



Središnja medicinska knjižnica

Špero, Martina (2011) *Magnetna rezonancija tehnikom „zadržavanja daha“ u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega [Magnetic resonance imaging in diagnosis and preoperative staging of renal cell carcinoma using "breath-hold" technique]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1382>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Martina Špero

**Magnetna rezonancija tehnikom „zadržavanja daha“ u
dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti
malignih tumora bubrega**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. Miljenko Marotti

Zahvaljujem prof. dr. Miljenku Marottiju na vođenju kroz izradu ovog rada.

Zahvaljujem pročelniku Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB „Dubrava“, prof. dr. sc. Borisu Brkljačiću na pomoći, savjetima i podršci u izradi ovog rada.

Zahvaljujem doc. dr. sc. Branku Kolariću na pomoći i savjetima, te statističkoj obradi podataka u ovom radu.

Zahvaljujem dr. sc. Steli Bulimbašić na ustupljenim fotografijama patohistoloških preparata.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Nadici i Vladimiru Špero.

SADRŽAJ

1. POPIS OZNAKA I KRATICA	
2. UVOD	1
1. Epidemiologija karcinoma bubrega	1
2. Etiologija karcinoma bubrega	6
3. Klinička slika karcinoma bubrega	10
4. Patohistologija karcinoma bubrega	12
5. Citogenetika karcinoma bubrega	17
6. Radiološka evaluacija karcinoma bubrega	19
7. TNM klasifikacija karcinoma bubrega	36
8. Liječenje karcinoma bubrega	47
3. HIPOTEZA I CILJ RADA	52
4. BOLESNICI I METODE	54
1. Bolesnici	54
2. Metode	56
3. Statistička obrada podataka	60
5. REZULTATI	61
6. RASPRAVA	80
7. ZAKLJUČCI	96
8. SAŽETAK	98
9. SUMMARY	100

10. POPIS LITERATURE	102
11. ŽIVOTOPIS	118

1. POPIS OZNAKA I KRATICA

ACS – American Cancer Society, Američko društvo za rak

ACTH – adrenokortikotropni hormon

AJCC – American Joint Committee on Cancer, Američko društvo za borbu protiv raka

BHD – Birth-Hogg-Dube

CHMP – Committee for Medicine Products for Human Use, Odbor za nadzor medicinskih proizvoda namjenjenih ljudima

CT – kompjuterizirana tomografija

DTPA – dietilteraminepentaacetična kiselina

EMA – European Medicines Agency, Europska agencija za lijekove

FLASH – Fast Low Angle Shot, brzo oslikavanje s malim kutom pobude

FOV – field of view, polje ili područje koje je od interesa za pregled

FATSAT – fat saturation, zasićenje signala masnog tkiva

GdDTPA – gadolinij- dietilteraminepentaacetična kiselina

GLUT-1 – glucose transporter 1, glukoza transportni protein 1

GRE – gradient echo, gradijentni odjek

GSK – gadolinijska kontrastna sredstva

HASTE – Half fourier Acquisition Single shot Turbo spin Echo

HCG – human chorionic gonadotropin, humani korionski gonadotropin

HI – hypoxia-inducible, hipoksijom induciran

HIF – hypoxia-inducible factor, hipoksijom induciran čimbenik

IARC – International Agency for Research on Cancer, Međunarodna agencija za istraživanje raka

IL-2 – interleukin-2

IMK – inhibitor multitirozin kinaze

INF- α – interferon- α

IS – intenzitet signala

MIP – multiplanar intensity projection

MR – magnetna rezonancija

NSD – nefrogena sistemska dermatopatija

NSF – nefrogena sistemska skleroza

PTH – paratiroidni hormon

SAD – Sjedinjene Američke Države, United States of America

SAG-D – Scientific Advisory Group - Diagnostic

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, World Health Organisation

TGF α – transforming growth factor alfa, transformirajući čimbenik rasta alfa

TE – echo time, vrijeme dobijanja odjeka

TR – repetition time, vrijeme ponavljanja radiofrekventnog pulsa

True-FISP – True fast imaging with steady state precission

TSC – Tuberos sclerosiis, tuberozna skleroza

T1WI – T1 weighted image, T1 mjerena slika

T2WI – T2 weighted image, T2 mjerena slika

UCLA – University of California Los Angeles, Sveučilište u Kaliforniji Los Angeles

UICC – Union internationale contre le cancer, Međunarodna udruga za borbu protiv raka

USPIO – ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles, čestice sitnog paramagnetskog željezoga oksida

UZV - ultrazvuk

VEGF – vascular endothelial growth factor, vaskularni endotelni čimbenik rasta

VHL – von Hippel-Lindau

2. UVOD

2.1 Epidemiologija karcinoma bubrega

Klasifikacija tumora bubrega odrasle životne dobi Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2004. godine temelji se na patološkim i genetskim analizama, a razlikuje familijarne karcinome bubrega, maligne i benigne (papilarni adenom, onkocitom) tumore bubrežnih stanica, metanefričke tumore (metanefrički adenom, adenofibrom i metanefrički stromalni tumori), miješane mezenhimalne i epitelijalne tumore (cistični nefrom, miješani epitelni i stromalni tumor, sinovijalni sarkom), nefroblastičke tumore (nefroblastom, cistični djelomično diferencirani nefroblastom), neuroendokrine tumore (karcinoid, neuroendokrini karcinom, primitivni neuroektodermalni tumor, neuroblastom, feokromocitom) i druge tumore (mezenhimalni tumori, hematopoetski i limfoidni tumori, tumori zametnih stanica i metastatski tumori) (1). Od svih malignih tumora koji mogu zahvatiti bubreg u odrasloj životnoj dobi najčešće se radi o karcinomu bubrega, hipernefromu ili Grawitzovom tumoru.

Karcinom bubrega čini 2-3% svih malignih tumora kod čovjeka, 85% svih malignih tumora bubrega i predstavlja najteži oblik uroloških malignih bolesti među kojima zauzima treće mjesto iza karcinoma prostate i mokraćnog mjehura (2 – 5). Bolest se 1.5 do 2 puta češće dijagnosticira kod muškaraca nego kod žena, najčešće od 6. do 7. dekade života, srednja životna dob 55 godina: u 7% slučajeva dijagnosticira se u dobi mlađoj od 40 godina (2-5). Iako je u dječjoj dobi najčešći tumor bubrega Wilmsov

tumor, važno je napomenuti da karcinom bubrega čini 2% do 6% tumora bubrega kod djece bez razlike u učestalosti između spolova (3, 6, 7).

Godišnje se u svijetu bilježi oko 200 000 novih slučajeva i oko 100 000 umrlih od karcinoma bubrega (8). Procjenjuje se da je 2009. godine u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) otkriveno oko 55 760 novih slučajeva karcinoma bubrega, a umrlo oko 12 980 osoba (9). Prema podacima Američkog društva za rak (ACS) udio karcinoma bubrega u ukupnom broju svih malignih bolesti 2009. godine u SAD-u je iznosio 5% kod muškaraca i 3% kod žena (9).

Sveobuhvatni podaci o učestalosti i smrtnosti od malignih bolesti na europskoj razini teže su dostupni jer još uvijek ne postoji sveobuhvatan način praćenja epidemioloških pokazatelja malignih bolesti u Europi (10). Prema podacima objavljenim u literaturi, u Europi je 2004. i 2006. godine otkriveno oko 59 900 i 65 051 novih slučajeva karcinoma bubrega, dok je od te maligne bolesti 2004. godine umrlo oko 29 700 (11), a 2006. godine oko 27 326 osoba (10).

Prema podacima Registra za rak u našoj je državi 2008. godine dijagnosticiran 681 novi slučaj karcinoma bubrega, a od iste bolesti umrlo je 329 osoba (12) – podaci Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za razdoblje od 1998. do 2008. godine prikazani su u Tablici 1 i Grafu 1.

Tablica 1 i graf 1. Učestalost i smrtnost od karcinoma bubrega u Republici Hrvatskoj od 1998. do 2008. godine, Registar za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

KARCINOM BUBREGA, REPUBLIKA HRVATSKA

REGISTAR ZA RAK

<i>broj novootkrivenih karcinoma bubrega</i>				<i>broj umrlih od karcinoma bubrega</i>		
godina	muškarci	žene	ukupno	muškarci	žene	Ukupno
2008.	427	254	681	198	131	329
2007.	403	245	648	216	94	310
2006.	395	234	629	197	94	291
2005.	389	226	615	5	5	10
2004.	304	211	515	173	106	279
2003.	356	203	559	165	80	245
2002.	363	222	585	151	89	240
2001.	332	209	541	169	85	254
2000.	335	246	581	148	98	246
1999.	353	214	567	149	78	227
1998.	321	162	393			



Postoje zemljopisne razlike u učestalosti karcinoma bubrega u svijetu: najviše stope bilježe se u Skandinaviji, Zapadnoj i Istočnoj Europi, sjevernoj Americi i Australiji, srednje visoke stope bilježe se u Južnoj Europi i Japanu, a najniže u Africi i Aziji. Bolest je također učestalija u gradskoj nego u seoskoj populaciji (4). U svijetu su bijela i crna rasa podjednako zahvaćene ovom bolešću, no u SAD zabilježen je porast učestalosti karcinoma bubrega kod crne rase: u razdoblju od 1999. do 2003. godine stopa učestalosti karcinoma bubrega iznosila je za bijelu rasu oko 27.3 na 100 000 stanovnika, a za crnu rasu oko 28 na 100 000 stanovnika, dok u razdoblju od 2001. do 2005. godine učestalost za bijelu rasu iznosi 28.3 na 100 000 stanovnika, a za crnu rasu 31.4 na 100 000 stanovnika (4, 5, 9, 14).

U protekla dva desetljeća zabilježen je porast učestalosti karcinoma bubrega kod oba spola, u svim dijelovima svijeta i u svim etničkim grupama: godišnji porast učestalosti u svijetu iznosi od 1.5% do 5.9%, u prosjeku oko 2.5% (4, 5). Najveći porast zabilježen je u Finskoj (3%) i Norveškoj (1%), Italiji, istočnim dijelovima Njemačke i nekim dijelovima Japana; iznimku čine Danska i Švedska gdje je primijećen pad učestalosti karcinoma bubrega (4). Ovakav trend porasta objašnjava se prvenstveno dostupnošću i češćom upotrebom metoda slikovnog prikaza, tzv. "imaging metoda", u dijagnostici nespecifičnih tegoba ili tegoba nevezanih za urinarni sustav što je rezultiralo ne samo porastom učestalosti karcinoma bubrega, već i otkrivanjem tumora kod mlađih osoba, osobito žena, te otkrivanjem malih (≤ 4 cm), asimptomatskih tumora ograničenih na bubrež – oko 30 do 40% svih novootkrivenih karcinoma bubrega nađe se sasvim slučajno tijekom pregleda (3, 4, 15, 16). Glavni čimbenici rizika, pušenje, pretilost i

arterijska hipertenzija, također su pridonijeli porastu učestalosti karcinoma bubrega (3, 5, 13, 14).

U razdoblju od 1955. do 1989. godine smrtnost od karcinoma bubrega u Europi je rasla i u prosjeku iznosila oko 73% kod žena i oko 48% kod muškaraca (4, 17, 18). Porast smrtnosti od karcinoma bubrega zabilježen je i u SAD: stopa smrtnosti od karcinoma bubrega porasla je s 1.5 umrlih na 100 000 stanovnika 1983. godine na 6.5 umrlih na 100 000 stanovnika 2002. godine, osobito kod bolesnika sa karcinomima bubrega većim od 7 cm (17).

Postojeći podaci o smrtnosti od karcinoma bubrega u Europi pokazuju jasne promjene u trendovima, sa prestankom dugotrajnog porasta bilježenog do početka 90-ih godina XX. stoljeća, i početkom pada smrtnosti koji se bilježi u skandinavskim zemljama i većem dijelu zapadne Europe. Smrtnost od karcinoma bubrega u Europi bilježi pad od oko 10% u prvih 5 godina XXI. stoljeća. Stopa smrtnosti od karcinoma bubrega varira u različitim dijelovima Europe između 3 na 100 000 u južnoj do 10 na 100 000 u istočnoj Europi, u skandinavskim zemljama oko 3 za žene i oko 5 na 100 000 za muškarce, u sjevernoj Americi i Australiji stopa smrtnosti iznosi oko 4 na 100 000 stanovnika (4, 17, 18). Udio umrlih od karcinoma bubrega u ukupnom broju umrlih od svih malignih tumora u SAD za svaku pojedinačnu godinu od 2006. do 2009. godine iznosi oko 3% za muškarce i oko 1.8% za žene (9, 19, 20, 21).

2.2 Etiologija karcinoma bubrega

Pušenje, pretilost i arterijska hipertenzija su tri najvažnija rizična čimbenika povezana sa razvojem sporadičnog oblika karcinoma bubrega (3, 4, 5, 13, 18). Pušenje ima ulogu u razvoju 10% do 20% slučajeva karcinoma bubrega kod žena i oko 20% do 30% slučajeva karcinoma bubrega kod muškaraca (3, 4, 18). Pretilost pridonosi razvoju 30% malignih tumora bubrega u Europi i oko 40% u SAD i Kanadi. Relativni rizik za karcinom bubrega kod arterijske hipertenzije iznosi 1.2 – 2.0 (3, 4, 18).

Pušenje cigareta udvostručuje rizik od razvoja karcinoma bubrega: rizik je izravno razmjernan broju cigareta i obrnuto razmjernan životnoj dobi u kojoj je osoba počela pušiti, a prestanak pušenja linearno snižava rizik (3, 4). Većina sastojaka cigaretnog dima se metabolizira ili izlučuje mokraćnim sustavom. Još uvijek nije jasno koji od sastojaka duhanskog dima je odgovoran za nastanak karcinoma bubrega, ali nitro spojevi, osobito N-nitrozodimetilamin, iz duhanskog dima dokazano uzrokuju tumore bubrega u više životinjskih vrsta (3, 4).

Pretilost, osobito kod žena, čimbenik je rizika u razvoju karcinoma bubrega: porast tjelesne težine u linearnom je odnosu s porastom rizika, a rizik je dvostruko veći u osoba koje imaju indeks tjelesne mase veći od 29 kg/m^2 (3, 4, 22). Mehanizmi kojima pretilost utječe na razvoj karcinoma bubrega nisu u potpunosti jasni, djelovanje uključuje više čimbenika - razine estrogena, čimbenika rasta, inzulina, lipida, vitamina D, a postoji nekoliko bioloških objašnjenja (4). Povišene vrijednosti endogenih estrogena mogu utjecati na proliferaciju i rast bubrežnih stanica direktno endokrinim

receptor posredovanim efektom regulirajući koncentraciju receptora ili parakrino putem čimbenika rasta (4). Inhibitorskim učinkom na stanice imunog sustava povišene vrijednosti kolesterola i drugih lipida mogu pogodovati razvoju tumora (4). Pretilost je predispozicija za arterionefrosklerozu koja bubrežne tubule može činiti prijemčljivijima za različite karcinogene.

Arterijska hipertenzija može uzrokovati oštećenje bubrega ili biti povezana s metaboličkim i/ili funkcionalnim promjenama unutar bubrežnih tubula što povećava prijemljivost bubrega karcinogenim tvarima (3, 4).

Smanjenje ili prestanak pušenja, dobra regulacija arterijske hipertenzije, povećanje tjelesne aktivnosti i pad tjelesne težine, te adekvatna prehrana mogu rezultirati smanjenjem porasta učestalosti karcinoma bubrega u populaciji.

Analitičke studije pretpostavljaju da prehrana može imati ulogu u razvoju karcinoma bubrega (3, 4, 5, 13). Iako ne postoji veza između specifičnog prehrambenog artikla i rizika od razvoja karcinoma bubrega, studije su ukazale na pozitivnu vezu između rizika i prehrane sa visokim udjelom proteina i masnoća, a prehrana bogata voćem i povrćem ima zaštitni učinak (3, 4, 5, 13).

Od štetnih utjecaja na radnom mjestu jedino je za azbest dokazana povezanost s razvojem karcinoma bubrega, a Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) smatra trikloretilen (odmaščivanje metala) i tetrakloretilen (kemijske čistionice) kancerogenima kod životinja, a vjerojatno i kod ljudi (3, 4, 3, 14). Također postoje dokazi o višoj učestalosti karcinoma bubrega kod radnika koji su izloženi sredstvima za odmaščivanje i otapalima, koji rade u metalnoj industriji i kemijskim čistionicama (3, 4), a Heck i ostali autori objavili su podatke koji govore u prilog porasta rizika od razvoja

karcinoma bubrega u istočnoj i centralnoj Europi kod ljudi koji rade u poljoprivredi, osobito u ženskoj populaciji, te kod arhitekata i strojarskih inženjera (23).

Različiti oblici ionizirajućeg zračenja, terminalni stadij policistične bolesti bubrega, afunkcionalni bubreg nakon transplantacije bubrega povezani su sa rizikom od razvoja karcinoma bubrega (3, 4).

Analgetici koji sadrže fenacetin više nisu u upotrebi, a bili su povezani s rizikom razvoja karcinoma nakapnice bubrega, uz nejasnu vezu s rizikom razvoja karcinoma bubrega (3, 4, 5).

Iako je većina karcinoma bubrega sporadična, nekoliko nasljednih bolesti je povezano s istim: (1) von Hippel-Lindau (VHL) sindrom, (2) nasljedni papilarni karcinom bubrega, (3) tuberozna skleroza (TSC), (4) Birth-Hogg-Dube (BHD) sindrom, (5) nasljedna leiomiomatoza povezana s karcinom bubrežnih stanica. Karcinomi bubrega povezani s nasljednim bolestima čine manje od 4% tumora bubrega, karakterizirani su pojavom u ranijoj životnoj dobi, češće su obostrani i multicentrični (3, 4, 24).

Von Hippel Lindau sindrom nasljeđuje se autosomno dominantno, uzrokovan je nasljednom mutacijom VHL tumor supresor gena smještenog na kromosomu 3p25-26 (3, 25). Karakteriziran je pojavom kapilarnog hemangioblastoma središnjeg živčanog sustava i mrežnice oka, karcinoma bubrega svijetlih stanica, feokromocitoma, tumora gušterače i unutarnjeg uha. Karcinom bubrega svijetlih stanica javlja se u 40% do 60% bolesnika sa VHL sindromom: obično u mlađoj životnoj dobi, češće su obostrani i multicentrični, imaju bolju prognozu od sporadičnih slučajeva karcinoma bubrega svijetlih stanica (3, 25).

Nasljedni papilarni karcinom bubrega nasljeđuje se autosomno dominantno i uzrokovan je mutacijom *MET* onkogene na kromosomu 7q31 koji kodira tirozin kinazni receptor odgovoran za nastanak tumora – papilarni karcinom bubrega tipa 1, obično multipli i obostrani, često s već prisutnim metastazama i lošom prognozom (3).

Tuberozna skleroza se nasljeđuje autosomno dominantno i predstavlja poremećaj migracije, proliferacije i diferencijacije stanica uzrokovan mutacijom *TSC1* gena na kromosomu 9q34 i *TSC2* gena na kromosomu 16p13 (26). Karakterizirana je pojavom multiplih hamartoma koji mogu zahvatiti bilo koji organski sustav, najčešće mozak i kožu, angiomiolipomima na bubrezima, nadbubrežnim žlijezdama i gušterači. Bolesnici s tuberoznom sklerozom imaju veći rizik za nastanak karcinoma bubrega svijetlih stanica – učestalost je 2% do 4% (26, 27).

Birt-Hogg-Dube sindrom se nasljeđuje autosomno dominantno, uzrokovan je mutacijom *BHD* gena na kromosomu 17p11.2 koji kodira folikulin. Karakteriziraju ga dobroćudni tumori kože, osobito fibrofolikulomi, trihodiskomi, akrokordomi, česti su spontani pneumotoraks i multipli tumori bubrega, najčešće onkocitom, kromofobni i papilarni karcinom bubrega (28).

Nasljedna leiomiomatoza povezana s karcinom bubrežnih stanica nasljeđuje se autosomno dominantno, uzrokovani su mutacijom *FH* gena na kromosomu 1q42.3-q43, a karakterizirani predispozicijom za nastajanje dobroćudnih leiomioma kože i maternice i povremeno papilarnih karcinoma bubrega tipa 2 (3).

2.3 Klinička slika

Oko 60% karcinoma bubrega danas se otkiva slučajno, za razliku od oko 10% slučajno otkrivenih karcinoma bubrega sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća. Osamdesetih godina prošlog stoljeća manje od 50% bolesnika je imalo karcinom bubrega bez znakova lokalnog proširenja ili udaljenih metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze, dok devedesetih godina taj postotak iznosi 80 i više (29).

Danas u trenutku postavljanja dijagnoze većina bolesnika nema simptoma. Klasičan trijas simptoma, bol, hematurija i palpabilna tvorba u trbuhu, prilikom postavljanja dijagnoze rijetko se nalaze - prisutni su u oko 5 do 10% slučajeva i obično upućuju na uznapredovalu bolest, a tada je najčešći simptom hematurija, a tek potom bol i palpabilna tvorba u trbuhu (29, 30).

Prilikom postavljanja dijagnoze češće se radi o nespecifičnim, sistemskim simptomima kao što su gubitak tjelesne težine, umor, povišena tjelesna temperatura nepoznatog uzorka, bolovi u trbuhu i anoreksija.

U laboratorijskim nalazima mogu biti prisutni povišena sedimentacija eritrocita, normocitna anemija, rjeđe eritrocitoza ili trombocitoza (31).

Zbog tumorskog tromba u lijevoj bubrežnoj veni može nastati skrotalna varikokela lijevo, a zbog tumorskog tromba u donjoj šupljoj veni mogu se javiti edem donjih ekstremiteta, ascites ili insuficijencija jetre (32). Simptomi mogu biti prisutni zbog diseminirane maligne bolesti – najčešće u pluća, kosti, jetru i meka tkiva.

Karcinom bubrega može se prezentirati različitim paraneoplastičnim sindromima (20% bolesnika) kao posljedica lučenja specifičnih tvari iz samog tumorskog procesa bubrega, stvaranja peptida kao odgovora na tumorski proces ili stvaranja protutijela na tumorske antigene. Hiperkalcemija, hipertenzija eritrocitoza, povišene vrijednosti beta-HCG, prolaktina i ACTH, hiperglikemija ubrajaju se u endokrini paraneoplastični sindrom (33, 34).

Hiperkalcemija, kao najčešći paraneoplastični sindrom, javlja se u oko 20% bolesnika sa karcinomom bubrega i loš je prognostički znak. Metastatska hiperkalcemija nastaje kod koštanih metastaza i ne ubraja se u pravi paraneoplastični sindrom. Nemetastatska hiperkalcemija nastaje kao posljedica djelovanja tvari koje oponašaju učinak PTH, te djelovanja TGH-alfa koji luče tumorske stanice, a koji stimulira osteoklastičnu aktivnost kosti (33, 34).

Hipertenzija kod bolesnika s karcinomom bubrega javlja se u oko 1/4 slučajeva, češće kod karcinoma bubrega svijetlih stanica, može se javiti kao paraneoplastični sindrom zbog viška renina kada je obično refraktorna na antihipertenzivnu terapiju i normalizira se nakon nefrektomije, ili zbog drugih mehanizama kao što su policitemija, kompresija bubrežne arterije ili arterio-venskih shuntova u sklopu patološke tumorske vaskularizacije (34, 35).

U oko 2/3 bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica bilježe se povišene vrijednosti eritropoetina, ali se eritrocitoza nalazi u malom postotku, a znakovi iste se povlače nakon nefrektomije ili resekcije metastaza (32, 36).

Staufferov sindrom ubraja se u paraneoplastične sindrome i predstavlja skupinu znakova i simptoma disfunkcije jetre koja nastaje kao posljedica karcinoma bubrežnih

stanica, a rjeđe drugih malignih bolesti (povišene vrijednosti alkalne fosfataze, sedimentacije eritrocita, alfa-2-globulina, gama-glutamilttransferaze, trombocitoza, produženje protrombinskog vremena, hepatosplenomegalija bez metastaza jetre i žutice) (37).

Povišene vrijednosti beta-HCG, prolaktina, ACTH, te hiperglikemija nalaze se vrlo rijetko kod bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica, a u okviru nemetastatskog karcinoma bubrega mogu se pojaviti senzorne i motoričke neuromiopatije (38).

2.4 Patohistologija karcinoma bubrega

Karcinomi bubrega su adenokarcinomi porijekla epitelnih stanica proksimalnih tubula koji rastu sporo kao ekspanzivne tvorbe smještene u kori bubrega, obično dobro ograničene, s kapsulom ili pseudokapsulom. Tvorbe su solitarne i podjednako učestale u oba bubrega: multicentrični (4%) i bilateralni (05. do 3%) karcinomi bubrega češće su povezani s nasljednim sindromima (1, 39).

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2004. godine maligni tumori bubrežnih stanica uključuju (1) karcinom svijetlih stanica, (2) multilokularni cistični karcinom svijetlih stanica, (3) karcinom papilarnih stanica, (4) karcinom kromofobnih stanica, (5) karcinom Bellini-jevih sabirnih kanalića, (5) medularni karcinom bubrega, (6) karcinomi s Xp11 translokacijom, (7) karcinom

povezan s neuroblastomom, (8) karcinom mucinoznih, tubularnih i vretenastih stanica, (9) neklasificirane karcinome bubrežnih stanica (1).

Karcinom svijetlih stanica ("clear cell carcinoma") najčešći je histološki tip karcinoma bubrega – 70%, sa 50% do 60% petogodišnjim preživljenjem, porijekla je epitelnih stanica proksimalnih zavijenih kanalića, dobro prokrvljen (male, sinusoidne tumorske krvne žile tanke stjenke). Makroskopski karcinomi svijetlih stanica su zlatno-žute boje, često šarolikog izgleda zbog područja krvarenja, fibroze, nekroze, cistične degeneracije i kalcifikata koja prožimaju tumorsko tkivo. Mikroskopski, građeni su od velikih uniformnih stanica obilne svijetle citoplazme koja je bogata brojnim granulama lipida i glikogena, a histološki-arhitekturno pokazuje različite oblike rasta od kojih su solidni, alveolarni i acinarni oblik najčešći (1, 29, 30, 40, 41).

Multilokularni cistični karcinom bubrega je oblik karcinoma bubrega niskog stupnja malignosti, odlične prognoze, ne recidivira i ne metastazira. Javlja se u dobi od 20 do 76 godina, češće kod muškaraca (3:1), kao solitarna tumorska tvorba građena od septiranih cista različite veličine koje su od tkiva bubrega odvojene vezivnom kapsulom, bez solidne komponente. Septa sadrže male nakupine svijetlih stanica, ciste su obložene jednim slojem epitelnih stanica svijetle citoplazme, ispunjene seroznim ili hemoragičnim tekućim sadržajem (1, 29, 30, 40, 41).

Papilarni karcinom bubrega čini 10% do 15% svih karcinoma bubrega sa 90% petogodišnjim preživljenjem, porijekla je epitelnih stanica distalnog zavijenog kanalića, hipovaskularan, može biti multicentričan i obostran. Makroskopski ovaj oblik karcinoma bubrega često sadrži područja krvarenja, nekroze i cistične degeneracije. Histološki je karakteriziran predominantno papilarnim oblikom rasta: tumor čine tubularne i papilarne

formacije obložene malignim epitelnim stanicama. Tumorske papile sadrže tanku fibrovaskularnu jezgru unutar koje se nalaze nakupine pjenušavih makrofaga sa kolesterolskim kristalima, kalcifikatima i hemosiderinskim granulama. Morfološki se razlikuju dva tipa: tip I i tip II. Tip I je karakteriziran papilama koje su obložene jednim slojem malignih stanica s oskudnom citoplazmom, sporadičnom pojavom i boljom prognozom u odnosu na tip II koji je karakteriziran tumorskim stanicama višeg nuklearnog gradusa s eozinofilnom citoplazmom, povezan s nasljednim sindromima. Papilarni karcinomi rjeđe metastaziraju u usporedbi s karcinomima svijetlih stanica, ali kada postoji metastatska bolest imaju lošiju prognozu od karcinoma svijetlih stanica s metastazama (1, 29, 30, 40, 41).

Kromofobni karcinom čini oko 4% do 5% karcinoma bubrega, porijekla je B tipa interkalarnih stanica parenhima bubrega. Makroskopski se radi o dobro ograničenim tumorima tamno smeđe boje, bez nekroze, a histološki tumori pokazuju solidni tip rasta, kalcifikate i vezivna septa. Građeni su od velikih, poligonalnih stanica blijede retikularne citoplazme s izraženim staničnim membranama i nepravilnim jezgrama, a tumorske krvne žile su zadebljane stjenke. Ovaj histološki tip karakterizira spori rast, dobra prognoza kao i kod papilarnih tumora, metastatska bolest je rijetka, a najčešće se dijagnosticiraju u šestoj dekadi, podjednako u oba spola(1, 29, 30, 40, 41) .

Karcinom Bellini-jevih sabirnih kanalića čini manje od 1% svih karcinoma bubrega, kako mu ime govori, porijekla je epitelnih stanica sabirnih tubula medule bubrega. Makroskopski se radi o tumorima sivo-bijele boje najčešće smještenim u pijelokanalnom sustavu bubrega koji često infiltriraju masno tkivo hilusa. Histološki pokazuju tubularni i/ili papilarni rast s nepravilnim žlijezdama između kojih se nalazi

dezmoplastična stroma, te karakteristično tubularnu epitelnu displaziju priležećeg parenhima. Dijagnosticiraju se nešto češće kod muškaraca srednje životne dobi 55 godina, a u trenutku postavljanja dijagnoze oko 1/3 bolesnika ima udaljene metastaze. Prognoza je loša s 10% petogodišnjim preživljenjem, a 2/3 bolesnika umire u razdoblju od oko 2 godine od postavljanja dijagnoze (1, 29, 30, 40, 41).

Medularni karcinom bubrega porijekla je medule bubrega, pokazuje brzi rast i ima lošu prognozu – smatra se varijantom karcinoma Bellini-jevih sabirnih tubula. Javlja se kod bolesnika s anemijom srpastih stanica, srednje životne dobi oko 22 godine, nešto češće kod muškaraca (2:1). Makroskopski se radi o infiltrativnoj tvorbi heterogenog izgleda i medularnog središnjeg dijela, koja je histološki građena od slojeva slabo diferenciranih mucinoznih eozinofilnih stanica uklopljenih u upalnu, fibroznu ili edematoznu stromu, a tipično se u tumoru mogu pronaći srpasti eritrociti (1, 29, 30, 40, 41).

Karcinom bubrega s Xp11 translokacijom u ovoj se klasifikaciji prvi puta spominje kao posebni entitet, a definiran je različitim translokacijama koje zahvaćaju kromosom Xp11.2 i rezultiraju fuzijom *TFE3* gena. Uglavnom zahvaća djecu i mlade odrasle osobe, karakterizira ga sporo napredovanje čak i kad metastazira, makroskopski nalikuje karcinomu svijetlih stanica, a histološki ima izgled papilarnog karcinoma sa svijetlim stanicama i stanicama zrnate eozinofilne citoplazme (1, 30, 40, 41).

Karcinom bubrežnih stanica povezan s neuroblastomom javlja se kod osoba koje su u djetinjstvu bolovale od neuroblastoma; smatra se da liječenje neuroblastoma može predstavljati predispoziciju za razvoj genetskih promjena koje su odgovorne za nastanak karcinoma bubrega; podjednako zahvaća oba spola, javlja se u dobi od 2 do 35 godina

(13.5 srednja životna dob), i ima sličnu prognozu kao i ostali karcinomi bubrežnih stanica (1, 30, 40, 41) .

Karcinom mucinoznih, tubularnih i vretenastih stanica je entitet koji je, također, po prvi puta uključen u klasifikaciju SZO: porijekla je stanica Henleove petlje, niskog je stupnja, sastavljen od gustih nakupina tubula odijeljenih blijedom mucinoznom stromom i dijelom građen od vretenastih stanica. Nešto češće se javlja kod osoba ženskog spola, srednje životne dobi 53 godine, povoljne je prognoze (1, 41).

Neklasificirani karcinomi čine 4 do 6% malignih tumora bubrega, uključuju anaplastične tipove tumora ili sarkomatoidne tumore kod kojih je teško odrediti od kojih stanica potiču, a prognoza im je najlošija. Histološki ovi karcinomi su heterogenog izgleda: mogu sadržavati sarkomatoidna područja bez prepoznatljivih epitelnih elemenata, područja sa stvaranjem sluzi, područja rijetkih kombinacija epitelnih i stromalnih elemenata, te područja elemenata neprepoznatljivog staničnog tipa (1).

Sarkomatoidna diferencijacija može se razviti u bilo kojem tipu karcinoma bubrežnih stanica i predstavlja malignu transformaciju u viši gradus i povezana je s lošijom prognozom (1).

Epitelni tumori nakapnice bubrega čine 5% tumora urinarnog sustava, najčešće se radi o karcinomima prijelaznog ili pločastog epitela: agresivni tumori pijelona mogu direktno zahvaćati bubreg izgledajući poput infiltrativne tumorske mase.

Osim karcinoma, od malignih tumora bubreg mogu zahvatiti rijetki primarni sarkomi (1%), limfomi i leukemije najčešće sekundarno u okviru sistemske bolesti zahvaćaju bubreg, dok u 7% do 13% slučajeva bubreg može biti sekundarno zahvaćen

metastazama iz udaljenih organa, najčešće karcinoma bronha, dojke i gastrointestinalnog sustava (1).

2.5 Citogenetika karcinoma bubrega

Sve donedavno, karcinom bubrežnih stanica smatran je monomorfnom bolešću koja nastaje iz vjerojatno zajedničke prekursorske stanice, ali raznovrsne histološke i kliničko-biološke pojavnosti. Pomoću citogenetike i molekularne biologije utvrđeno je da su različiti podtipovi karcinoma bubrežnih stanica karakterizirani zasebnim genetskim abnormalnostima i molekularnim oznakama kao odraz različitosti u tipu stanica, biologiji i molekularnim mehanizmima. Različiti metabolički putovi mogu objasniti biološku različitost karcinoma bubrežnih stanica. Točno određivanje podtipa karcinoma bubrežnih stanica je presudno u određivanju protokola liječenja i predviđanju prognoze (30, 41, 42).

Inaktivacija ili gubitak VHL gena može nastati delecijom, mutacijom ili epigenetskim utišavanjem, a rezultira nedostatkom funkcionalnog VHL tumor supresorskog proteina koji u normooksničnim uvjetima veže i destabilizira alfa podjedinicu tzv. «hypoxia-inducible» čimbenika (HIF). Stoga gubitak funkcionalnog VHL proteina dovodi do akumulacije HIF i aktivacije njegovih HI ciljnih gena, uključujući i nekoliko kodirajućih proteina koji sudjeluju u angiogenezi (VEGF), rastu stanica (TGF-alfa), unosu glukoze u stanicu (GLUT-1) i održavanju acido-bazne

ravnoteže (CA9), u normooksničnim uvjetima, čak i više nego u uvjetima hipoksije. Pojačana ekspresija ovih proteina rezultira stvaranjem mikrookoliša pogodnog za proliferaciju stanica, a stanice kojima manjka VHL proteina u normooksničnim uvjetima ponašaju se kao da su u hipoksiji (30).

Kod većeg broja sporadičnih karcinoma svijetlih stanica postoji delecija kratkog kraka 3. kromosoma koja se najčešće pojavljuje na tri lokacije: jedna na istom lokusu kao i u VHL sindromu (3p25-26), druga na 3p21-22, treća na 3p13-14 - ista se nalazi i kod obiteljskog karcinoma bubrežnih stanica. Mutacije VHL gena mogu se pronaći i u oko 35% sporadičnih karcinoma bubrežnih stanica. Kod progresije osnovnog tumora i u metastatskoj bolesti mogu nastati i dodatne klonalne mutacije i kromosomske translokacije. S lošijom prognozom su povezani gubitak 9p i 14q, te LOH na kromosomu 10q u blizini lokusa *PTEN/MAC*, dok je s progresijom bolesti povezana pojačana ekspresija bFGF, VEGF, IL-8, MMP-2, MMP-9 (30, 41, 42).

Papilarni karcinom bubrega je često povezan s trisomijom kromosoma 7 i 17 i gubitkom Y kromosoma. Podskupina sporadičnih papilarnih karcinoma pokazuje *c-MET* mutacije na kromosomu 7 koji je dupliciran (17, 30).

Kromofobni karcinom bubrega je povezan sa multiplim kromosomskim gubicima koji zahvaćaju kromosome 1, 2, 6, 10, 13, 17 i 21, a karcinom Bellini-jevih sabirnih kanalića s gubitkom kromosoma 1, 6, 14, 15, i 22 (30, 42).

2.6 Radiološka procjena karcinoma bubrega

Veća dostupnost i češća upotreba metoda slikovnog prikaza, tzv. "imaging metoda", prvenstveno ultrazvuka (UZV), u dijagnostici nespecifičnih tegoba ili tegoba vezanih za urinarni sustav, u protekla dva desetljeća, rezultirali su ne samo porastom učestalosti karcinoma bubrega, nego i otkrivanjem tumora kod mlađih osoba, te otkrivanjem malih, asimptomatskih tumora ograničenih na bubreg (43).

Intravenska urografija, angiografija i UZV prvobitno su bile metode izbora u dijagnostici i procjeni proširenosti karcinoma bubrega: metode su komplementarne, ali niti jedna od njih zasebno nije dovoljna za evaluaciju svih segmenata u onkološko-urolškoj patologiji (44). Daljnjim razvojem metoda slikovnog prikaza, kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetne rezonancije (MR), iz temelja su se promijenile smjernice u dijagnostici i procjeni proširenosti malignoma bubrega (45, 46, 47). Tako su u današnje vrijeme, UZV bubrega i obojeni dupleks-doplerski ultrazvuk bubrežnih vena i donje šuplje vene metode kojima se karcinom bubrega najčešće dijagnosticira i učini osnovna procjena proširenosti u trenutku dijagnoze (45), dok su u daljnjoj dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti malignoma bubrega danas metode izbora CT i MRI s visokim postocima točnosti, osjetljivosti i specifičnosti (46, 47, 48, 49).

Ultrazvuk je široko dostupna, brza, jeftina i neinvazivna metoda slikovnog prikaza koja ne upotrebljava zračenje. Stoga je i vrlo prikladan kao prva dijagnostička metoda kod pregleda bolesnika s tegobama u truhu ili drugih nespecifičnih tegoba (29,

45). Tumorske tvorbe na UZV mogu izgledati hipoehogene, izoehogene ili hiperehogene u odnosu na parenhim bubrega; posljedično dio bubrega zahvaćen tumorom može biti uvećan, kontura bubrega ili masno tkivo bubrežnog sinusa deformirani (45). Primjenom obojenog dupleks-doplerskog ultrazvuka bubrežnih vena i donje šuplje vene može se procijeniti prisutnost i veličina tumorskog tromba, a UZV može pomoći u razlikovanju cista od hipovaskularnih solidnih tumora viđenih prilikom CT pregleda. Točnost UZV u određivanju T kategorije tumora je 77% do 85%, a oko 87% u detekciji tumorskog tromba (50). Međutim, UZV ima ograničenja u detekciji malih tvorbi koje su izoehogene s okolnim parenhimom i ne mijenjaju izgled konture bubrega, te u prikazu retroperitoneuma i perinefričnog tkiva (29, 45).

Stupanj proširenosti u trenutku dijagnoze najvažniji je čimbenik u planiranju kirurškog zahvata, a uz patohistološki nalaz osnova je određivanju prognoze i petogodišnjeg preživljenja. S točnošću od oko 91% u dijagnostici karcinoma bubrega (45, 51), višeslojni CT je kao široko dostupna metoda prihvatljive cijene i dobre kvalitete slikovnog prikaza danas temeljna metoda izbora u preoperativnoj procjeni karcinoma bubrega: CT procjenjuje veličinu tumora s oko 0.5 cm razlike u odnosu na patološki nalaz (52, 53, 54). Najčešći problem CT u procjeni proširenosti karcinoma bubrega je razlikovanje T2 i T3 stupnja, tj. invazija perirealnog masnog tkiva (45). CT ima 100% negativnu prediktivnu vrijednost u procjeni zahvaćanja istostrane nadbubrežne žlijezde. Višeslojni CT ima pozitivnu prediktivnu vrijednost 92% i negativnu prediktivnu vrijednost 97% u procjeni zahvaćenosti bubrežne vene i donje šuplje vene i točnost 78% u procjeni kranijalne razine zahvaćenosti donje šuplje vene,

dok problem i dalje ostaju pitanje infiltracije stijenke vene i pitanje sekundarnog zahvaćanja područnih limfnih čvorova (29, 51, 55).

Kako je tema ovog rada dijagnostika i procjena proširenosti karcinoma bubrega pomoću magnetne rezonancije, pokušat ću ukratko prikazati kako su razvoj i nove tehničke mogućnosti MR učinile ovu metodu ravnopravnom CT u preoperativnoj procjeni proširenosti karcinoma bubrega i koje su njezine prednosti u odnosu na CT.

Od ranih početaka, prije dvadeset i pet godina, MR je odmah zauzela značajno mjesto u dijagnostici bolesti bubrega zbog mogućnosti prikaza u više ravnina (multiplanarnog prikaza) i tada jedinstvene mogućnosti prikaza razlike između kore i medule bubrega – u to vrijeme korišteni su uređaji jakosti magnetnog polja 0.35T ili 0.5T, dok se danas koriste uređaji jakosti magnetnog polja 1.5T i 3T i snažnijih gradijentnih polja. Standardni pregled tada je uključivao spin echo-sekvence sa "repetition time"(TR) 0.5 sec i "echo time" (TE) 28 msec kao odrednice T1 mjerene slike (T1WI) i TR 2 sec i TE 56 msec kao odrednice T2 mjerene slike (T2WI), uz peroralnu primjenu kontrastnog sredstva: paramagnetska kontrastna sredstva tada su se tek razvijala i još nisu bila korištena u rutinskoj primjeni. Unatoč tome, u studiji koju su 1985. objavili Hricak i suradnici (31 bolesnik), MR je imala točnost 100% u preoperativnoj dijagnostici karcinoma bubrega i 86% točnost u anatomske procjeni proširenosti (56), dok je u studiji istih autora objavljenoj 1988. godine (106 bolesnika) točnost u detekciji ove metode iznosila 95%, točnost u procjeni proširenosti karcinoma 87%, osjetljivost i specifičnost u otkrivanju širenja tumora u bubrežnu venu i donju šuplju venu 95% i 100%, u usporedbi sa 78% i 96% CT, negativna prediktivna vrijednost u otkrivanju zahvaćanja okolnih organa iznosila je 98% do 100% u usporedbi

sa 60% CT, dok je točnost u prikazu metastatski promijenjenih limfnih čvorova iznosila 99%, u usporedbi s 83% CT (57). CT je tada imao prednost u dijagnostici tumorskih tvorbi bubrega manje veličine koje ne mijenjaju konturu bubrega. Ovi autori zaključili su da je MR metoda koja će se u budućnosti i dalje razvijati uz upotrebu novih, bržih imaging sekvenci, s bržim vremenom akvizicije slikovnih podataka, te primjenom paramagnetnog kontrastnog sredstva. Ovakvo kontrastno sredstvo ima mala lokalna magnetska polja koja uzrokuju skraćenje vremena relaksacije okolnih protona što se naziva efektom pospiješenja protonske relaksacije, a kao "T1 pospiješivač" koristi se danas gadolinij.

Gadolinij(Gd) je kemijski element koji se ubraja u tzv. elemente rijetkih zemalja, toksičan je, pa se helacijom veže na dietilenteraminopentaacetičnu kiselinu (DTPA) čime se rješava problem toksičnosti: nakon intravenske primjene gadolinijski pripravak raspoređuje se u izvanstaničnom prostoru, a iz organizma se odstranjuje bubregom glomerularnom filtracijom. Od pripravaka gadolinija na hrvatskom tržištu dostupni su dimeglumin gadopentat (Magnevist, Bayer Schering Pharma), gadodiamid (Ominscan, GE Healthcare), gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering Pharma), gadoterat meglumin (Dotarem, Guerbet). Iako je gadolinij prvobitno smatran ne-nefrotoksičnim kontrastnim sredstvom koje se može primijeniti i kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, istraživanja provedena posljednjih godina ukazuju suprotno. Nakon primjene gadolinijskog kontrastnog sredstva može se razviti akutno zatajenje bubrega, tzv. kontrastom inducirana nefropatija, koje može rezultirati potpunim ili djelomičnim oporavkom funkcije bubrega, kao i ireverzibilnim oštećenjem bubrega (58, 59, 60, 61, 62). Patogenetski mehanizam oštećenja gadolinijskim kontrastnim sredstvom u cijelosti

još nije poznat – smatra se da bi mehanizmi mogli uključivati vazokonstriktivni efekt koji dovodi do hipoksičnog ili ishemijskog oštećenja stanica tubula, kao i direktnu tubularnu toksičnost (59, 60). Kao čimbenici rizika za razvoj akutnog zatajenja bubrega nakon primjene gadolinijskog kontrastnog sredstva navode se šećerna bolest, anamneza ranijeg oštećenja funkcije bubrega, kao i kombinacija ova dva entiteta, stoga se smatra da bi kod ovih bolesnika bilo potrebno izbjeći upotrebu istog ili se mogu primijeniti profilaktičke mjere kako bi se smanjio rizik od nefrotoksičnosti (58, 59, 60, 62).

Nefrogena sistemska fibroza (NSF) ili nefrogena sistemska dermopatija (NSD) bitna je kasna štetna reakcija koja se javlja u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon upotrebe kontrastnog sredstva koje sadrži neke manje stabilne oblike gadolinija, osobito gadodiamid, kod osoba sa oštećenjem funkcije bubrega (58, 59, 60, 62). Također je utvrđeno da dimeglumin gadopentat može izazvati NSF, ali ne sa istom visokom učestalošću kao gadodiamid (59, 62). NSF je prvi puta prepoznata 1997. godine, a opisana 2000. godine, karakterizirana je pojavom simetričnih konfluirajućih induriranih kožnih plakova na udovima, ponekad na trupu, pri čemu su područje glave i vrata pošteđeni, a fibroza se može pronaći i na drugim organima (na primjer miokard, pluća, tvrda moždana ovojnica) (61). Do listopada 2010. godine više od 335 slučajeva NSF prijavljeno je Međunarodnom NFD/NSF registru na sveučilištu Yale u SAD (63).

Budući tijekom pregleda magnetnom rezonancijom bolesnik nije izložen ionizirajućem zračenju, pregledati se mogu i trudnice, ali tek u drugom tromjesečju trudnoće: nisu opisani mutageni i teratogeni učinci nakon primjene gadolinijskog kontrastnog sredstva, kao niti štetni učinci na fetus, stoga se ovi kontrasti mogu primijeniti tijekom trudnoće. Samo vrlo mala količina gadolinija se izlučuje u mlijeko, a

neznatna količina koja dolazi u crijevo dojenčeta se i apsorbira, pa je preporuka da se ne mora prekinuti dojenje nakon što je dojilja primila gadolinijsko kontrastno sredstvo, već da treba s dojenjem pričekati 24 sata nakon primjene kontrastnog sredstva (64).

Dva najčešća načina snimanja su spin echo-tehnika i inverzijske tehnike koje uključuju tehnike za supresiju signala masnog tkiva. S razvojem MR smanjilo se vrijeme snimanja uz poboljšanje kvalitete slike, pa su razvijene fast spin-echo sekvence, a potom i brze pulsne tzv. FLASH (Fast Low Angle Shot) sekvence, kao i ultrabrze sekvence.

Tehnike T1 pretežite sekvence ili T1 mjerene slike (T1WI) omogućuju prikaz kore i medule bubrega zbog razlike u intenzitetu signala: u normalnom bubregu kora ima viši intenzitet signala u odnosu na medulu koja ima intenzitet signala nalik intenzitetu signala mišića. "U fazi" i "izvan faze" gradient echo sekvence ("in-phase" i "opposed-phase" gradient echo imaging) za T1WI uključuju tzv. "multishot" ili "single-shot" tehnike – u širokoj upotrebi je "multishot" tehnika. Ove sekvence kao "fast spoiled" gradient-echo (GRE) sekvence (GE Medical System) i "fast low-angle shot" sekvence (Siemens Medical Systems) koriste kratke vrijednosti TR i TE sa kutnim pomakom ϕ ("flip angle") od 70° do 90° pri čemu je moguće prikupiti podatke s područja oba bubrega u cijelosti tijekom zadržavanja daha u trajanju od oko 18 do 23 sekunde. Snimke učinjene tehnikom "izvan faze" pokazuju žarišno ili difuzno gubitak intenziteta signala u tvorbi karcinoma bubrega kada isti sadrži unutarstaničnu mast, dakle kada se radi o karcinomu svijetlih stanica. Osim toga, njima se bolje demarkira kontura bubrega jer se ista prikaže kao tamna linija oko bubrega kao organa koji je okružen masnim tkivom – tamna linija nastaje kao posljedica tzv. "chemical shift" artefakta. Za prikaz tvorbi koje sadrže makroskopski masno tkivo, npr. angiomiolipom, ili kod sumnje na

krvarenje u tumorsku tvorbu koristi se kemijski selektivna tehnika masne saturacije, tj. "T2 fat suppressed gradient echo" pulsna sekvenca. Spin echo sekvence standard su za T1 mjereni prikaz tijela, a danas se mogu koristiti dvodimenzionalne (2D) ili trodimenzionalne (3D) T1W spoiled GRE sekvence (65, 66).

Brze T1W gradijentne-echo sekvence brzo su postale temelj MR tijela jer stvaraju snimke visoke prostorne rezolucije s odličnim prikazom anatomskih detalja. Mogućnost akvizicije podataka u kratkom vremenu, do 25 sekundi, omogućuje izvođenje pregleda unutar vremena koje je potrebno da bolesnik zadrži dah, a od tuda i ime ovakvom obliku slikovnog prikaza – "breath-hold imaging" ili "tehnika zadržavanja daha", i, stoga, mogućnost da se reduciraju artefakti zbog respiratornih i drugih većih pokreta. Kod dinamskog snimanja nakon intravenske primjene paramagnetnog kontrastnog sredstva, brže sekvence omogućuju precizan "timing" akvizicije podataka tijekom odabranih vremenskih razdoblja nakupljanja kontrasta u tkivu, što je bitno kako za otkrivanje promjena koje se prikazuju samo tijekom određenog perioda nakupljanja kontrasta, tako i za karakterizaciju lezije. U novije vrijeme dvodimenzionalni i trodimenzionalni slikovni prikaz podataka (2D i 3D imaging) postali su bitniji od postojećih oblika T1WI MR (65, 66).

Kvaliteta i djelotvornost upotrebe 2D tehnika zadržavanja daha u pregledu abdomena ograničeni su činjenicom da se određenim brojem slojeva mora pokriti relativno veliko područje, veličine oko 160 do 200 mm, što se može postići samo ograničenim brojem relativno debljih slojeva (debljine oko 8 do 10 mm) koji se moraju prikupiti za manje od 25 sekundi, što smanjuje prostornu rezoluciju (65, 66).

"3D Fourier transform GRE imaging" ili 3D brze GRE sekvence koriste tanje slojeve, bez "gapova", čime se minimizira parcijalni volumni efekt, maksimizira kontrast slike i omogućuje procjena vrlo malih lezija. Iz sekvence učinjene u jednoj ravnini mogu se pomoću multiplanarne rekonstrukcije snimaka dobiti prikazi u različitim ravninama za razliku od 2D MR gdje se za prikaz u različitim ravninama moraju učiniti zasebne sekvence u svakoj ravnini (65, 66). Dva su tehnička dostignuća bitna za uspješno korištenje brzih 3D MR sekvenca: jaka gradijentna polja ("high-performance gradient") i posebne površinske zavojnice (44). Primjena jakih gradijentnih polja omogućila je akviziciju složenih 3D setova s ultrakratkim TR i TE unutar, za bolesnika prihvatljivog, "vremena zadržavanja daha" ("breath-hold" vremena). Ultrakratko TR u kombinaciji s većim stupnjem kutnog pomaka ϕ ("flip angle") minimizira signal iz svih tkiva abdomena tako da strukture koje sadrže paramagnetno kontrastno sredstvo postaju selektivno vidljive. U 3D tehnici cijelo tijelo čini volumen koji se može podijeliti u tzv. dijelove ili slojeve različite debljine u bilo kojoj željenoj ravnini.

Normalan bubreg ima relativno dugo vrijeme transversalne relaksacije ili T2 vrijeme (T2WI) s višim intenzitetom signala u odnosu na jetru i druga okolna meka tkiva, a IS nalik onoga slezene. Ova sekvenca je najkorisnija u razlikovanju jednostavnih cista bubrega od ostalih tvorbi: jednostavne ciste imaju puno duže vrijeme relaksacije od tkiva bubrega i, stoga visok intenzitet na T2WI. T2 sekvence mogu se izvoditi kao spin echo sekvence, tehnikom saturacije masti, te tzv. "echo-train" imagingom, uključujući fast ili turbo spin echo sekvence koje su karakterizirane primjenom tzv. vlaka ("train") multiplih fazno kodiranih gradijenata za dano TR, pri čemu se postižu T2WI za kraće vrijeme nego T2WI proizvedene konvencionalnom spin echo tehnikom. Half-Fourier

rekonstrukcija je još jedna modifikacija koja se može dodati ovakvom obliku slikovnog prikaza kako bi se dodatno smanjilo vrijeme akvizicije, a uključuje HASTE (Half-Fourier Acquisition Single shot Turbo spin Echo) tehniku koja je, primijenjena u koronarnoj ravnini, postala sastavnim dijelom MR abdomena: od velike je pomoći kad bolesnici ne mogu dugo zadržati dah, pa je potrebno brzo učiniti snimanje (65).

Nakon intravenske primjene paramagnetnog kontrastnog sredstva, GdDTPA, moguće je odabrati vremenske intervale u kojima će se učiniti postkontrastne T1WI sekvence u smislu dinamskog snimanja kojim se mogu prikazati faze protoka kontrastnog sredstva u normalnom bubregu, a u slučaju karcinoma bubrega prikazati specifično nakupljanje kontrastnog sredstva u tumorskoj tvorbi, bubrežnoj veni i donjoj šupljoj veni, procijeniti mogućnost zahvaćanja perirenalnog masnog tkiva i okolnih struktura. U normalnom bubregu razlikujemo kortikomedularnu, nefrografsku i eksekretornu fazu (44, 51, 65, 67).

Kortikomedularna faza je prva faza nakupljanja kontrasta, događa se 25 do 70 sekundi nakon primjene kontrasta. U ovoj fazi kontrastno sredstvo se primarno nalazi unutar kortikalnih kapilara i peritubularnog prostora i još nije filtrirano kroz distalnije tubule. Kora bubrega jače nakuplja kontrastno sredstvo od moždine pri čemu se prikaže višim intenzitetom signala. Ova faza je bitna za točnu procjenu proširenosti karcinoma bubrega: tijekom iste dolazi do maksimalne opacifikacije bubrežnih arterija i vena što omogućuje jasan prikaz mogućeg širenja tumora na bubrežnu venu i donju šuplju venu, jasan prikaz arterijske anatomije od pomoći je kod bolesnika koji su kandidati za parcijalnu nefrektomiju, dok se tijekom iste moguće metastaze (jetra, slezena) ovog karcinoma jasno mogu prikazati. Ova faza bitna je i za razlikovanje normalnih varijanti

parenhima bubrega, npr. hipertrofične Berthinove kolumne od tumorske tvorbe bubrega. Procjena samo kortikomedularne faze može rezultirati značajnim greškama: mali hipovaskularni tumori moždine bubrega mogu se ne primijetiti jer ne nakupe kontrast u dovoljnoj mjeri, a hipervaskularni kortikalni karcinomi bubrega mogu nakupiti kontrast do iste mjere kao i normalna kora (29, 44, 51).

Nefrografska faza nastaje kada se kontrast filtrira kroz glomerule u Henleove petlje i sabirne tubule, počinje oko 80 sekundi i traje do 180 sekunde nakon primjene kontrasta, u ovoj fazi tkivo bubrega homogeno nakupi kontrast, tumorska tvorba jasno se opacificira što omogućuje jasno razlikovanje između normalnog tkiva bubrega i tumorske tvorbe (29, 44, 51).

Eksekretorna faza počinje oko 180 sekundi nakon primjene kontrastnog sredstva kada kontrast ulazi u kanalni sustav, s posljedičnim slabljenjem nefrografske faze (29, 44, 51).

Pravilan odabir vremena snimanja nakon primjene kontrastnog sredstva i tzv. multiplanar intensity projection (MIP) za slikovnu rekonstrukciju koriste se za MR angiografiju, stoga je danas multifazna breath-hold 3D volumna akvizicija tehnika izbora u evaluaciji kako bubrežne vene i donje šuplje vene, tako i dinamičkih promjena u tkivu bubrega (2, 29, 44, 51).

Karcinom bubrega se na prekontrastnim sekvencama može prikazati kao hipo-, izo- ili hiperintenzivna ekspanzivna tvorba heterogenog izgleda, ovisno o cističnoj komponenti, septama, krvarenju u tumor, nekrozi, mogućim kalcifikatima koji se kao takvi neće prikazati (2, 40, 41, 45, 67). Nakon intravenske primjene paramagnetnog kontrastnog sredstva, karcinomi bubrega kao većinom hipervaskularne tvorbe,

nakupljaju kontrastno sredstvo, a uzorak nakupljanja je heterogen uz moguć prikaz nepravilnih, zadebljanih unutarnjih septa, zadebljanih stjenka, tj. pseudokapsule, heterogenog sadržaja tvorbe (2, 40, 41, 45, 67) . Ho i suradnici su pokazali da je donji prag nakupljanja kontrasta od 15% na postkontrastnim sekvencama, a u usporedbi sa prekontrastnim sekvencama prilikom kvantitativne analize tvorbi bubrega, karakterističan za malignu tumorsku tvorbu (68). Nakon primjene kontrastnog sredstva siguran znak zahvaćanja perirealnog masnog tkiva uključuje prikaz sitnih tvorbi, veličine 10 mm i više u masnom tkivu i perirealnih kolateralnih krvnih žila koji nakupljaju kontrast, dok je tzv. "stranding" perirealnog masnog tkiva nespecifičan znak i obično je posljedica zadebljanja perirealnih septa zbog edema, povećanog protoka krvi ili fibroze (48, 49, 51).

Karcinom svijetlih bubrežnih stanica heterogenog je izgleda na MR zbog krvarenja, nekroze i cista. Najčešće je hipo- do izointenzivan u odnosu na okolno tkivo bubrega na T1WI i povišenog intenziteta signala na T2WI: na prekontrastnoj "u fazi" T1WI sekvenci zbog granula lipida i glikogena u tumorskim stanicama solidni dijelovi tumorske tvorbe pokazuju viši intenzitet signala koji na "izvan faze" T1WI sekvenci pada, što se viđa u oko 60% slučajeva. Nekroza se prikazuje u središnjem dijelu tvorbe kao homogeno hipointenzivno područje na T1WI, umjerenog do visokog intenziteta signala na T2WI, a solidni dio tumora prikazuje se na perifernom dijelu tvorbe. Krvarenje u tumor heterogenog je izgleda, ovisno o stadiju raspadnih produkata hemoglobina: subakutno krvarenje može imati visok intenzitet signala na T1WI i T2WI, dok je kronično krvarenje hipointenzivno na obje sekvence jer sadrži samo hemosiderin. Hipointenzivni rub na T1WI i T2WI sekvencama odgovara pseudokapsuli koja se sastoji

od komprimiranog okolnog bubrežnog tkiva i fibroznog tkiva: MR ima 54% do 93% osjetljivost u otkrivanju iste. Prekid pseudokapsule upućuje na zahvaćanje okolnog masnog tkiva (2, 40, 41, 49, 51).

Karcinomi svijetlih bubrežnih stanica su hipervaskularni i heterogeno nakupljaju kontrastno sredstvo tijekom arterijske faze (Slika 2). Ako su predominantno cistični tada se prikazuju samo oskudna područja nakupljanja kontrasta koja odgovaraju solidnim dijelovima, a ovisno o intenzitetima signala možemo procijeniti da li je sadržaj koji ispunjava ciste serozni, krvavi ili gusti proteinski (40, 41, 49, 51, 68).

Papilarni karcinomi bubrežnih stanica su hipovaskularne tumorske tvorbe koje slabije nakupljaju kontrast u usporedbi sa karcinomom svijetlih stanica. Tip I prikazuje se kao homogena hipointenzivna tvorba na T2WI koja homogeno slabo nakuplja kontrast, a tvorbe većih dimenzija su heterogenijeg izgleda zbog postojanja nekroze i krvarenja. Tip II papilarnog karcinoma složenijeg je izgleda u usporedbi s tipom I zbog krvarenja i nekroze i oblično se prikazuju kao cistične hemoragične tvorbe sa papilarnim projekcijama, izgleda sitnih čvorića na periferiji koje nakupljaju kontrastno sredstvo (Slika 3 i 4) (40, 41, 49, 51, 68).

Tsuda i suradnici su u svom istraživanju utvrdili da je na T2WI karcinom papilarnih stanica homogena hipointenzivna tvorba, a karcinom svijetlih stanica heterogena hiperintenzivna tvorba koja nakon primjene kontrastnog sredstva u cijelosti intenzivnije nakuplja isto u odnosu na karcinom papilarnih stanica, najintenzivnije u kortikomedularnoj fazi, dok karcinom papilarnih stanica umjereno nakuplja kontrastno sredstvo u kortikomedularnoj, a najintenzivnije u ekskretornoj fazi (69).

Kromofobni karcinomi bubrega na prekontrastnim sekvencama na MR sličnog su izgleda kao karcinomi svijetlih stanica, ali su nešto manje hipervaskularni (slika 6) i pokazuju više periferan uzorak nakupljanja kontrasta (29, 40, 41, 49).

Budući da karcinom bubrega pokazuje sklonost širenja u venski sustav, ključna je točna preoperativna procjena bubrežne vene i donje šuplje vene. U oko 23% slučajeva tumorski tromb nalazi se samo u bubrežnoj veni. Širenje tumora u donju šuplju venu nalazi se u oko 4% do 10% bolesnika i češće je kod lezija smještenih na desnoj strani jer je desna bubrežna vena kraća u odnosu na lijevu (29, 46). Tumorski tromb je obično intraluminalni i najčešće ne zahvaća stjenku vene. Obojeni dupleks-doplerski ultrazvuk bubrežne vene ima 75% osjetljivost, 96% specifičnost i 100% točnost u otkrivanju tumorskog tromba (50). Obje metode, i višeslojni CT i MR imaju visoku pouzdanost u otkrivanju zahvaćanja venskog sustava: prema navodima u literaturi višeslojni CT ima 85% osjetljivost i 98% specifičnost, a MR ima 86% do 94% osjetljivost, 75% do 100% specifičnost i 100% točnost (29, 55, 70, 71).

U prilog postojanja tromba u bubrežnoj veni ili donjoj šupljoj veni govori povećanje promjera krvne žile – u studiji Laissay i suradnika ovaj znak ima osjetljivost 84% i specifičnost 94%, međutim sam za sebe nije dovoljan jer promjer krvne žile može biti veći uslijed povećanog protoka krvi u hipervaskularnom karcinomu bubrega ili kao normalna varijanta (72). Jasan prikaz tumorskog tromba u žili siguran je znak da se radi o širenju tumora u vene. Tromb u bubrežnoj veni i donjoj šupljoj veni može biti čisti krvni tromb koji je sastavljen samo od krvnih stanica, tumorski tromb koji je građen samo od tumorskih stanica, ili miješani tromb koji je građen i od tumorskih i od krvnih stanica. Prednost MR je u tome što zbog razlike u intenzitetima signala na

prekontrastnim sekvencama možemo razlikovati o kojoj je vrsti tromba riječ – u tome su najkorisnije gradient-echo sekvence: budući produkti raspada krvi pokazuju skraćene T2 vremena čisti krvni tromb će imati jasno niži intenzitet signala u usporedbi sa umjerenim intenzitetom signala tumorskog tromba. Sa sigurnošću o zahvaćanju vena možemo govoriti nakon primjene kontrasta: čisti krvni tromb neće nakupljati kontrast, dok će miješani i tumorski tromb nakupljati kontrast, pri čemu čisti tumorski tromb postkontrastno intenzitetima signala prati intenzitete signala tumorske tvorbe. Tumorski tromb u veni najbolje se prikazuje tijekom kortikomedularne faze, kada je opacifikacija bubrežne vene kontrastom najizraženija (2, 29, 46, 51, 52, 71).

Osim prikaza tromba, u procjeni proširenosti potrebno je odrediti visinu tumorskog tromba i procijeniti da li isti infiltrira stjenku donje šuplje vene (52). Ako je tumor zahvatio donju šuplju venu, potrebno je točno odrediti do koje razine tromb seže zbog planiranja optimalnog kirurškog pristupa za trombektomiju i smanjenja rizika intraoperativne tumorske embolije: oko 50% tromba u donjoj šupljoj veni je infrahepatalno, oko 40% je intrahepatalno, a oko 10% su supradijafragmalni i intraatrijalnih trombi (2). Razina zahvaćenosti donje šuplje vene određuje kirurški pristup: ako je tromb infrahepatalan može se resekirati abdominalnim pristupom, kod intrahepatalnih tromba planira se desni torakoabdominalni pristup na suprahepatični dio donje šuplje vene, dok je u slučaju intra-atrijalnog tromba potrebna kardiopulmonalna premosnica kako bi se olakšala resekcija tumora što je povezano sa višim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom. (52, 70, 71, 73). U studiji Sohaiba i suradnika postkontrastni MR ima točnost 92%, osjetljivost 100% i specifičnost 89% u dijagnostici infiltracije stjenke vene koja značajno komplicira kiruršku resekciju

zahvaćenog segmenta vene zbog potrebe rekonstrukcije protezom: najvažniji znak je postojanje intenzitet signala tkiva tumora s obje strane stjenke u području zahvaćenog segmenta vene, dakle intraluminalno i ekstraluminalno, i jasan prekid stjenke vene, što je još uvijek prednost MR nad CT u preoperativnoj procjeni karcinoma bubrega (71).

Postojanje tumorskog tromba u venskom sustavu ili njegova razina u donjoj šupljoj veni ne utječu bitno nepovoljnije na prognozu ako tumor ne invadira stjenku: u izostanku metastatske bolesti 5-godišnje preživljenje je između 50% i 69%, a u slučaju zahvaćanja stjenke pada na oko 25%. No, ako je zahvaćeni segment donje šuplje vene moguće u potpunosti resecirati, petogodišnje preživljenje je oko 57% (29).

Istostrana nadbubrežna žlijezda može biti zahvaćena direktnim širenjem tumorske tvorbe iz bubrega ili sekundarno hematogenim putem. Rizik širenja u nadbubrežnu žlijezdu je veći kod bolesnika sa velikim tumorima, tumorima u uznapredovalom stadiju, i kod tumora smještenih u gornjem polu bubrega. Procjena zahvaćenosti nadbubrežne žlijezde je važna kod planiranja kirurškog zahvata: ako na CT ili MR ne postoji sumnja na zahvaćanje istostrane nadbubrežne žlijezde, nju bi trebalo poštediti prilikom operativnog zahvata. Zahvaćanje istostrane nadbubrežne žlijezde je rijetko, javlja se u 1.2% do 8.5% slučajeva, a CT i MR ga mogu točno uočiti (51, 52, 74, 75).

Sekundarno zahvaćanje područnih limfnih čvorova jedan je od glavnih čimbenika koji utječu na prognozu bolesnika s karcinomom bubrega: o zahvaćanju se govori kada su limfni čvorovi veći od 10 mm u kraćem promjeru (83% osjetljivost, 88% specifičnost, 83% do 89% točnost), a na MR mogu pokazivati nakupljanje kontrasta slično kao primarni tumor - lažno pozitivni rezultati nastaju zbog reaktivne hiperplazije

limfnih čvorova uslijed pojačanog regionalnog protoka krvi, upalne reakcije na tumorsku nekrozu (29, 51, 76, 77). U 3 do 10% slučajeva tumora stupnja pT1 i pT2 javlja se mikroinvazija područnih limfnih čvorova koji nisu uvećani prilikom radiološke pretrage – ovi bolesnici imaju 53% petogodišnje preživljenje. U literaturi se navodi podatak da su kod oko 3% do 22.5% bolesnika kod kojih je učinjena radikalna nefrektomija, a klinički nisu imali znakove sekundarnog zahvaćanja područnih limfnih čvorova, oni ipak bili zahvaćeni u trenutku operacije (73). Da bi se točno procijenila eventualna sekundarna zahvaćenost područnih limfnih čvorova potrebno je dobiti uzorak njihovog tkiva, pa neki kirurzi zagovaraju disekciju retroperitonealnih limfnih čvorova.

Direktno širenje karcinoma izvan Gerotine fascije u okolne organe (jetra, slezena, crijevo, mišići, ošit, tijelo kralješka) nalazi se kod oko 15% bolesnika u trenutku dijagnoze tumora, a kada prilikom MR pregleda nalazimo lobuliranu ili nepravilnu, spikuliranu konturu tumora, prekid pseudokapsule, promjene u perirenalnom masnom tkivu opisane ranije, gubitak jasnih kontura okolnih struktura. Točnost MR u otkrivanju direktnog širenja u okolne strukture iznosi oko 98 do 100 % (57).

Karcinom bubrega najčešće metastazira u pluća (31%), kosti (15%), mozak (8%) i jetru (5%), a metastaze su, kao i primarni tumor, obično hipervaskularne. Bolesnici s udaljenim metastazama u trenutku dijagnoze tumora imaju lošu prognozu i tek 5% petogodišnje preživljenje (78). MR sa sigurnošću pokazuje moguće promjene u jetri, kao i u trupovima kralješaka koji su pregledom prikazani, dok bi u preoperativnoj procjeni proširenosti svaki bolesnik trebao imati sumacijske snimke torakalnih organa, a u slučaju sumnje na intratorakalne sekundarne promjene i CT prsnog koša. Kod sumnje

na metastaze u kosti preoperativno treba učiniti scintigrafiju kosti, a kod sumnje na metastaze u mozgu treba učiniti CT ili MR mozga (29, 52).

S tehničkim razvojem i unapređenjima CT i MR kao metoda slikovnog prikaza uopće, mijenjalo se mjesto istih u procjeni proširenosti karcinoma bubrega, pa je tako danas višeslojni CT metoda izbora u procjeni proširenosti. MR ima svoje pozitivne i negativne strane u ovom području. Neosporno je da MR abdomena s današnjim tehničkim mogućnostima ima visoku točnost, osjetljivost i specifičnost u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti karcinoma bubrega. Stoga je ova metoda s vremenom postala ravnopravna višeslojnom CT u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega (29, 45, 46, 48).

Donedavno su negativne strane MR bile manja dostupnost i veći troškovi pregleda: danas je MR kao metoda šire dostupna, a troškovi pregleda su tek nešto viši od višeslojnog CT-a. Problem predstavlja nemogućnost izvođenja pregleda kod osoba koje imaju ugrađen pace-maker, te klaustrofobija u 1-5% ispitanika (79). Mora se voditi računa o mogućim čimbenicima rizika razvoja akutnog zatajenja bubrega prilikom primjene gadolinijskog kontrastnog sredstva jer se isto više ne smatra ne-nefrotoksičnim. Pozitivne strane su odsustvo ionizirajućeg zračenja, pa se pregled može učiniti kod trudnica, i mogućnost pregleda kod osoba koje su alergične na jodna kontrastna sredstva (64, 80). Danas je mjesto MR u dijagnostici i procjeni proširenosti karcinoma bubrega i u slučaju tvorbi koje su suspektne ili nejasne nakon pregleda UZV i CT, kod sumnje na zahvaćanje stjenke donje šuplje vene; višeslojni CT s CT angiografijom i MR s MR-angiografijom imaju sličnu točnost u otkrivanju tromba i određivanju kranijalnog širenja

tromba, kao i postoperativnom praćenju bolesnika koji su bili podvrgnuti parcijalnoj nefrektomiji.

2.7 TNM klasifikacija karcinoma bubrega

Procjena proširenosti malignih tumora jedna je od temeljnih aktivnosti u onkologiji. Lokalizacija, histološki tip i anatomska proširenost malignog tumora predstavljaju temeljne informacije potrebne za odabir načina liječenja i izvještavanja o rezultatima liječenja bolesnika s malignom bolešću.

Anatomska proširenost maligne bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze izražava se klasifikacijskim sustavom za procjenu proširenosti kojim se opisuje težina maligne bolesti na temelju zahvaćenosti organa koji je sijelo primarnog tumora i okolnih struktura, i mogućeg zahvaćanja udaljenih organa. Sustavi za procjenu proširenosti malignih bolesti su u širokoj upotrebi u liječenju i namjena im je višestruka: svrstavanje bolesnika u skupine koje imaju različite rizike progresije bolesti i smrtnog ishoda što: (1) predstavlja bazu za planiranje pravilnih strategija liječenja, (2) predstavlja pomoć u procjeni rezultata liječenja, (3) omogućuje izmjenu informacija između centara u kojima se bolesnici liječe, (4) pridonosi nastavku istraživanja malignih bolesti.

Prvi službeni sustav za procjenu proširenosti malignih tumora bubrega objavili su 1958. godine R.H. Flocks i M.C. Kadesky (81). Potom je, 1959. godine, S. D. Petković objavio sličnu klasifikaciju, podijelivši intrarenalne tumore (stupanj 1 Flocks i

Kadesky-jeve klasifikacije) u stupanj 1 i 2 svog klasifikacijskog sustava (82). Robson je 1963. i 1969. godine predložio reviziju navedenih klasifikacijskih sustava malignih tumora bubrega podijelivši u skupine tumore koji se šire izvan bubrega prema zahvaćenim anatomskim strukturama (83, 84). U Tablici 2 prikazane su karakteristike navedenih prvih klasifikacijskih sustava za procjenu proširenosti malignih tumora bubrega.

Tablica 2. Usporedba prvih klasifikacijskih sustava za procjenu proširenosti malignih tumora bubrega (75).

<i>STUPANJ</i>	<i>FLOCKS AND KADESKY</i>	<i>PETKOVIĆ</i>	<i>ROBSON</i>
1	Tumor ograničen na kapsulu	Intrarenalni inkapsulirani solitarni tumor	Tumor ograničen na bubreg
2	Zahvaćen bubrežni pedikl i/ili masno tkivo	Intrarenalno širenje, prodor kroz kapsulu tumora	Ograničen na Gerotovu fasciju
3	Zahvaćanje područnih limfnih čvorova	Zahvaćanje kapsule bubrega i/ili bubrežne vene i/ili područnih limfnih čvorova	3a: zahvaćanje glavne bubrežne vene 3b: zahvaćanje limfnih čvorova 3c: kombinacija 3a i 3b
4	Udaljene metastaze	Udaljene metastaze	4a: zahvaćanje okolnih organa 4b: udaljene metastaze

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) je 1959. godine predstavio TNM klasifikacijski sustav i preporučio njegovo korištenje u procjeni proširenosti svih oblika malignih bolesti: T opisuje veličinu primarnog tumora, N zahvaćenost područnih limfnih čvorova, M postojanje metastatske bolesti (85).

Koristeći opisane klasifikacijske sustave the International Union Against Cancer (Union internationale contre le cancer; UICC) i AJCC su 1978. godine predložili prvi TNM klasifikacijski sustav za maligne tumore bubrega: intrarenalni tumori su klasificirani u kategoriju 1 i 2 na temelju subjektivne procjene veličine tumora; tumori ograničeni na Gerotinu faciju (stupanj 2 prema Robsonu) i tumori koji su zahvaćali bubrežnu i/ili donju šuplju venu su uvršteni u kategoriju 3 unutar koje su bili podijeljeni u podskupine prema zahvaćenoj veni varirajući od mikroskopskog zahvaćanja bubrežne vene do tumorskog tromba u donjoj šupljoj veni. TNM klasifikacijski sustav za procjenu proširenosti malignih tumora bubrega je na temelju istraživanja i novih spoznaja 1987., 1993., 1997. i 2002. godine doživio preinake kojima je svrha praćenje i uključivanje novih znanja i zahtjeva iz kliničke prakse u sustav i poboljšanje prognostičkih mogućnosti sustava (47, 85, 86, 87). Stoga je danas u upotrebi TNM klasifikacija iz 2002. godine, prikazana u Tablici 3 (47).

Kombinacijama tri kategorije TNM klasifikacijskog sustava mogu se razlikovati četiri TNM stadija karcinoma bubrega (tablica 4): stadij I uključuje maligni tumor veličine do 7 cm koji je ograničen samo na bubreg, stadij II uključuje maligni tumor veći od 7 cm bez znakova prodora u okolne strukture i udaljene metastaze, stadij III uključuje tumor koji se proširio u okolno masno tkivo i/ili istostranu nadbubrežnu žlijezdu i jedan područni limfni čvor, dok stadij IV uključuje tumore koji su se proširili u više od jednog područnog limfnog čvora i udaljene organe (47).

Tablica 3. TNM klasifikacija za procjenu proširenosti malignih tumora bubrega iz 2002. godine (47)

<i>Kategorija</i>	<i>Opis</i>
<i>Primarni tumor (T)</i>	
T1	tumor najvećeg promjera 7 cm ili manje, ograničen na bubreg
T1a	tumor najvećeg promjera 4 cm ili manje, ograničen na bubreg
T1b	tumor najvećeg promjera više od 4 cm, ali ne više od 7 cm, ograničen na bubreg
T2	tumor najvećeg promjera više od 7 cm, ograničen na bubreg
T3	tumor ograničen na Gerotinu fasciju
T3a	tumor se širi i zahvaća istostranu nadbubrežnu žlijezdu ili perirenalno masno tkivo i/ili bubrežni sinus
T3b	tumor se širi u bubrežnu venu ili njezine segmentalne ogranke, ili donju šuplju venu ispod razine ošita
T3c	tumor se širi u donju šuplju venu iznad razine ošita
T4	tumor se širi izvan Gerotine fascije
<i>Regionalni limfni čvorovi (N)</i>	
N0	bez metastaza u područne limfne čvorove
N1	metastaza u jednom područnom limfnom čvoru
N2	metastaza u više od jednog područnog limfnog čvora
NX	nije moguća procjena područnih limfnih čvorova
<i>Udaljene metastaze (M)</i>	
M0	ne nalazi se udaljenih metastaza
M1	udaljena metastaza
MX	nije moguća procjena udaljenih metastaza

Tablica 4. Stadij malignih tumora bubrega prema TNM kategoriji (47)

<i>TNM stupanj</i>	<i>T kategorija</i>	<i>N kategorija</i>	<i>M kategorija</i>
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0

	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Bilo koji T	N2	M0
	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Glavna razlika između Robsonove i TNM klasifikacije je u tome što Robsonova klasifikacija naglašava tumore koji se šire izvan bubrega (stadij 2 do 4) pri čemu u istu skupinu, stadij 3, uključuje tumore kod kojih su zahvaćena bubrežna vena i/ili donja šuplja vena i područni limfni čvorovi: danas su bolesnici kod kojih su zahvaćene vene, ali ne i limfni čvorovi, kandidati za kirurško liječenje. TNM klasifikacija u cijelosti daje detaljniji opis i više pažnje posvećuje intrarenalnim tumorima.

Veličina primarnog tumora je ključan dio TNM klasifikacijskog sustava i jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika preživljenja malignih tumora bubrega: vjerojatnost smrtnog ishoda povećava se 3.5 puta za svako udvostručenje veličine tumora bubrega. Prema TNM klasifikaciji iz 1978. godine tumori ograničeni na bubreg ubrojeni su u T1 i T2 kategoriju na temelju veličine i postojanja ili odsustva deformacije ili uvećanja bubrega i/ili kanalnog sustava, bez jasno definirane granične vrijednosti veličine u mjernim jedinicama. U kasnijim revizijama TNM klasifikacije određene su točne mjere veličine tumora za T1 i T2 kategoriju: u reviziji iz 1987. godine 2.5 cm određeno je kao granična vrijednost ($T1 \leq 2.5$ cm, $T2 > 2.5$ cm) jer se smatralo da je nevjerojatno da su tumori manji od 2.5 cm metastazirali prije operacije što se pokazalo

kao manjkavost jer je malen broj tumora prilikom dijagnoze veličine do 2.5 cm. U dodatku reviziji iz 1993. godine T2 kategorija je proširena u četiri podkategorije (T2a >2.5-5 cm, T2b >5-7.5 cm, T2c >7.5-10 cm, T2d >10 cm) koje su isključene iz revizije od 1997. godine kada je granična vrijednost između T1 i T2 kategorije promijenjena na 7 cm (87, 88).

Prema reviziji iz 2002. godine T1 kategorija je podijeljena u dvije podkategorije, T1a i T1b sa graničnom vrijednošću 4 cm (T1a \leq 4 cm, T1b 4-7cm), jer se smatrano da su tumori veličine 4 cm i manji ograničeni na bubreg i stoga prikladni za liječenje parcijalnom nefrektomijom (75, 88). Provedene univarijatne i multivarijatne analize pokazale su da je granična vrijednost veličine tumora 7 cm najprikladnija za razlikovanje T1 i T2 kategorije pri čemu podržava TNM klasifikaciju iz 2002. godine koja je danas najčešće upotrebljavan sustav za procjenu proširenosti malignih tumora bubrega (75, 87).

Različiti autori pokušali su poboljšati prognostičku točnost T2 kategorije: Frank i suradnici su utvrdili da su tumori veći od 10 cm agresivnijeg ponašanja u odnosu na tumore veličine između 7 cm i 10 cm (89), dok su Klatte i suradnici izvijestili da tumori veći od 11 cm imaju manje petogodišnje (57%) i desetogodišnje (49%) preživljenje u usporedbi s 73% i 65% kod tumora manjih od 11 cm (90).

Lokalno širenje tumora bubrega kategorizirano je kao T3 i uključuje zahvaćanje okolnog, perirealnog masnog tkiva, masnog tkiva bubrežnog sinusa, istostrane nadbubrežne žlijezde, bubrežne vene i donje šuplje vene. Petogodišnje preživljenje za T3 kategoriju varira između 37% i 67% što je odraz različitih kombinacija navedenih oblika širenja tumora izvan kapsule bubrega, a klasifikacija lokalno uznapredovalog

karcinoma bubrega u posebne T kategorije još je uvijek predmet kontroverznih znanstvenih rasprava (75, 87).

T3a kategorija definirana je zahvaćanjem perirealnog masnog tkiva i/ili masnog tkiva bubrežnog sinusa i/ili direktnog zahvaćanja istostrane nadbubrežne žlijezde. Novija istraživanja pokazuju da je u slučaju direktnog zahvaćanja istostrane nadbubrežne žlijezde prognoza znatno lošija nego kod zahvaćanja samo perirealnog masnog tkiva, te da bolesnici kod kojih su istovremeno zahvaćeni perirealno masno tkivo i istostrana nadbubrežna žlijezda nemaju bolju prognozu od bolesnika T4 kategorije. Metastatsko zahvaćanje nadbubrežne žlijezde ima nešto bolju prognozu od direktnog zahvaćanja istostrane nadbubrežne žlijezde tumorom (47, 87).

U dvije zasebne studije Bonsib i suradnici pokazali su da zahvaćanje masnog tkiva bubrežnog sinusa, koje je prožeto brojnim limfnim i sitnim krvnim žilama, ima prognostičko značenje, jer predstavlja rizik za diseminaciju tumora i udaljene metastaze, te da veličina tumora može upućivati na zahvaćanje sinusa jer u 97% tumora promjera većeg od 7 cm bude zahvaćeno masno tkivo bubrežnog sinusa (91, 92). Ovaj je navod potvrđen za karcinome bubrega svijetlih stanica, papilarne i kromofobne karcinome bubrega, iako se rjeđe javlja kod zadnja dva histološka podtipa.

U 4% do 9% novootkrivenih karcinoma bubrega zahvaćene su i venske strukture. Prema TNM klasifikacijskom sustavu iz 1987. godine zahvaćanje bubrežne vene definirano je kao T3b, zahvaćanje donje šuplje vene ispod razine ošita kao T3c, a zahvaćanje vene iznad ošita kao T4a, što je izmijenjeno u reviziji iz 1997. i ostalo nepromijenjeno u klasifikaciji iz 2002. godine, prema kojima je T3b definiran zahvaćanjem bubrežne vene ili donje šuplje vene ispod razine ošita, a zahvaćanje vene

iznad razine ošita definirano je kao T3c. Bolje preživljenje ima T3b kategorija u odnosu na T3c kategoriju, a Moinzadeh i suradnici (93) pokazali su da je dugotrajno prognoza bolja za bolesnike kod kojih je zahvaćena samo bubrežna vena u odnosu na zahvaćanje donje šuplje vene ispod razine dijafragme: petogodišnje preživljenje za bolesnike sa karcinomom ograničenim na bubreg i zahvaćanjem samo bubrežne vene je između 47% i 69% (29, 75, 87).

Ficarra i suradnici (94), kao i skupina s Mayo klinike (95) smatraju da su zahvaćanje istostrane nadbubrežne žlijezde, zahvaćanje Gerotine fascije, i tumorska tromboza donje šuplje vene iznad razine ošita povezani sa najlošijom prognozom i ishodom kod oboljelih od karcinoma bubrega. Terrone i suradnici su 2008. godine objavili studiju kojom su pokazali da je prognostička točnost TNM klasifikacije iz 2002. godine ograničavajuća kada su u pitanju lokalno uznapredovali karcinomi bubrega (96). Oni bolesnike s karcinomom bubrega dijele u tri skupine koje imaju različiti stupanj rizika smrti od ovog karcinoma: skupina s najmanjim rizikom, kod koje tumor zahvaća samo masno tkivo (perirenalno ili bubrežnog sinusa), skupina s umjerenim rizikom kod koje su tumorom zahvaćene samo vene, te skupina s visokim rizikom, kod koje je istovremeno zahvaćeni perirenalno i masno tkivo bubrežnog sinusa ili perirenalno masno tkivo i venske strukture, kao i nadbubrežna žlijezda. Spomenuti autori tako predlažu reklasifikaciju T3 i T4 kategorije u budućnosti (97).

N kategorija TNM klasifikacije doživjela je promjene tijekom revizija: prva klasifikacija iz 1978. godine imala je pet N kategorija, N0-N4, ovisno o broju i lokalizaciji zahvaćenih limfnih čvorova, što je izmijenjeno revizijom 1987. godine kada su uvedene četiri N kategorije, N0-N3 ovisno o broju i veličini zahvaćenih limfnih

čvorova, a tri kategorije, ovisno o tome da li su nezahvaćeni (N0), ili je zahvaćen jedan (N1) ili više od jednog limfnog čvora (N2), uvedene su revizijom 1997. godine i ostale su nepromijenjene u reviziji 2002. godine (85, 86, 87). Područni limfni čvorovi za karcinom bubrega uključuju limfne čvorove duž bubrežnih arterija, parakavalne limfne čvorove za desnostrane karcinome i paraaortalne limfne čvorove za lijevostrane karcinome bubrega koji su smješteni u razini bubrežnog hilusa i bubrežnih arterija (47).

Sveukupni rizik od zahvaćanja područnih limfnih čvorova karcinomom bubrega je oko 20%, uz 11% do 35% petogodišnje preživljenje bolesnika sa sekundarnim zahvaćanjem područnih limfnih čvorova (92). Rizik zahvaćanja područnih limfnih čvorova ovisi o veličini primarnog tumora, zahvaćanju vena, postojanju metastaza i opsežnosti limfadenektomije prilikom operativnog zahvata. Kada je tumor ograničen na bubrežnu incidencija zahvaćanja limfnih čvorova je niska (2% do 9%), a kreće se do 45% kod postojanja udaljenih metastaza, zahvaćanja masnog tkiva bubrežnog sinusa ili zahvaćanju vena (73). Prognoza je lošija ako istovremeno postoje udaljene metastaze i zahvaćeni područni limfni čvorovi, nego u slučaju samo udaljene bolesti bez zahvaćanja limfnih čvorova.

Studije provedene s ciljem provjere valjanosti N kategorije TNM klasifikacije iz 2002. godine pokazale su da postoji razlika u preživljenju između N0 i N+ kategorije pri čemu rizik od smrtnosti raste s brojem zahvaćenih limfnih čvorova, pa je preporučeno da se za potrebe procjene proširenosti pregleda više od 12 limfnih čvorova (75). Također je pokazano da nema razlike u petogodišnjem preživljenju između N1 i N2 kategorije, dok su Terrone i suradnici pokazali da značajna razlika postoji kada je zahvaćeno do 4 i više od 4 limfna čvora ili najmanje 60% limfnih čvorova u resektiranom uzorku (tzv. gustoća

limfnih čvorova) (99). Margulis i suradnici pokazali su da su područni limfni čvorovi češće zahvaćeni kod papilarnog nego kod karcinoma svijetlih stanica (100).

Postojanje udaljenih metastaza jedan je od značajnih pojedinačnih prognostičkih čimbenika. Ranije se smatralo da karcinom bubrega s udaljenim metastazama ima lošu prognozu i ograničene terapijske mogućnosti. Međutim pokazalo se da lokalizacija i broj metastaza imaju nezavisnu prognostičku vrijednost različitu od kliničkih i patoloških varijabli: tako su metastaze u kosti i jetru povezane s lošijom prognozom nego metastaze u plućima. Osim toga, novi oblici liječenja poboljšali su prognozu (87).

Osim TNM klasifikacijskog sustava, i drugi patološki i klinički kriteriji imaju utjecaj na prognozu kod bolesnika sa karcinomom bubrega: nuklearni gradus, histološki podtip, sarkomatoidni oblik, tumorska nekroza, zahvaćanje kanalnog sustava, mikrovaskularno širenje, opće stanje bolesnika, paraneoplastični simptomi, trombocitoza, upalni odgovor. Na temelju tih i sličnih parametara definirani su korisni normogrami i sustavi bodovanja kako bi se procijenio dugotrajni ishod i preživljenje, primjerice sustavi razvijeni u SAD na UCLA, na Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ili na Mayo klinici (17, 88).

Koncept klasifikacije tumora prema stupnju diferencijacije prvi je 1920. godine predložio Broders u studiji karcinoma skvamoznih stanica usne, a na seriju karcinoma bubrega primijenili su ga Hand i Broders 1932. godine (101). Danas nuklearni gradus određujemo prema Furhmanovoj: ovaj sustav je objavljen 1982. godine i prvobitno je definiran istovremenom procjenom tri parametra - veličina jezgre, pleomorfizam jezgre, prominencija jezgrice, a određuje se pomoću objektiva s povećanjem od 10 puta (102). Gradus 1 karakteriziraju tumorske stanice koje imaju male ($\sim 10 \mu\text{m}$) hiperkromatske,

okrugle, uniformne jezgre bez vidljivih jezgrica. Veće stanice (~ 15 µm) koje imaju raspršen kromatin, a jezgrice se uočavaju na većem povećanju čine gradus 2. Gradus 3 čine još veće stanice (~ 20 µm) jasno nepravilne konture jezgara sa lako prepoznatljivim jezgricama na povećanju od 10 puta, dok je gradus 4 karakteriziran pojavom pleomorfizma jezgara, hiperkromazije, i jednom ili više velikih jezgrica i odgovara sarkomatoidnoj diferencijaciji. Konačni gradus se određuje prema području s najvišim prisutnim gradusom.

Ovaj sustav nije idealan i ima ograničenja, ali u iskusnim rukama ima prognostičko značenje, osobito za tumore niskog stadija. Studije ovog sustava ograničene na karcinom bubrega svijetlih stanica, pokazale su značajnu razliku u preživljenju za navedena 4 stadija, te da je nuklearni gradus u T1 stadiju tih karcinoma u korelaciji sa ishodom neovisno o veličini tumora. Kod papilarnog karcinoma bubrega procjena veličine i pleomorfizma jezgara nema prognostičkog značenja, samo postojanje jezgrica na većem povećanju ima prognostičko značenje, dok kod kromofobnog karcinoma bubrega niti jedan od tri parametra nije u korelaciji s ishodom bolesti (75).

Sustavi za procjenu proširenosti koji su danas u upotrebi temelje se na patološkim i kliničkim kriterijima. Zbog boljeg poznavanja molekularnog mehanizma karcinoma bubrega, molekularni biomarkeri mogu biti korisniji u procjeni ishoda nego uobičajeni parametri. Tako su brojna istraživanja iznjedrila velik broj potencijalnih prognostičkih biomarkera: ugljična anhidraza IX, HIF, VEGF, p53 (visoka razina tumorskih stanica pozitivnih na p53 povezana je s lošijom prognozom), PTEN, CD44, matriks metaloproteinaze, itd. Unatoč obećavajućim rezultatima, svi biomarkeri zahtijevaju daljnju potvrdu. U budućnosti će se, ujedinjenjem prognostičkih sustava,

kliničkih i molekularnih markera, poboljšati mogućnost predviđanja ponašanja tumora kod svakog bolesnika (17, 103).

2.8 Liječenje karcinoma bubrega

Jedini uspješan način liječenja lokaliziranog tumora bubrega je kirurško liječenje, što uključuje radikalnu nefrektomiju i parcijalnu ili tzv. «nephron-sparing» nefrektomiju.

Radikalna nefrektomija uključuje odstranjenje bubrega i perirealnog masnog tkiva, odstranjenje istostrane nadbubrežne žlijezde i odstranjenje istostranih područnih limfnih čvorova od razine hvatišta ošita do razine račvišta trbušnog dijela aorte. Na kirurško liječenje izravno ne utječe perirealno širenje jer ovaj zahvat uključuje i odstranjenje cjelokupnog sadržaja Gerotine fascije u bloku («en bloc») (29). Iako je odstranjenje istostrane nadbubrežne žlijezde dio klasične radikalne nefrektomije, kako bi se smanjio rizik od buduće adrenalne insuficijencije danas se, ako je nalaz višeslojnog CT-a ili MRI negativan, nadbubrežna žlijezda prilikom zahvata nastoji poštedjeti.

Parcijalna nefrektomija relativno je nova tehnika koja zahtijeva pažljivu procjenu odnosa tumora prema ostatku bubrega i procjenu arterijske opskrbe tumora i ostatka bubrega. Indikacije za parcijalnu nefrektomiju uključuju tumore veličinom manje od 4 cm i periferno smještene, nedostatak drugog bubrega, obostrane tumore bubrega i bubrežnu insuficijenciju (29, 73). Kod odabira ovakvog načina liječenja također treba

voditi računa da li postoji rizik od budućeg oštećenja funkcije bubrega zbog neke druge bolesti ili rizik od obostranih tumora bubrega kao kod bolesnika sa von Hippel-Lindau bolešću. Ova se metoda pokazala podjednako uspješna kao i radikalna nefrektomija: manje je od 2% recidiva osnovne bolesti (104), a 5-godišnje preživljenje je oko 87% do 90% (105). Međutim, u slučaju solitarnog bubrega postoji rizik od razvoja proteinurije, žarišne segmentalne glomeruloskleroze i progresivnog zatajenja bubrega ako se odstrani više od 50% ukupne mase bubrega.

Kod radikalne nefrektomije primjenjuje se retroperitonealni posterolateralni pristup, iako i kod radikalne i kod parcijalne nefrektomije pristup može biti laparoskopski što će smanjiti perioperativni morbiditet i dužinu vremena hospitalizacije, ali će vrijeme trajanja kirurškog zahvata biti duže, a morcelacija tumora otvara mogućnost tumorskog rasijavanja, te otežava patološku procjenu proširenosti.

Krioablacija i radiofrekventna ablacija, laparoskopskim ili perkutanim pristupom, dvije su obećavajuće metode u kirurškom liječenju malih tumora (47).

Ako u trenutku postavljanja dijagnoze malignog tumora bubrega postoje udaljene metastaze, nefrektomija je i dalje indicirana zbog smanjenja simptoma – npr. jakih bolova ili hematurije, a kod vrlo malog broja tumora (oko 0.3%) dolazi do povlačenja metastaza nakon resekcije primarnog tumora. Citoreduktivna nefrektomija ima koristi glede preživljenja kod odabranih bolesnika sa metastatskom bolešću (106). Preoperativna embolizacija može smanjiti simptome i smanjiti intraoperativno krvarenje kod velikih tumora, a resekcija se u određenom broju slučajeva izvodi kako bi se dobio materijal potreban za imunoterapiju (29).

Radioterapija se može primijeniti u smislu palijacije, na primjer, kod bolova zbog metastaza u kostima, bolova na mjestu primarnog tumora ili kontrole krvarenja.

Glavno uporište sistemske terapije kod metastatske bolesti uključuje imunoterapiju interleukinom-2 (IL-2) i interferonom- α (IFN- α). Visoke doze IL-2 jesu toksične za organizam, a prema podacima iz literature rezultiraju terapijskim odgovorom u 15% do 20% slučajeva, kompletnom remisijom u 6% do 8% slučajeva i potpunim izlječenjem u 5% slučajeva. INF- α se lakše primjenjuje i manje je toksičan oblik liječenja u usporedbi s IL-2, a umjereno produžava preživljenje bolesnika (29, 30).

Kako je kemoterapija neučinkovita u liječenju karcinoma bubrega, istražuju se novi oblici liječenja – antiangiogena terapija usmjerena je na smanjenje broja postojećih i onemogućavanje stvaranja novih tumorskih krvnih žila blokirajući tako dotok krvi potrebne za rast tumora i za njegovo širenje izvan bubrega, što se postiže djelovanjem na stanice tumora na više razina. Ovisno o molekularnoj građi, načinu i razini djelovanja, ovi lijekovi se dijele na monoklonska protutijela (bevacizumab), inhibitore tirozin kinaze (sunitinib, sorafenib) ili inhibitore više kinaza istovremeno.

Bevacizumab (Avastin), je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv čimbenika rasta krvnih endotelih stanica, tzv. čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF - vascular endothelial growth factor). Studija AVOREN je dokazala da dodavanje bevacizumaba interferonu omogućuje bolesnicima s karcinomom bubrega da žive dulje bez progresije bolesti u odnosu na one tretirane samo interferonom (107).

Sunitinib (Sutent) je inhibitor multitirozin kinaze (IMK) koji daje odgovor u 31% bolesnika, i produžuje razdoblje u kojem bolest neće progredirati za oko 11 mjeseci, te se smatra standardnim dijelom liječenja kod bolesnika s uznapredovalom bolešću (108).

Sorafenib (Nexavar) je također IMK, a koristi se za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrega, kod kojih prethodno liječenje IFN- α nije dalo rezultata ili za one bolesnike koji za liječenje interferonom ili interleukinom nisu pogodni (109).

Temsirolimus (Torisel) je inhibitor tzv. mTOR proteina, signalnog staničnog proteina bitnog za regulaciju staničnog rasta i angiogeneze, čijom inhibicijom nastupa apoptoza i inhibicija rasta tumora. U kliničkim studijama u koje su bili uključeni bolesnici s uznapredovalim stadijem karcinoma bubrega i lošom prognozom oporavka s vremenom preživljenja manjim od 6 mjeseci, temsirolimus je pokazao prednost u preživljenju pred interferonom ili u kombinaciji s istim (110).

Od novijih metoda dodatnog liječenja istražuje se transplantacija matičih stanica, cijepljenje antitumorskim cjepivom i primjena specifičnih antigena, VEGF i TGF (30).

Lokalni recidiv nakon nefrektomije javlja se u prosjeku kod 20 do 40% bolesnika, tipično u prvih 5 godina nakon nefrektomije (111, 112), a rizik je veći kada su rubovi resekcije nepotpuni: prema rezultatima studije koju su proveli Chae i suradnici lokalni recidiv tumora javlja se unutar 2 godine od nefrektomije u oko 83% slučajeva, a učestalost je najveća kod tumora većih od 5 cm, kod tumora višeg stupnja prema Fuhrmanovoj i višeg TNM stadija u trenutku postavljanja dijagnoze (113).

Metastazektomija ima ograničenu vrijednost, a može biti uspješna kada se radi o solitarnoj metastazi i ako je proteklo najmanje godinu dana između operativnog zahvata i pojave metastaze (29). Nakon resekcije solitarne metastaze na plućima 5-godišnje preživljenje je oko 25% do 60% (104). Vjerojatnost razvoja metastaza izravno je povezana sa stadijem tumora: prema podacima iz literature metastaze se javljaju u 7.1%

tumora T1 stadija, 26.5% tumora T2 stadija i 39.4% tumora T3 stadija, najčešće u prve tri godine nakon operativnog zahvata (114).

Kod tumora koji su liječeni parcijalnom nefrektomijom učestalost lokalnog recidiva je oko 4% do 6%, kroz 6 do 24 mjeseci nakon zahvata kod tumora T3 stadija i više od 48 mjeseci kod tumora T2 stadija, a najvjerojatnije je posljedica nedijagnosticiranog mikroskopskog multifokalnog karcinoma bubrega u ostatnom dijelu bubrega (30).

U postoperativnom praćenju višeslojni CT i MRI su metode izbora.

Bolesnici s lokaliziranom bolešću imaju dobru prognozu, dok je liječenje bolesnika s uznapredovalom bolešću još uvijek neadekvatno, sa slabom prognozom i lošim preživljenjem.

3. HIPOTEZA I CILJ RADA

Kompjuterizirana tomografija, osobito s razvojem višeslojne tehnike, smatrana je metodom izbora u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega. MR se u svrhu dijagnostike i preoperativne procjene proširenosti karcinoma bubrega dugo vremena upotrebljavala iznimno, u situacijama kada je nalaz CT bio nejasan, ili bolesnik nije mogao biti pregledan CT-om. S vremenom i razvojem tehnologije, magnetna rezonancija je postala široko dostupna, troškovi pregleda su pali, a metoda se sve više upotrebljavala i upotrebljava u navedene svrhe. Osmišljeni MR protokoli za pregled bubrega u slučaju sumnje na neoplastični proces ne pokazuju velike razlike, a svima im je cilj učiniti pregled što kvalitetnijim kako bi se mogli dobiti svi podaci potrebni za što točniju i precizniju dijagnostiku i procjenu proširenosti neoplastičnog procesa bubrega, što je bitno za odabir metoda liječenja i prognozu preživljenja.

Hipoteza istraživanja je da MR, prema protokolu koji smo upotrijebili, a koji uključuje standardne native sekvence, postkontrastno dinamsko snimanje uz pravilan odabir vremena postkontrastnog snimanja i odložene postkontrastne sekvence, ima visoke razine osjetljivosti, specifičnosti i točnosti u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti karcinoma bubrega.

Ciljevi su:

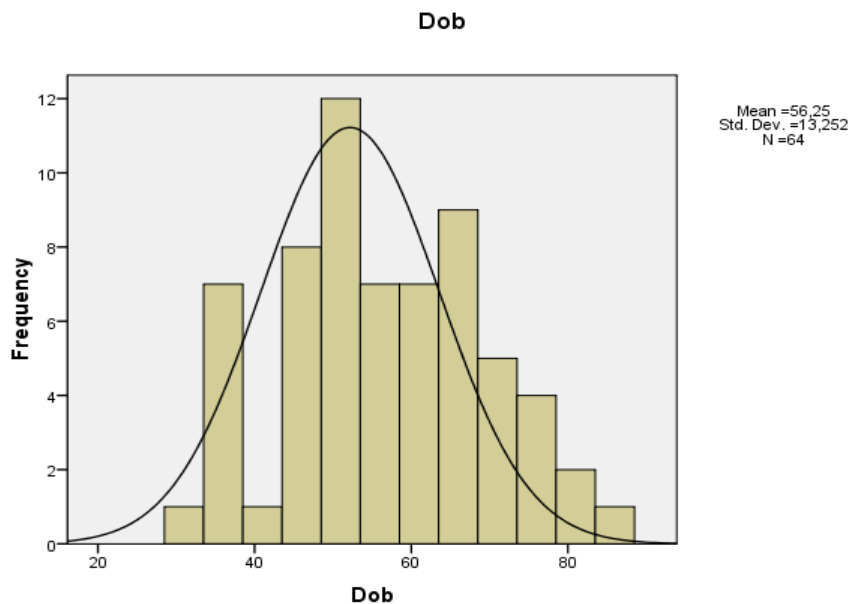
1. procijeniti kliničku vrijednost magnetne rezonancije bubrega kao radiološke metode u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega,
2. rezultate dobivene prilikom pregleda magnetnom rezonancijom usporediti s patohistološkim nalazom kao "zlatnim standardom",
3. utvrditi točnost, osjetljivost i specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost magnetne rezonancije kao radiološke metode u dijagnostici i preoperativnoj proširenosti karcinoma bubrega prema TNM klasifikaciji iz 2002. godine protokolom koji je detaljno opisan u sljedećem poglavlju.

4. BOLESNICI I METODE

4.1 Bolesnici

U okviru prospektivne studije, u razdoblju od siječnja 2007. do siječnja 2009. godine na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice» učinjena je magnetna rezonancija bubrega kod 55 bolesnika, 29 muškaraca i 26 žena, srednje životne dobi 56.3 godina (31 – 88 godina) (Graf 2), kod kojih je drugom slikovnom metodom, UZV-om ili CT-om, postavljena sumnja ili utvrđen tumor bubrega.

Graf 2. Distribucije bolesnika prema životnoj dobi.



Kod 54 bolesnika učinjen je ambulantno, u vanjskoj ustanovi, ultrazvučni pregled abdomena zbog nespecifičnih tegoba, tegoba vezanih ili nevezanih za urinarni sustav prilikom kojeg je postavljena sumnja ili utvrđeno postojanje tumorske tvorbe, a kod 1 bolesnika učinjen je CT abdomena u okviru obrade nespecifičnih bolova u abdomenu kada je utvrđena promjena na bubregu, a zbog nejasnog nalaza CT pregleda učinjen je MR pregled bubrega.

Zbog mogućeg nefrotoksičnog djelovanja paramagnetnog kontrastnog sredstva, u skupinu ispitanika uključeni su bolesnici s normalnim vrijednostima serumskog kreatinina i klirensa kreatinina, te bolesnici koji imaju prvi stupanj (smanjena bubrežna rezerva; glomerularna filtracija >90 ml/min/1.73 m²) kroničnog bubrežnog zatajenja. Prema navodima iz literature, nefrogena sistemska skleroza, kao važna kasna komplikacija primjene manje stabilnih gadolinijskih paramagnetnih kontrastnih sredstava, ne javlja se kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ili kod bolesnika sa kroničnim zatajenjem bubrega prvog ili drugog stupnja (60, 62).

U ovoj studiji 49 bolesnika je imalo urednu funkciju bubrega, a 6 bolesnika je imalo prvi stupanj kroničnog zatajenja bubrega – niti jedan bolesnik nije razvio NSS.

Nakon usmenog objašnjenja pregleda, svaki bolesnik dobio je na potpis obrazac «informiranog pristanka», nakon čega se pristupilo izvođenju MR pregleda bubrega prilikom kojeg su kod 55 bolesnika dijagnosticirane 64 neoplastične tvorbe bubrega. Pet bolesnika imalo je više od jedne neoplastične tvorbe bubrega: dva bolesnika imala su istostrane neoplastične tvorbe – jedan je imao dvije, a drugi bolesnik je imao tri neoplastične tvorbe, dok su tri bolesnika imali obostrane neoplastične tvorbe bubrega – jedan je imao dvije tvorbe, drugi je imao tri tvorbe, a treći je imao četiri neoplastične

tvorbe bubrega. Dva bolesnika s obostranim multiplim neoplastičnim tvorbama bubrega imali su von Hippel-Lindau bolest. Ovom studijom sveukupno su obrađene 64 neoplastične tvorbe bubrega.

4.2 Metode

MR pregled bubrega učinjen je na 1.0T MRI uređaju (25 mT/m, Magnetom Harmony, Siemens, Erlangen, Njemačka), tehnikom "zadržavanja daha" prema sljedećem protokolu.

Prvo je učinjen topogram (scout / localizer), u transverzalnoj i koronalnoj ravnini.

Prekontrastno su učinjene sljedeće sekvence (broj akvizicija kod svih je 1):

1. tehnika T1 mjerene slike (T1WI) "izvan faze" u transverzalnoj ravnini: TR 185.2 msec, TE 40 msec, ϕ 70°, debljina sloja 10 mm, FOV (field of view): 350x350,
2. tehnika T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini: TR 201.65 msec, TE 6.3 msec, ϕ 70°, debljina sloja 10 mm, FOV: 350x350,
3. HASTE tehnikom saturacije masti (FST) T2WI u transverzalnoj ravnini: TR 1200 msec, TE 55 msec, TI 150 msec, ϕ 180°, debljina sloja 8 mm, FOV: 390x390,
4. True-FISP tehnikom T2WI u koronalnoj ravnini: TR 7.08 msec, TE 3.54 msec, ϕ 80°, debljina sloja 6 mm, FOV: 390x390,

5. tehnikom saturacije masti T2WI u transverzalnoj ravnini: TR 157.6 msec, TE 4.8 msec, ϕ 75°, debljina sloja 8 mm, FOV: 350x350.

Potom se ručno, snažnim potiskom u bolusu, intravenski primijenilo paramagnetno kontrastno sredstvo dimeglumin-gadopentat (Magnevist, Bayer Schering Pharma) ili gadodiamid (Ominscan, GE Healthcare) u dozi od oko 0.1 mmol/kg tjelesne težine, a ako je tjelesna težina bolesnika nepoznata, primijenjeno je 20 mL kontrastnog sredstva.

Početak ručnog davanja kontrastnog sredstva bio je usklađen sa dinamskim postkontrastnim snimanjem: učinjena su četiri postkontrastna T1WI dinamska mjerenja "u fazi" u vremenu od 0, 40, 80 i 120 sekundi nakon primjene kontrasta u transverzalnoj ravnini: nakon nativnog snimanja, uz pomoć «carebolus» (Siemens Medical Systems) određena je akvizicija arterijske faze.

Prilikom dinamskog snimanja procjenjivana je vaskularizacija tumora: 40 sekundi nakon primjene kontrastnog sredstva promatrana je kortikomedularna faza tijekom koje se najbolje prikazu bubrežne arterije i vene što omogućuje jasan prikaz mogućeg širenja tumora na bubrežnu venu i donju šuplju venu, kao i moguće metastaze u jetri ili slezeni, uz jasan prikaz arterijske anatomije i nakupljanja kontrastnog sredstva u tumorskoj tvorbi.

U 80-oj sekundi promatrana je nefrografska faza tijekom koje tumorska tvorba jasno nakuplja kontrastno sredstvo pri čemu se jasno može razlikovati od okolnog tkiva bubrega koji homogeno u cijelosti nakuplja kontrast, dok je u 120-oj sekundi promatrano slabljenje nefrografske faze i ispiranje, tzv. "washout", kontrastnog sredstva iz tumorske tvorbe.

Neposredno nakon završetka dinamskog snimanja učinjena je FST T2WI sekvenca u koronalnoj ravnini, prema istim parametrima kao i kod prekontrastne sekvence, kako bi se odredila visina širenja mogućeg tumorskog tromba u bubrežnoj veni ili donjoj šupljoj veni učinjena je ista sekvenca u sagitalnoj ravnini.

Deset minuta nakon dinamskog snimanja učinjena je T1WI "izvan faze" sekvenca u transverzalnoj ravnini, prema istim parametrima kao i kod prekontrastne sekvence.

Na postkontrastnim sekvencama na kojima je nađen tumorski proces učinjena je preoperativna procjena proširenosti primjenom TNM klasifikacije iz 2002. godine.

Kod određivanja veličine tumora, odnosno T1 ili T2 kategorije, mjerena je veličina tumora u tri ravnine, a najveći promjer smatrali smo referentnom vrijednošću.

Kao siguran znak zahvaćanja perirealnog masnog tkiva smatrali smo prikaz sitnih tvorbi u masnom tkivu, veličine 10 mm i više, i perirealnih kolateralnih krvnih žila – opisane promjene nakupljaju kontrastno sredstvo.

Kriteriji zahvaćanja bubrežne vene i donje šuplje vene tumorskim trombom su: povećanje promjera zahvaćene vene i prikaz tumorskog tromba u veni koji na nativnim sekvencama pokazuje umjereni intenzitet signala, a nakon primjene kontrastnog sredstva nakuplja kontrast i pokazuje intenzitet signala nalik intenzitetu signala tumorske mase. Visinu širenja tromba u zahvaćenoj veni preciznije smo procijenili klasifikacijom prema Gettmanu (115):

stupanj 0, A	tromb ograničen na bubrežnu venu
stupanj I, B	tromb koji ulazi u donju šuplju venu ≤ 2 cm iznad bubrežne vene

stupanj II, C	tromb koji ulazi u donju šuplju venu ≥ 2 cm iznad bubrežne, a ispod intrahepatalnog dijela donje šuplje vene
stupanj III, D	tromb u intrahepatalnom dijelu donje šuplje vene
stupanj IV, E	tromb u suprahepatalnom dijelu donje šuplje vene, ulazi u desni atrij.

Znakovi mogućeg zahvaćanja stjenke donje šuplje vene kod postojanja tumorskog tromba su nalaz intenziteta signala tkiva tumora obostrano u području stjenke vene i jasan prekid stjenke vene.

Prodor izvan Gerotove fascije u okolne strukture (jetra, slezena, crijevo, mišići, ošit, tijelo kralješka) podrazumijeva lobuliranu ili nepravilnu, spikuliranu konturu tumora, prekid kontinuiteta pseudokapsule, prethodno opisane promjene u perirenalnom masnom tkivu, gubitak jasnih kontura okolnih struktura. Sekundarno zahvaćanje područnih limfnih čvorova podrazumijeva kraći promjer veći od 10 mm, kao i mogućnost nakupljanja kontrastnog sredstva, slično kao primarni tumor.

Na nativnim sekvencama zbog razlike u intenzitetu signala, a tijekom dinamskog snimanja (kortikomedularna faza) zbog nakupljanja kontrastnog sredstva, jasno se, kao žarišne lezije, prikazuju udaljene metastaze u jetri ili slezeni.

Glede mogućnosti udaljenih metastaza u pluća i medijastinum kod svakog bolesnika u preoperativnoj procjeni proširenosti moraju biti učinjene sumacijske snimke torakalnih organa, a u slučaju sumnje na intratorakalne sekundarne promjene i CT toraksa. Kod bolesnika s mogućim neurološkim simptomima potrebno je konzultirati neurologa, a prema potrebi, zbog mogućnosti sekundarnih promjena u mozgu, i CT mozga – niti jedan bolesnik obuhvaćen ovom studijom nije imao neurološke simptome.

Rezultati preoperativne procjene proširenosti opisanim protokolom uspoređeni su s patohistološkim nalazom kao "zlatnim standardom".

U nalazu patologa za ovo istraživanje bitni parametri su:

- a. veličina tumora,
- b. ograničenost na bubreg
- c. zahvaćanje perirealnog masnog tkiva, istostrane nadbubrežne žlijezde
- d. zahvaćanje bubrežne vene
- e. zahvaćanje područnih limfnih čvorova: veličina limfnih čvorova, postojanje sekundarne infiltracije.

4.3 Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka uključuje izračun distribucije prema dobi i spolu, određivanje točnosti, osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti.

Za uspoređivanje proporcija koristili smo χ^2 -test.

Kappa test je učinjen za ispitivanje podudarnosti rezultata dobivenih preoperativnom procjenom proširenosti upotrebom metode magnetne rezonancije i nalaza patologa, a stupanj podudarnosti ocijenjen je kao: 0.0-0.2 loš; 0.2-0.4 zadovoljavajući; 0.4-0.6 umjeren; 0.6-0.8 dobar; 0.8-1.0 odličan. Stupanj podudarnosti je izračunat za maligne tumore bubrega.

5. REZULTATI

Kod pedeset i pet bolesnika dijagnosticirane su i učinjena je procjena proširenosti, pomoću MR bubrega, šezdeset i četiri neoplastične tvorbe bubrega, nakon čega su operirani u ovoj ustanovi. Kod 25/64 učinjena je parcijalna nefrektomija, dok je kod 39/64 učinjena radikalna nefrektomija. Kod dva bolesnika s multiplim tumorskim tvorbama bubrega učinjena je obostrana parcijalna nefrektomija, kod bolesnika sa dvije tumorske tvorbe istog bubrega i jednom tumorskom tvorbom suprotnog bubrega učinjena radikalna nefrektomija bubrega sa dvije tvorbe i parcijalna nefrektomija suprotnog bubrega. Kod bolesnika sa dva tumora istog bubrega učinjena je radikalna nefrektomija, dok je kod bolesnika sa tri vrlo mala tumora jednog bubrega učinjena parcijalna nefrektomija.

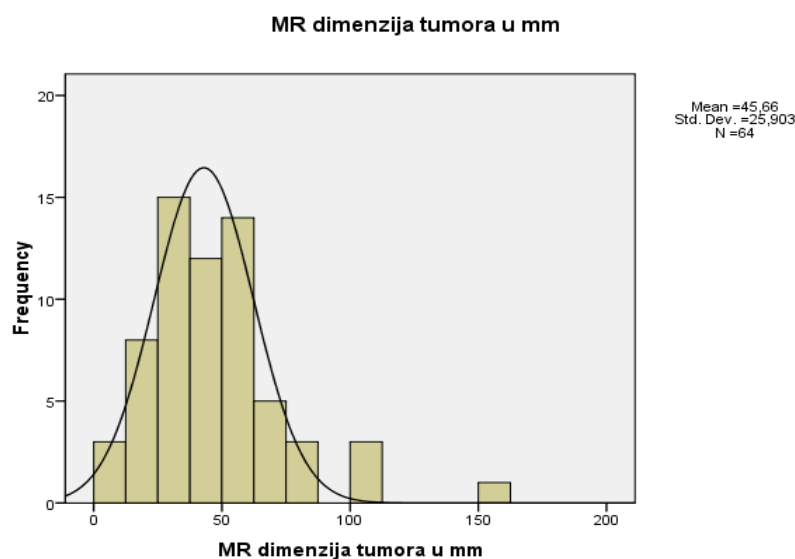
Prilikom MR pregleda bubrega otkrivene tumorske tvorbe karakterizirane su kao solidni tumor 51/64, cistični tumor 7/64, komplicirana cista 3/64, dok je u slučaju 3/64 tvorbe nalaz bio nesiguran u smislu dvojbe između cističnog oblika tumora ili komplicirane ciste.

Srednja veličina tumorske tvorbe prema MR nalazu bila je 45.7 mm (raspon 10 – 150 mm) (Graf 4).

Prema nalazu MR bubrega radiolog je pomoću TNM sustava iz 2002. godine učinio procjenu proširenosti 64 tumorske tvorbe. U okviru T kategorije tumorske tvorbe su stupnjevane: 53/64 T1 kategorija – 31/53 T1a, 22/53 T1b, 5/64 T2 kategorija, 6/64 T3 kategorija. U okviru T3 kategorije 3/6 tumorskih tvorbi stupnjevano je kao T3a,

a 3/6 kao T3b. Od tri tumora stupnjevana kao T3a kod dva je opisano zahvaćanje perirealnog masnog tkiva, a kod jednog je opisano direktno zahvaćanje istostrane nadbubrežne žlijezde. Od tri tumora stupnjevana kao T3b, kod dva je opisan tromb u bubrežnoj veni, a kod jednog tromb u infrahepatalnom dijelu donje šuplje vene. Tri slučaj zahvaćanja venskog sustava stupnjevani su prema Gettmanu dva kao stupanj 0 i jedan kao stupanj I.

Graf 3. Veličina tumora izmjerena prilikom analize MR pregleda.



Nakon operativnog zahvata i patohistološke analize operacijskih uzoraka, za 58 utvrđenih malignih tumora retrogradno su izdvojeni podaci radiološkog MR nalaza T stupnja: 49/58 tumora je stupnjevano kao T1 stupanj – 27/49 T1a stupanj, 22/49 T1b stupanj, 3/58 je stupnjevano kao T2 stupanj, a 6/58 je stupnjevano kao T3 stupanj – 3/6 T3a stupanj, 3/6 kao T3b stupanj.

U okviru N kategorije prilikom MR pregleda, u slučaju 62/64 tumorske tvorbe nisu opisani uvećani područni limfni čvorovi, te su isti stupnjevani kao N0, dok je u slučaju 2/64 tumora opisano uvećanje više od jednog područnog limfnog čvora, te su stupnjevani kao N2.

U slučaju 1/64 tumora prilikom MR pregleda bubrega opisana je udaljena metastaza u jetri, te je isti stupnjevan kao M1. Ostalih 63/64 tumora stupnjevano je kao M0 jer prilikom MR pregleda abdomena nisu opisane udaljene metastaze.

Prema patohistološkom nalazu 6/64 tumorske tvorbe su bile benigne: četiri onkocitoma i dvije komplicirane ciste. Ostalih 58/64 tumorskih tvorbi prema patohistološkom nalazu bile su maligne: karcinom svijetlih bubrežnih stanica 36/58, multilokularni cistični karcinom 7/58, papilarni karcinom 5/58 - tip I (bazofilni tip) 2/5, tip II (eozinofilni tip) 3/5, kromofobni karcinom 6/58, epitelni tumor pijelona bubrega porijekla prijelaznog epitela 1/58, neklasificirani tip tumora 3/58 - sarkomatoidni tip karcinoma 1/3, mješovit tumor građen dijelom od svijetlih, dijelom od kromofobnih eozinofilnih stanica 2/3. Nuklearni gradus prema Furhmanovoj: 10/58 gradus I, 35/58 gradus II, 12/58 gradus III, 1/58 gradus IV.

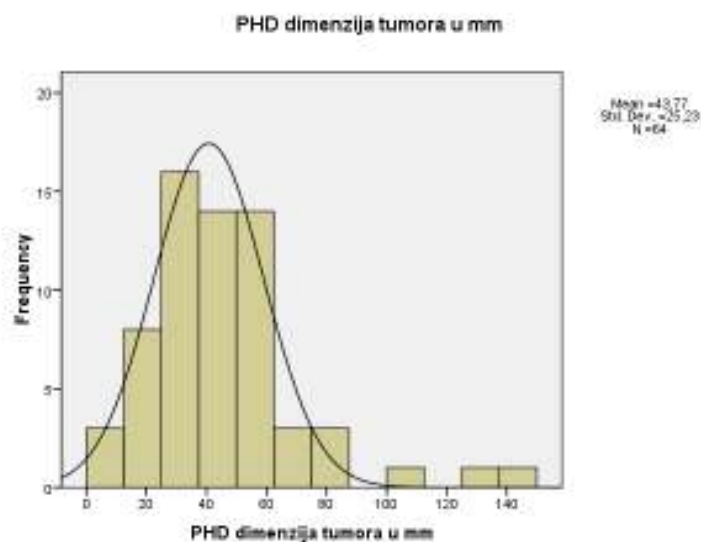
Tablica 5. Patohistološki nalaz tumorskih tvorbi bubrega

Patohistološki nalaz tumorskih tvorbi bubrega (n=64)	
Benigne tvorbe (n = 6)	onkocitom (4/6)
	komplicirana cista (2/6)

Maligne tvorbe (n = 58)	karcinom svijetlih bubrežnih stanica	(36/58)
	multilokularni cistični karcinom	(7/58)
	papilarni karcinom	(5/58)
	tip I (bazofilni tip)	(2/5)
	tip II (eozinofilni)	(3/5)
	kromofobni karcinom	(6/58)
	epitelni tumor pijelona bubrega	(1/58)
	neklasificirani tip tumora	(3/58)
	sarkomatoidni tip karcinoma	(1/3)
	mješoviti tumor (svijetle i eozinofilne stanice)	(2/3)

Prema makroskopskom patološkom nalazu srednja veličina tumorske tvorbe bila je 43.7 mm (raspon 10 – 140 mm) (Graf 5).

Graf 5. Veličina tumora izmjerena prilikom pregleda patološkog uzorka.



Prema patohistološkom nalazu, 51 od 58 malignih tumora bubrega stupnjevano je kao T1 kategorija – 29/58 T1a, 22/58 T1b, 3/58 kao T2 kategorija, 4/58 kao T3 kategorija. U okviru T3 kategorije 1 od 4 tumora stupnjevan je kao T3a, a tri su tumora stupnjevana kao T3b. Tablica pokazuje rezultate T stupnjevanja prema TNM sustavu iz 2002. godine za radiološki MR nalaz za sve tumorske tvorbe i samo maligne tumore, i patohistološki nalaz za maligne tumore.

Tablica 6. T stupanj prema TNM sustavu iz 2002. godine: radiološki MR nalaz (sve tumorske tvorbe i maligni tumori) i patohistološki nalaz (maligni tumori).

T kategorija	RADIOLOŠKI MR NALAZ		NALAZ PATOLOGA
	T kategorija		T kategorija
	svi tumori (n=64)	maligni tumori (n=58)	maligni tumori (n=58)
T1	53 (82.8%)	49 (84.5%)	51 (87.9%)
T1a	31 (58.5%)	27 (55.1%)	29 (56.9%)
T1b	22 (41.5%)	22 (44.9%)	22 (43.1%)
T2	5 (7.8%)	3 (5.1%)	3 (5.1%)
T3	6 (9.4%)	6 (10.4%)	4 (7%)
T3a	3/6	3/6	1 /4
T3b	3/6	3/6	3 /4

Područne limfne čvorove nakon radikalne nefrektomije sadržavalo je 35/39 operacijskih uzoraka koji su opisani kao tumorska infiltracija 1/35, folikularna

hiperplazija i/ili sinus histiocitoza bez tumorske infiltracije 5/35, bez tumorske infiltracije 29/35. Stoga je 1/64 tumorske tvorbe stupnjavana kao N2, 34/64 su stupnjavane kao N0, a 29/64 su stupnjavane kao NX jer limfni čvorovi nisu vađeni kod parcijalne nefrektomije (25/64) i ne nalaze se u 4/39 operacijskih uzoraka nakon radikalne nefrektomije.

Dvadeset i osam operacijskih uzoraka sadržavalo je istostranu nadbubrežnu žlijezdu. Makroskopski je istostrana nadbubrežna žlijezda bila bez promjena u 24/28, uvećana s krvarenjem 3/28, i 1/28 opisana kao «uvećana» bez drugih podataka. Mikroskopski je istostrana nadbubrežna žlijezda bila urednog nalaza bez znakova tumorske infiltracije u 22/28, u 2/28 uzoraka opisano je krvarenje bez tumorske infiltracije, u 2/28 opisana je nodularna hiperplazija kore nadbubrežne žlijezde bez tumorske infiltracije, u 1/28 uzorku opisan je mijelolipom žlijezde bez tumorske infiltracije, dok je jednom uzorku (1/28) opisana tumorska infiltracija žlijezde bez znakova direktnog širenja tumora. Stoga je u jednom slučaju karcinom bubrega stupnjevan kao M1, 27/28 prema nalazu patologa su stupnjavani kao M0.

Makroskopski je čahura bubrega bila bez promjena i prodora kod 34/58 tumora, tumor je odizao čahuru bez znakova infiltracije i prodora kod 23/58, a kod 1/58 opisan je prodor kroz čahuru. Mikroskopski je čahura bubrega bila bez promjena i prodora kod 49/58 tumora, infiltrirana bez znakova prodora kod 8/58, a kod 1/58 tumora opisana je infiltracija i prodor kroz čahuru.

Makroskopski je perirenalno masno tkivo bilo urednog izgleda kod svih 58 malignih tumora, a mikroskopski je kod jednog tumora opisana infiltracija masnog tkiva.

Nalaz nakapnice, uretera, bubrežne arterije i vene opisani su kada je učinjena radikalna nefrektomija. Nakapnica je makroskopski bila slobodna, bez znakova prodora kod 35/39 tumora, a 4/39 tumora utiskivalo se prema nakapnici bez znakova infiltracije ili prodora u nakapnicu. Mikroskopski je kod 2/39 tumora opisana infiltracija nakapnice, a kod 37/39 u nakapnici nije bilo znakova tumorske infiltracije. Makroskopski ureter odstranjenog bubrega nije izgledao infiltriran kod svih 39 operativnih uzoraka, dok su kod 2/39 tumora mikroskopski postojali znakovi infiltracije uretera.

Makroskopski i mikroskopski tumorski tromb je opisan u bubrežnoj veni kod 3/39 malignih tumora. Bubrežna arterija je kod svih 39 bubrega makroskopski bila urednog izgleda, dok je mikroskopski uredan izgled opisan kod 31/39, fibromuskularna displazija kod 7/39, i aterosklerotske promjene stjenke kod 1/39.

Opisani maligni tumori histološki-arhitekturno nisu pokazivali samo jedan oblik rasta, već su unutar pojedinačnog tumora opisana dva do tri oblika rasta. Tako se najčešće radilo o solidnom tipu rasta 39/58, alveolarnom obliku rasta 31/58, cističnom obliku 17/58, tubularnom obliku 15/58, papilarnom obliku 9/58 i acinarnom obliku rasta 2/58.

U Tablici 7 i Tablici 8 nalaze se rezultati Kappa testa koji je učinjen za ispitivanje podudarnosti rezultata dobivenih preoperativnom procijenom proširenosti upotrebom metode magnetne rezonancije i nalaza patologa za maligne tumore, te stupanj podudarnosti za iste.

Tablica 7. Stupanj podudarnosti između radiološkog MR nalaza i patohistološkog nalaza za T kategoriju.

	T1	T2	T3	T4
Kappa (standardna pogreška)	0.794 (0.113)	0.848 (0.149)	0.783 (0.147)	/ /
Stupanj podudarnosti (%)	96.6	100.0	96.6	/

Tablica 8. Stupanj podudarnosti između radiološkog MR nalaza i patohistološkog nalaza za N i M kategorije.

	N0	N1	N2	M0	M1
Kappa (standardna pogreška)	0.229 (0.226)	/ /	0.655 (0.320)	0.034 (0.034)	-0.018 (0.012)
Stupanj podudarnosti (%)	87.2	/	97.4	/	/

Statističkom analizom u ovom istraživanju osjetljivost MR bubrega kao slikovne metode u dijagnostici malignih tumora bubrega za sve tri kategorije TNM sustava bila je 93.1% (95% CI = 83.3 – 98.1), specifičnost 100% (95% CI = 54.1 – 100), i točnost 93.7%. Pozitivna prediktivna vrijednost metode bila je 100% (95% CI = 93.4 – 100), a negativna prediktivna vrijednost metode 60% (95% CI = 26.2 – 87.8).

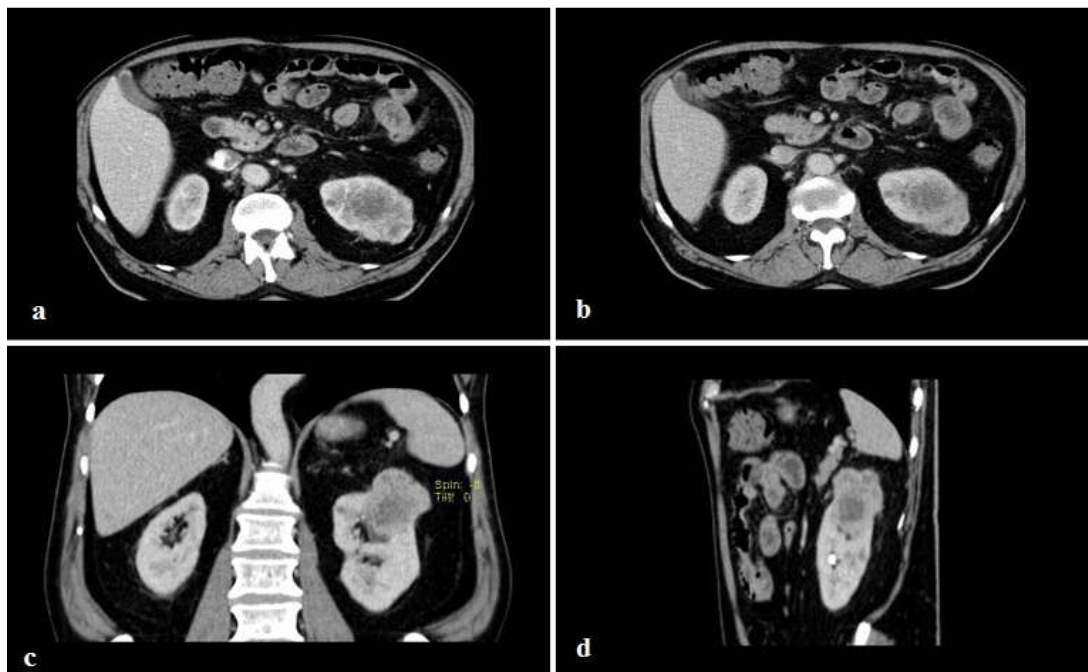
U ovom istraživanju osjetljivost MR bubrega u određivanju T stupnja malignih tumora bila je 96%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrijednost 100% i 77.8% negativna prediktivna vrijednost.

U okviru T stupnja MR bubrega je pokazala 93.1% osjetljivost, 100% specifičnost, 100% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 93.5% negativnu prediktivnu vrijednost u određivanju T1a stupnja. U određivanju T1b stupnja i T2 stupnja MR bubrega je pokazala 100% osjetljivost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost.

U određivanju T3 stupnja MR bubrega je pokazala 100% osjetljivost, 96.3% specifičnost, 66.7% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 100% negativnu prediktivnu vrijednost: u određivanju T3a stupnja metoda je pokazala 100% osjetljivost, 94.8% specifičnost, 33.3% pozitivnu prediktivnu vrijednost, 100% negativnu prediktivnu vrijednost, a u određivanju T3b stupnja 100% osjetljivost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost.

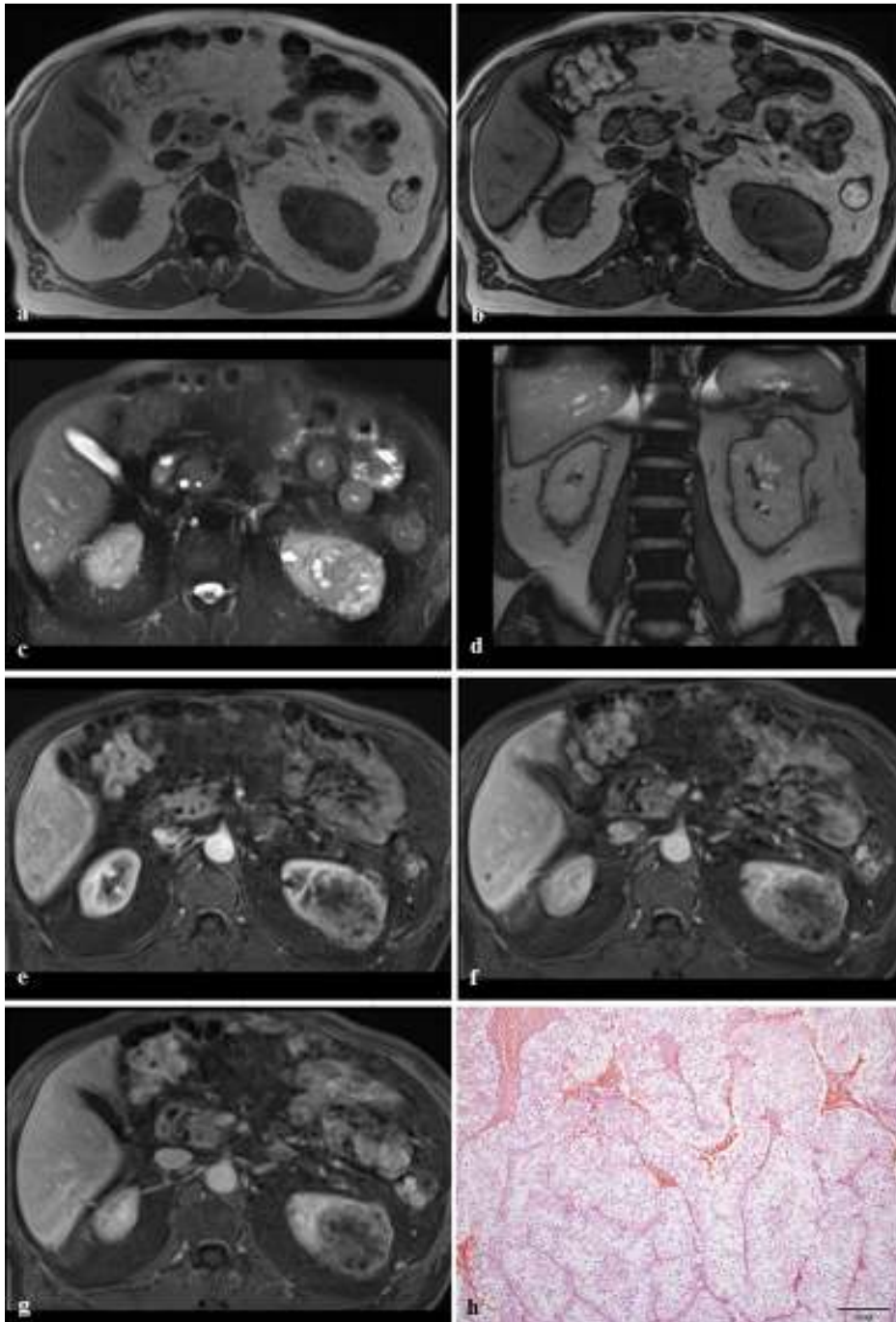
U određivanju N stupnja metoda je pokazala 97.1% osjetljivost, 20% specifičnost, 89.2% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 50% negativnu prediktivnu vrijednost u procjeni N0 stupnja, te 100% osjetljivost, 97.4% specifičnost, 50% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 100% negativnu prediktivnu vrijednost u procjeni N2 stupnja.

Točnost MR bubrega u procjeni T1 i T3 stupnja u ovom istraživanju je 94.9%.



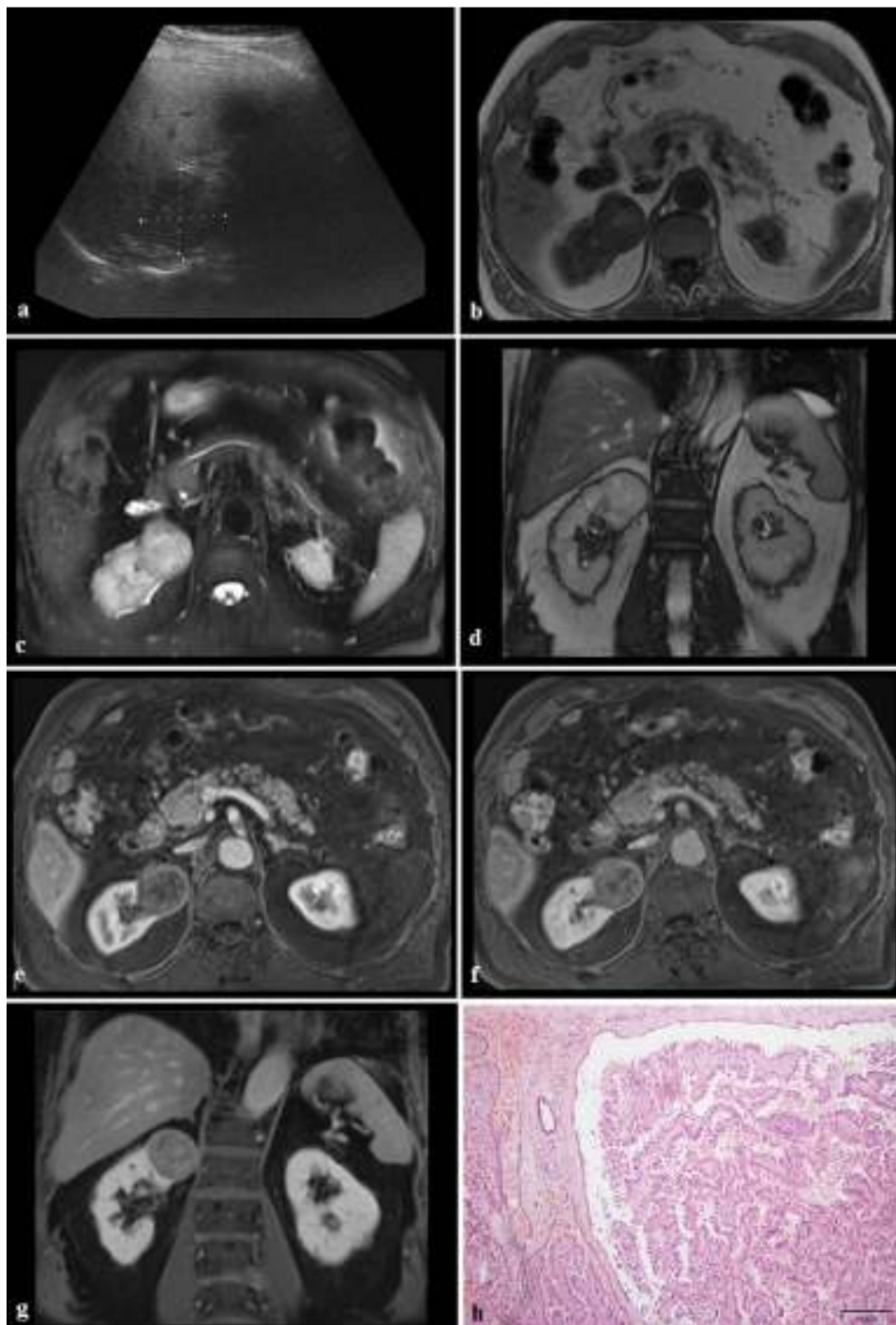
Slika 1. CT pregled gornjeg abdomena učinjen nativno i nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva: (a) transverzalna ravnina kroz područje gornjeg pola bubrega u kortikomedularnoj fazi, (b) transverzalna ravnina kroz područje gornjeg pola bubrega u nefrografskoj fazi, (c) koronalna ravnina kroz područje gornjeg pola bubrega u nefrografskoj fazi, (d) sagitalna ravnina kroz područje gornjeg pola lijevog bubrega u nefrografskoj fazi: u području gornjeg pola lijevog bubrega prikazuje se velika neoplastična tvorba, u središnjem dijelu nekrotična, koja inhomogeno u perifernom, solidnom dijelu nakuplja kontrast, najintenzivnije u nefrografskoj fazi, prodire kroz kapsulu, ali ne i u okolinu. Tvorba se utiskuje prema bubrežnom sinusu (c, d). U gornjem polu prikaže se i jednostavna cista, a u bubrežnom sinusu donjeg pola bubrežni kamenac.

Dodatno se kod bolesnika učini MR bubrega.



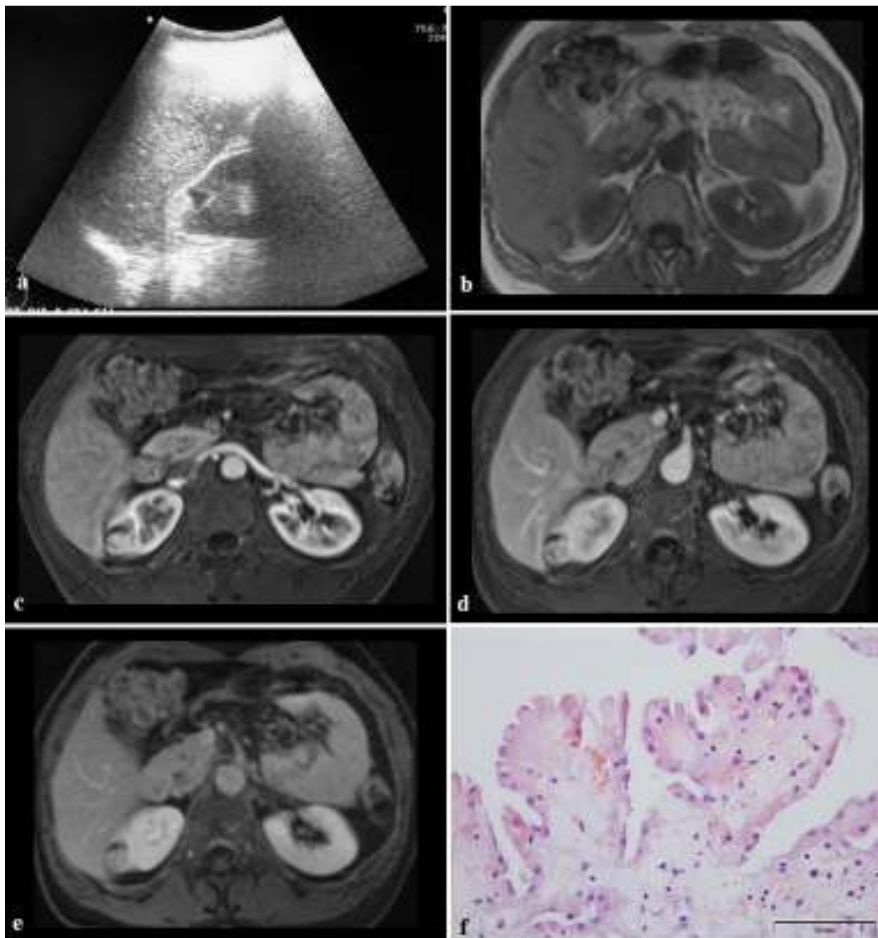
Slika 2. MR pregled gornjeg abdomena, učinjen nativno: (a) T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini, (b) T1WI „izvan faze" u transverzalnoj ravnini, (c) HASTE FST T2WI u transverzalnoj ravnini, (d) True-FISP T2WI u koronalnoj ravnini, i nakon

intravenske primjene paramagnetnog kontrastnog sredstva T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini (e) u 40-oj sekundi, (f) u 80-oj sekundi, i (g) u 120 sekundi nakon primjene kontrasta. U gornjem polu lijevog bubrega prikazuje se neoplastična ekspanzivna tvorba, hipo- do izointenzivna u odnosu na okolno tkivo bubrega na T1WI (a, b) i povišenog intenziteta signala na T2WI, heterogenog izgleda zbog cista (c) i nekroze u središnjem dijelu, hipervaskularna je i heterogeno, intenzivno nakuplja kontrastno sredstvo u solidnom perifernom dijelu tijekom kortikomedularne faze (e), prodire kroz kapsulu (f). U VI segmentu desnog režnja jetre prikazuje se sitna ovalna žarišna lezija hipointenzivna na T1W (a, b), hiperintenzivna na T2W (c), koja u dinamskom snimanju postepeno nakuplja kontrast od periferije prema centru (e, f, g) i odgovara hemangiomu. (h) Patohistološki nalaz: hemalaun-eozin bojanje, uvećanje 400X: velike uniformne tumorske stanice obilne svijetle citoplazme koja je bogata brojnim granulama lipida i glikogena, odgovara karcinomu svijetlih stanica.



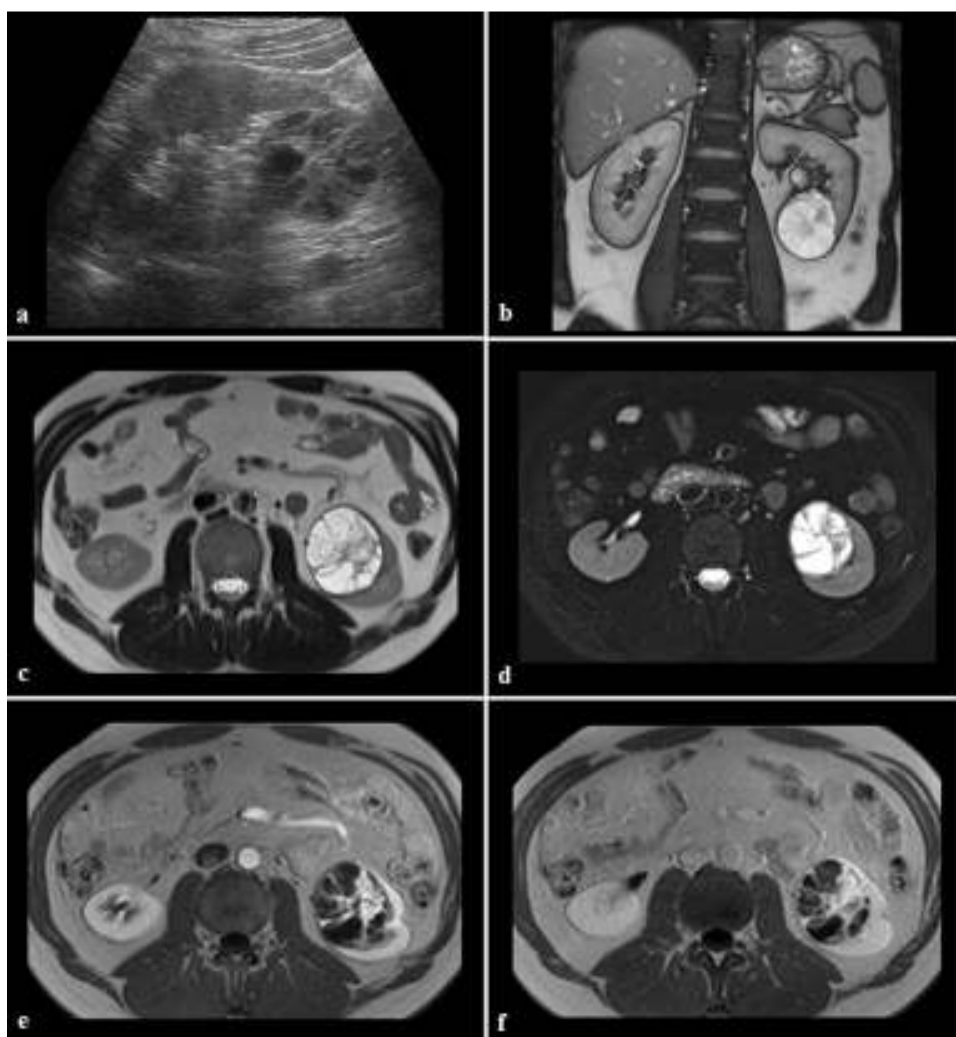
Slika 3. (a) UZV pregled abdomena u području gornjeg pola desnog bubrega prikazuje hipoehogenu solidnu ekspanzivnu tvorbu. MR pregled gornjeg abdomena učinjen

nativno: (b) T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini, (c) HASTE FST T2WI u transverzalnoj ravnini, (d) True-FISP T2WI u koronalnoj ravnini, i nakon intravenske primjene paramagnetnog kontrastnog sredstva T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini (e) u 80-oj sekundi, (f) u 120-oj sekundi, i (g) odložena postkontrastna T1 sekvenca. U gornjem polu desnog bubrega prikazuje se oštro konturirana ekspanzivna tvorba heterogenog izgleda, blago hipointenzivna na T2W, (c) hipovaskularna, pa slabije nakuplja kontrast (e, f, g). (h) PHD: hemalaun-eozin bojanje, uvećanje 100X, papilarni rast s papilama koje su obložene slojem malignih stanica s eozinofilnom citoplazmom, odgovara papilarnom karcinomu tipa II.



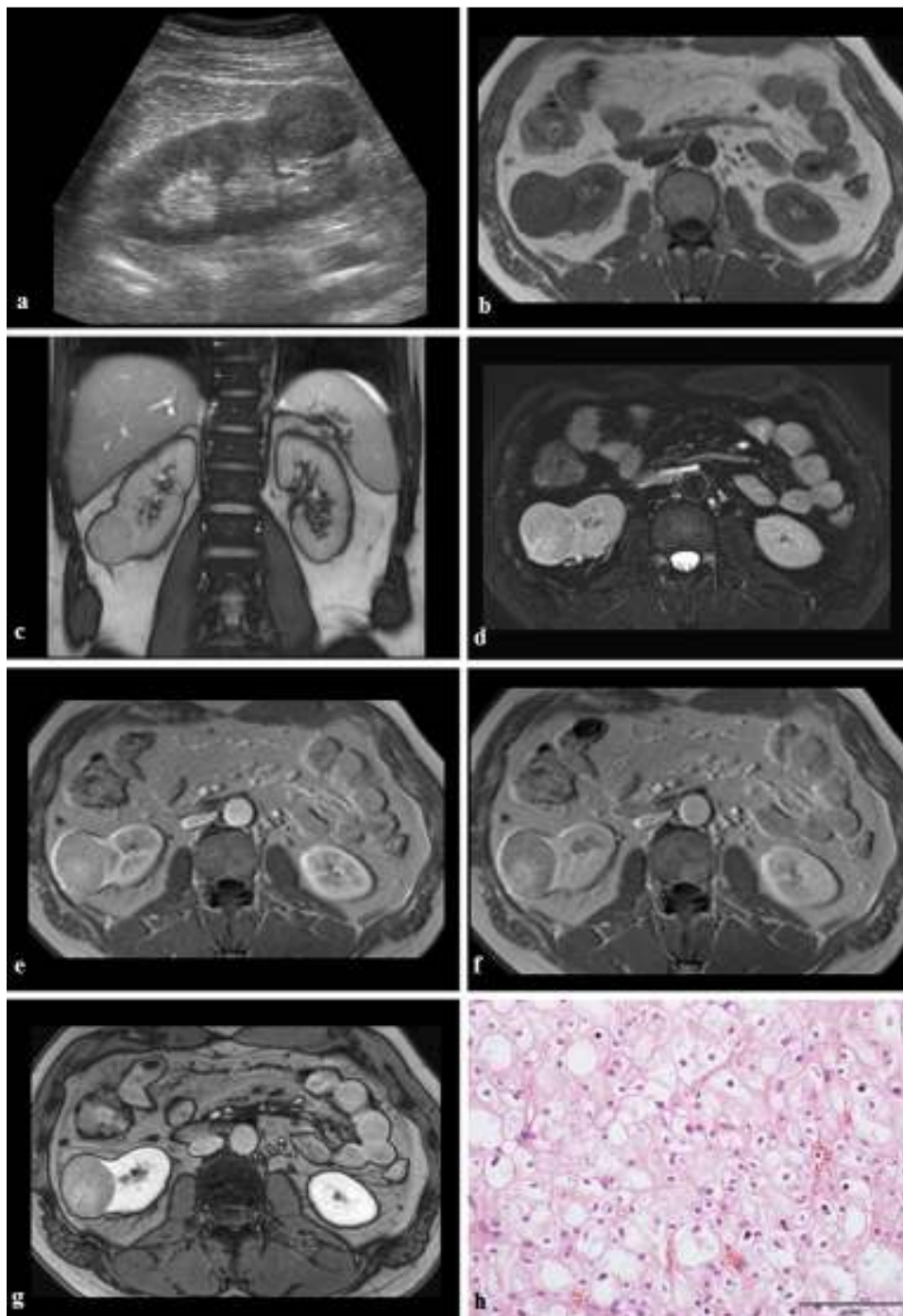
Slika 4. (a) UZV pregled abdomena u području gornjeg pola desnog bubrega prikazuje manju (oko 2 cm) ekspanzivnu tvorbu dijelom anehogenu, većim dijelom hiperehogenu. MR pregled abdomena gornjeg abdomena, nativno: (b) T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini, i nakon intravenske primjene paramagnetnog kontrastnog sredstva T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini (c) u 40-oj sekundi, (d) u 80-oj sekundi, i (e) na odloženoj postkontrastnoj sekvenci: tvorba u gornjem polu desnog bubrega slabije nakuplja kontrast u odnosu na okolni parenhim bubrega, ograničena je na koru parenhima i ne širi se u okolne strukture. (f) PHD: hemalaun-eozin bojanje, uvećanje 400X, papilarni rast s

papilama koje su obložene jednim slojem malignih stanica s oskudnom citoplazmom, odgovara papilarnom karcinomu tipa I.



Slika 5. (a) UZV pregled abdomena kod muškarca u dobi od 38 godina, bez simptoma, učinjen tijekom sistematskog pregleda, u području donjeg pola lijevog bubrega prikazuje ovalnu ekspanzivnu tvorbu dijelom cistične građe. MR pregled gornjeg abdomena učinjen nativno: (b) True-FISP T2WI u koronalnoj ravnini, (c) HASTE T2WI u transverzalnoj ravnini, (d) FST T2W u transverzalnoj ravnini, i nakon intravenske

primjene paramagnetnog kontrastnog sredstva T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini (e) u 80-oj sekundi, i (f) na odloženoj postkontrastnoj sekvenci: u donjem polu lijevog bubrega nalazi se ovalna ekspanzivna tvorba građena od brojnih cista pregrađenih nepravilnim, zadebljanim septama koja nakupljaju kontrastno sredstvo, u smislu komplicirane ciste. Učinjena je parcijalna nefrektomija, a PHD nalaz odgovara multilokularnoj cisti.



Slika 6. Prilikom (a) UZV pregled abdomena kod muškarca u dobi od 47 godina, s anamnezom tupih bolova u donjem dijelu leđa desno, prikazana je hipoehogena, solidna ekspanzivna tvorba u donjem polu desnog bubrega. MR pregled gornjeg abdomena

učinjen je nativno: u donjem polu desnog bubrega prikazuje se ekspanzivna neoplastična tvorba blago hipointenzivna na (b) T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini i (c) True-FISP T2WI u koronalnoj ravnini, gotovo izointenzivna s parenhimom bubrega na (d) FST T2WI u transverzalnoj ravnini, oštre konture, bez znakova prodora u okolno masno tkivo i bez sekundarnih promjena u parenhimu jetre. Tvorba nakon intravenske primjene paramagnetnog kontrastnog sredstva na T1WI "u fazi" u transverzalnoj ravnini (e) u 40-oj sekundi, (f) u 80-oj sekundi inhomogeno nakuplja kontrast, a manje je hipervaskularna u usporedbi s karcinomom svijetlih stanica. (g) Odložena postkontrastna T1 sekvenca. (h) Učinjena je parcijalna nefrektomija; (h) PHD hemalaun-eozin bojanje, uvećanje 400X: velike poligonalne tumorske stanice blijede retikularne citoplazme s izraženim staničnim membranama i okruglim jezgrama blage do umjerene polimorfije - kromofobni karcinom bubrega eozinofilna varijanta.

6. RASPRAVA

U protekla dva do tri desetljeća, stalni razvoj i široka upotreba modernih dijagnostičkih metoda slikovnog prikaza, ultrazvuka, kompjuterizirane tomografije i magnetne rezonancije, rezultirali su značajnim promjenama epidemioloških i kliničkih karakteristika karcinoma bubrega – posljedično se bilježe porast učestalosti karcinoma bubrega u populaciji, porast učestalosti slučajno otkrivenih karcinoma bubrega koji su veličinom manji, ograničeni na bubreg i bez udaljenih metastaza u trenutku otkrivanja, dakle nižeg stupnja prema TNM sustavu procjene proširenosti, a češće se otkrivaju tumori bubrega kod osoba mlađe životne dobi (43, 45, 116, 117, 118). Rezultati ove studije sukladni su navedenom: srednja veličina tumora bubrega u ovoj studiji je iznosila oko 4.3 cm, a većina tumora je prema TNM sustavu ocijenjena kao T1N0M0, odnosno TNM I stadij.

Solidne tvorbe bubrega zahtijevaju resekciju i patološku procjenu, jer za određen broj tvorbi ne možemo samo temeljem radiološkog pregleda biti sigurni da se radi o benignoj ili malignoj tvorbi. Prema Bosniakovoj klasifikaciji postoje četiri kategorije cista bubrega (119): prva kategorija su jednostavne, nekomplikirane ciste koje ne zahtijevaju praćenje, u ostale tri kategorije ubrajaju se komplicirane ciste, pri čemu drugu kategoriju čine ciste koje su vjerojatno benigne i zahtijevaju praćenje kroz 3, 6 i 12 mjeseci. Treću kategoriju čine ciste koje su moguće maligne, četvrtu kategoriju vjerojatno maligne ciste, a obje kategorije zahtijevaju resekciju i patološku procjenu (Slika 5).

Prema rezultatima ovog istraživanja, osjetljivost MR bubrega kao slikovne metode u dijagnostici malignih tumora bubrega za sve tri kategorije TNM sustava bila je 93.1%, specifičnost 100%, točnost 93.7%, pozitivna prediktivna vrijednost 100%, negativna prediktivna vrijednost 60%. Negativna prediktivna vrijednost između ostalog ovisi i o prevalenciji, pa ne može biti visoka kada, prema prethodno navedenim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, karcinom bubrega nije česta bolest u našoj populaciji.

Točna preoperativna procjena proširenosti karcinoma bubrega važna je kako zbog izbora odgovarajućeg kirurškog pristupa (radikalne ili parcijalne nefrektomije), tako i zbog predviđanja prognoze i preživljenja. Određena je T-kategorijom kao najvažnijim dijelom TNM sustava za procjenu proširenosti.

Parcijalna nefrektomija ili tzv. «nephron-sparing surgery» smatra se standardnim kirurškim zahvatom u kod malog tumora ograničenog na bubreg ili u slučaju malih obostranih tumora bubrega. Karcinom bubrega T1a (veličine do 4 cm) kategorije prema TNM sustavu, bez dokaza postojanja udaljenih metastaza prilikom prvobitne procjene proširenosti, smatra se malenim tumorom bubrega: onkološka učinkovitost i sigurnost parcijalne nefrektomije kao metode izbora liječenja istovjetna je učinkovitosti i sigurnosti radikalne nefrektomije (29, 41, 47, 73). Zahvat se može izvesti klasičnim kirurškim ili laparoskopskim pristupom, s ciljem odstranjenja tumora i očuvanjem djelomične funkcije bubrega, a može se izvesti i kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega koja bi se mogla pogoršati nakon odstranjenja jednog bubrega.

Višeslojni CT i magnetna rezonancija kao dijagnostičke metode s visokom točnošću procjenjuju T-kategoriju, odnosno lokalnu proširenost tumora, i M-kategoriju

ili postojanje udaljenih metastaza, ali s niskom točnošću procjenjuju N-kategoriju, tj. zahvaćanje područnih limfnih čvorova (46, 47, 75, 115). U ovom istraživanju, kappa-testom je pokazan visok stupanj podudarnosti MR i patološkog nalaza u sva tri stupnja TNM sustava što je u skladu rezultatima Kamela i suradnika koji su objavili 80% - 82% točnost magnetne rezonancije u procjeni na bubreg ograničenih karcinoma bubrega (120), te Ergena i suradnika koji navode visok stupanj podudarnosti između nalaza magnetne rezonancije i patološkog nalaza proširenosti za T- i M-kategoriju i loš stupanj podudarnosti za N-kategoriju (115).

Veličina tumora i zahvaćenost okolnih struktura, uključujući zahvaćanje venskog sustava, određuju T-kategoriju TNM sustava. Prema podacima samo za maligne tumore stupanj podudarnosti u ovoj studiji je odličan za T-kategoriju: najbolji je u T2, potom u T3 i T1 kategorijama. T1 kategorija određena je veličinom tumora koji je ograničen na bubreg: T1a uključuje tumore veličine do 4 cm i 4 cm, a T1b tumore veće od 4 cm, a manje od 7 cm. Razlike u određivanju T1 kategorije, ili u određivanju T1b i T2 kategorije, prilikom MR pregleda i prilikom pregleda operacijskog uzorka, mogu imati dva objašnjenja. Prvi je objektivni razlog: općenito je zamijećeno da je veličina tumora bubrega na operacijskom uzorku manja od veličine tumora izmjerene prilikom CT ili MR pregleda, što se objašnjava gubitkom protoka krvi kroz tumor (121). Drugi je da je radiolog, pokušavajući biti što precizniji prilikom mjerenja, u slučaju kada veličina tumora graniči s vrijednošću 40 mm ili 70 mm, izmjerio nešto veći promjer što rezultira ubrajanjem tumora u veći stupanj, tj. T1b umjesto T1a ili T2 umjesto T1b.

Ova razlika je bitna kod odabira oblika operacijskog zahvata kada se radi o malenim tumorima ograničenim na bubreg (122, 123). U ovoj studiji navedena razlika

klinički, u praksi, nije se pokazala bitnom jer su malene tumore najvećeg promjera tek nešto većeg od 40 mm i ograničene na bubreg, bez znakova udaljene bolesti prilikom MR pregleda, urolozii u odlučili tretirati parcijalnom nefrektomijom. Prema podacima iz literature, prosječna razlika u veličini tumora izmjerenoj prilikom MR pregleda i patološkog pregleda postoji uobičajeno za tumore veličine do 7 cm i u većini slučajeva je minimalna, dok je kod tumora većih od 7 cm rijetko prisutna (122). Kanofsky i suradnici preporučuju da se u preoperativnoj procjeni proširenosti kao referentna vrijednost uzima veličina tumora izmjerena od strane radiologa, a ne veličina tumora izmjerena od strane patologa (121).

Zahvaćanje istostrane nadbubrežne žlijezde, okolnog masnog tkiva i/ili bubrežnog sinusa, te širenje u bubrežnu venu ili donju šuplju venu definiraju T3 kategoriju. U ovoj studiji dva tumorska procesa bubrega svrstana su temeljem MR prikaza u višu, T3a kategoriju, a prema nalazu patologa ubrojena su u T1 kategoriju. Naime, u jednom slučaju temeljem MR prikaza radiološki je postavljena sumnja na zahvaćanje okolnog, perirealnog masnog tkiva, a u drugom slučaju se radilo o većem tumoru smještenom u gornjem polu bubrega uz prikaz uvećane istostrane nadbubrežne žlijezde koja nakuplja kontrastno sredstvo, pa je postavljena sumnja na direktno širenje tumora u istostranu nadbubrežnu žlijezdu. U oba slučaja patolog nije potvrdio nalaz radiologa: u prvom slučaju je tumor ubrojio u T1b kategoriju, dok je u drugom slučaju operacijski uzorak sadržavao uvećanu istostranu nadbubrežnu žlijezdu u kojoj su pronađene maligne stanice, ali bez znakova direktnog zahvaćanja tumorom, pa je tumor patolog svrstao u T1bM1 kategoriju. Ovakav nalaz radiologa tumači se činjenicom da je ovaj umjereno velik tumor komprimirao perirenalno masno tkivo sa posljedično

nejasnom bubrežnom kapsulom i nejasnom granicom između tumora i susjedne nadbubrežne žlijezde zbog čega je bilo teško sa sigurnošću isključiti mogućost prodora kroz bubrežnu kapsulu i direktnog zahvaćanja uvećane nadbubrežne žlijezde koja je nakupljala kontrastno sredstvo. U oba slučaja pogrešna T kategorizacija nije bila klinički posebno značajna jer je učinjena radikalna nefrektomija prilikom koje su «u bloku» odstranjeni bubreg i perirenalno masno tkivo. Klinički je bitna mogućnost zahvaćanja perirealnog masnog tkiva kod malih tumora bubrega kada se kao mogućnost liječenja razmatra parcijalna nefrektomija.

Razlika između karcinoma ograničenog na bubreg i karcinoma koji pokazuje prodor kroz bubrežnu kapsulu još uvijek predstavlja izazov za CT i MRI kao moderne metode slikovnog prikaza. Catalano i suradnici su procijenili zahvaćanje perirealnog masnog tkiva tumorom uz pomoć višeslojnog CT na slojevima debljine 1 mm sa 96% osjetljivošću, 93% specifičnošću i 95% točnošću (124), Roy i suradnici su objavili da su temeljem MRI prikaza odredili T3a kategoriju karcinoma bubrega sa 84% osjetljivošću, 95% specifičnošću i 91% točnošću (125), dok su Ergen i suradnici u svojoj studiji zaključili da je MRI pouzdana metoda za preoperativnu procjenu proširenosti karcinoma bubrega (115). Takvi rezultati vjerojatno su posljedica odabira bolesnika, odabranih metoda i tehnika slikovnog prikaza, ili obrade i pregleda operacijskog uzorka i interpretacije nalaza prilikom patološkog pregleda operacijskog uzorka (47). Na kraju se čini da još uvijek nije moguće u potpunosti pouzdano radiološki razlikovati karcinom bubrega koji je ograničen pravom kapsulom bubrega i širenje tumora u perirenalno masno tkivo. Stoga trenutno, kod svakog bolesnika sa karcinomom bubrega kod kojeg radiološki, prema rezultatima CT ili MRI pregleda, postoji i najmanja sumnja prodora

tumora kroz bubrežnu kapsulu i zahvaćanja perirealnog masnog tkiva, postoji stav individualne analize i pristupa u svrhu odabira kirurškog pristupa (47).

Iako radikalna nefrektomija prema definiciji uključuje odstranjenje istostrane nadbubrežne žlijezde, danas se ona nastoji poštediti prilikom zahvata, zbog smanjenja rizika od moguće adrenalne insuficijencije (29, 73). Istostrana nadbubrežna žlijezda se odstranjuje kada je tumorski proces veličine oko 5.5 do 6 cm i veći, kada prilikom preoperativnog CT ili MR pregleda postoji sumnja na zahvaćanje žlijezde ili jasno postoji solitarna metastaza u nadbubrežnoj žlijezdi (51, 87).

Zahvaćanje bubrežne vene i/ili donje šuplje vene (T3b i T3c kategorija) nalazi se u 4% do 10% bolesnika sa karcinomom bubrega. Zbog planiranja oblika liječenja i kirurškog pristupa bitno je preoperativno otkriti tumorski tromb i procijeniti opsežnost zahvaćanja bubrežne vene i/ili donje šuplje vene, kao i mogućnost zahvaćanja stjenke donje šuplje vene (46). Aslam Sohaib i suradnici su, na temelju malene studije provedene na 12 bolesnika kod kojih je uz pomoć MR dijagnosticiran maligni tumor bubrega sa zahvaćanjem donje šuplje vene, objavili da MR ima 100% osjetljivost i 89% specifičnost u otkrivanju zahvaćanja stjenke donje šuplje vene (71). U ovom istraživanju, na temelju MR prikaza radiolog je točno procijenio postojanje tumorskog tromba u bubrežnoj veni kod dva bolesnika i u donjoj šupljoj veni ispod razine ošita kod jednog bolesnika.

Usprkos navedenim problemima, u preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega prema ovom istraživanju MR bubrega ima 96% osjetljivost, 100% specifičnost, 100% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 77.8% negativnu prediktivnu vrijednost u određivanju T-kategorije.

TNM sustav za preoperativnu procjenu proširenosti je sustav koji je od prve klasifikacije 1978. godine doživio četiri reklasifikacije obzirom na nova saznanja. Prema podacima iz literature, smatra se da je prognostička korisnost TNM sustava iz 2002. godine za određivanje T3 kategorije karcinoma bubrega danas ograničena. Stoga postoje prijedlozi i zahtjevi više skupina autora za novom reklasifikacijom vezanom za T3 i T4 kategoriju TNM sustava za procjenu proširenosti malignih tumora bubrega. Glavni prijedlog za reklasifikaciju dolazi od skupine autora s Mayo klinike koja predlaže podjelu T3-T4 karcinoma bubrega u pet podskupina sa različitim ishodom (95). Skupina autora iz Italije koju predvodi V. Ficarra predlaže podjelu tumora T3 i T4 kategorije u tri grupe: T3a tumori sa zahvaćanjem perirealnog masnog tkiva ili trombozom bubrežne vene ili trombozom donje šuplje vene ispod razine ošita, T3b tumori sa trombozom bubrežne vene ili trombozom donje šuplje vene ispod razine ošita i istovremenim zahvaćanjem masnog tkiva, T4 tumori zahvaćanje istostrane nadbubrežne žlijezde ili Gerotine fascije ili tromboza donje šuplje vene iznad razine ošita (94, 97). Za navedene tri skupine pronašli su značajno različite prognoze. Obje skupine autora smatraju da bolesnici kod kojih postoji zahvaćanje istostrane nadbubrežne žlijezde, zahvaćanje Gerotine fascije ili postojanje tumorskog tromba u donjoj šupljoj veni iznad razine ošita imaju najlošiju prognozu. Bolesnici kod kojih je istovremeno zahvaćeno perirenalno masno tkivo i postoji tumorski venski tromb imaju lošiju prognozu od bolesnika kod kojih su isti zahvaćeni pojedinačno. Ista skupina autora navodi da je, prije nego što se pristupi zahtjevu za reklasifikaciju T3 i T4 kategorije TNM sustava iz 2002. godine, potrebno provesti multicentrične studije kako bi se provjerila i procijenila prognostička važnost navedenih prijedloga (94, 97).

Zahvaćenost područnih limfnih čvorova definira N-kategoriju TNM sustava i predstavlja jedan od glavnih čimbenika koji utječe na prognozu petogodišnjeg preživljenja kod bolesnika sa karcinomom bubrega: učestalost sekundarnog zahvaćanja područnih limfnih čvorova bez udaljenih metastaza istovremeno je 10% do 15%, dok je petogodišnje preživljenje kada su zahvaćeni područni limfni čvorovi 11% do 35% (92). Neovisno da li se koristi višeslojni CT ili MR, uobičajeni kriterij za sekundarno zahvaćanje područnih limfnih čvorova ograničen je na procjenu veličine čvorova (846, 47). Histopatološki, područni limfni čvorovi mogu biti uvećani zbog hiperplastičnih ili upalnih promjena povezanih sa karcinomom bubrega. Na žalost, specifičnost modernih metoda slikovnog prikaza, višeslojnog CT i MRI, u procjeni zahvaćanja područnih limfnih čvorova je loša, međutim upotreba kontrastnog sredstva može poboljšati situaciju (46, 47). Gadolinijско kontrastno sredstvo prilikom MR pregleda dolazi u područne limfne čvorove direktno preko njihovih hranidbenih arterija: kada su limfni čvorovi uvećani zbog sekundarnog zahvaćanja nakupljaju kontrastno sredstvo. Ultramale super paramagnetične čestice željezo-oksida, tzv. «ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles» (USPIO) opisuju se kao negativno kontrastno sredstvo za otkrivanje malenih sekundarnih infiltrata u limfnim čvorovima: ove čestice fagocitozom ulaze u makrofage, nakupljaju se u nepromijenjenim limfnim čvorovima i uzrokuju pad intenziteta signala na T2 sekvenci i gradijent T2 sekvenci. Sekundarni infiltrati razmiču makrofage u limfnim čvorovima i ne pokazuju pad intenziteta signala koji se prikazuje unutar nepromijenjenih limfnih čvorova (46, 126).

U ovoj studiji je samo jedan bolesnik pokazivao uvećane područne limfne čvorove koji su nakupljali kontrastno sredstvo, te je svrstan u N2 kategoriju. U ostalih

32 bolesnika, kod kojih su operativno odstranjeni područni limfni čvorovi, oni nisu prilikom MR pregleda bubrega bili uvećani i/ili nakupljali kontrastno sredstvo, ali je kod 5 od 32 bolesnika pronađena folikularna hiperplazija područnih limfnih čvorova. Ovi podaci su u skladu s podacima iz literature. U određivanju N-kategorije metoda je pokazala 97.1% osjetljivost, 20% specifičnost, 89.2% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 50% negativnu prediktivnu vrijednost u procjeni N0 kategorije, te 100% osjetljivost, 97.4% specifičnost, 50% pozitivnu prediktivnu vrijednost i 100% negativnu prediktivnu vrijednost u procjeni N2 kategorije. Navedene vrijednosti svakako su odraz veličine uzorka, broja učinjenih radikalnih nefrektomija, te broja limfadenektomija koje su učinjene tijekom navedenog zahvata.

Iako još uvijek postoje rasprave glede vrijednosti retroperitonealne limfadenektomije prilikom radikalne nefrektomije kao oblika liječenja karcinoma bubrega, njezina prognostička vrijednost je nesumnjiva. Potencijalna korist od limfadenektomije u trenutku radikalne nefrektomije uključuje točniju preoperativnu procjenu proširenosti i potencijalno niži rizik od moguće pozitivnih rubova uslijed opsežnije resekcije perirealnog masnog tkiva, pa teoretski rezultira nižim rizikom lokalnog recidiva. Osim toga, limfadenektomija ima potencijalno terapijski učinak na određenu skupinu bolesnika sa metastatskom bolešću koja je ograničena na resecirane limfne čvorove sa posljedično boljim preživljenjem. Nekoliko retrospektivnih studija sugerira da je preživljenje bolje ako se prilikom radikalne nefrektomije učini i limfadenektomija, što neke druge retrospektivne studije nisu dokazale. U današnje vrijeme neki autori i dalje preporučju limfadenektomiju kod radikalne nefrektomije, drugi autori istu zagovaraju u dva slučaja, kada prilikom preoperativne procjene

prilikom CT ili MR pregleda postoji jasno zahvaćanje limfnih čvorova ili kod diseminirane bolesti u svrhu smanjenja tumorske mase prije početka sistemske terapije (52, 73, 75, 126).

U ovom istraživanju kod 39 radikalnih nefrektomija, u 32 slučaja je operacijski uzorak sadržavao i područne limfne čvorove. Zbog toga je za samo navedene 32 tumorske tvorbe bilo moguće patološki odrediti N-kategoriju i rezultate usporediti s nalazom radiolog, što govori u prilog činjenice da su urolozi radili limfadenektomiju kod radikalne nefrektomije kada je nalaz radiologa nakon MR pregleda bio suspektan ili govorio u prilog zahvaćanje područnih limfnih čvorova ili su isti prilikom operativnog zahvata izgledali uvećani.

M-kategorija TNM sustava definirana je postojanjem metastaza karcinoma bubrega u susjednim i udaljenim organima i zahvaćanjem limfnih čvorova koji nisu područni. Kod karcinoma bubrega bilo koji organ može biti sekundarno zahvaćen, ali su najčešće zahvaćena pluća (31%), kosti (15%), mozak (8%) i jetra (5%). MRI je korisna i u određivanju postojanja udaljenih metastaza (29). Tijekom MRI pregleda, potraga za mogućim udaljenim metastazama je ograničena na abdomen i prikazane dijelove plućnih baza i skeleta. U preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega svaki bolesnik bi trebao učiniti konvencionalne snimke torakalnih organa, a kod sumnje na metastaze u plućnom parenhimu potrebno je učiniti CT toraksa. Kod sumnje na sekundarno zahvaćanje kostiju treba učiniti scintigrafiju kostiju, kao i CT ili MRI mozga ako se sumnja na postojanje cerebralnih metastaza (52).

Osjetljivost, specifičnost, točnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost za M-kategoriju u ovoj studiji nismo mogli izračunati jer su one definirane diseminacijom

bolesti i pojavom udaljenih, hematogenih sekundarnih promjena. Naime, prilikom MR pregleda kod jednog je bolesnika utvrđeno postojanje solitarne metastaze u parenhimu jetre – nije učinjena metastazektomija i patohistološka analiza, te potvrda radiološki utvrđene M1 kategorije. Kao što je prethodno objašnjeno, jedan je tumor ubrojen u T3a kategoriju, a zapravo se radilo o sekundarnom, hematogenom zahvaćanju istostrane nadbubrežne žlijezde, te je patolog tumor ubrojio u T1bN0M1 kategoriju.

Nefrogena sistemska fibroza kao kasna komplikacija koja se javlja kod upotrebe kontrastnog sredstva koje sadrži neki od manje stabilnih oblika gadolinija kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega do sada nije prijavljena u Republici Hrvatskoj. Bolesnici koji su pod visokim rizikom od razvoja NSF su oni sa četvrtim ili petim stupnjem kroničnog zatajenja bubrega (glomerularna filtracija <30 ml/min/1.73 m²), bolesnici na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi i bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre ili im je ista već transplantirana. Bolesnici pod niskim rizikom od razvoja NSF su oni sa trećim stupnjem kroničnog zatajenja bubrega (glomerularna filtracija 30-60 ml/min/1.73 m²) (60, 62). U literaturi do sada nije objavljena pojava NSF kod bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega ili bolesnika sa prvim stupnjem (glomerularna filtracija >90 ml/min/1.73 m²) i drugim stupnjem (glomerularna filtracija 60 - 89 ml/min/1.73 m²) kroničnog zatajenja bubrega. Nekoliko bolesnika u ovoj studiji imalo je prvi stupanj kroničnog zatajenja bubrega i nisu razvili NSF.

Znanstveno savjetodavna grupa za područje dijagnostike (SAG-D) Odbora za nadzor medicinski proizvoda namijenjenih ljudima (CHMP) Europske agencije za lijekove (EMA) u prosincu 2007. godine donijela je, između ostalog, slijedeće zaključke (127):

1. gadolinijska kontrastna sredstva (GKS) se mogu podijeliti u tri skupine prema riziku za razvoj NSF: (1) GKS visokog rizika: Omniscan i Magnevist; (2) GKS srednjeg rizika: Vasovist, Primovist, Multihance; (3) GKS niskog rizika: Gadovist, Dotarem, Prohance;
2. GKS s niskim rizikom za razvoj NSF mogu se primijeniti kod bolesnika sa ozbiljno oštećenom funkcijom bubrega kada je MRI metoda izbora, i tada isključivo u minimalnoj preporučenoj dozi;
3. ne preporučuju kontraindicirati upotrebu gadolinijskih kontrastnih sredstava kod MR pregleda bubrežnih bolesnika jer u nekim slučajevima ne postoji alternativa.

Ovi zaključci vrijede i danas i objavljeni su u srpnju 2011. godine u Velikoj Britaniji kao dokument pod nazivom «Questions and answers on the review of gadolinium-containing contrast agents» i mogu se pronaći na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Ova studija je ograničena veličinom uzorka (64 tumora bubrega) pri čemu je većina tumora ubrojena u T1 i T2 kategorije, što je odraz aktualnog trenda ranog otkrivanja karcinoma bubrega modernim metodama slikovnog prikaza. Iako se danas MR uređaji jakosti magnetnog polja 1.5T upotrebljavaju u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti, uspjeli smo pokazati vrlo dobre rezultate u preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega upotrebom opisanog protokola i MR uređaja jakosti magnetnog polja 1T s odličnom korelacijom rezultata MRI nalaza i patološkog nalaza.

Sve donedavno, MR je smatran zamjenskom metodom za CT koji se primjenjivao u slučaju kontraindikacija za CT ili kada je CT nalaz bio neuvjerljiv ili nesiguran. Međutim, zajedničko iskustvo pokazalo je da MR kao metoda nadilazi CT u nekoliko pogleda (80):

- (1) izbjegava značajan rizik za zdravlje povezan sa radijacijskom dozom tijekom CT pregleda,
- (2) omogućuje superioran mekotiivni kontrast i na nativnim sekvencama,
- (3) veća je sigurnost za bolesnika upotrebom kontrastnih sredstava temeljenih na gadoliniju u usporedbi sa jodnim kontrastnim sredstvima koja se koriste prilikom CT pregleda.

U medicinskoj zajednici u Sjedinjenim američkim državama, troškovi zdravstvene zaštite i navika liječnika obiteljske medicine u preporuci odabira metode slikovnog prikaza bili su zapreka širokoj upotrebi MR kao metode u odnosu na druge dvije metode slikovnog prikaza, CT i UZV. Sve donedavno MR je smatran skupom dijagnostičkom metodom. Stvarni troškovi uređenja prostora, MR opreme i servisa su tijekom proteklih 20 godina smanjeni za oko 80%, 65% i 55% za svaki posebno (80). Prosječna MR tehnička naknada je 2004. godine pala za oko 70% u usporedbi sa visinom naknade 1985. godine. Očekuje se da će se trend smanjenja troškova MR pregleda nastaviti tijekom slijedećih 20 godina. Cijene MR pregleda danas su u svijetu za samo oko 20% više u odnosu na cijene CT pregleda (80).

U našoj državi se od travnja 2010. godine primjenjuju cijene usluga u zdravstvenom sustavu prema tzv. «dijagnostičko-terapijskom postupku» Hrvatskog

zavoda za zdravstveno osiguranje prema kojem je trenutno cijena MR pregleda bubrega oko 44% veća od cijene CT bubrega, što je odraz recesije i načina štednje. Međutim, do travnja 2010. godine prema tada važećem cjeniku zdravstvenih usluga Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje cijena MR bubrega bila je, u skladu sa svjetskim trendovima, oko 24% veća od cijene CT pregleda.

Uzorak od 64 tumorske tvorbe bubrega nije velik, uvjetovan je dijelom brojem od oko 600 novo otkrivenih malignih tumora bubrega godišnje na području cijele države, a dijelom brojem bolesnika upućenih na dijagnostičku obradu u ovu ustanovu. Iako se u protekloj dekadi prati porast učestalosti novootkrivenih karcinoma bubrega u Republici Hrvatskoj, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, među deset najčešćih malignih bolesti karcinom bubrega zauzima sedmo mjesto kod muškaraca, a kod žena se ne ubraja u prvih deset najčešćih malignih bolesti. Bolesnici uključeni u ovo istraživanje jesu bolesnici iz opće populacije kojima je prilikom ultrazvučnog pregleda abdomena, zbog nespecifičnih tegoba i tegoba vezanih ili nevezanih za urinarni sustav, postavljena sumnja ili utvrđeno postojanje tumorske tvorbe zbog čega su upućeni u daljnju dijagnostičku obradu, MR pregled kojim se potvrdilo postojanje tumorske tvorbe i učinila preoperativna procjena proširenosti, a potom tvorba operativno odstranila. Obzirom na navedeno, moguća je dobra poopćivost rezultata ovog istraživanja.

Na samom kraju voljela bih istaknuti još neke mogućnosti koje nam pruža MR bubrega u dijagnostici tumorskih tvorbi bubrega, iako iste nisu dio ove studije, ali ih smatram korisnima. Nije smisao metoda slikovnog prikaza, bilo višeslojnog CT ili MR, određivanje patohistologije karcinoma bubrega. Metodama slikovnog prikaza ne možemo razlučiti da li se u slučaju solidne tvorbe radi o benignoj ili malignoj tvorbi, što

uključuje i onkocitome koji se pouzdano ne mogu razlučiti od karcinoma bubrega i stoga se ubrajaju u lezije koje zahtijevaju resekciju i patološku evaluaciju. Međutim, mogućnosti MR su široke i uključuju činjenicu da na temelju uzoraka intenziteta signala na T2 mjerenoj slici i uzorka nakupljanja kontrastnog sredstva možemo razlučiti da li se radi o papilarnom, kromofobnom ili karcinomu svijetlih stanica.

Sun i suradnici su 2009. godine objavili rezultate svoje studije u kojoj su promatrajući promjene intenziteta signala i odnose nakupljanja kontrasta u tumoru i kori parenhima, tzv. «tumor-to-cortex enhancement index», u kortikomedularnoj i nefrografskoj fazi, zaključili da papilarni, kromofobni i karcinom svijetlih bubrežnih stanica pokazuju različite uzorke nakupljanja kontrasta u dinamskom MR snimanju prema kojima ih se može jasno razlikovati sa visokom osjetljivošću 93 % i specifičnošću 98% (128). Naime, u dinamskom snimanju, karcinom svijetlih bubrežnih stanica pokazuje izraženije promjene intenziteta signala u odnosu na papilarni karcinom, dok su promjene intenziteta signala kod kromofobnog karcinoma umjerene. Tzv. «tumor-to-cortex enhancement index» u kortikomedularnoj i nefrografskoj fazi je najveći za karcinom svijetlih bubrežnih stanica, najniži za papilarni karcinom, a srednjih vrijednosti za kromofobni karcinom (128).

Osim toga, primjenom CT ili MR u većini slučajeva jasno možemo procijeniti kada se radi o angiomiolipomu bubrega (68). Dijagnostički problem mogu predstavljati angiomiolipomi sa minimalnim sadržajem masti koji su na T2 mjerenoj slici hipointenzivni vjerojatno zbog sadržaja glatkih mišićnih stanica. Na T2 mjerenoj slici karcinomi svijetlih bubrežnih stanica su izo- do hiperintenzivne tvorbe. Ako nakon primjene kontrastnog sredstva tumorska tvorba nakuplja kontrast, izointenzivna je do

hiperintenzivna na T2 mjerenoj slici, prvenstveno se radi o karcinomu svijetlih stanica (68). Na T2 mjerenoj slici papilarni karcinomi su hipointenzivni, vjerojatno zbog hemosiderina koji se može ponekad pronaći u citoplazmi tumorskih stanica. Ako nakon primjene kontrastnog sredstva tumorska tvorba nakuplja kontrast, a hipointenzivna je na T2 mjerenoj slici, diferencijalno dijagnostički u obzir treba uzeti papilarni karcinom i angiomiolipom minimalnog sadržaja masti. Papilarni karcinom je hipovaskularna tvorba koja umjereno nakuplja kontrast, dok je angioliom minimalnog sadržaja masti općenito hipervaskularna tvorba koja značajno nakuplja kontrast, stoga ih nije moguće razlučiti uz pomoć MR, iako tzv. «susceptibility» artefakti zbog obilja hemosiderinskih depozita mogu upućivati da se radi o papilarnom karcinomu bubrežnih stanica na gradient-echo sekvencama (68).

7. ZAKLJUČCI

Uloga magnetne rezonancije kao moderne radiološke metode u slikovnom prikazu bolesti bubrega promijenila se tijekom vremena, pri čemu je MR, uz MDCT, postala «imaging» metodom izbora u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega.

Upotrebom MR uređaja jakosti magnetnog polja 1T (25 mT/m) i usporedbom s nalazom patologa pokazali smo da MR uz opisani protokol ima visoku osjetljivost, specifičnost i točnost u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenost malignih tumora bubrega koji su usporedivi s vrijednostima u literaturi.

Ako radiolog prilikom analize MR pregleda pažljivo procjenjuje svaki pojedini sastavni element TNM klasifikacije za preoperativnu procjenu proširenosti malignih tumora bubrega iz 2002. godine točnost MR-om određene TNM kategorije i TNM stupnja za svaku tumorsku tvorbu biti će veća.

U Republici Hrvatskoj MR dijagnostika postala je široko dostupna, te bi ovi rezultati trebali potaknuti veću upotrebu MR u dijagnostici i preoperativnoj proširenosti malignih tumora bubrega, što bi moglo rasteretiti CT dijagnostiku, i tako poboljšati kvalitetu i ubrzati preoperativne postupke sa bržim i sigurnijim planiranjem i odabirom kirurškog

pristupa, te posljedično dugoročno većom točnošću i uspješnošću terapije, boljom prognozom i preživljenjem bolesnika.

8. SAŽETAK

Karcinom bubrega je najčešća primarna maligna neoplazma bubrega i čini oko 2-3% svih malignih tumora čovjeka. Incidencija karcinoma bubrega u stalnom je porastu u protekle tri dekade.

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. procijeniti kliničku vrijednost magnetne rezonancije bubrega kao radiološke metode u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega,
2. rezultate dobivene prilikom pregleda magnetnom rezonancijom usporediti s patohistološkim nalazom kao "zlatnim standardom",
3. utvrditi točnost, osjetljivost i specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost magnetne rezonancije kao radiološke metode u dijagnostici i preoperativnoj proširenosti karcinoma bubrega prema TNM klasifikaciji iz 2002. godine.

U okviru prospektivne studije, učinjena je magnetna rezonancija bubrega kod 55 bolesnika, srednje životne dobi 56.3 godina: postavljena je dijagnoza i učinjena preoperativna procjena proširenosti 64 tumorske tvorbe bubrega, a otkrivene tumorske tvorbe karakterizirane su kao solidni tumor 51/64, cistični tumor 7/64, komplicirana cista 3/64, dok je u slučaju 3/64 tvorbe nalaz bio nesiguran.

Prema nalazu MR bubrega u okviru T kategorije tumorske tvorbe su stupnjevane: 53/64 T1 kategorija, 5/64 T2 kategorija, 6/64 T3 kategorija; 62 tumora su stupnjevana kao N0, dva kao N2; 1 tumor je stupnjevan kao M1, a 63/64 su stupnjevani M0.

Prema patohistološkom nalazu 6/64 tumorske tvorbe su bile benigne, a 58/64 bile su maligne. Prema makroskopskom patološkom nalazu srednja veličina tumorske tvorbe bila je 43.7 mm. Prema patohistološkom nalazu, 51/58 malignih tumora bubrega stupnjevano je kao T1 kategorija, 3/58 kao T2 kategorija, 4/58 kao T3 kategorija; 1 tumor je stupnjevan kao N2 i jedan kao M1, ostali su stupnjevani kao N0 i M=

U ovom istraživanju većina tumora je ocijenjena kao T1N0M0, odnosno TNM I stadij. Osjetljivost MR bubrega kao slikovne metode u dijagnostici malignih tumora bubrega za sve tri kategorije TNM sustava bila je 93.1%, specifičnost 100%, točnost 93.7%, pozitivna prediktivna vrijednost 100%, negativna prediktivna vrijednost 60%.

U zaključku, uloga magnetne rezonancije kao moderne radiološke metode u slikovnom prikazu bolesti bubrega promijenila se tijekom vremena, pri čemu je MR, uz MDCT, postala «imaging» metodom izbora u dijagnostici i preoperativnoj procjeni proširenosti malignih tumora bubrega.

9. SUMMARY

Magnetic resonance imaging in diagnosis and preoperative staging of renal cell carcinoma using “breath-hold” technique

Martina Špero, 2011.

Renal cell carcinoma is the most common primary malignant neoplasm of the kidney and accounts for 2-3% of all cancer diagnosed. Its incidence is constantly increasing over the last three decades.

The aim of this study was to assess the sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative and positive predictive value of MRI in diagnosis and preoperative staging of renal cell carcinoma using the 2002 TNM staging system, with pathological staging as the gold standard.

Fifty-five patients, mean age 56.3 years, with 64 renal tumors underwent MRI for diagnosis and preoperative staging. MRI detected 51 solid and 7 cystic renal tumors, 3 complex cysts, 3 doubtful findings. MRI tumor mean size was 45.7 mm. MRI staged 53 tumors as T1, 5 as T2, and 6 as T3 stage: (3/6 T3a, 3/6 T3b). Sixty-two tumors were staged N0, two were staged N2. 1/64 was staged M1 (distant liver metastases), 63/64 were staged M0.

Pathological findings revealed 6 benign and 58 malignant renal tumors. Pathologic tumor mean size was 43.7 mm. Pathologist staged 51 tumors as T1, 3 as T2,

4 tumors as T3 stage. One tumor was staged N2 and one was staged M1, all the rest were staged N0 and M0.

In our study most of the patients were staged T1N0M0 by MRI and pathological findings, and kappa test revealed excellent agreement between all three classes of the TNM staging system.

Sensitivity of the MRI in preoperative staging of renal cell carcinoma is 93.1%, specificity is 100%, accuracy is 93.7%, positive predictive value is 100%, negative predictive value is 60%.

In conclusion, the role of MRI in renal imaging has changed over time and it has become an important modality for evaluating renal masses and for staging patients with RCC.

10. POPIS LITERATURE

1. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol* 2006;49:798-805.
2. Tuite DJ, Geoghegan T, McCauley G, Govender P, Browne RJ, Torreggiani WC. Three- dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance breath-hold FLASH imaging in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Clin radiol* 2006;61(1):23-30.
3. Pascual D, Borque A. Epidemiology of Kidney Cancer. *Adv Urol* 2008; 2008:782381 doi:10.1155/2008/782381.
4. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scan J Surg* 2004;93:88-06.
5. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;33:527-533.
6. Freedman AL, Vates TS, Stewart T, Padiyar N i sur. Renal cell carcinoma in children: the detroit experience. *J Urol* 1996;155:1708-1710.
7. Asanuma H, Nakai H, Takeda M i sur. Renal cell carcinoma in children: experience at a single institution in Japan. *J Urol* 1999;162:1402-1405.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.

10. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-592.
11. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-488.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2008. godinu. Zagreb, 2009. web izdanje
13. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin J. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2006;176:2353-2358.
14. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;14:288-301.
15. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008;35:581-592.
16. Sheth S, Scatarige JC, Horton K, Corl FM, Fishman 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.
17. Bracarda S. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Pathogenesis and the Current Medical Landscape. *Eur Urol Suppl* 2009;8:787-792.
18. Levi D, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Declining mortality from kidney cancer in Europe. *Ann Oncol* 2004;15:1130-1135.
19. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.

20. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
21. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
22. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jarvholm B. Obesity, hypertension and the risk of Kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343:1305-1311.
23. Heck Je, Charbotel B, Moore LE, Karami S i sur. Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2010;67:47-53.
24. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family History and Risk of Renal Cell Carcinoma: Results from a Case-Control Study and Systematic Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:801-807.
25. Kim WY, Kaelin WG. Role of *VHL* Gene Mutation in Human Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4991-5004.
26. Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol* 2003;169:1635-1642.
27. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-628.
28. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S i sur. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199-1206.

29. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging and Surveillance. *AJR* 2008;191:1220-1232.
30. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477-2490.
31. Donmez T, Kale M, Ozyurek Y, Atalay H. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1992;21:51-52.
32. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:865-875.
33. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14:216-222.
34. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma *Rev Urol* 2002;4:163-170.
35. Lindop GB, Fleming S. Renin in renal cell carcinoma – an immunocytochemical study using an antibody to pure human renin. *J Clin Pathol* 1984;37:27-31.
36. Laski ME, Vugrin D. Paraneoplastic syndromes in hypernephroma. *Semin Nephrol* 1987;7:123-130.
37. Morla D, Alazemi S, Lichtstein D. Stauffer's Syndrome Variant with Cholestatic Jaundice A Case Report. *J Gen Intern Med* 2006;21:11-13.
38. Rosenblum SL. Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma *J S C Med Assoc* 1987;83:375-378.

39. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
40. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, Rofsky NM. MR Imaging of Renal Masses: Correlation with Findings at Surgery and Pathologic Analysis. *RadioGraphics* 2008;28:985-1003.
41. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, Dalrymple NC, Chintapalli KN. Common and Uncommon Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma: Imaging Spectrum with Pathologic Correlation. *Radiographics* 2006;26:1795-1810.
42. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Histological Subtyping and Nuclear Grading of Renal Cell Carcinoma and Their Implications for Survival: A Retrospective Nation-Wide Study of 629 Patients. *Eur Urol* 2005;48:593-600.
43. Touloupidis S, Papathanasiou A, Kalaitzis C, Fatles G, Manavis I, Rombis V. Renal cell carcinoma: The influence of new diagnostic imaging techniques on the size and stage of tumors diagnosed over the past 26 years. *Int Urol Nephrol* 2006;38:193-197.
44. Kirova G. The MR imaging as a one-way shopping tool for detecting and staging renal tumours. *Radiol Oncol* 2005;39:23-35.
45. Coll DM, Smith R. Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;99:1217-1222.

46. Nikken JJ, Krestin GP. MRI of the kidney – state of the art. *Eur Radiol* 2007;17:2780-2793.
47. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Meindl T, Coppenrath E, Degenhart C, Graser A, Scherr M, Reiser MF. Staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 2007;17:2268-2277.
48. Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G, Zuna I, Schoenberg SO, Autschbach F, Soder M, Noeldge G. Diagnostic Accuracy of Staging Renal Cell Carcinoma Using Multidetector-Row Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Study With Histopathologic Correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:333-339.
49. Narumi Y, Hricak H, Presti Jr JC, Forstner R, Sica GT, Kuroda C, Sawai Y, Kotake T, Kinouchi T, Carroll PR. MR imaging evaluation of renal cell carcinoma. *Abdom Imaging* 1997;22:216-225.
50. Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, See WA, Schweiger GD. Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. *AJR* 1997;168:267-271.
51. Shet S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Renal Cell Carcinoma: Role of Multidetector CT and Three-dimensional CT. *Radiographics* 2001;21:S237-S254.
52. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2004;22:307-315.

53. Tann M, Sopov V, Croitoru S, Nativ O, Moskovitz B, Bar-Meir E, Groshar D. How accurate is helical CT volumetric assessment in renal tumors? *Eur Radiol* 2001;11:1435-1438.
54. Yaycioglu O, Rutman MP, Balasubramaniam M, Peters KM, Gonzales JA. Clinical and pathological tumor size in renal cell carcinoma: difference, correlation, and analysis of the influencing factors. *Urology* 2002;60:33-38.
55. Welch TJ, LeRoy AJ. Helical and electron beam CT scanning in the evaluation of renal vein involvement in patients with renal cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:467-461.
56. 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;154:709-715.
57. Hricak H, Thoeni RF, Carroll PR, Demas BE, Marotti M, Tanagho EA. Detection and Staging of Renal Neoplasms: A Reassessment of MR Imaging. *Radiology* 1988;166:643-649.
58. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, Fine DM, Bluemke D. Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment-report of 33 cases. *Radiology* 2009;250:371-377.
59. Kurtkoti J, Snow T, Hiremagalur B. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: Association or causation. *Nephrology* 2008;13:235-241.

60. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. *Can Imag* 2007;7:130-137.
61. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1001.
62. Thomsen HS, Marckmann P. Extracellular Gd-CA: Differences in prevalence of NSF. *Eur J Radiol* 2008;66:180-183.
63. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [ICNSFR Website]. 2001-2009. Available at <http://www.icnsfr.org>. Accessed 07. 07. 2011.
64. Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15:1234-1240.
65. Zhang J, Pedrosa I, Rofsky NN. MR techniques for renal imaging. *Radiol Clin North Am* 2003;41:877-907.
66. Rofsky NM, Lee VS, Laub G, Pollack MA, Krinsky GA, Thomasson D, Ambrosino MM, Weinreb JC. Abdominal MR Imaging with a Volumetric Interpolated Breath-hold Examination. *Radiology* 1999;212:876-884.
67. Silverman SG, Morteale KJ, Tuncali K, Jinzaki J, Cibas ES. Hyperattenuating Renal Masses: Etiologies, Pathogenesis, and Imaging Evaluation. *Radiographics* 2007;27:1131-1143.

68. Ho VB, Allen SF, Hood MN, Choyke PL. Renal Masses: Quantitative Assessment of Enhancement with Dynamic MR Imaging. *Radiology* 2002;224:695-700.
69. Tsuda K, Kinouchi T, Tanikawa G, Yasuhara Y, Yanagawa M, i sur. Imaging characteristics of papillary renal cell carcinoma by computed tomography scan and magnetic resonance imaging. *Int J Urol* 2005;12:795-800.
70. Huang GJ, Israel G, Berman A, Taneja SS. Preoperative renal tumor evaluation by three-dimensional magnetic resonance imaging: staging and detection of multifocality. *Urology* 2004;64:453-457.
71. Aslam Sohaib SA, Teh J, Nargund VH, Lumley JS, Hendry WF, Reznik RH. Assessment of tumor invasion of the vena caval wall in renal cell carcinoma cases by magnetic resonance imaging. *J Urol* 2002;167(3):1271-1275.
72. Laissy JP, Menegazzo D, Debray MP, Toublanc M, ravery V, Dumont E, et al. Renal carcinoma: diagnosis of venous invasion with Gd-enhanced MR venography. *Eur Radiol* 2000;10:1138-1143.
73. Lam JS, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2006;24:255-266.
74. Herts BR. Imaging for renal tumors. *Current Opinion in Urology* 2003;13:181-186.
75. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2009;22:S24-S36.
76. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR* 1987;59-63.

77. Fein AB, Lee JK, Balfe DM, i sur. Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT. *AJR* 1987;148:749-753.
78. Fleming S, Griffiths DFR. Best practice No 180 Nephrectomy for renal tumour; dissection guide and dataset. *J Clin Pathol* 2005;58:7-14.
79. Benson MA, Haaga JR, Resnick MI. Staging renal carcinoma: what is sufficient? *Arch Surg* 1989;124:71-73.
80. Semelka RC, Armao DM, Elias Jr J, Huda W. Imaging Strategies to Reduce the Risk of Radiation in CT Studies, Including Selective Substitution With MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:900-909.
81. Flocks RH, Kadesky MC. Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol* 1958;79:196-201.
82. Petković SD. An anatomical classification of renal tumors in the adult. A basis for prognosis. *J Urol* 1959;81:618-623.
83. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963;89:37-42.
84. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.
85. Gospodarowicz MK, Benedet L, Hutter RV, i sur. History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev Control* 1998;2:262-268.
86. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The Process for Continuous Improvement of the TNM Classification. *Cancer* 2004;100:1-5.

87. Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, Patard JJ, Stief CG, Sulser T, Wild PJ. Reassessing the Current UICC/AJCC TNM Staging for Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 2009;56:636-643.
88. Knight DA, Stadler WM. Prognostic factors in localized renal cell cancer. *BJU Int* 2007;99:1212-1216.
89. Frank I, Blute M, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173:1889-1892.
90. Klatter T, Chung J, Leppert JT, i sur. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;99:821-824.
91. Bonsib SM. Renal lymphatics, and lymphatics involvement in sinus vein invasive (pT3b) clear cell renal cell carcinoma: a study of 40 cases. *Mod Pathol* 2006;19:746-753.
92. Bonsib SM. Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2007;20:44-53.
93. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus levels in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3B the same? *J Urol* 2004;171:598-601.
94. Ficarra V, Galfano A, Guille F, i sur. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2000 patients. *J Urol* 2007;178:418-424.

95. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, i sur. The Mayo Clinic experience with surgical management complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* 2004;94:33-41.
96. Terrone C, Gontero P, Volpe A, i sur. Proposal of an improved prognostic classification for pT3 renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:72-78.
97. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, Artibani W. Proposal for Reclassification of the TNM Staging System in Patients with Locally Advanced (pT3-4) Renal Cell Carcinoma According to the Cancer-Related Outcome. *Eur Urol* 2007;51:722-731.
98. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173:1853-1862.
99. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, i sur. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:324-331.
100. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, i sur. Analysis of clinicopathologic predictors of oncologic outcome provides insight into the natural history of surgically managed papillary renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;112:1480-1488.
101. Broders AC. Squamous cell epithelioma of the lip. *JAMA* 1920;74:656-664.
102. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-663.

103. Heinzer H, Eichelberg C, Heuer R, Huland E, Huland H. Prognostic Factors in Kidney Cancer and New TNM Classification. *Eur Urol Supp* 2008;7:434-435.
104. Russo P. Renal cell carcinoma: presentation, staging and surgical treatment. *Semin Oncol* 2000;27:160-176.
105. Novick AC. Advances in the management of localized renal cell cancer. *Can J Urol* 2000;7:960-966.
106. Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P, i sur. Cytoreductive nephrectomy for T4NxM1 renal cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Urology* 2007;69:835-838.
107. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, i sur. A randomized, controlled, double blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as a first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:[meeting abstract suppl]:3
108. Motzer RJ, Hutson TE, Tomezak P, i sur. Sunitinib versus interferon- α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
109. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, i sur. Sorafenib in advanced clear-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.
110. Hudes G, Carducci M, Tomezak P, i sur. Temsirolimus, interferon- α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
111. Hilton S. Imaging of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000;27:150-159.

112. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Beldegrun AS: Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol* 2006;8:1-7.
113. Chae EJ, Kim JK, Kim SH, Bae SJ, Cho KS. Renal cell carcinoma: analysis of postoperative recurrence patterns. *Radiology* 2005;234:189-196.
114. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinnery CP. Stage-specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1163-1167.
115. Ergen FB, Hussain HK, Caoili EM, Korobkin M, Carlos RC, Weadock WJ, Johnson TD, Shah R, Hayasaka S, Francis IR. MRI for Preoperative Staging of Renal Cell Carcinoma Using the 1997 TNM Classification: Comparison with Surgical and Pathologic Staging. *AJR* 2004;182:217-225.
116. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-1631.
117. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results program data. *J Urol* 2002;167:57-60.
118. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal Cell Cancer Stage Migration. Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113:78-83.
119. Bosniak MA. The Use of the Bosniak Classification System for Renal Cysts and Cystic Tumors. *J Urol* 1997;157:1852-1853.

120. Kamel IR, Hochman MG, Keogan MT, Eng J, Longmaid HE 3rd, DeWolf W, Edelman RR. Accuracy of breath-hold magnetic resonance imaging in preoperative staging of organ-confined renal cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(3):327-332.
121. Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman MD, Taneja SS. Impact of discordant radiologic and pathologic tumor size on renal cancer staging.
122. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, Bhayani SB. How does the radiographic size of a renal mass compare with the pathologic size? *Urology* 2006;68:292-295.
123. Lee SE, Lee WK, Kim DS, Doo SH, Park HZ, i sur. Comparison of radiographic and pathologic sizes of renal tumors. *World J Urol* 2010;28:263-267.
124. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Pediconi F, Danti M, i sur. High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. *AJR* 2003;180:1271-1277.
125. Roy C Sr, El Ghali S, Buy X, Lindner V, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. Significance of the pseudocapsule on MRI of renal neoplasms and its potential application for local staging: a retrospective study. *AJR* 2005;184:113-120.
126. Wunderbaldinger P. Problems and prospects of modern lymph node imaging. *Eur J Radiol* 2006;58:325-337.

127. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of gadolinium-containing contrast agents. Doc. Ref. EMEA/727399/2009 rev. EMEA/H/A-31/1097 <http://www.emea.europa.eu>
128. Sun MRM, Ngo L, Genega EM, Atkins MB, Finn ME, Rofsky NM, Pedrosa I. Renal Cell Carcinoma: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging for Differentiation of Tumor Subtypes – Correlation with Pathological Findings. *Radiology* 2009;250:793-802.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20. kolovoza 1972. godine u Zagrebu gdje sam odrasla, završila osnovnu školu i srednju školu – Centar za odgoj i obrazovanje u kulturi, današnja VII. gimnazija.

1991. godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a diplomirala sam 30. lipnja 1997. s prosječnom ocjenom 4,32. Pripravnički staž odradila sam u DZ „Susedgrad“ i KB „Sestre milosrdnice“. Od studenog 1998. do početka kolovoza 1999. volonterski sam radila na Kliničkom zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za internu medicinu KB „Sestre milosrdnice“.

Od početka kolovoza 1999. godine zaposlena sam kao liječnik sekundarac na internom odjelu Specijalne bolnice za produženo liječenje Duga Resa: za potrebe navedene ustanove krajem svibnja 2000. godine započela sam specijalizaciju iz područja radiologije u trajanju od četiri godine na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB „Sestre milosrdnice“. Tijekom specijalizacije završila sam Stručni poslijediplomski studij iz radiologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Specijalistički ispit položila sam 26. svibnja 2004. godine i od tada, pa do 30. lipnja 2007. godine bila sam zaposlena kao specijalist radiologije u Specijalnoj bolnici za produženo liječenje Duga Resa. Od 02. srpnja 2007. godine zaposlena sam kao specijalist radiologije na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB „Dubrava“. Početkom srpnja 2008. godine započinjem užu specijalizaciju iz neuroradiologije koju uspješno završavam položenim ispitom u prosincu 2010. godine.

U rujnu 2004. godine upisala sam doktorski studij iz područja Biomedicine i zdravstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Pohađala sam više međunarodnih tečajeva iz područja imaginga, osobito iz područja neuroimaginga, te sam završila deseti ciklus Pierre Lasjaunias Europskog tečaja iz dijagnostičke i intervencijske neuroradiologije u organizaciji Europskog društva za neuroradiologiju.

U dva navrata, 2003. i 2008. godine, sam mjesec dana studijski boravila na Klinici za radiologiju AKH u Beču.

Sudjelovala sam s radovima na više domaćih kongresa i stručnih sastanaka, te međunarodnih simpozija. Objavila sam osam znanstvenih radova, od kojih su dva u časopisima citiranim u Current Contents-u.

Član sam Hrvatskog društva radiologa i Europskog društva za neuroradiologiju (ESNR). Govorim engleski jezik, živim i radim u Zagrebu.