenia statystyczne wykonano pakietem statystycznym Statistica 9.0 PL.

Zastosowano do oceny powikłań system Clavien Dindo a jego rozbudowana 7 stopniowa skala pozwoliła na podział powikłań na małe (Clavien 1 i 2) oraz duże (Clavien 3a,b i 4a,b, 5) wymagające interwencji zabiegowej.

Odsetek powikłań wyniósł 18%, a u 5,64% operowanych wystąpiło więcej niż jedno powikłanie. Najczęstszym było krwawienie śródoperacyjne, które u 5,6% operowanych wymagało transfuzji. Przetoki moczowe wystąpiły u 13,3% operowanych, krwawienia pooperacyjne u 2% operowanych i u 3 na 4 zakończyły się nefrektomią. Niewydolność nerek z koniecznością hemodializ oraz dodatnie marginesy obserwowano odpowiednio u 2% i 3% operowanych.

Czynniki statystycznie istotne i predysponujące do występowania powikłań to w przypadku krwawień: rak jasnokomórkowy nerki i zaawansowanie w skali Fuhrman. Przetoki wystąpiły u pacjentów starszych, z nadciśnieniem tętniczym, z znamienne dłuższym WIT, znamienne dłuższym czasem zabiegu operacyjnego, z przeszkodą w spływie moczu i znamienne częściej u pacjentów z nerką jedyną.

Izolowane powikłania małe, Clavien 1 i 2 wystąpiły u 6,15 % operowanych, a u dalszych 4,61% operowanych spowodowały konieczność interwencji zabiegowej Clavien 3 i 4a. Powikłania duże wystąpiły u 13,3 % operowanych. Powikłań 4b i 5nie zanotowano.

Wskazania do NSS uległy rozszerzeniu gdy stwierdzono lepsze odległe wyniki funkcji nerki oraz taki sam efekt onkologiczny jak po RN. Z rozpoznanymi czynnikami ryzyka w aspekcie powikłań, z potwierdzoną skutecznością postępowania zachowawczego wobec nich i udoskonaloną techniką operacji w zakresie wybiórczego niedokrwienia, NSS staje się metodą z wyboru wobec guzów T1 i wybranych T2.

10. Summary

Kidney cancer including RCC (Renal Cell Carcinoma) represent about 3% of all malignant tumors of adults. There are hereditary renal cancers and sporadic, and most of which are associated with chromosome aberrations. The treatment of choice for large tumors of the kidney is restricted to the RN (radical nephrectomy) and for tumors in stage T1 Nephron Sparing Surgery is recommended. Such treatments is associated with possibility of more complications, where the most frequent are bleedings, urinary fistulas, positive surgical margins, kidney failure and a need for haemodialyses.

The working assumption is an analysis of complications after NSS, depending on morphological factors, clinical and demographic information.

This study aims to assess the statistical complications and risk factors predisposing to their occurrence, assessment and of the oncology margins and improvement of the surgical technique.

A retrospective study was conducted on a group of 195 patients with renal tumor who underwent NSS in the Department of Urology Rydygiera WSS in the period from 1997 to 2008. Complications were classified as an intraoperative, postoperative early and late.

Statistical analysis was performed and results were considered statistically significant when were analyzed to a significance level of 0.05. Statistical analysis was performed using statistical package Statistica 9.0 PL.

The Clavien complication scheme and its extensive scale in 7 positions allowed for the distribution of complications in the small (Clavien 1 and 2) and large (Clavien 3a, b 4a, b, 5) which requiring surgical intervention.

Complication rate was 18%, and 5.64% of patients experienced more than one complication. The most common intraoperative bleeding was that in 5.6% of patients required blood transfusions. Urinary tract fistula occurred in 13.3% of patients, postoperative bleeding in 2% of the treated patients and 3 out of 4 resulted in nephrectomy. Renal failure with the necessity of hemodialysis and the positive margins occurred respectively in 2% and 3% of patients.

Statistically significant factors predisposing to complications in the case of bleeding is: renal carcinoma and its progress in the scale of Fuhrman. Fistula occurred in elderly patients with hypertension, with a significantly longer WIT, a significantly longer duration of surgery, with an obstacle in the urine outflow and significantly more often in patients with single kidney. Isolated small complications, Clavien 1 and 2 occurred in 6.15% of the patients, and in further 4.61% of the patients necessitated surgical intervention Clavien 3 and 4. Major complications occurred in 13.3% of patients. 4b and 5 complications were not recorded.

NSS is now considered the standard of care for the treatment of small renal tumours, with long-term oncologic results equivalent to that of radical nephrectomy and improvement in renal function. The risk factors identified in terms of complications, with proven efficacy of conservative proceedings against them and improved in terms of operative technique is the method of choice against tumors T1 and selected T2.

11. PIŚMIENNICTWO

1	Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. Cancer Treat Rev 2008;34:193-205.
2	Ferley J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010; 46: 765-781.
3	Stec R, Wcisło G, Szczylik C. Rola leczenia uzupełniającego w przebiegu raka nerki. Współczesna Onkologia 2008 V 12; 7 301-307.
4	EAU guidelines 2010 www.uroweb.org
5	Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldgrun AS. Surveillance after radical nephrectomy for localised renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am 2003; 30: 843-852.
6	Pavlovich CP, Linehan WM, Eyler R, Walther MM, Zbar B, Hewitt SE, Merino MJ. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Am J Surg Path 2002; 26: 1542-1552.
7	Goldman SM, Fishman EK, Abeshouse G., Cohen JH. Renal cell carcinoma diagnosed in three generations of a single family. South Med J 1979;72:1457-1459.
8	Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and Genetics of Tumorous of the Urinary System and male Genital Organs. Lyon IARC Press 2004: 9-88.
9	Linehan W.M., Vasseli J., Srinvasari R., I Genetic basis of cancer of the kidney. Disease specific approaches to therapy. Clin. Cancer Res. 2004;10 6282-6289
10	Yang X.J., Sugimura J., Schafarniak K.T .Tretiakova MS, Han M, Vogelzeng NJ, Furge K, The BT.: Classifications of renalneoplasms based on molecular signatures. J.Urology 2006 175;2302-2306.
11	Neuman HP.: Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counseling in von Hippel-Lindau Syndrome. J Vasc Dis 1998;16:220-226.
12	Woodward E.R., Clifford S.C. Astuti D. Affara N, Meher E. Familar clear cell carcinoma (FCRC) clinical features and mutation analysis of the VHL,MET and CUI2 candidate genes. J Med Genet 2000;37:348-353
13	McLaughlin JK, Hrubec Z, Heineman EF, Blot WJ, Fraumeni JrJF.: Renal cancer and cigarette smoking:26-year follow-up of US veterans. Public Health Rep 1990;105: 535-537.
14	Kreiger N, Marett LO, Dodds L, Hilditch S, Oarlington G. Risk factors for renal cell carcinoma: results of the population based. Cancer Causes Control 1993;4: 101-110.

15	McCredie M, Stewart JH.: Risk factors far kidney cancer in New South WalesI. Cigarette smoking. Eur J Cancer 1992; 28A: 2050-2054.
16	Pascual D, Borque A.: Epidemiology of kidney cancer Adv Urol 2008; Article ID 782381, 7 pages doi:10.1155/2008/782381
17	Amling CL.: The association between obnesity and the progression of prostate and renal cell carcinoma. Urol. Oncol 2004;22: 478-484.
18	Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P.: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. International Journal of Cancer 2005, 114 (1): 101–108.
19	Hu J, Mao Y, White K.: Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada Occup Med. (Lond) 2002; 52: 157-164.
20	Lindblad P, Adami HO.: Kidney Cancer. In: Textbook of Cancer epidemiology. Eds H-O Adami, D Hunter, D Trichopoulos. Oxford University Press, New York, 2002, pp. 467–485
21	Sali D, Boffetta P.: Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. Cancer Causes Control 2000;11(1): 37–47.
22	Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney APS, Briggs D, McCredie M, Boyle P.: Cancer in patients on dialysis for endstage renal disease: an international collaborative study. Lancet 1999;354(9173): 93–99.
23	Kliem V, Kolditz M, Behrend M, Ehlerding G, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R.: Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. Clin Transplant 1997;11: 255–258.
24	Adami J., Gabel H., Lindelof B. Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B.: Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. Br J Cancer 2003;89:1221-1227
25	Rubagotti A, Martorana G, Boccardo FM.: Epidemiology of Kidney Cancer. Eur Urol Sup June 2006, 5(8): 558-565.
26	Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Ross RK, Yu MC.: Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. Br J Cancer 1999; 81(3): 542-548.
27	Mellempgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, Bergström R, Mandel JS, McCredie M, McLaughlin JK, Niwa S, Odaka N, Pommer WW, Olsen JH.: International renal-cell Cancer study. III. Role of weight, height, physical activity, and use of amphetamines. Int J Cancer 1995; 60: 350–354.
28	Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Niwa S, Fraumeni JF.: Obesity and risk of renal cell cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5(1): 17–21.

29	Amiling CL.: The association between obesity and the progression of prostate and renal cell carcinoma. Urol Oncol 2004; 22: 478-484.
30	Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P.: Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002; 7: 135-140.
31	Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B.: Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003; 44: 226-232.
32	Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. In: Walsh PC, Retik, AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 2002, pp. 2672-2731.
33	Bechtold RE, Zagoria RJ.: Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1997; 24: 507-522.
34	Helenon O, Correas JM., Balleyguier C. Ghouandni M, Cornud F.: Ultrasound of renal tumors. Eur Radiol 2001;11:1890-1901
35	Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W.: Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. J Ultra Med 2008 27(6): 875-885.
36	Jinzaki M.,Ohkuma K., Tanimoto A., Mukai M, Hiramatsu K, Murai M, Hata JI.: Small solid renal lesions:usefulness of power Doppler US. Radiology 1998;209:543-550
37	Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim KR, Cho KS.: Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. AJR 2002; 178: 1499–1506.
38	Schlichter A, Schubert R, Werner W, Zermann DH, Schubert J.: How accurate is diagnosis imaging in determination of size and multifocality of renal cell carcinoma as a prerequisite for nephron-sparing surgery?. Urol Int. 2000;64:192–197
39	Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggovitzer M, Meissnitzer T, Ruppert G.: Differentiation of renal cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. AJR 2004; 183: 1387–1391.
40	Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM., Fishmann EK.: Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. Radiographics. 2001;21:237–254.
41	Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG, Tanagho EA.: Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. Radiology 1985; 154(3): 709-715.
42	Janus CL, Mendelson DS.: Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diagn Imaging 1991; 32(2): 69-118.

43	Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. Br J Urol 1998; 82: 321-324.
44	Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J.: Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. J Urol 2008;180(2): 510-3; discussion 513-514.
45	Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS.: Role of molecular markers in the diagnosis and therapy of renal cell carcinoma. Urology. 2005; 66: 1-9.
46	Ficarra V, Guille F, Schips L, de la Taille A, Prayer Galetti T, Tostain J, Cindolo L, Novara G, Zigeuner R, Bratti E, Li G, Altieri V, Abbou CC, Zanolla L, Artibani W, Patard JJ. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. Cancer. 2005;104:2116-2123.
47	Ficarra V, Galfano A, Mancini M, Martignoni G, Artibani W.: TNM staging system for renal-cell carcinoma: current status and future perspectives. Lancet Oncol 2007;8:554-558.
48	Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, Cosciani Cunico S, Imbimbo C, Longo N, Martignoni G, Martorana G, Minervini A, Mirone V, Montorsi F, Shiovina R, Simeone C, Serni S, Simonato A, Siracusano S, Volpe A, Carmignani G.: Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol 2010;58:588-595
49	Fergany A, Khaled S, Hafez, Novick AC.: Long term results of Nephron sparing surgery for localised renal cell carcinoma: 10- year follow up. J Urol. 2000; 163: 442-445.
50	Van 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.
51	Belldegrun A, Tsui KH, de Kernion JB, Smith RB.: Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: Analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. J Clin Oncol. 1999; 17: 2868-2875.
52	Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumours. J Urol 1997; 157: 1852-1853.
53	Warren KS, McFarlane J.: The Bosniak classification of renal cystic masses. BJU Int 2005; 95(7): 939-942.
54	Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6(7): 655-663.
55	Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathological study of 309 cases. Cancer. 1971; 28: 1165-1177.

56	Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'Amico A, Pilloni S, Rubilotta E, Malossini G, Mobilio G.: Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. Urol Int. 2001; 67: 130–134.
57	Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A.: Prognostic indicators for renal cell carcinoma: multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol. 2000; 163: 1090–1095.
58	Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004: p. 7
59	Prasad SR, Humphrey PA, Jay R, Narra , Srigley JR, Cortez AD, Dalrymple NC, Chintapalli KN.: Common and uncommon Histologic Subtype of Renal Cell Carcinoma: Imaging Spectrum with Pathologic Correlation. Radiographics. 2006; 26: 1795–1810.
60	Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PFA, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ.: Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. J Clin Oncol. 2005; 23(12): 2763–2771.
61	Vira MA, Novakovic KR, Pinto PA, Linehan WM.: Genetic basis of kidney cancer: a model for developing molecular-targeted therapies. BJU Int. 2007; 99: 1223–1229.
62	Cheng WS, Farrow GM, Zincke H.: The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. J Urol. 1991; 146: 1221–1223.
63	Soyer P, Dufresne A, Klein I, Barbagelatta M, Herve JM, Scherrer A.: Renal cell carcinoma of clear type: correlation of CT features with tumor size, architectural patterns, and pathologic staging. Eur Radiol 1997; 7: 224–229.
64	Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ.: Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. Cancer 2000; 89: 604–614.
65	Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM.: Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol 2001; 32(6): 590-595.
66	Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML.: Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2003; 27(5): 612-624.
67	Polascik TJ, Bostwick DG, Cairns P.: Molecular genetics and histopathologic features of adult distal nephron tumors.

	Urology 2002; 60: 941–946.
68	Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzym H.: Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol 2003; 18(3): 935-942.
69	Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A.: Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. Clin Radiol 2009; 64(5): 517-522.
70	Ramon J, Rimon U, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Kitrey ND, Nadu A, Dotan ZA.: Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. Eur Urol 2009; 55(5): 1155-1161.
71	Isbarn H, Karakiewicz PI.: Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 2009; 19(3): 247-257.
72	Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, Stroncek D, Wang E, Taback B, Kim DW, Derafefe G, Pos Z, Marincola FM, Kaufman HL.: Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 2009; 27(16): 2645-2652.
73	Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MH, Yu H, Shi T, Figlin RA, Horvath S, Belldegrun AS. : Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. Clin Cancer Res. 2004;10:5464–5471
74	Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M.: Evaluation of fine needle aspiration cytology for renal masses. BJU Int 2000; 85(1): 14-18.
75	Remzi M, Marberger M.: Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom and how? Eur Urol 2009; 55: 359-367.
76	Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, Jewett MA.: Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol 2008; 180(6): 2333-2337.
77	Li G, Cuilleron M, Cottier M, Gentil-Perret A, Passebosc- Faure K, Lambert C, Genin, and J. Tostain. : Rapid and sensitive detection of messenger RNA expression for molecular differential diagnosis of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2003;9:6441–6446.
78	Kosari F, Parker AS, Kube DM, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Vasmatazis G.: Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. Clin Cancer Res 2005;11:5128–5139.

79	Dimarco DS, Lose CM, Zincke H, Cheville JC, Blute ML.: Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. Urology 2004; 64(3): 462–467.
80	Baltaci S, Orhan D, Soyupek S, Beduk S, Tulunay O, Gogus O.: Influence of tumor stage, size, grade, vascular involvement, histological cell type and histological pattern on multifocality of renal cell carcinoma. J.Urol 2000; 164(1): 36–39.
81	Richstone L, Scherr, DS, Reuter VR, Snyder ME, Rabbani F, Kattan MW, Russo P.:“ Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival,” J Urol 2004, vol. 171, no. 2, part 1, pp. 615–620.
82	Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, Walther MM.:“ The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease.” J Urol 2004, vol. 172, no. 1, pp. 63–65.
83	Miyake H, Nakamura H, Hara I, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S, Saya H.: “ Multifocal renal cell carcinoma: evidence for a common clonal origin.” Clinical Cancer Research 1998., vol. 4, no. 10, pp. 2491–2494.
84	Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Delahunt B, Brunelli M, Martignoni G, Lopez-Beltran A, Bonsib SM, Ulbright TM, Zhang S, Nigro K, Cheng L.:“ Molecular genetic evidence for the independent origin of multifocal papillary tumors in patients with papillary renal cell carcinomas,” Clinical Cancer Research 2005, vol. 11, no. 20, pp. 7226–7233,.
85	Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM and Zincke H. : The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. J Urol. 2003;169(4):1276–1281.
86	Schlichter A, Schubert R, Werner W, Zermann DH, Schubert J.: How accurate is diagnostic imaging in determination of size and multifocality of renal cell carcinoma as a prerequisite for nephron-sparing surgery? Urol Inter 2000; 64(4): 192–197.
87	Crispen P, Lose CM, Blute ML.: “Multifocal Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Features and Outcomes for Tumours ≤4cm” Adv urol vol. 2008, Article ID 518091, pages 2008. doi:10.1155/2008/518091
88	Fergany AF, Hafez KS, Novick AC.: Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. J Urol. 2000; 163(2): 442-445.
89	Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC.: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol 2007; 178(1): 41-46.
90	Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R.: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer

	Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2007; 51(6): 1606-1615.
91	Godoy G, Ramanathan V, Kanofsky JA, O'Malley RL, Tareen BU, Taneja SS, Stifelman MD.: Effect of warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy on early postoperative glomerular filtration rate. J Urol 2009; 181(6): 2438-2443.
92	Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, Mottet N, Zini L, Bertini R, Salomon L, Villers A, Soulie M, Bellec L, Rischmann P, De la Taille A, Avakian R, Crepel M, Ferriere JM, Bernhard JC, Dujardin T, Pouliot F, Rigaud J, Pfister C, Albouy B, Guy L, Joniau S, van Poppel H, Lebret T, Culty T, Saint F, Zisman A, Raz O, Lang H, Spie R, Wille A, Roigas J, Aguilera A, Rambeaud B, Martinez Pineiro L, Nativ O, Farfara R, Richard F, Roupret M, Doehn C, Bastian PJ, Muller SC, Tostain J, Belldgrun AS, Patard JJ.: Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surg Eur Urol. 2010 Mar;57(3):466-471.
93	Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG.: Excise, ablate or observe: the small renal Masses dilemma-a meta analysis and review. J Urol 2008; 179: 1227-1233.
94	Kunkle DA, Uzzo RG.: Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a metaanalysis. Cancer 2008; 113: 2671-2680.
95	Walsh PC, Retik, AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 2002, Novick AC, Strem SB.: Surgery of the kidney. pp. 2973-3061.
96	Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, Stief C, Gill I, Guazzoni G, Montorsi F, Russo P, Stöckle M.: Assessing the Impact of Ischaemia Time During Partial Nephrectomy. Eur Urol 2009;56: 625–635.
97	Novick AC.: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1987; 14: 419-433.
98	Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, Meraney A, Murphy D, Sung. G. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor:duplicating open surgical techniques. J Urol 2002;167:469-477
99	Dindo D, Demartines N, Clavien PA.: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004; 240: 205-213.
100	Campbell SC, Novick AC, Strem SB, Klein E, Licht M. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. J Urol 1994;151:1177–1180.

101	Marszałek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S.: Laparoscopic and open Partial Nephrectomy: A Matched –Pair Comparison of 200 Patients. Eur Urol 2009; 55: 1171-1178.
102	Van Poppel H, Dilen K, Beart L.: Incidental renal cell carcinoma and nephron sparing surgery. Curr. Opin. Urol 2001;11:281-286
103	Waldert M, Waalkes S, Klatte T, Kuczyk MA, Weibl P, Shuller G, Marseburger AS, Remzi M. External validation of the preoperative anatomical classification for prediction of complications related to nephron sparing surgery. World J Urol 2010 Vol28 No 4 531-535
104	Gupta NP, Kumar A, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Kumar R. Open nephron sparing surgery in renal tumors with normal contralateral kidney: A single centre experience of 8 years. India J Urol 2007 Jan-Mar 23 (1) 18-22
105	Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors indications, technique and outcomes. J Urol 2001;11:281-286
106	Tsivian A, Sidi AA.: A simple and reliable hemostatic technique during partial nephrectomy. Urol 2004 May;63(5):976-978
107	Ray ER, Turney BW, Singh R, Chandra A, Cranston DW, O'Brien TS. Open partial nephrectomy: Outcomes from two UK centres. BJU Int. 2006;97:1211–1215
108	Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Zincke H, Blute ML.: Complications of contemporary open nephron sparing surgery: A single institution experience. J Urol 2005; 174: 855-858.
109	Pettus JA, Sharp DS, Yossepowitch O, Schacter LR, Ferrandino MN, Snyder ME, et al. Tumor location does not affect long-term renal function after partial nephrectomy. Urology. 2007;69:1059-1063
110	Patard JJ, Pantuck AJ, Crepes M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, Lopes D, Bernhard JC, Guille F, Lacroix B, de la Taille A, Salomon L, Pfister C, Soulie M, Tostain J, Ferriere JM, Abbou CC, Colombel M, Belledgrun AS.: Morbidity and Clinical Outcome of Nephron Sparing Surgery in relation to Tumor Size and Indication. Eur Urol 2007, V 52: 148-154.
111	Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, Artibani W.: Preoperative aspects and dimension used for an anatomical PADUA classification of renal tumours, in patients who are candidate for nephron sparing surgery. Eur Urol 2009 56:786-793
112	Haber GP, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy: contemporary technique and outcomes. Eur Urol 2006;49:660–665
113	Ghavamian R, Cheville J, Lohse CM. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery.

	Clin Urol 2002;168:454-459
114	Heye S, Maleux G, Van Poppel H, Oyen R, Wilms G.: Hemorrhagic Complications After Nephron Sparing Surgery: Angiographic Diagnosis and Management by Transcatheter Embolization. AJR 184: 1661-1664.
115	Chatziioannou A, Mourikis D, Awad M, Konstantinedes P, Panourgias E, Vlachos L. Embolization of a segmental renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy in a solitary kidney. Urol Int 2000; 64:223 -225
116	Albani JM, Novick AC. Renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy: three cases and a literature review. Urology 2003;62:227 -231
117	Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC.: Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. J Urol 2006; 175: 1630-1633.
118	Meeks JJ, Zhao LC, Navai N, Perry KT, Nadler RB, Smith ND.: Risk Factors and Management of Urine Leaks After Partial Nephrectomy. J Urol 2008; 180: 2375-2378.
119	Kirkali Z, Van Poppel H.: Developments in Organ Preserving Treatments for Renal Cell Cancer: Open Surgery. Eur Urol 2004,V 3, iss. 3, 9-13.
120	Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. J Urol 2009 182 ;844-853
121	Hew MN, Baseskioglu B, Barwari K, Axwijk PH, Can C, Horenblas S, Bex A, Rosette JJ, Pes MP. Critical Appraisal of the PADUA Classification and Assessment of the R.E.N.A.L. Nephrometry Score in Patients Undergoing Partial Nephrectomy. Abst. 1524 Podium Session AUA 2011
122	Fryczkowski M, Kupilas A, Bryniarski P, Paradysz A . Wpływ wielkości guza na odległe wyniki operacji organooszczędzających (NSS) i progresję u chorych z nowotworem nerki pT1. Urol Pol 2008/61/3
123	Sutherland SE, Resnick MI, Maclennan GT, Goldman HB.: Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? J Urol 2002; 167: 61-64.
124	Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P.: Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. BJU Int 2007; 99: 286-289.
125	Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, Herr HW, Blute ML, Russo P.: Positive surgical margins at partial nephrectomy; predictors and oncological outcomes. J Urol 2008;179:2158-2163

126	Hafez KS, Fergany AF, Novick AC.: Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. J Urol 1999; 162: 1930-1933.
127	Novick AC,Streem S, Montie JE, Pontes J.E, Siegel. S, Montague D.K, Goormastic M.: Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. J.Urol 1989; 141:835-839
128	Lapini A, Serni S, Minervini A, Masieri I, Carini M.: Progression and long term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cel carcinoma:experience in 107 patiemts. J Urol 2005; 174: 57-60.
129	Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Cheville JC, and Blute ML.: Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. Urology 2004; 64(3): 462–467.
130	Lang H, Lindner V, Martin M, Letourneux H, Roy C, Saussine C, Jacqmin D. Prognostic value of multifocality on progression and survival in localized renal cell carcinoma European Urology 2004, vol. 45, no. 6, pp. 749–753,
131	Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. : Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. Urology; 1995 45:34-41
132	Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. J Urol. 2006; 175(2): 425-431.
133	Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stöckle M.: Elective Nephron Sparing Surgery Should Become Standart Treatment for Small Unilateral Renal Cell Carcinoma: Long term Survival Data of 216 Patients. Eur Urol 2006; 49: 308-313.
134	Roos FC, Pahernik S, Brenner W, Thuroff JW.: Imperative and elective Indications for Nephron Sparing Surgery for Renal Tumors: Long Term Oncological Follow-up. Aktuel Urol 2010; 41: 570-576.
135	Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, Bitker MO, Chartier-Kastler E, Richard F, Roupret M.: Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. J Urol 2009;181:35–41.
136	Pahernik S, Ziegler S, Roos F, Melchior SW, Throff JW.: Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. J Urol. 2007; 178(2): 414-7; discussion 416-417.
137	Lane BR, Gill IS.: 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. J Urol. 2007; 177: 70-74.

138	Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006 7:735-740
-----	--