

# Incidencija, klinička evaluacija i kirurško liječenje pacijenata s karcinomom bubrega: 40-godišnje iskustvo u Kliničkom bolničkom centru Rijeka

Incidence, clinical evaluation and surgical treatment of patients with renal cell cancer: 40-years of experience in the University Hospital Rijeka

Dean Markić<sup>1\*</sup>, Romano Oguić<sup>1</sup>, Stanislav Sotošek<sup>1</sup>, Kristian Krpina<sup>1</sup>, Juraj Ahel<sup>1</sup>,  
Mauro Materljan<sup>1</sup>, Iva Vrsaljko<sup>2</sup>, Josip Španjol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za urologiju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka

**Sažetak. Cilj:** Ispitati učestalost, kliničku evaluaciju i kirurško liječenje pacijenata s karcinomom bubrega (KB). **Pacijenti i metode:** Retrospektivnim istraživanjem bili su obuhvaćeni svi pacijenti u Kliničkom bolničkom centru Rijeka koji su između 1. siječnja 1972. i 31. prosinca 2012. godine operirani zbog KB-a. **Rezultati:** U promatranom razdoblju u našem centru zbog KB-a bilo je operirano 1045 pacijenata. Broj pacijenata se tijekom vremena povećao, s 5 pacijenata godišnje početkom 70-ih godina na preko 50 posljednjih nekoliko godina. Broj asimptomatskih pacijenata povećao se s 6 % na 75 %. Prosječna dob pacijenata bila je 63 godine (raspon 21 – 86 godina). Nefrektomija je učinjena u 95,3 % pacijenata, u 2,6 % parcijalna nefrektomija, a u 2,1 % eksplorativna lumbotomija. U promatranom razdoblju 5-godišnje preživljenje bilo je u 64 %, a 10-godišnje preživljenje 47 %. **Zaključak:** Učestalost KB-a se tijekom posljednja četiri desetljeća višestruko povećala. Novije dijagnostičke metode omogućuju njegovo otkrivanje u ranijoj fazi, a samim time se omogućuje poštenije kirurško liječenje, ne umanjujući onkološki učinak.

**Ključne riječi:** incidencija; karcinom bubrega; nefrektomija; parcijalna nefrektomija; preživljenje

**Abstract. Aim:** To evaluate incidence, clinical evaluation and surgical treatment of our patients with renal cell cancer (RCC). **Patients and methods:** We retrospectively analyzed all patients with RCC operated in University Hospital Rijeka from January 1<sup>st</sup> 1972 to December 31<sup>st</sup> 2012. **Results:** In observed period 1045 patients were operated because of RCC. Number of operated patients has increased during time from 5 in the beginning of 70-ties to more than 50 in the few last years. The number of asymptomatic patients has increased from 6% to 75%. The mean age was 63 years (range 21-86). Nephrectomy was performed in 95.3% patients, nephron sparing surgery in 2.6% and explorative lumbotomy in 2.1% of patients. The 5-year survival was 64% and 10-year survival 47%. **Conclusion:** The incidence of RCC substantially increased during time. The new diagnostic methods found RCC in earlier phase and the nephron sparing surgery can be performed without negative influence on oncological outcome.

**Key words:** incidence; nephrectomy; partial nephrectomy; renal cell cancer; survival

\*Dopisni autor:

Doc. dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Klinika za urologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci  
KBC Rijeka, Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka

e-mail: dean.markic@ri.htnet.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Adenokarcinom bubrega (KB) čini 3 % od ukupnog broja karcinoma u odraslih i oko 85 % svih primarnih malignih tumora bubrega<sup>1</sup>. Procjenjuje se da je 2012. godine diljem svijeta bilo oko 338.000 novoootkrivenih pacijenata s KB-om<sup>2</sup>. Po svojoj učestalosti to je deveti karcinom u muškaraca (214.000) i četrnaesti u žena (124.000). Iste te godine je oko 143.000 ljudi umrlo zbog KB-a (91.000 muškaraca i 52.000 žena). Sama bolest je šesnaesti najčešći uzrok među oboljelima od karcinoma diljem svijeta<sup>2</sup>.

Učestalost se među raznim zemljama jako razlikuje, čak i do 15 puta. Učestalost KB-a je visoka u sjevernoj i istočnoj Europi, sjevernoj Americi i Australiji. Relativno nisku učestalost imaju afričke zemlje i one iz jugoistočne Azije. Povećanje učestalosti je zamijećeno diljem svijeta, ali ipak se ona ustalila u najrazvijenijim zemljama<sup>3</sup>. U 2012. godini najveća učestalost zabilježena je u Češkoj (22/100.000 muškaraca odnosno 9,9/100.000 žena). Smrtnost prati učestalost bolesti pa je tako ona najveća u Češkoj (9,1/100.000 muškaraca odnosno 3,6/100.000 žena)<sup>4</sup>.

Analiza podataka u Hrvatskoj pokazala je kako spadamo u red zemalja u kojima raste i incidencija i mortalitet od KB-a<sup>4</sup>. Godine 2011. bilo je 405 novooboljelih muškaraca, odnosno 265 novooboljelih žena<sup>5</sup>. U istom razdoblju incidencija je kod muškaraca bila 14,4/100.000, a kod žena 6,4/100.000. Smrtnost je bila 6,5/100.000 u muškaraca odnosno 1,8/100.000 kod žena. Također, u posljednjih 10 godina pokazao se godišnji porast učestalosti od 4,1 % (muškarci) odnosno 2,6 % (žene) dok je smrtnost godišnje porasla za 3,0 % (muškarci) odnosno 1,5 % (žene)<sup>4</sup>.

Cilj ovog rada je prikazati učestalost i kliničke značajke operiranih pacijenata s KB-om s posebnim naglaskom na preživljenje. Iznijeta su naša 40-godišnja iskustva te učinjena usporedba s relevantnim podacima iz literature.

## PACIJENTI I METODE

Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija pacijenata koji su od 1. siječnja 1972. godine do 31. prosinca 2012. godine u Kliničkom bolničkom centru Rijeka liječeni zbog karcinoma bubrega. Radi se o pacijentima koji su operirani

na nekadašnjoj Klinici za kirurgiju bolnice „Zdravko Kučić“ – Sušak, a potom na Odjelu za urologiju i naposljetku od 2005. godine na Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci. Analizirani su samo pacijenti koji su operirani zbog adenokarcinoma bubrega, a isključeni su oni kod kojih je nefrektomija učinjena zbog drugih tumora bubrega poput angiomiolipoma, rabdomiosarkoma, karcinoma prijelaznoga epitela, onkocitoma ili se naknadnom analizom pokazalo da se radi o proširenoj bolesti (limfom) odnosno metastatskoj bo-

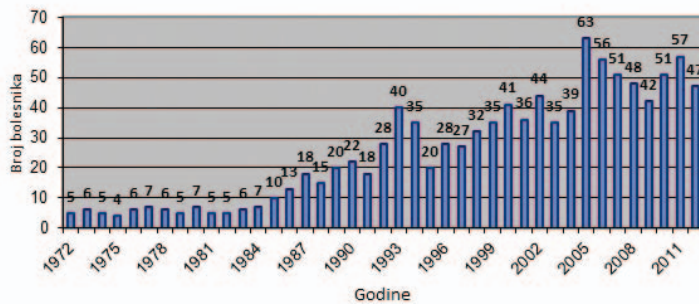
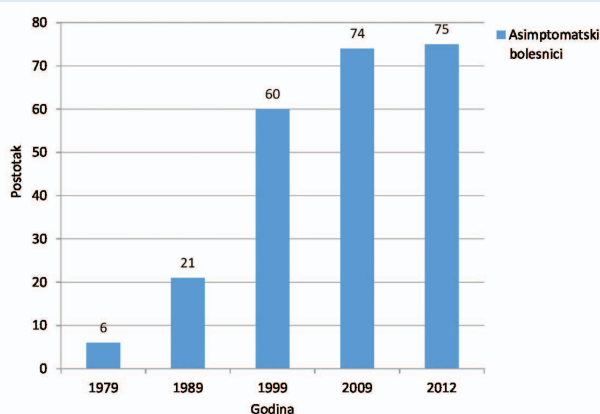
Karcinom bubrega nekada se otkrivao u simptomatskoj fazi, najčešće se prezentirajući makrohematurijom, bolovima u lumbalnom području te palpabilnom tvorbom u abdomenu. Razvitak i široka uporaba suvremenih dijagnostičkih sredstava poput ultrazvuka, kompjutorizirane tomografije i magnetske rezonancije dovela je do toga da se on danas u preko 70 % pacijenata otkriva slučajno.

lesti u bubreg (karcinom pluća). Kod pacijenata smo analizirali demografske podatke, kliničke i patološke podatke te preživljenje. U ovom radu korištena je TNM klasifikacija iz 2002. godine. Histološki smo KB, kako je to klinički uobičajeno, podijelili na dva osnovna podtipa: svjetlostanični i nesvjetlostanični.

U klasifikaciji nuklearnog gradusa koristili smo Fuhrmanovu 4-stupanjsku podjelu koja se temelji na veličini jezgre, iregularnosti jezgre, nukleolarnoj prominenciji ili prisutnosti neobičnih multilobularnih jezgara i grubo grudastog kromatina. Histološki podtip tumora nije bilo moguće odrediti u svih pacijenata jer je u počecima patohistološka dijagnoza potvrđivala samo prisutnost adenokarcinoma bubrega, bez standardiziranog opisa. Današnja rutinska patohistološka dijagnostika oslanja se na WHO klasifikaciju iz 2004. godine, iako je zbog dostupnosti imunohistokemijskih i molekularnih metoda sve više u uporabi ISUP-ova Vancouverska modifikacija WHO klasifikacije s uvrštenjem novoprepoznatih tumorskih entiteta<sup>6</sup>. U svih pacijenata se također, zbog oskudnosti dokumentacije, nije mogao odrediti stupanj diferencijacije tumorskih stanica po Fuhrmanu, a TNM stadij nije bilo moguće odrediti u svih pacijenata. U pravilu to se odnosi na pacijen-

**Tablica 1.** Osnovne demografske i kliničke značajke pacijenata. N = 1045

Značajke pacijenata	N	%
<b>Spol (N = 1045)</b>		
– žene	386	36,9
– muškarci	659	63,1
<b>Strana (N = 1045)</b>		
– lijeva	549	52,5
– desna	496	47,5
<b>Vrsta operacije (N = 1045)</b>		
– nefrektomija	996	95,3
– parcijalna nefrektomija	28	2,6
– eksplorativna lumbotomija	21	2,1
<b>Histološki tip tumora (N = 895)</b>		
– svjetlostanični	696	77,8
– nsvjetlostanični	199	22,2
<b>TNM klasifikacija (N = 720)</b>		
– pT1a	171	23,8
– pT1b	230	31,9
– pT2	113	15,7
– pT3a	103	14,3
– pT3b	98	13,6
– pT3c	2	0,3
– pT4	3	0,4
<b>Fuhrman klasifikacija (N = 835)</b>		
– I	162	19,4
– II	308	36,9
– III	250	29,9
– IV	115	13,8

**Slika 1.** Prikaz broja operiranih pacijenata zbog karcinoma bubrega tijekom četiri desetljeća. N = 1045**Slika 2.** Promjena udjela asimptomatskih pacijenata (u postocima) u promatranom razdoblju

te koji su operirani sedamdesetih godina prošlog stoljeća.

Zbog jednostavnosti, pod nazivom parcijalna nefrektomija uvrstili smo sve one zahvate kod kojih nije odstranjen cijeli bubrežni parenhim već samo tumor s okolnim zdravim tkivom, a kirurški radilo se o parcijalnoj nefrektomiji, enukleaciji tumora, heminefektomiji. Puno bi točniji bio engleski naziv „nephron sparing surgery” koji nema odgovarajući prijevod u hrvatskom jeziku.

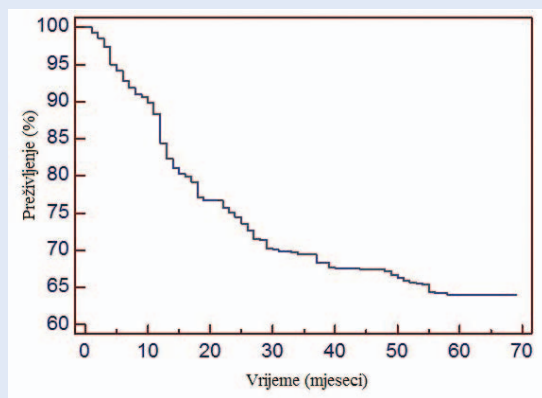
Statistička obrada podataka učinjena je uporabom statističkog programa *MedCalc* (MedCalc Inc., Mariakerke, Belgium). Podaci su prikazani apsolutnom vrijednošću, aritmetičkom sredinom i rasponom. Preživljenje je određeno Kaplan-Meierovom analizom.

## REZULTATI

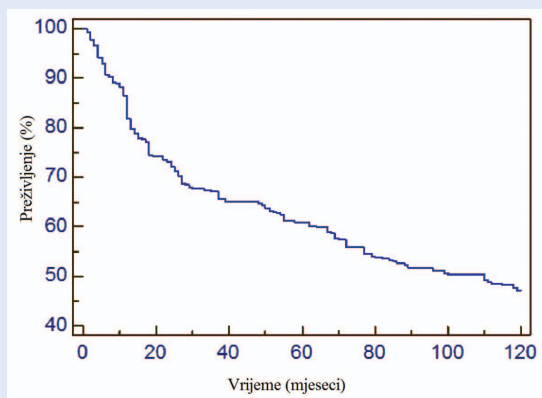
U 40-godišnjem razdoblju u našem centru je operirano 1045 pacijenata zbog adenokarcinoma bubrega. Broj operiranih pacijenata tijekom godina se povećao (slika 1). Prosječna dob operiranih pacijenata bila je 63 godine (raspon 21 – 86 godina). Osnovne demografske i kliničke osobine pacijenata vidljive su u tablici 1. Bez znakova i simptoma vezanih uz KB 1979. godine bilo je samo 6 % pacijenata, a 2012. godine čak 75 % pacijenata (slika 2). U 37/1045 pacijenata (3,5 %) limfni su čvorovi bili pozitivni, a njih 67/1045 (6,4 %) imalo je kod dijagnoze već prisutnu metastatsku bolest. U promatranom razdoblju 5-godišnje preživljenje je bilo 64 % (slika 3), a 10-godišnje preživljenje 47 % (slika 4). Uspoređujući 5-godišnje preživljenje ovisno o T stadiju vidljivo je da se ono razlikuje, pa je tako ono kod T1 stadija 84 %, T2 – 67 %, T3 – 38 %, a niti jedan od pacijenata s T4 stadijem nije preživio 5 godina nakon operacije (slika 5). Slično, 5-godišnje preživljenje je najbolje kod najbolje diferenciranih stanica - Fuhrman I (83 %), kod II (75 %), III (60 %), a najslabije kod IV stupnja (38 %) (slika 6).

## RASPRAVA

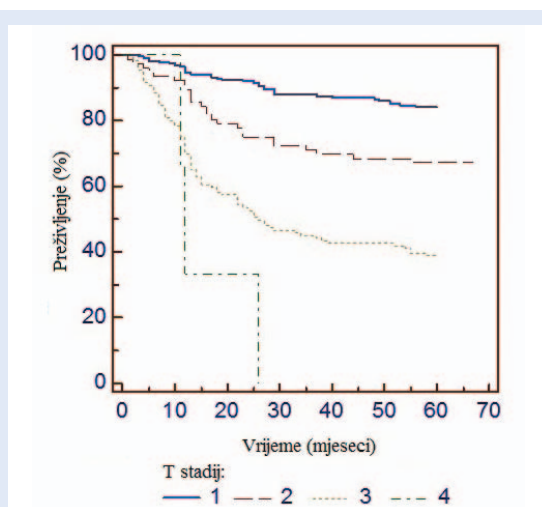
Učestalost KB-a u većini zemalja raste, a čak 30 % pacijenata prilikom postavljanja dijagnoze ima udaljene metastaze. Kod ostalih pacijenata, u njih 30 % će se nakon kirurškog liječenja razviti metastaze<sup>7</sup>. To nam govori u prilog tome kako je KB



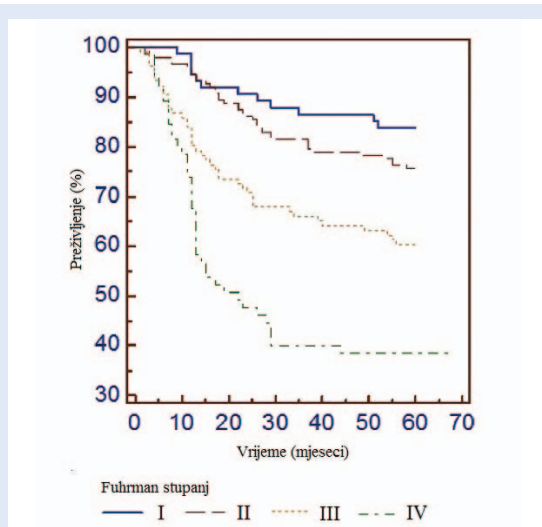
**Slika 3.** Kaplan-Meierova krivulja 5-godišnjeg preživljenja pacijenata s karcinomom bubrega



**Slika 4.** Kaplan-Meierova krivulja 10-godišnjeg preživljenja pacijenata s karcinomom bubrega



**Slika 5.** Kaplan-Meierova krivulja 5-godišnjeg preživljenja pacijenata s karcinomom bubrega ovisno o T stadiju



**Slika 6.** Kaplan-Meierova krivulja 5-godišnjeg preživljenja pacijenata s karcinomom bubrega ovisno o stupnju diferencijacije tumorskih stanica po Fuhrmanu

izrazito agresivna bolest koja zahtijeva doživotno praćenje pacijenata<sup>8</sup>.

Iz naših podataka jasno se vidi konstantan porast broja pacijenata s KB-om tijekom četiri desetljeća. Prvi porast dogodio se sredinom 80-ih i početkom 90-ih godina prošloga stoljeća. Naime, u to vrijeme je došlo da razvoja ultrazvučne dijagnostike kako u bolničkom, tako i u izvanbolničkom zdravstvenom sustavu. Dobra ultrazvučna edukacija (u kojoj je važnu ulogu imao i urolog prof. dr. Željko Fučkar i njegov tim) te njegova široka dostupnost u Primorsko-goranskoj i Istarskoj županiji zasigurno su tome značajno pridonijeli. Drugi značajniji porast je zabilježen krajem 90-ih godina 20. stoljeća i početkom 21. stoljeća, prvenstveno zbog sve veće uporabe kompjutorizirane tomografije i u najnovije vrijeme magnetske rezonancije. Također, moguću ulogu u povećanju broja pacijenata ima i sve dulji životni vijek.

Kada govorimo o porastu broja pacijenata s KB-om moramo svakako spomenuti da smo u našoj studiji obradili samo pacijente koji su operirani. Osim operiranih, u današnje vrijeme imamo i pacijente kod kojih smo biopsijom dokazali KB, ali se, primjerice, zbog metastatske i/ili lokalno uznapredovale bolesti odustalo od operacijskoga zahvata. Time možemo objasniti i činjenicu da su posljednjih dvadesetak godina eksplorativne lumbotomije izuzetno rijetke. Na takvim zahvatima obično se zaključilo da se radi o uznapredovalom, inoperabilnom tumoru te učinila otvorena biopsija tumora. Modernijim pristupom, korištenjem suvremenih dijagnostičkih metoda i biopsijom bubrega radi dokazivanja patohistološke dijagno-

ze, takvi pacijenti više se ne podvrgavaju operacijskom zahvatu koji ih može dodatno ugroziti bez značajnije koristi za njih, već se upućuju na onkološko liječenje.

Vezano uz razvoj dijagnostičkih modaliteta ide i porast broja pacijenata s KB-om koji pri postavljanju dijagnoze nisu imali simptome vezane uz osnovnu bolest. Klasičan trijas simptoma kod pacijenata s KB-om je makrohaturija, palpabilna tvorba i bolovi<sup>9</sup>. No taj trijas se u današnje vrijeme rijetko vidi. Razlog tome je sve veći broj paci-

Kirurško liječenje još je uvijek osnova liječenja pacijenata s karcinomom bubrega. S obzirom na to da je kod većine novodijagnosticiranih pacijenata karcinom bubrega lokalizirana bolest, preporučuje se učiniti jednu od poštudnih operacija bubrega. Na taj način se, u odnosu na klasičnu nefrektomiju, smanjuje gubitak nefronske mase, ali uz zadržani onkološki učinak.

jenata u kojih je tumor incidentalno pronađen kao posljedica uporabe suvremenih dijagnostičkih sredstava<sup>10</sup>. U naših pacijenata je 1979. godine samo 6 % pacijenata bilo bez simptoma vezanih uz KB, dok ih je 2012. godine bilo čak 75 %. I mnogi drugi autori prikazali su izrazit porast učestalosti slučajno otkrivenih tumora bubrega. Tako su Choi i sur. pokazali porast incidentalno otkrivenog KB-a od 33,8 % na 72 % između 1985. i 2010. godine<sup>11</sup>. S druge strane postoje i slabije razvijene zemlje poput Nepala u kojih se čak i u današnje vrijeme 60 % pacijenata otkriva zbog simptoma, a samo 40 % incidentalno na ultrazvučnom pregledu<sup>12</sup>.

Dijagnostička obrada se tijekom godina mijenjala. Ona se u sedamdesetim godinama sastojala od intravenske urografije i renalne angiografije. Tijekom 80-ih i 90-ih godina 20. stoljeća dijagnoza KB-a postavljala se uz pomoć intravenske urografije i ultrazvuka, a angiografija se rabila sve rjeđe.

Posljednjih petnaestak godina osnova dijagnostike je ultrazvučni pregled i kompjutorizirana tomografija odnosno, u najnovije vrijeme, magnetska rezonancija.

Prosječna dob pacijenata s KB-om ovisi o populaciji ali i o vremenskom razdoblju kada je tumor otkriven. Talijanska studija prikazala je porast

prosječne dobi s 57 godina (period 1982. – 1983.) na 62,6 godine u periodu od 1996. – 1997<sup>13</sup>. U Francuskoj je zabilježen porast prosječne dobi s 63 godine u razdoblju od 1984. do 1992. na 65 godina u razdoblju od 1998. do 2003<sup>14</sup>. No, u azijskoj populaciji prosječna dob je niža. Tako je u nepalskoj studiji prosječna dob bila 55 godina, a u korejskoj studiji prosječna dob je bila 54,2 godine (1985. do 1994.), 55,2 godine (1995. do 2004.) te 56,1 godina (2005. do 2010.)<sup>11,12</sup>. Prosječna dob naših pacijenata bila je 63 godine te je time bliža europskim rezultatima. Mogući uzrok razlike prosječne dobi između europske i azijske populacije je što se u razvijenim zemljama dijagnostičke metode dostupnije, a i očekivano trajanje života je dulje.

KB je u naših pacijenata bio češći u muškaraca. Slični podaci su dobiveni u nizu drugih studija<sup>11,14,15</sup>. Kao mogući uzroci spominju se pušenje, debljina i hipertenzija<sup>16</sup>. Pušenje povećava rizik za razvoj KB-a za 50 % u muškaraca, a 20 % u žena, dok porast indeksa tjelesne mase za 5 kg/m<sup>2</sup> povećava rizik od KB-a za 24 % kod muškaraca i 34 % u žena<sup>17</sup>.

Slično kako se tijekom vremena povećavao broj incidentalno otkrivenih KB-a smanjivala se i veličina novootkrivenih tumora, a s time i povećao broj poštudnih operacija na bubregu<sup>11,14,18</sup>. Dok je prije dvadesetak godina standardna terapija KB-a uključivala radikalnu nefrektomiju, danas se teži što poštudnijem liječenju uz zadržani onkološki učinak. Naime, u novije vrijeme čak i do 60 % novootkrivenih KB-a je veličine do 4 cm, što znači da su pogodni za parcijalnu nefrektomiju, ako se veličine tumora uzme kao jedan od kriterija. Preživljenje pacijenata u kojih je učinjena parcijalna nefrektomija u tumora veličine < 7 cm i < 4 cm ne razlikuje se, pa je broj potencijalnih pacijenata i veći<sup>19</sup>. Crépel je analizom 5.141 pacijenta pokazao kako je poštudna kirurgija jednako onkološki efikasna kao i radikalna nefrektomija kod pacijenata s KB-om veličine do 7 cm (T1 stadij)<sup>20</sup>. Stoga je i preporuka Europskog urološkog udruženja (EAU) da se u pacijenata s T1 stadijem, ako je tehnički moguće, učini parcijalna nefrektomija<sup>21</sup>.

Posebna vrijednost poštudne kirurgije bubrega je maksimalno moguće očuvanje nefronske mase. Više studija pokazalo je kako je radikalna nefrektomija neovisni čimbenik rizika u razvoju kronič-

nog bubrežnoga zatajenja<sup>22-26</sup>. U prethodnoj studiji na 104 naša pacijenta pokazali smo kako je glomerularna filtracija s preoperativnih 75,2 ml/min, nakon nefrektomije pala na 52,7 ml/min, a u grupi pacijenata starijih od 65 godina pad je bio i veći (47,4 ml/min)<sup>22</sup>. Gubitak nefronske mase može dovesti do razvoja kronične bubrežne insuficijencije, a ona dovodi do hipertenzije, anemije, neuropatije, smanjene kvalitete života i povećanog rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti koje su najznačajniji čimbenik morbiditeta i mortaliteta u ove skupine pacijenata<sup>25</sup>. Gubitak nefronske mase, pa time i razvoj kronične bubrežne insuficijencije, daleko je manji kod parcijalne nefrektomije, što govori u prilog korištenja ovog oblika operacijskoga liječenja. Analizirajući naše pacijente vidimo da je broj parcijalnih nefrektomija malen, ali je obećavajuće da se taj broj posljednjih godina kontinuirano povećava.

Najčešći histološki podtip je bio svjetlostanični tip (77 %). I u drugim studijama on se kreće od 90 do 74 %<sup>11,12,27</sup>. Određivanje histološkog podtipa je bitno jer prognoza pacijenata s KB-om djelomično ovisi i o podtipu tumora. Univarijantna analiza pokazala je kako je bolja prognoza pacijenata s kromofobnim KB-om u odnosu na svjetlostanični i papilarni tip<sup>28</sup>. Također, papilarni tip dijeli se na podtip I i II, gdje je posljednji daleko agresivniji<sup>28</sup>. Ujedno, ciljana terapija koja se koristi kod metastatskog KB-a također ovisi o histološkom podtipu tumora. Fuhrman stupanj II bio je najčešće pronađen, što je podudarno s drugim studijama<sup>12,14,27</sup>.

Ova studija je retrospektivna i predstavlja iskustvo jednoga centra te je samim time i limitirana. No, vjerujemo da bi se slični rezultati našli i u drugim našim centrima te da su i oni prolazili kroz slične faze. Multicentrična, prospektivna studija mogla bi nam dati točnije rezultate kako bismo mogli bolje analizirati liječenje pacijenata s KB-om u našoj zemlji.

#### ZAKLJUČAK

Tijekom godina broj operiranih pacijenata s KB-om značajno se povećao. Dok su pacijenti prije 4 desetljeća u dijagnostičku obradu krenuli zbog prisutnosti simptoma, u današnje vrijeme najčešće se otkrivaju incidentalno, u asimptomatskoj fazi uz pomoć ultrazvuka ili kompjutorizirane to-

mografije. Iako je nefrektomija i dalje najčešći modalitet liječenja, u pacijenata treba, ako je tehnički izvedivo, razmotriti mogućnost poštedne kirurgije bubrega. Nakon uspješnog kirurškog liječenja, a zbog agresivnosti samog karcinoma, pacijente je potrebno dugotrajno, najčešće doživotno pratiti. Pacijenti s metastatskim ili lokalno uznapredovanim KB-om bubrega zahtijevaju multimodalitetno liječenje u koje mora biti uključen multidisciplinarni tim.

#### Zahvala

Za izradu ovog rada zahvaljujemo svim liječnicima, medicinskim sestrama i ostalom zdravstvenom osoblju koje je nekada i danas radilo na Klinici za urologiju, bez čijeg udjela ovaj rad ne bi mogao nastati.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

#### LITERATURA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN 2012, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014.
3. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:245-57.
4. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2014;67:519-30.
5. Incidencija raka u Hrvatskoj 2011. Bilten br. 36. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak, 2013.
6. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469-89.
7. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 2008;15:3954-66.
8. Petković M, Vrdoljak E, Ružić IP, Belev B, Omrčen T, Ledina D et al. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje pacijenata oboljelih od raka bubrega. *Lijec Vjesn* 2012;134:5-8.
9. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ Jr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology* 1976;8:201-6.
10. 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.
11. Choi JB, Yoon BI, Kim SJ, Cho HJ, Hong SH, Choi YJ et al. Changes in clinicopathological characteristics of renal cell carcinoma in the past 25 years: a single-center experience. *Korean J Urol* 2011;52:110-4.

12. Sidharth, Luitel BR, Gupta DK, Maskey P, Chalise PR, Sharma UK *et al.* Pattern of renal cell carcinoma – a single center experience in Nepal. *Kathmandu Univ Med J* 2011;35:185-8.
13. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology* 2000;56:58-62.
14. Patard JJ, Tazi H, Bensalah K, Rodriguez A, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N *et al.* The changing evolution of renal tumours: a single center experience over a two-decade period. *Eur Urol* 2004;45:490-3.
15. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol* 2006;176:2397-400.
16. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343:1305-11.
17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational study. *Lancet* 2008;371:569-78.
18. Herr HW. Partial nephrectomy for incidental renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1994;74:431-3.
19. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171:1066-70.
20. Crépel M, Jeldres C, Perrotte P, Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF *et al.* Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology* 2010;75:271-5.
21. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M *et al.* EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913-24.
22. Markić D, Valenčić M, Španjol J, Materljan M, Fučkar D. Renal function outcome after nephrectomy for kidney cancer in elderly patients. *Coll Antropol* 2011;35:121-4.
23. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV *et al.* Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735-40.
24. Barlow LJ, Korets R, Laudano M, Benson M, McKiernan J. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. *BJU Int* 2010;106:489-92.
25. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
26. Klarenbach S, Moore RB, Chapman DW, Dong J, Braam B. Adverse renal outcomes in subjects undergoing nephrectomy for renal tumors: a population-based analysis. *Eur Urol* 2011;59:333-9.
27. Pradhan D, Kakkar N, Bal A, Singh SK, Joshi K. Sub-typing of renal cell tumours; contribution of ancillary techniques. *Diagn Pathol* 2009;4:21.
28. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF *et al.* A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009;103:1496-500.