LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

Medicinos fakultetas

Urologijos klinika

Egidijus Vaitiekūnas

INKSTĄ TAUSOJANČIŲ OPERACIJŲ ATOKIEJI ONKOLOGINIAI REZULTATAI

Medicinos vientisųjų studijų programos

Baigiamasis magistro mokslinis darbas

Mokslinis vadovas: prof. dr. Daimantas Milonas

Kaunas, 2017

TURINYS

1. SANTRAUKA 4
2. SUMMARY 6
3. PADĖKA 8
4. INTERESŲ KONFLIKTAS 8
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS 8
6. SANTRUMPOS 9
7. SĄVOKOS 10
8. ĮVADAS 11
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI 12
9.1 Darbo tikslas 12
9.2 Darbo uždaviniai 12
10. LITERATŪROS APŽVALGA 13
10.1 Piktybiniai inkstų navikai 13
10.2 Prognostiniai faktoriai 14
10.3 Nefronus tausojanti operacija 16
10.4 Nefronus tausojančios operacijos indikacijos 17
10.5 ANTO ir LNTO atokieji rezultatai 18
10.6 Teigiamas rezekcinis kraštas atlikus NTO 19
10.7 Apibendrinimas 20
11. TYRIMO METODIKA 21
11.1 Tyrimo objektas 21
11.2 Tiriamųjų atranka 21
11.3 Tyrimo organizavimas ir metodai 21
11.4 Duomenų statistinės analizės metodai 22
12. REZULTATAI 24
12.1 Bendri tiriamųjų duomenys 24

12.2 Pooperaciniai atokieji rezultatai 25
12.3 Veiksnių įtaka pacientų pooperaciams atokiesiems rezultatams 26
12.4 Veiksnių pasiskirstymas pagal naviko dydį 29
12.5 Veiksnių pasiskirstymas pagal rezekcinį kraštą 31
13. REZULTATŲ APTARIMAS 34
14. IŠVADOS 37
15. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS 38
LITERATŪROS SĄRAŠAS 39

1. SANTRAUKA

Egidijus Vaitiekūnas

INKSTĄ TAUSOJANČIŲ OPERACIJŲ ATOKIEJI ONKOLOGINIAI REZULTATAI

Tyrimo tikslas. Ištirti ir išanalizuoti pacientų, kuriems atlikta nefronus tausojanti operacija (NTO), atokiuosius onkologinius rezultatus.

Uždaviniai. 1) Nustatyti pacientų bendrąjį išgyvenamumą (BI), vėžiui specifinį išgyvenamumą (VSI), išgyvenamumą iki ligos progresijos (IILP) ir IILP trukmę po NTO; 2) Nustatyti ligos atkryčio dažnį ir jo pobūdį pacientams po NTO; 3) Nustatyti veiksnius, kurie nulemia pacientų BI, VSI ir IILP po NTO; 4) Nustatyti reikšmingų veiksnių įtaką ilgalaikiams atokiesiems onkologinams rezultatams po NTO.

Metodai. Atliktas vienmomentinis retrospektyvus tyrimas. Statistinei duomenų analizei naudota SPSS 22.0 statistinė programa. Predikciniai veiksniai tirti atliekant vienmatę ir daugiamatę analizę, panaudojant Cox regresijos modelį. Išgyvenamumas buvo nustatytas taikant Kaplan-Meier analizės metodą.

Tyrimo dalyviai. Tiriamųjų imtį sudarė 222 pacientai, kuriems 2005-2013 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Urologijos klinikoje dėl inksto naviko atlikta NTO.

Tyrimo rezultatai. Tyrime dalyvavo 128 (57,7 proc.) vyrai ir 94 (42,3 proc.) moterys. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 69 (±11,4) m. Teigiamą rezekcinį kraštą (TRK) turėjo 26 (11,7 proc.), neigiamą rezekcinį kraštą (NRK) – 196 (88,3 proc.) sergantieji. Iš viso nustatyta 18 (8,1 proc.) ligos atkryčių. Vietinis ligos atsinaujinimas nustatytas 6 (2,7 proc.), o sisteminė ligos progresija – 12 (5,4 proc.) atvejų. Apskaičiuotas 5 ir 10 m. BI po NTO sudarė atitinkamai 90 ir 75,7 proc.; 5 ir 10 m. VSI buvo atitinkamai 97,3 ir 95,1 proc.; 5 ir 10 metų IILP sudarė 93 ir 84 proc. Vidutinis laikas iki ligos progresavimo buvo 67 (±28,7) mėn. Vienintelis veiksnys, nepriklausomai lėmęs trumpesnį pacientų BI, buvo naviko dydis >4 cm (RS 4,81; p = 0,022). Nepriklausomas rizikos veiksnys, lėmęs trumpesnį IILP, buvo TRK (RS 5,01; p = 0,002). Statistiškai reikšmingų, nepriklausomų rizikos veiksnių, lemiančių trumpesnų VSI, tyrime nebuvo rasta. TRK turintiems pacientams dominavo sisteminė ligos atkryčio forma (83,3 prieš 16,7 proc.). Penkių ir 10 metų BI turintiems ≤4 cm navikus buvo ilgesnis (91,6 ir 78,2 proc.) nei pacientams su >4 cm navikais (81,8 ir 64,0 proc.), p = 0,020. Penkių ir 10 metų IILP buvo ilgesnis turintiems NRK (95,5 ir 85,5 proc.) lyginant su TRK turinčiais pacientais (76,1 ir 76,1 proc.), p = 0,003.

Išvados. 5 ir 10 metų BI po NTO buvo atitinkamai 90 ir 75,7 proc. 5 ir 10 metų VSI buvo atitinkamai 97,3 ir 95,1 proc. 5 ir 10 metų IILP buvo atitinkamai 93 ir 84 proc. Vidutinis laikas iki ligos progresavimo buvo 67 (±28,7) mėn. Tyrimo metu nustatyta 18 (8,1 proc.) ligos atkryčių. Vietinis ligos atsinaujinimas stebėtas 6 (2,7 proc.), o sisteminė ligos progresija – 12 (5,4 proc.) atvejų. Reikšmingiausiai blogesnes vėlyvąsias pacientų išeitis lėmė didesnis nei 4 cm naviko dydis ir TRK. Esant ligos atkryčiui dažniau

pasireiškė sisteminis išplitimas. BI turintiems ≤4 cm navikus buvo ilgesnis nei pacientams su >4 cm navikais. IILP buvo ilgesnis turintiems NRK lyginant su TRK turinčiais pacientais.

Rekomendacijos. 1) Esant labai geriems onkologiniams rezultatams, NTO turėtų būti siūloma kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas; 2) Sisteminis ligos atsinaujinimas yra dažnesnis nei lokalus, todėl po NTO, ypač esant TRK, turėtų būti taikomas aktyvus įvairiapusis stebėjimas; 3) Esant TRK, sisteminio ligos atsinaujinimo rizika yra 4 kartus didesnė nei lokalaus, todėl norint užtikrinti onkologinės ligos kontrolę, radikali nefrektomija galėtų būti siūloma kaip pirmo pasirinkimo taktika vietoje aktyvaus stebėjimo po NTO.

2. SUMMARY

Egidijus Vaitiekūnas

LONG–TERM ONCOLOGICAL OUTCOMES OF NEPHRON SPARING SURGERIES

The aim. To analyze oncological outcomes of patients who underwent nephron–sparing surgeries (NSS).

Objectives. 1) To determine overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), clinical progression free survival (CPFS) and CPFS duration of patients after NSS; 2) To determine the disease recurrence frequency and its distribution according to the localization after NSS; 3) To identify factors influencing OS, CSS, CPFS after NSS; 4) To identify significant factors affecting long-term oncological outcomes after NSS.

Methods. A retrospective cross–sectional study was carried out. Statistical analysis was performed while using SPSS 22.0 statistical program. Predictive factors were analyzed while using univariate and multivariate analysis of Cox's regression model. Survival was estimated while using Kaplan-Meier method.

Study participants. The study included 222 patients who underwent NSS between 2005 and 2013 in the Department of Urology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics.

Results. 128 (57,7%) male and 94 (42,3%) female were enrolled into the study. The average age of participants was 69 (±11,4) years. 26 (11,7%) participants had a positive surgical margins (PSM), while 196 (88,3%) had a negative surgical margins. 18 (8,1%) cases of the disease recurrence were detected. Local recurrence of the disease was found in 6 (2,7%) cases and systemic disease progression was found in 12 (5,4%) cases. The estimated 5 and 10 years OS after NSS was 90 and 75,7% respectively; CSS of 5 years was 97,3% and 10 years was 95,1%; CPFS of 5 years was 93% and CPFS of 10 years was 84%. Average time to clinical progression was 67 (±28,7) months. The only independent factor resulting in shorter OS was the size of tumor >4 cm (HR 4,81; p = 0,022). The independent risk factor influencing shorter CPFS was PSM (HR 5,01; p = 0,002). In the study were no statistical significant independent risk factors, which could influence CSS. The systemic disease progression was typical for patients with PSM (83,3 versus 16,7%). The estimated 5 and 10 years OS after NSS in patients with ≤4 cm tumors was longer (91,6 and 78,2%) to compare with those who have >4 cm tumors (81,8 and 64,0%), p = 0,020. The estimated 5 and 10 years CPFS after NSS in patients with NSM was longer (95,5 ir 85,5%) to compare with those who have PSM (76,1 ir 76,1%), p = 0,003.

Conclusions. The estimated 5 and 10 years OS after NSS was 90 and 75,7% respectively; CSS of 5 years was 97,3% and 10 years was 95,1%; CPFS of 5 years was 93% and CPFS of 10 years was 84%. Average time to clinical progression was 67 (±28,7) months. 18 (8,1%) cases of disease recurrence were

found in the study. Local disease recurrence was found in 6 (2,7%) patients, while systemic disease recurrence – in 12 (5,4 proc.) cases. The most significant negative aspects of the disease were determined by > 4 cm tumor and PSM. In cases of disease recurrence, systemic disease spreads tend to occur. 5 and 10 years OS after NSS in patients with ≤4 cm tumors was longer to compare with those who have >4 cm tumors. The estimated 5 and 10 years CPFS after NSS in patients with NSM was longer to compare with those who have PSM.

Recommendations. 1) Since oncological outcomes are very good, NSS should be suggested as the first-line treatment; 2) Due to the systemic frequency of recurrence, an active observation is necessary after NSS, particularly for patients with PSM; 3) In order to ensure the control of oncological disease in cases of the systemic tumor spread, a radical nephrectomy could be suggested as the first choice of tactics instead of active observation.

3. PADĖKA

Dėkoju savo baigiamojo magistrinio mokslinio darbo vadovui prof. Daimantui Milonui už konsultacijas, pastabas ir skirtą laiką. Taip pat dėkoju Nacionaliniam vėžio institutui už bendradarbiavimą, suteikiant tyrimui reikalingus duomenis.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Leidimą tyrimui atlikti išdavė LSMU Bioetikos centras 2015 m. rugsėjo 18 d. Leidimo Nr. BEC-MF-25.

6. SANTRUMPOS

KT - kompiuterinė tomografija
MRT - magnetinio rezonanso tomografija
NTO - nefronus tausojanti operacija
ANTO - atvira nefronus tausojanti operacija
LNTO - laparoskopinė nefronus tausojanti operacija
RN - radikali nefrektomija
LRN - laparoskopinė radikali nefrektomija
BI - bendras išgyvenamumas
VSI - vėžiui specifinis išgyvenamumas
IILP - išgyvenamumas iki ligos progresijos
ILK - inkstų ląstelių karcinoma
KMI - kūno masės indeksas
PLK - pereinamųjų ląstelių karcinoma
TNM - navikas limfmazgis metastazė (angl. *tumournodemetastasis*)
TDL - tumoro diferenciacijos laipsnis
ŠLK - šviesių ląstelių karcinoma
PI - pasikliautinasis intervalas
SN - standartinis nuokrypis
SP - standartinė paklaida
TRK - teigiamas rezekcinis kraštas
NRK - neigiamas rezekcinis kraštas
RS - rizikų santykis

7. SĄVOKOS

Nefronus tausojanti operacija (NTO)	–	tai chirurginė procedūra, kurios metu sveikų audinių ribose pašalinamas inksto navikas ir išsaugomas kiek galima didesnis funkcionuojančio aplinkinio inksto audinio kiekis.
Radikali nefrektomija (RN)	–	tai chirurginė procedūra, kurios metu pašalinamas visas inkstas su naviku ir jį supantys audiniai.
TNM klasifikacija	–	yra viena pagrindinių onkologijoje naudojamų sistemų, kuria aprašomas piktybinio naviko išplitimas ir nustatoma stadija, kuri yra esminis kriterijus parenkant gydymo taktiką.

8. ĮVADAS

Inkstų vėžys onkologinių ligų tarpe pasaulyje pagal sergamumo dažnį užima 12-tą vietą (keturioliktą moterų ir devintą vyrų tarpe) bei yra septynioliktas pagal mirčių nuo vėžio skaičių [1]. Tuo tarpu Europoje inkstų vėžys yra dažniau pasitaikanti liga ir yra dešimta pagal sergamumo dažnį bei dvylikta pagal mirtingumo duomenis [2]. Lietuvoje onkologinių susirgimų tarpe inkstų vėžys užima ketvirtą vietą. Pasaulio vėžio tyrimų centro duomenimis, pagal naujų inkstų vėžio atvejų skaičių (13,2 atvejų /100 000 gyventojų) per metus, Lietuva užima antrą vietą po Čekijos ir pirmauja pagal mirštamumą nuo inkstų vėžio (4,9 atvejai /100 000 gyventojų) [1]. Lietuvos vėžio registro 2012 m. duomenimis, sergamumas ir mirtingumas nuo inkstų vėžio, lyginant su pasaulio rodikliais, buvo gerokai didesnis. Per metus Lietuvoje nustatyta 25,8 naujų inkstų vėžio atvejų 100 000 gyventojų (vidurkis kitose pasaulio šalyse – 15,5), o nuo šio vėžio Lietuvoje per metus miršta 9,5 asmenys 100 000 gyventojų (vidurkis pasaulyje 3,8) [3,4]. Sergamumas inkstų vėžiu Lietuvoje, kaip ir pasaulyje, didėja, tačiau mirtingumas nuo šios ligos per pastaruosius metus palaipsniui mažėja (nuo 298 atvejų 2005 m. iki 289 atvejų 2012 m.) [3,4].

Inkstų vėžys tam tikruose regionuose – labai paplitusi onkologinė liga. Sergamumo inkstų vėžiu didėjimą ir mirtingumo mažėjimą galima aiškinti atsiradusiomis naujomis ir geromis diagnostikos galimybėmis. Kompiuterinė tomografija (KT) ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT) tapo šių dienų aukso standartu inkstų vėžio diagnostikoje [5]. Šie vaizdiniai tyrimai leido diagnozuoti daugiau ankstyvos stadijos (T1a – 1b) ligos atvejų.

Pagrindiniai chirurginiai inkstų vėžio gydymo metodai yra nefronus tausojanti operacija (NTO) ir radikali nefrektomija (RN). Daugelio autorių duomenimis [6–8], NTO yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas esant T1a ir T1b stadijos inkstų navikams. Lyginant su RN, NTO metu yra išsaugoma naviko nepažeista inksto audinio dalis ir tai lemia mažesnį pooperacinį inkstų funkcijos nepakankamumą bei geresnę gyvenimo kokybę [8,9]. Nepaisant to, atliktų tyrimų duomenys yra prieštaringi ir NTO rezultatai ne visada patenkinami [10–12]. Susirūpinimą kelia nepilnas naviko pašalinimas, didesnė lokalaus recidyvo rizika ir naviko daugiažidiniškumas [10]. Minėti veiksniai ir kiti faktoriai gali turėti įtakos atokiesiems rezultatams po NTO.

Norėdami pagerinti pacientų prognozę ir gydymo rezultatus, visų pirma turime išsiaiškinti rizikos veiksnius ir galimą jų įtaką gydymo rezultatams.

Baigiamajame magistro darbe nagrinėjami atokieji NTO rezultatai ir veiksniai, susiję su pacientu, operacijos technika, naviko histopatologiniais duomenimis, bei jų reikšmė atokiosioms išeitims po NTO. Šio darbo tikslas – ištirti ir išanalizuoti pacientų, kuriems atlikta NTO, atokiuosius onkologinius rezultatus.

9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

9.1 Darbo tikslas

Ištirti ir išanalizuoti pacientų, kuriems atlikta nefronus tausojanti operacija, atokiuosius onkologinius rezultatus.

9.2 Darbo uždaviniai

1. Nustatyti pacientų bendrąjį išgyvenamumą, vėžiui specifinį išgyvenamumą, išgyvenamumą iki ligos progresijos ir jo trukmę po nefronus tausojančios operacijos.
2. Nustatyti ligos atkryčio dažnį ir jo pobūdį pacientams po nefronus tausojančios operacijos.
3. Nustatyti veiksnius, kurie nulemia pacientų bendrąjį išgyvenamumą, vėžiui specifinį išgyvenamumą ir išgyvenamumą iki ligos progresijos po nefronus tausojančios operacijos.
4. Nustatyti reikšmingų veiksnių įtaką ilgalaikiams atokiesiems onkologinams rezultatams po nefronus tausojančios operacijos.

10. LITERATŪROS APŽVALGA

10.1 Piktybiniai inkstų navikai

Dažniausia inkstų vėžio forma yra inkstų ląstelių karcinoma (ILK), kuri sudaro 90 proc. ir daugiau [13] visų pirminių inkstų vėžio atvejų. ILK yra trečia tarp pasireiškiančių šlapimo šalinimo sistemos organų navikų [9] ir sudaro 2 proc. visų naujų vėžinių susirgimų atvejų pasaulyje [14]. Ši onkologinė liga išlieka aktuali ir plačiai diskutuojama pasaulyje, nes mirtingumas tam tikrose šalyse išlieka didelis, o naujų ligos atvejų skaičius vis didėja. Literatūros duomenimis [13], naujų inkstų vėžio atvejų pasaulyje 2012 m. nustatyta 338 000, o mirė nuo inkstų vėžio – 143 000. ILK išsivystymo dažnis didėja vyresniems pacientams (vyriškos lyties asmenys serga dažniau nei moteriškos, santykis 2:1), o nuo 55 iki 74 metų pasiekia piką, kuomet naujų vėžio atvejų užfiksuota 26,4 proc. tarp visų sergančiųjų [16,15]. Taip pat pastebėta, kad didžioji dalis (70 proc.) vėžio atvejų yra aptinkama stipriau išsivysčiusiose šalyse [15]. Literatūroje autoriai išskiria dar vieną rizikos veiksnį – paciento rasę. Teigiama, kad ILK dažniau suserga afroamerikiečiai lyginant su baltaodžiais [17]. ILK formuojasi iš inkstų proksimalinių kanalėlių epitelio ląstelių [18]. Nustatyti ir literatūroje aprašyti dažniausiai pasitaikantys ILK potipiai ir jų paplitimas populiacijoje: šviesių ląstelių (ŠLK) (70 proc.), papilinė (10-15 proc.) ir chromofobinė (5 proc.) inkstų karcinomos [13,14]. Pagrindiniai šių ILK potipių skirtumai yra naviką sudarančių ląstelių kilmė ir augimo būdas [14,19]. Nustatyti šiuos inkstų naviko histologinius potipius itin svarbu, nes klinikinėje praktikoje tai gali labai keisti gydymo taktiką ir išgyvenamumo prognozę. Be anksčiau paminėtų demografinių rizikos veiksnių, vienas svarbiausių, statistiškai patvirtintų, nepriklausomų ILK rizikos veiksnių yra rūkymas [20]. Žala inkstams išsivysto esant didelėms rūkymo dozėms ir ilgesnei trukmei. Rūkymo trukmei esant 10 pakmečių – rizika susirgti inkstų vėžiu didėja 7 proc., tačiau rūkant 30–40 pakmečių – rizika padidėja iki 80 proc. lyginant su nerūkančiais [21]. Taip pat šis rizikos veiksnys siejamas su pirminio vėžio ir jo stadijos didėjimu (pvz.: vėžio išplitimas į sritinius limfmazgius ar atokiųjų metastazių atsiradimas) [21]. Ne mažiau svarbus gretutinių ligų poveikis ILK atsiradimui. Vieno tyrimo Jungtinėse Valstijose metu, autoriai [22] nustatė, kad padidėjęs kūno masės indeksas (KMI) ir blogai kontroliuojama hipertenzija yra ILK rizikos veiksniai. Esant KMI ≥ 35 kg/m^2, rizika susirgti inkstų vėžiu padidėja 1,8 karto lyginant su pacientais, kurių KMI < 25 kg/m^2. Tuo tarpu sergantiems arterine hipertenzija, rizika padidėja du kartus [17]. Genetiniai faktoriai turi stiprią įtaką ILK susirgimui. Paveldėtą ILK daugiausiai lemia Von Hippel – Lindau sindromas, paveldėta papilinė ILK ir kitos retesnės genetiškai paveldimos ligos [17]. Taip pat įvairiuose tyrimuose nagrinėjami kiti, dar nepatvirtinti ir nepripažinti ILK rizikos veiksniai, tokie kaip cukrinis

diabetas, galutinė inkstų funkcijos nepakankamumo stadija, cistinė inkstų liga, reprodukciniai ir hormoniniai moters ypatumai [20]. Skirtinguose tyrimuose atliktos analizės parodė, kad palyginus su nėštumų ir gimdymų neturėjusiomis moterimis, gimdžiusios turi nuo 40 iki 90 proc. didesnę riziką susirgti ILK [23,24].

Įvairiuose šaltiniuose yra išskiriamos kitos retos piktybinio inkstų vėžio formos: pereinamųjų ląstelių karcinoma (PLK), Vilmso tumoras ir inkstų sarkoma. PLK įprastai lokalizuojasi šlapimo pūslėje ir yra dažniausia inksto geldelių vėžio forma. Inkstų PLK yra antras iš dažniausiai pasireiškiančių piktybinių inksto vėžių po ILK [25]. PLK pasireiškia nuo 5 iki 10 proc. visų inkstų vėžio susirgimų populiacijoje [5]. PLK pradeda augti ne pačiame inkste, o inkstų geldelės zonoje, kurią sudaro pereinamųjų ląstelių epitelis. Dažniausiai skiriamas gydymas inkstų PLK atveju yra nefroureterektomija. Kitų autorių duomenimis [26] penkių metų vėžio specifinis išgyvenamumas (VSI) sergantiems viršutinės šlapimo šalinimo sistemos PLK po nefroureterektomijos siekia 73 proc. Gydymo rezultatai sergantiems inkstų PLK glaudžiai koreliuoja su tumoro stadija. Penkių metų išgyvenamumas po pirmos stadijos PLK gydymo siekia 91 proc., tuo tarpu esant trečiai ir/ar ketvirtai stadijai – 23 proc. [26]. Prognozė sergantiems žymiai blogėja pirminiam navikui peraugus šlapimtakio sienelę ar didelę dalį inksto.

Vilmso tumoras yra vienas dažniausių vaikų onkologinių susirgimų, dažniausiai pasireiškiančių per pirmuosius penkis gyvenimo metus. Suaugusiems ši nefroblastoma yra itin reta ir sudaro iki 3 proc. visų aprašytų inkstų vėžio atvejų [27]. Sergančių nefroblastoma gydymo išeitys yra blogos. Pusei suaugusiųjų liga diagnozuojama trečioje ar ketvirtoje stadijoje, 29 proc. – Vilmso navikas randamas metastazavęs [27,28].

Inkstų sarkomos yra rečiausia piktybinio inkstų vėžio histologinė forma, pasireiškianti 0,8 – 2,8 proc. atvejų [29]. Navikas pradeda augti inksto kraujagyslėse, jungiamajame audinyje (inksto kapsulėje) ar perisinusiniuose tarpuose. Dažniausiai taikomas gydymas, leidžiantis pasiekti geriausių rezultatų, yra radikali nefrektomija su gretimųjų organų rezekcija [30]. Šio tipo inkstų naviko prognozė yra bloga, nes navikas linkęs atsinaujinti. Atliktame retrospektyviniame tyrime Wang ir kiti [30] aprašė inkstų sarkomos gydymo rezultatus. Vienerių, trejų, penkių metų pacientų bendrasis išgyvenamumas (BI) atitinkamai siekė 86, 41 ir 15 proc.

10.2 Prognostiniai faktoriai

Viena pagrindinių onkologijoje naudojamų sistemų yra TNM klasifikacija. Ji paremta anatominiais onkologinės ligos bruožais ir sudaryta iš pirminio tumoro dydžio (T), regioninių

limfmazgių infiltracijos (N) ir metastazių į kitus organus ar audinius (M). Tai labai patikimas prognostinis faktorius, leidžiantis nustatyti onkologinės ligos progresavimą, išplitimą, indikacijas klinikiniams tyrimams ir gydymo taktikai [31]. Išskiriamos inkstų navikų kategorijos pagal naviko dydį ir augimą aplinkinių audinių atžvilgiu: pT1a – ≤4 cm, pT1b – 4–7 cm; pT2 > 7 cm, pT3a – navikui peraugus inksto veną ar aplinkinį riebalinį audinį, pT3b – navikui peraugus tuščiąją veną, pT4 – navikui peraugus antinkstį ar išplitus už Gerotos fascijos. Geriausią prognozę turi ligoniai, kurių tumoras ≤4 cm dydžio, lokalizuotas inksto tolimuosiuose poliuose ir liga diagnozuojama pirmoje stadijoje, o sergantieji priklauso mažos rizikos grupei [32]. Paskutiniųjų metų duomenimis, penkių metų BI sergantiems pirmos stadijos ILK siekia iki 93 proc., kai, tuo tarpu, esant antros stadijos ligai – iki 83 proc. Naviko augimui progresuojant, vėlyvieji gydymo rezultatai pastebimai blogėja. Sergantiems trečios ir ketvirtos stadijos ILK, penkių metų BI po gydymo siekia atitinkamai 67 ir 14 proc. Tiesa, minėti rezultatai yra vyriškos lyties pacientų grupėje. Moterų, sergančių pirmos stadijos ILK, išgyvenamumo prognozė geresnė nei vyrų, tačiau antros, trečios ir ketvirtos stadijos onkologinių susirgimų prognozė blogesnė [33].

Histopatologiniai faktoriai ir jų įtaka pacientų išgyvenamumo prognozei ne mažiau svarbi. Ją sudaro histologinis naviko tipas, tumoro diferenciacijos laipsnis (TDL), naviko rezekcinis kraštas ir naviko nekrozė [32]. Literatūroje plačiau aprašyta, taip pat šiame darbe analizuota ILK histologinių potipių įtaka pacientų išgyvenamumo prognozei. Tarp skirtingų autorių vyrauja kontraversiška nuomonė, jog skirtingi histologiniai naviko potipiai lemia nevienodą sergančiųjų BI. Sudėtiniame, įvairių institutų atliktame tyrime [34], kuriame dalyvavo keturi tūkstančiai sirgusiųjų įvairių potipių ILK, autoriai negavo statistiškai reikšmingo skirtumo multivariacinėje analizėje tarp naviko histologinių potipių ir jų įtakos BI. Tuo tarpu kituose dvejuose tyrimuose [35,36] autoriai nustatė, jog sergantiems ŠLK, VSI ir išgyvenamumas iki ligos proresijos (IILP) yra reikšmingai trumpesni lyginant su sergančiais papiline ir chromofobine ILK. Penkių metų IILP sergant ŠLK sudarė 86 proc., papiline – 95 proc. ir chromofobine karcinoma – 92 proc., $p < 0,001$. [36].

TDL yra svarbus histopatologinis prognostinis inkstų vėžio faktorius, kuris gali būti 4 stadijų (G1, G2, G3, G4). Daugelis literatūros šaltinių ir atliktų apžvalginių tyrimų rodo, kad segantiems inkstų vėžiu, dažniausiai pasitaiko antro (G2) diferenciacijos laipsnio navikai. Taip pat vyrauja nuomonė, kad blogai diferencijuotas navikas koreliuoja su vietiniu ir išplitusiu ligos atsinaujinimu.

Suzuki ir kiti [37], atlikę multivariacinę analizę, parodė statistiškai reikšmingą koreliaciją tarp G3, G4 ir naviko atkryčio. TDL esant G3 ir G4, penkerių metų IILP sudarė 67,8 proc., tuo tarpu TDL esant G1 ir G2 – 96,8 proc.

10.3 Nefronus tausojanti operacija

Nefronus tausojanti operacija (NTO), literatūroje dar minima kaip inksto rezekcija – tai chirurginė procedūra, kurios metu, idealiu atveju, yra pašalinamas inksto tumoras sveikų organo audinių ribose. Šios operacijos tikslas – vietinis naviko gydymas ir kiek galima didesnis funkcionuojančio aplinkinio inksto audinių išsaugojimas. NTO pradininkas yra Czerny, kuris pirmasis 1887 m. atliko tokio tipo operaciją ir 1890 m. pirmasis ją aprašė. Praėjus keliems dešimtmečiams Vermooten 1950 m. pirmą kartą aprašė šio chirurginio inkstų navikų gydymo indikacijas [38]. Nepaisant radikalių pokyčių chirurginio inkstų navikų gydyme, dėl tuo metu buvusių ribotų ankstyvo vėžio diagnostikos galimybių, operuojamų NTO skaičius buvo labai ribotas. Galiausiai gerėjant vaizdinės diagnostikos galimybėms, chirurginei technikai ir padidėjusiam diagnozuotų ankstyva vėžio stadija sergančių skaičiui, NTO pradėtos taikyti daug dažniau [39]. Tobulėjant operacijos technikai, chirurginiams instrumentams, šiuo metu yra galimi keli NTO atlikimo būdai: atvira nefronus tausojanti operacija (ANTO), laparoskopinė nefronus tausojanti operacija (LNTO) ir ekonomiškai pažangesnėse valstybėse – robotinė chirurgija [10]. Atliekant NTO įvairiomis technikomis, pacientui yra taikoma bendrinė anestezija. ANTO metu procedūra gali būti atliekama taikant pošonkaulinį ar šoninį pjūvį. Tai priklauso nuo naviko lokalizacijos inkste. Prieš nutraukiant inksto kraujotaką išsidalijami audiniai ir identifikuojama inksto arterija bei šlapimtakis. Taipogi inkstas vizualizuojamas pašalinant naviką supančią riebalinę kapsulę. Kituose literatūros šaltiniuose, planuojant naviko rezekcijos ribas ir plotą, autoriai pataria atlikti intraoperacinį ultragarsinį tyrimą, leidžiantį nustatyti tumoro ribas, inksto parenchimos gylį, vizualizuoti kolektorinę sistemą ir inksto stambiąsias kraujagysles [40]. Atliekant NTO, beveik visada taikoma inksto išemija, sukeliama užspaudžiant inksto arteriją. Literatūroje aprašomų tyrimų rezultatų duomenimis buvo pasiektos išvados, kad šiltos išemijos laikas negali viršyti 30 minučių [41]. Norint prailginti inksto išemijos laiką naudojamas trintas ledas, kuriuo 4–5 minutes inkstas šaldomas prieš atliekant tumoro rezekciją. Siekiant sumažinti riziką pooperaciniam inkstų nepakankamumui yra naudojamas intraveninis manitolis, kurio skiriama prieš ir po inksto arterijos užspaudimo. Tačiau kitų autorių [42] duomenys yra prieštaringi ir teigiama, kad manitolio skyrimas neturi įtakos pooperaciniam inkstų funkcijos nepakankamumo išsivystymui. Po inksto kraujotakos sustabdymo atliekami pjūviai inksto kapsulėje aplink tumorą ir, išdalijant parenchimą bei gilesnes struktūras, pašalinamas navikas. Ypatingai svarbus yra rezekcinis kraštas aplink pašalintą naviką, kuris turi sudaryti kelis milimetrus sveiko inksto audinio [40]. Rezekuojamame lauke atsivėrusios kraujagyslės perrišamos, o pažeidus kolektorinės sistemos vientisumą, ji apsiuvama ištisine siūle. Labiau pažeidus kolektorinę sistemą, jos sandarumą po užsiuvimo galima patikrinti retrogradiškai į inksto geldelę suleidus metileno mėlio. Prieš užsiuvant parenchimą gali būti taikomi hemostatiniai audiniai. Nesant galimybių inksto parenchimos defektą užsiūti pirmine siūle, naudojami perirenaliniai riebalai ar specialios pagalvėlės, užpildančios likusią

inksto ložę [40,43,44]. Esant didesniems kolektorikos defektams, siekiant išvengti šlapimo protėkio, galima į šlapimtakį įvesti stentą. Pašalinus inkstų arterijos spaustuką ir atkūrus inksto kraujotaką, į pilvo ertmę įvedami drenai ir audinių vientisumas atkuriamas užsiuvant visus pilvo sienos sluoksnius. Lokalūs inksto tumorai be limfmazgių padidėjimo (T_{1-2}; N_0) gali būti gydomi netaikant limfadenektomijos. Blom ir kiti [45] didelėje EORTC studijoje parodė, kad esant nepadidėjusiems limfmazgiams, rizika metastazėms į juos yra labai maža ir limfadenektomija neturi įtakos pacientų išgyvenamumui po NTO.

Atliekant LNTO, operacijos etapai iš esmės yra panašūs. Skiriasi techninės priemonės, kadangi LNTO yra minimaliai invazinė procedūra. Operacijos metu per troakarą įvedami laparoskopiniai instrumentai, kurių pagalba atliekamos anksčiau aprašytos manipuliacijos. Operacija dažnai trunka ilgiau nei ANTO ir reikalauja didelės chirurgo patirties, tačiau pagrindinis minimaliai invazinės procedūros tikslas – kiek įmanoma sumažinti infekcijos tikimybę, pooperacinį skausmą ir pooperacinės reabilitacijos trukmę.

10.4 Nefronus tausojančios operacijos indikacijos

Nors ILK gydymo „aukso standartas“ visuomet būdavo RN, tačiau patobulėjus instrumentinei ir vaizdinei diagnostikai vis daugiau inkstų vėžio atvejų diagnozuojama ankstyvose stadijos. Todėl sergantieji tapo tinkamais kandidatais ANTO ar LNTO operacijoms. Šiuo metu indikacijos NTO skirstomos į absoliučias, reliatyvias ir pasirinktinas. Pradėjus praktikoje dažniau taikyti NTO operacijas, vienintelė absoliuti indikacija ILK gydymui buvo pacientams, turintiems vienintelį inkstą ar sergantiems abiejų inkstų ILK. Reliatyvioms indikacijoms priskiriami atvejai esant vieno inksto ILK, kuomet priešingas inkstas yra pakenktas gretutinių ligų ir tikėtinas jo funkcijos pablogėjimas ateityje. Pasirinktinėms indikacijoms priskiriami atvejai, kai priešingoje nei tumoras pusėje esantis inkstas yra sveikas [10]. Per paskutinį dešimtmetį NTO indikacijos prasiplėtė. Remiantis 2007 metų Europos Urologų Asociacijos ILK rekomendacijomis, NTO yra standartinis gydymo būdas pacientams su <4 cm ILK (T1astadija) [46]. Keli autoriai savo tyrimuose pasiūlė, kad indikacijos atrankinei NTO gali būti saugiai praplėstos ir įtraukiant pacientus su ILK nuo 4 cm iki 7 cm (T1b stadija) [47–49]. Be to, vieno iš tyrimų rezultatai parodė, kad sergantiems T1b-T3, N0, M0 stadijos >4 cm ILK ir operuotiems LNTO, penkių metų VSI ir pooperacinė inkstų funkcija yra geresnė lyginant su pacientais, kuriems atlikta laparoskopinė radikalinė nefrektomija (LRN) [50].

10.5 ANTO ir LNTO atokieji rezultatai

Atokieji gydymo rezultatai susideda iš BI, VSI, IILP, ligos atkryčio (lokalaus arba sisteminio). Lane ir kiti [51] savo publikacijoje apžvelgė daugelio autorių NTO vėlyvuosius rezultatus. Sergančiųjų penkių metų BI varijuoja intervale nuo 77 iki 95 proc.

Skirtingų šaltinių duomenimis VSI tiesiogiai priklauso nuo pirminio naviko dydžio. Tumorui esant <4 cm (T1a stadija), penkių ir dešimties metų VSI atitinkamai yra 98,5 ir 96,7 proc. [10]. Nesant statistiškai reikšmingo skirtumo, panašius rezultatus autoriai gavo naviko dydžiui esant 4 – 7 cm (T1b stadija), kuomet penkių ir dešimties metų VSI buvo 98 ir 90,6 proc. [8,10,52,53]. Tai pagrindžia faktą, kad indikacijos NTO gali būti praplėstos ne tik T1a stadijos inkstų navikams gydyti, bet taip pat ir T1b. Daugėjant NTO pritaikymo galimybių ir indikacijų galima saugiai operuoti net >7 cm (T2 stadija) navikus. Prieš keletą metų Long ir kitų autorių [54] atliktame tyrime buvo analizuotos 46 sirgusių >7 cm dydžio inkstų navikais gydymo išeitys. Tiesa, rezultatai buvo pastebimai blogesni. Penkių ir dešimties metų VSI buvo 94,5 ir 70,9 proc.

Vietinis ligos atkrytis sergantiems ILK siekia iki 10 proc. Literatūroje minima, kad sisteminis ligos atsinaujinimas (atokiosios metastazės) nustatomas apytiksliai 6 proc. pacientų, sergančių ILK [47,51]. Hein Van Poppel [10] atliktoje NTO rezultatų analizėje pastebima, kad pirminio naviko dydis yra tiesiogiai proporcingas tumoro metastazavimui po gydymo. Prie atokiųjų onkologinių rezultatų literatūroje išskiriamas ir IILP. Autorių duomenimis [55], penkių metų IILP sudarė 98,5 ir 98,3 proc. sergantiems <4 cm ir >4 cm skersmens ILK. Tuo tarpu įdomius rezultatus užfiksavo Kalogirou ir kiti [8], kurie palygino NTO ir RN gydymo rezultatus sirgusiems >4 cm dydžio ILK. Jie nustatė, kad dešimties metų IILP buvo statistiškai reikšmingai didesnis tiriamiesiems po NTO (82,9 proc.) lyginant su tiriamaisiais, kuriems atlikta RN (57,4 proc.), $p \leq 0.001$.

LNTO – tai vis labiau populiarėjanti minimaliai invazinės chirurgijos procedūra, kuri dėl savo labai gerų atokiųjų rezultatų tampa dažnu ankstyvos stadijos inkstų navikų chirurginio gydymo metodu. Lane ir kiti [56] buvo pirmieji, kurie prieš dešimtmetį aprašė penkių metų išgyvenamumo duomenis po LNTO. BI ir VSI gydytiems LNTO siekė atitinkamai 86 ir 100 proc. Nebuvo stebėta atokiųjų vėžio metastazių, tačiau užfiksuotas vienas (2,6 proc.) lokalaus vėžio atsinaujinimo atvejis. Kitame tyrime Marszalek ir kiti [57] palygino ANTO ir LNTO gydymo rezultatus. Retrospektyviai išanalizavę 200 atvejų nustatė, kad penkių metų BI po ANTO ir LNTO siekė 85 ir 96 proc., o penkių metų IILP atitinkamai buvo 98 ir 97 proc. Įdomius rezultatus gavo Simmons ir kiti [50], kurie parodė, kad sergančių T1b – T3 stadijos inkstų vėžiu LNTO rezultatai buvo panašūs į LRN gydytų pacientų rezultatus. Abejose grupėse 5 metų BI ir VSI sudarė 89 ir 97 proc., o 5 metų IILP – 97 proc. po LRN ir 94 proc. po LNTO.

10.6 Teigiamas rezekcinis kraštas atlikus NTO

Kaip jau buvo paminėta ankščiau, dėl palyginti didelio paplitimo populiacijoje, ILK tapo didele sveikatos priežiūros problema pasaulyje. Pagrindinis neišplitusios ILK gydymas išlieka chirurginis (NTO ir RN), tačiau literatūros ir mokslinių tyrimų duomenimis, šių laikų „aukso standarto“ gydymu T1a-T1b stadijos inkstų navikams yra laikoma NTO [58,59]. Pagrindinis NTO privalumas – dalies inksto funkcijos išsaugojimas ir pooperacinės prognozės gerinimas, tačiau kartais nepavyksta „švariai“ pašalinti naviko ir inksto ložėje lieka navikinių ląstelių. Tai vadinama teigiamu rezekciniu kraštu (TRK), kurį beveik visada patvirtina patologinės histologijos specialistai. TRK pasitaiko retai ir yra stebimas 0–7 proc. atvejų pacientams po ANTO ir nuo 0,7 iki 4 proc. po LNTO [60].

TRK gali turėti įtakos lokaliam naviko recidyvui, sisteminiam ligos progresavimui ir sumažėjusiam pacientų išgyvenamumui. Zhang ir kiti [61], atlikę sisteminę duomenų apžvalgą ir metaanalizę, nustatė, kad TRK turinčiųjų grupei 3,8 karto dažniau pasireiškė naviko atkrytis lyginant su neigiamo rezekcinio krašto (NRK) grupe ($p < 0,00001$). Priešingus naviko atkryčio rezultatus gavo autorių grupė [62], kurie nustatė, kad didžiajai daliai sergančiųjų su TRK nepasireiškė lokalus ar išplitęs ligos progresavimas. Yossepowitch ir kiti [60] taip pat nustatė, kad dešimties metų IILP tiek NRK, tiek TRK turėjusių grupėse nesiskyrė ir buvo 93 proc.

Lyginant išgyvenamumo rezultatus, sergantiems su TRK BI buvo trumpesnis nei NRK grupei, tačiau lyginant VSI duomenis, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo [61].

Išanalizavus daugelį studijų stebima, kad TRK yra dažniau nustatomas sergantiems didesniais (>7 cm) ir blogiau diferencijuotais tumorais, dažniau esančiais centrinėje inksto dalyje [63]. Apžvelgus TRK įtaką atokiesiems inkstų vėžio gydymo rezultatams, tik nedaugelyje publikacijų galime stebėti padidėjusią TRK sąsają su lokaliu naviko atkryčiu. Kitų autorių nuomonė šiuo klausimu lieka kontraversiška. Todėl klausimas, ar sergantys su TRK turėtų būti gydomi pakartotinai ir koks gydymo būdas turi būti pasirinktas, išlieka atviras ir diskutuotinas. Tiesa, yra atliktų tyrimų [63], kurie parodo, kad turintiems TRK ir atlikus profilaktinę likusio inksto nefrektomiją ar pakartotinę rezekciją, naviko ląstelių liekanų buvo stebima tik 0–39 proc. atvejų, o inkstų funkcija po pakartotinos operacijos ženkliai pablogėjo. Todėl atsižvelgiant į autorių [62–64] išvadas, aktyvaus sekimo ir stebėjimo taktika yra labiau rekomenduojama pacientams su TRK nei pakartotinė operacija.

10.7 Apibendrinimas

Inkstų vėžys, kurio dažniausia forma – ILK, plačiai paplitusi onkologinė liga, kuri kelia nerimą sveikatos priežiūros institucijoms ne tik Lietuvoje, bet ir visame pasaulyje. Pagrindiniai su naviku susiję veiksniai, turintys įtakos vėlyviesiems onkologiniams gydymo rezultatams, yra tumoro histologinis tipas, TDL ir rezekcinis kraštas. Lietuvoje šiuo metu yra naudojama TNM klasifikacijos sistema, kurios pagalba galime nustatyti ir pasirinkti gydymo metodą sergantiems inkstų vėžiu. Chirurginės operacijos išlieka pirminiu ir rekomenduojamu neišplitusio inkstų vėžio gydymo metodu. Šiuo metu daugumai sergančiųjų yra taikomas nefronus tausojantis gydymas. Radikalesnis vėžio gydymas (RN) gali sąlygoti pooperacinį inkstų funkcijos nepakankamumą, tačiau atlikus NTO, liga po gydymo gali atsinaujinti.

NTO – vienas geriausių ir populiariausių ILK gydymų būdų, kuriuo galima pasiekti ilgalaikį pacientų išgyvenamumą. Geresnė pacientų atranka, vizualinės diagnostikos galimybės, perioperacinė priežiūra, chirurginių ir anesteziologinių metodų tobulėjimas ir naujų techninių priemonių atsiradimas pagerino pacientų išeitis po NTO. Visgi, dėl neretai aprašomų ligos atkryčių, rezultatai po gydymo NTO nėra puikūs.

ILK gydymas NTO, jos rezultatų ir veiksnių, kurie buvo svarbiausi nulemiant geresnes ar blogesnes pooperacines išeitis, žinojimas ateityje gali ženkliai prisidėti prie geresnių gydymo rezultatų atliekant NTO.

11. TYRIMO METODIKA

11.1 Tyrimo objektas

Inkstų vėžiu sergantys pacientai, kuriems buvo atlikta NTO.

11.2 Tiriamųjų atranka

Tiriamųjų atranka vykdyta pagal ligą (inkstų navikas) ir gydymo būdą (NTO). Iš viso tiriamųjų imtį sudarė 275 pacientai, kuriems nuo 2005 m. sausio mėn. iki 2013 m. gegužės mėn. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMU KK) Urologijos klinikoje dėl inkstų vėžio atlikta atvira ar laparoskopinė NTO. Į tyrimą buvo neįtraukti pacientai, kurie sirgo gerybine inkstų vėžio forma (n = 48) ir vienintelio inksto vėžiu (n = 5). Todėl galutinę tyrimo imtį sudarė 222 pacientai.

11.3 Tyrimo organizavimas ir metodai

Tyrimas buvo atliekamas retrospektyviai. Gavus LSMU Bioetikos centro leidimą, analizuota tiriamųjų medicininė dokumentacija (ambulatorinės pacientų kortelės ir duomenys iš LSMU Urologijos klinikoje naudojamos duomenų bazės). Duomenys apie pacientų išgyvenamumą gauti iš Nacionalinio vėžio instituto. Su pacientais, kurių ambulatorinių kortelių nebuvo galimybės iškelti ar profilaktiniam pasitikrinimui pas urologą lankėsi seniau nei prieš 1 m., buvo susisiekta kontaktiniu telefonu. Tiriamieji, nesilankę ir neatlikę profilaktinių tyrimų kitose gydymo įstaigose, buvo iškviečiami į LSMU KK konsultacinę polikliniką urologo konsultacijai ir profilaktiniam inkstų ultragarso (UG) ar KT tyrimui.

Tyrimo metu buvo apžvelgti onkologiniai atokieji gydymo rezultatai. Kaip atokieji rezultatai buvo vertinami bendras išgyvenamumas (angl. *overall survival*), vėžio specifinis išgyvenamumas (angl. *cancer specific survival*), laikas iki ligos progresavimo (angl. *disease progression-free survival time*). BI skaičiuotas nuo operacijos iki mirties arba iki paskutinio kontakto su pacientu. VSI analizuotas nuo operacijos iki mirties nuo inkstų vėžio arba iki paskutinio kontakto su pacientu. IILP skaičiuotas nuo

operacijos iki ligos atsinaujinimo nustatymo datos arba iki paskutinio ištyrimo datos, kai ligos atsinaujinimas nebuvo nustatytas.

Lokalus ligos atsinaujinimas laikytas, kuomet atlikus UG ar KT nustatytas vietinis naviko atkrytis. Išplitęs ligos atsinaujinimas laikytas, kuomet atlikus UG, KT ar kaulų scintigrafiją nustatytos metastazės kituose organuose ar audiniuose.

Taip pat tirti veiksniai, galintys turėti įtakos atokiesiems NTO rezultatams. Analizuoti veiksniai buvo amžius, lytis, NTO tipas (atvira ar laparoskopinė), rezekcinis kraštas, tumoro dydis, ligos stadija, naviko diferenciacijos laipsnis ir histologinis tipas.

Priešoperacinė naviko klinikinė stadija nustatyta atlikus pilvo ir dubens KT ar MRT tyrimą ir krūtinės rentgenogramą. Tumoro stadija nustatyta remiantis 2002 m. TNM klasifikacija. Atvira ir laparoskopinė NTO technika buvo aprašyta literatūros apžvalgoje (žr. Nefronus tausojanti operacija). Operacijos tipo pasirinkimą lėmė įvairūs faktoriai. Buvo atsižvelgiama į paciento (pvz. amžių, gretutines ligas, bendrą būklę, esamą ir numatomą pooperacinę inkstų funkciją, kito inksto būklę), naviko (lokalizaciją, sąsajas su inksto vartų kraujagyslėmis) ir chirurginius faktorius (chirurgo ar konsiliumo nutarimą, chirurgo įgūdžius, reikiamus instrumentus). Retroperitoninis ar transperitoninis operacijos būdas buvo pasirinktas atsižvelgiant į naviko lokalizaciją. Po kiekvienos operacijos navikas buvo siunčiamas patologinės anatomijos specialistams histologiniam ištyrimui. TRK, naviko diferenciacijos laipsnis ir histologinis tipas būdavo patvirtinami po tyrimo.

11.4 Duomenų statistinės analizės metodai

Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant SPSS (angl. *SPSS – Statistical Package for the Social Sciences*) 22.0 programinį paketą („IBM“, Armonkas, Niujorkas, JAV). Duomenų priklausymas normaliajam skirstiniui patikrintas Kolmogorov-Smirnov ir Shapiro-Wilk kriterijais. Dydžiai, pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį, pateikti vidurkiais su standartiniu nuokrypiu (SN) skliausteliuose. Vidurkių palyginimui naudotas Stjudent t kriterijus. Kokybiniai duomenys nurodyti absoliučiąja verte ir procentais, jų skirtumams vertinti naudotas Chi kvadrato kriterijus ($\chi 2$).

BI, VSI ir IILP buvo analizuoti Kaplan-Meier metodu ir pateikti kaip vidurkis su standartine paklaida (SP).

Įvairių veiksnių įtakai pacientų vėlyvosioms išeitims (BI, VSI, IILP) įvertinti, atlikta vienmatė analizė taikant dvinarę Cox proporcijų rizikos analizę. Be to, pagal Cox proporcijų rizikos modelį (angl. *Cox proportional hazards model*) atlikta daugiamatė analizė ir nustatyta, kurie veiksniai nepriklausomai turi įtakos BI, VSI, IILP. Į daugiamatę vėlyvųjų išeičių analizę įtraukti tik tie veiksniai, kurie buvo

statistiškai reikšmingi vienmatės analizės metu. Daugiamatės vėlyvųjų išeičių analizės rezultatai pateikti kaip rizikos veiksnio veikiamų ir neveikiamų tiriamųjų rizikų santykis (RS) ir jo 95 proc. PI.

Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

12. REZULTATAI

12.1 Bendri tiriamųjų duomenys

Į tyrimą buvo įtraukti 222 pacientai. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį – 128 (57,7 proc.) vyrai ir 94 (42,3 proc.) moterų. Amžiaus vidurkis NTO metu buvo 69 (±11,4) m. (intervalas 28 – 88 m.). Pacientų, kuriems buvo atlikta laparoskopinė ir atvira NTO atitinkamai sudarė 29 (13,1 proc.) ir 193 (86,9 proc.). Pacientų su TRK buvo 26 (11,7 proc.), o su NRK – 196 (88,3 proc.). Klinikiniai ir patologiniai į tyrimą įtrauktų pacientų duomenys 1 lentelėje.

1 lentelė. Demografinės, klinikinės ir patologinės į tyrimą įtrauktų pacientų ypatybės

Analizuojami veiksniai	Tiriamieji (n = 222)
Lytis, n (proc.)	
Vyrai	128 (57,7)
Moterys	94 (42,3)
Amžius	
Vidurkis (±SN)	69 (11,4)
Intervalas (m.)	28 – 88
Amžiaus grupės, n (proc.)	
≤65 m.	83 (37,4)
>65 m.	139 (62,6)
Operacijos tipas, n (proc.)	
Atvira	193 (86,9)
Laparoskopinė	29 (13,1)
Naviko dydis	
Vidurkis, (±SN)	3,2 (1,1)
Intervalas (cm)	1 – 7
Pasiskirstymas pagal naviko dydį, n (proc.)	
≤4 cm	184 (82,9)
>4 cm	38 (17,1)
Patologinė naviko stadija, n (proc.)	
T1a	174 (78,4)
T1b	26 (11,7)
T3	22 (9,9)
Rezekcinis kraštas, n (proc.)	
Teigiamas	26 (11,7)
Neigiamas	196 (88,3)

Analizuojami veiksniai	Tiriamieji (n = 222)
Diferenciacijos laipsnis (G), n (proc.)	
G1	57 (25,7)
G2	148 (66,7)
G3	17 (7,7)
Histologinis tipas, n (proc.)	
Šviesių ląstelių	183 (82,4)
Papilinė I, II tipo	20 (9)
Chromofobinė	11 (5)
Cistinė, neuroendokrininė, infiltracinė	8 (3,6)
Ligos atkrytis, n (proc.)	
Bendras	18 (8,1)
Vietinis	6 (2,7)
Sisteminis	12 (5,4)
Stebėjimo laikotarpis, vidurkis (±SN)	
Bendras (mėn.)	73 (28,1)
Iki ligos progresijos nustatymo (mėn.)	67 (28,7)

SN, standartinis nuokrypis; n, tiriamųjų skaičius

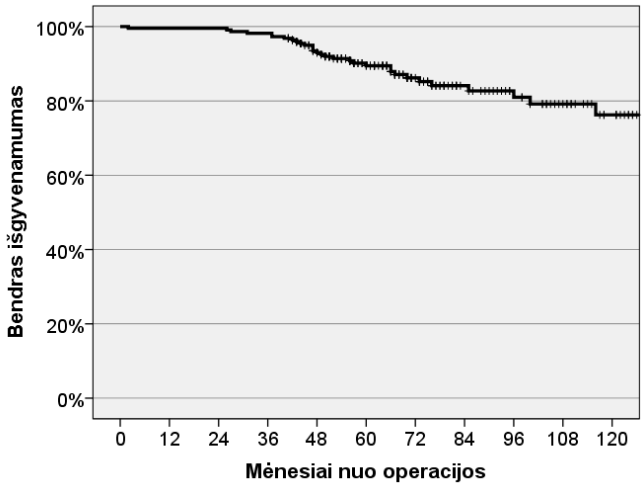
12.2 Pooperaciniai atokieji rezultatai

Tyrimo pabaigoje iš 222 pacientų, 31 (14 proc.) buvo miręs. Penkiems (2,3 proc.) pacientams mirties priežastis buvo inkstų vėžys. Tarp penkių, mirusių nuo inkstų vėžio, keturiems buvo nustatytos sisteminės naviko metastazės: dviem pacientams buvo nustatytos atokiosios metastazės kepenyse, kitiems dviems atitinkamai liga buvo išplitusi į stuburą ir plaučius. Stebėtas vienas lokalus ligos atsinaujinimas inkste. Apskaičiuotas VSI 5 ir 10 metų laikotarpiais buvo 97,3 ir 95,1 proc.

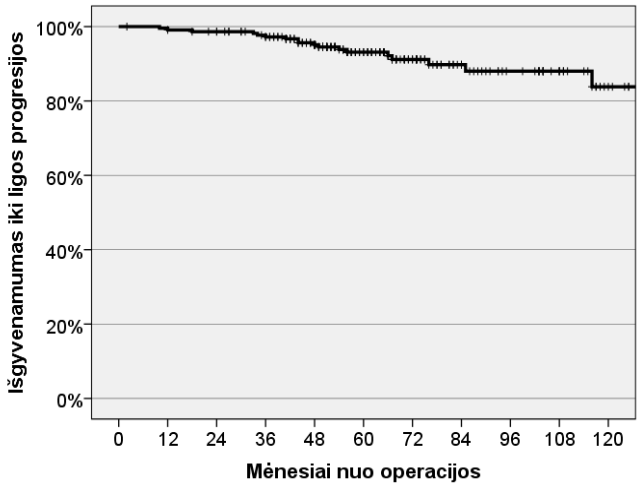
Apskaičiuotas 5 ir 10 metų pacientų BI po NTO sudarė atitinkamai 90 ir 75,7 proc. Vidutinė pacientų stebėjimo laiko trukmė buvo 73 (±28,1) mėn., intervalas buvo 2–140 mėn.

Iš viso buvo nustatyta 18 (8,1 proc.) ligos atkryčių. Vietinis ligos atsinaujinimas buvo stebėtas 6 (2,7 proc.), o sisteminė ligos progresija – 12 (5,4 proc.) atvejų. Dviem pacientams (0,9 proc.), kuriems buvo nustatytas naviko atkrytis, liga atsinaujino greičiau nei per vienerius metus, 3 (1,4 proc.) – ligos atkrytis nustatytas tarp 1–3 metų, 13 (5,9 proc.) – vėliau nei 3 metai nuo NTO. Apskaičiuotas 5 ir 10 metų IILP sudarė 93 ir 84 proc. Pacientų vidutinė laiko trukmė iki ligos progresavimo nustatymo buvo 67 (±28,7) mėn., intervalas buvo 2–137 mėn.

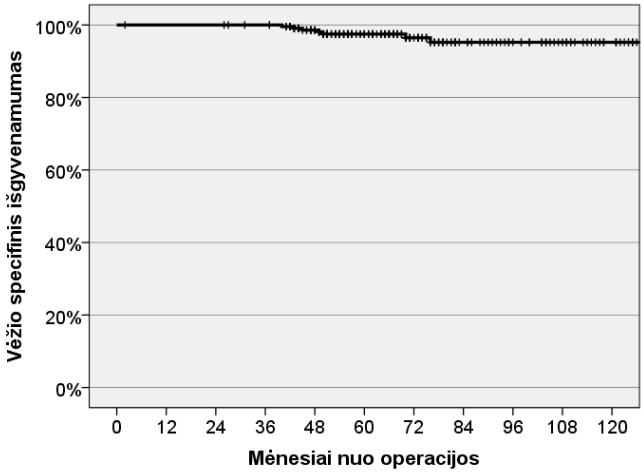
BI, VSI ir IILP grafiškai pavaizduoti 1A, 1B ir 1C paveiksluose.



A



B



C

1 pav. (A) Bendras pacientų išgyvenamumas, (B) išgyvenamumas iki ligos progresavimo, vėžio specifinis išgyvenamumas (C)

12.3 Veiksnių įtaka pacientų pooperaciams atokiesiems rezultatams

Tyrimo metu buvo atlikta vienmatė veiksnių, susijusių su pacientu, operacija ir naviku, analizė ir jų įtaka vėlyvosioms pacientų išeitims. Nustatyta, kad sergančiųjų BI statistiškai reikšmingai įtakos turėjo lytis, naviko dydis ir patologinė stadija. Vyrai turėjo 2,4 karto didesnę riziką trumpesniam BI po NTO lyginant su moterimis. Tokią pat riziką blogesniam BI turėjo pacientai su >4 cm navikais ir tiriamieji, kurių patologinė naviko stadija buvo pT3. Veiksnių įtaka BI vienmatėje analizėje pavaizduota 2 lentelėje.

Sergantiems pT3 stadijos navikais buvo 5,7 karto didesnė riziką mirti nuo inkstų vėžio lyginant su pT1a navikus turinčiais pacientais. Detalesnė veiksnių įtaka VSI nurodyta 3 lentelėje.

Vienmatėje veiksnių analizėje buvo apskaičiuota, kad pacientai, kuriems po NTO buvo nustatytas TRK, turėjo 3,9 karto didesnę naviko atkryčio riziką po NTO lyginant su NRK turinčiais sergančiaisiais. Kitų veiksnių įtaka IILP pavaizduota 4 lentelėje.

2 lentelė. Veiksnių įtaka BI vienmatėje analizėje

Analizuojami veiksniai		**BI**		
		RS	PI 95 proc.	*p*
Su pacientu ir naviku susiję veiksniai				
Amžius	≥65 m.lyginant su <65 m.	1,9	0,80-4,30	0,153
Lytis	Vyrai lyginant su moterimis	2,4	1,09-5,46	**0,030**
Operacijos tipas	Laparoskopinė lyginant su atvira	1,1	0,37-3,06	0,907
Su naviku susiję veiksniai				
Naviko dydis	>4 cm lyginant su ≤4 cm	2,4	1,12-5,32	**0,025**
Patologinė stadija	pT1b lyginant su pT1a	1,1	0,32-3,57	0,921
	pT3 lyginant su pT1a	2,4	1,03-5,74	**0,043**
Rezekcinis kraštas	Teigiamas lyginant su neigiamu	1,4	0,53-3,63	0,500
Diferenciacijos laipsnis	G2 lyginant su G1	1,3	0,57-2,95	0,536
	G3 lyginant su G1	1,6	0,32-7,97	0,562
Histologijos tipas	Papilinė lyginant su šviesių ląstelių	1,4	0,34-6,02	0,628
	Chromofobinė lyginant su šviesių ląstelių	2,1	0,62-6,83	0,236

BI, bendras išgyvenamumas; RS, rizikų santykis; PI, pasikliautinasis intervalas

3 lentelė. Veiksnių įtaka VSI vienmatėje analizėje

Analizuojami veiksniai		**VSI**		
		RS	PI 95 proc.	*p*
Su pacientu ir operacija susiję veiksniai				
Amžius	≥65 m.lyginant su <65 m.	3,4	0,41-28,09	0,260
Lytis	Vyrai lyginant su moterimis	2,0	0,39-10,49	0,397
Operacijos tipas	Laparoskopinė lyginant su atvira	1,1	0,29-2,55	0,517
Su naviku susiję veiksniai				
Naviko dydis	>4 cm lyginant su ≤4 cm	4,3	0,97-19,48	0,055
Patologinė stadija	pT1b lyginant su pT1a	1,2	0,52-3,12	0,641
	pT3 lyginant su pT1a	5,7	1,27-25,49	**0,023**

Analizuojami veiksniai		VSI		
Rezekcinis kraštas	Teigiamas lyginant su neigiamu	2,7	0,53-14,06	0,231
Diferenciacijos laipsnis	G2 lyginant su G1	2,3	0,27-19,70	0,451
	G3 lyginant su G1	2,2	0,36-10,38	0,207
Histologijos tipas	Papilinė lyginant su šviesių ląstelių	1,1	0,38-12,80	0,564
	Chromofobinė lyginant su šviesių ląstelių	1,2	0,20-16,44	0,689

VSI, vėžio specifinis išgyvenamumas; RS, rizikų santykis; PI, pasikliautinasis intervalas

4 lentelė. Veiksnių įtaka IILP vienmatėje analizėje

Analizuojami veiksniai		IILP		
		RS	PI 95 proc.	*p*
Su pacientu ir operacija susiję veiksniai				
Amžius	≥65 m.lyginant su <65 m.	1,1	0,42-2,30	0,825
Lytis	Vyrai lyginant su moterimis	2,3	0,80-6,36	0,122
Operacijos tipas	Laparoskopinė lyginant su atvira	2,4	0,32-18,01	0,400
Su naviku susiję veiksniai				
Naviko dydis	>4 cm lyginant su ≤4 cm	2,5	0,87-6,96	0,088
Patologinė stadija	pT1b lyginant su pT1a	1,3	0,29-5,88	0,724
	pT3 lyginant su pT1a	2,9	0,92-8,89	0,069
Rezekcinis kraštas	Teigiamas lyginant su neigiamu	3,9	1,47-10,52	**0,006**
Diferenciacijos laipsnis	G2 lyginant su G1	1,2	0,44-3,45	0,683
	G3 lyginant su G1	1,8	0,35-9,25	0,476
Histologijos tipas	Papilinė lyginant su šviesių ląstelių	1,4	0,40-5,14	0,373
	Chromofobinė lyginant su šviesių ląstelių	1,1	0,14-8,02	0,951

IILP, laikas iki ligos progresijos; RS, rizikų santykis; PI, pasikliautinasis intervalas

Atlikus daugiamatę faktorių, galinčių turėti įtakos pooperaciniams atokiesiems rezultatams, analizę nustatyta, kad statistiškai reikšmingai didesnę riziką trumpesniam BI lėmė >4 cm naviko dydis (RS 4,814, 95 proc. PI 1,267-18,336, p = 0,022). Vienintelis nepriklausomas rizikos veiksnys, turėjęs įtakos IILP, buvo teigiamas rezekcinis naviko kraštas (RS 5,010, 95 proc. PI 1,761-13,934 p = 0,002). Išsamesnė daugiamatė veiksnių analizė pavaizduota 5 lentelėje.

5 lentelė. Daugiamatė analizė veiksnių, turinčių įtakos atokiosioms pooperacinėms išeitims

Analizuojami veiksniai		BI			VSI			IILP		
		RS	PI 95 proc.	*p*	RS	PI 95 proc.	*p*	RS	PI 95 proc.	*p*
Su pacientu susiję veiksniai										
Lytis	Vyrai lyginant su moterimis	2,3	0,99-5,25	0,053	2,0	0,34-11,50	0,453	2,9	0,96-8,66	0,060
Su naviku susiję veiksniai										
Naviko dydis	>4 cm lyginant su ≤4 cm	4,8	1,26-18,33	**0,022**	3,3	0,82-15,11	0,070	4,5	0,61-33,48	0,141
Patologinė stadija	T3 lyginant su T1a	1,1	0,25-3,14	0,844	1,0	0,17-13,99	0,996	1,0	0,17-6,22	0,976
Rezekcinis kraštas	Teigiamas lyginant su neigiamu	1,5	0,57-4,00	0,401	2,6	0,46-15,04	0,275	5,0	1,76-13,93	**0,002**

BI, bendras išgyvenamumas; VSI, vėžio specifinis išgyvenamumas; IILP, laikas iki ligos progresijos; RS, rizikų santykis; PI, pasikliautinasis intervalas

12.4 Veiksnių pasiskirstymas pagal naviko dydį

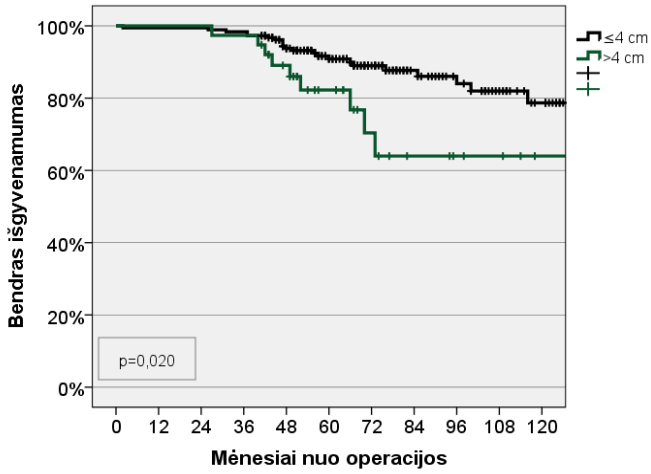
Palyginus rizikos veiksnius tarp pacientų, turinčių ≤4 ir >4 cm dydžio navikus, buvo nustatyta, kad moterų grupėje dažniau vyravo ≤4 cm navikai nei >4 cm (45,7 prieš 26,3 proc.), tuo tarpu vyriškos lyties grupėje buvo daugiau sergančiųjų >4 cm navikais (73,7 prieš 54,3 proc.), p = 0,020. Taipogi tarp grupių netolygiai pasiskirstė navikų diferenciacijos laipsniai. Lyginant su >4 cm dydžio navikus turinčiais pacientais, ≤4 cm navikų grupėje, dažniau nustatėme G1 TDL (27,2 prieš 18,4 proc.). Esant naviko dydžiui >4 cm, G3 TDL pasireiškė dažniau lyginant su ≤4 cm grupe (18,4 prieš 5,4 proc.), p = 0,027. Kiti su pacientu ir naviku susiję veiksniai buvo pasiskirstę tarp abiejų grupių (≤4 ir >4 cm) tolygiai. Veiksnių pasiskirstymas tarp grupių pavaizduotas 6 lentelėje.

Apskaičiavus daugiamatėje Cox regresijos analizėje nustatyta, kad naviko dydis buvo vienas iš statistiškai reikšmingų veiksnių, turinčių įtakos pacientų BI, todėl atlikome Kaplan-Meier analizę lygindami BI tarp ≤4 ir >4 cm dydžio navikus turinčių pacientų grupių. Nustatyta, kad 5 metų BI statistiškai reikšmingai skyrėsi palyginus pacientus, turinčius ≤4 su >4 cm navikus (91,6 ir 81,8 proc.), o 10 metų BI buvo atitinkamai (78,2 ir 64,0 proc.), p = 0,020 (pav. 2A). IILP ir VSI statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo (pav. 2B ir 2C). Penkių metų IILP tarp ≤4 ir >4 cm grupių buvo 94,0 ir 88,6 proc., tuo tarpu 10 metų – atitinkamai 84,8 ir 81,8 proc., p = 0,078. Penkių metų pacientų VSI ≤4 ir >4 cm navikų grupėse buvo 98,1 ir 93,1 proc., o 10 metų VSI tarp grupių buvo atitinkamai 96,6 ir 87,1 proc., p = 0,067.

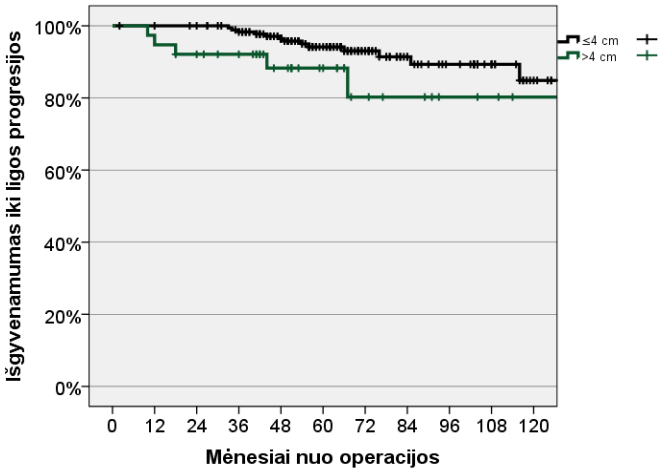
6 lentelė. Veiksnių pasiskirstymas skirtingo dydžio navikus turinčių pacientų grupėse

Analizuojami veiksniai		≤4 cm, n=184	>4 cm, n=38	*p*
Su pacientu susiję veiksniai				
Amžius (m.), vidurkis (±SD)		69,1 (11,6)	68,5 (10,2)	0,764
Lytis, n (proc.)	Moterys Vyrai	84 (45,7) 100 (54,3)	10 (26,3) 28 (73,7)	**0,020**
Su naviku susiję veiksniai				
Patologinė stadija, n (proc.)	pT1a pT1b pT3	172 (93,8) – 12 (6,2)	– 26 (68,4) 12 (31,6)	–
Rezekcinis kraštas, n (proc.)	TRK NRK	22 (12) 162 (88)	4 (10,5) 34 (89,5)	0,530
Diferenciacijos laipsnis, n (proc.)	G1 G2 G3	50 (27,2) 124 (67,4) 10 (5,4)	7 (18,4) 24 (63,2) 7 (18,4)	**0,027**
Histologijos tipas, n (proc.)	Šviesių ląstelių Papilinė Chromofobinė Cistinė ir kt.	156 (84,8) 15 (8,2) 7 (3,8) 6 (3,3)	27 (71,1) 5 (13,2) 4 (10,5) 2 (5,3)	0,133
Ligos atsinaujinimas				
Ligos progresija, n (proc.)		13 (7,1)	5 (13,2)	0,323
Ligos progresija, n (proc.)	Vietinė Sisteminė	4 (30,8) 9 (69,2)	2 (40,0) 3 (60,0)	0,561

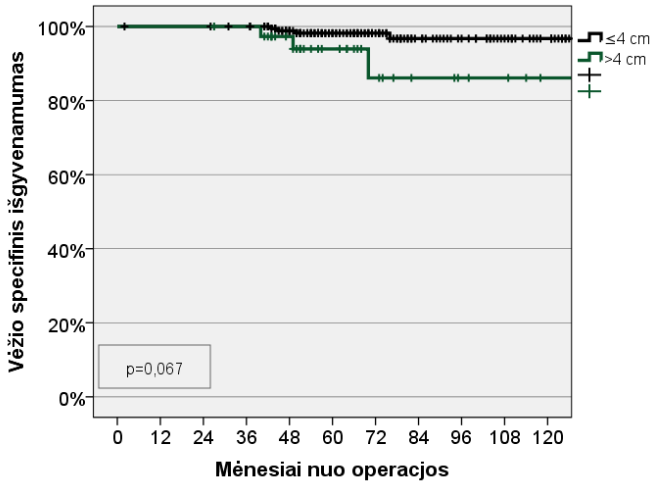
TRK, teigiamas rezekcinis kraštas; NRK, neigiamas rezekcinis kraštas



A



B



C

2 pav. Bendras pacientų išgyvenamumas (A), išgyvenamumas iki ligos progresavimo (B), vėžio specifinis išgyvenamumas (C) priklausomai nuo naviko dydžio (≤4 ar >4 cm)

12.5 Veiksnių pasiskirstymas pagal rezekcinį kraštą

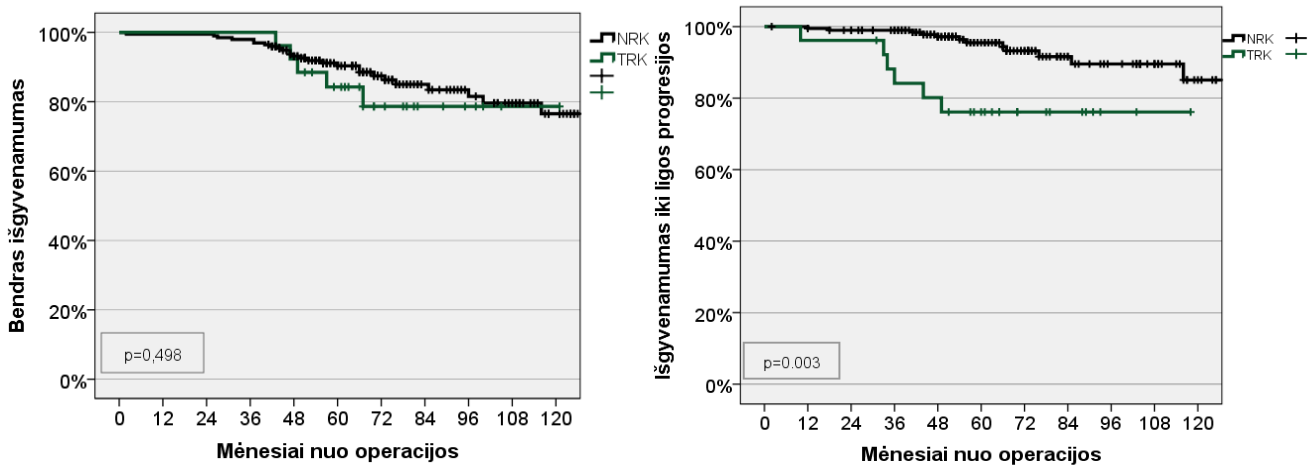
Apskaičiuotas veiksnių pasiskirstymas tarp grupių (TRK ir NRK) pavaizduotas 7 lentelėje. Su pacientu ir naviku susiję veiksniai tarp grupių buvo pasiskirstę tolygiai, išskyrus ligos atsinaujinimą. Pacientams, kuriems po operacijos nustatytas TRK, statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė ligos atkrytis lyginant su turėjusiais NRK – atitinkamai 23,1 ir 6,1 proc., p = 0,003. Tiek lokalus ligos atsinaujinimas, tiek atokiosios metastazės pasireiškė panašiam skaičiui tiriamųjų su NRK (41,7 prieš 58,3 proc.). Tuo tarpu pacientams su TRK buvo stebima dažnesnė sisteminė ligos atkryčio forma lyginant su vietiniu naviko recidyvu (83,3 ir 16,7 proc.).

Apskaičiavus daugiamatėje Cox regresijos analizėje nustatyta, kad statistiškai reikšmingas ir patikimiausias veiksnys, turintis įtakos IILP yra naviko rezekcinis kraštas. Todėl atlikome IILP palyginimą tarp TRK ir NRK turinčių grupių naudojant Kaplan-Meier analizę. Nustatyta, kad 5 metų IILP statistiškai reikšmingai skyrėsi palyginus NRK ir TRK grupes (95,5 ir 76,1 proc.), tuo tarpu 10 metų IILP sudarė 85,5 ir 76,1 proc., p = 0,003 (pav. 3B). BI ir VSI tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (pav. 3A ir 3C). 5 metų BI tarp NRK ir TRK grupių buvo 90,9 ir 84,1 proc., tuo tarpu 10 metų – atitinkamai 76,1 ir 78,7 proc., p = 0,498. Penkių metų VSI tarp TRK ir NRK grupių buvo 91,7 ir 98,2 proc., o 10 metų VSI tarp grupių – 91,7 ir 95,7 proc., p = 0,211.

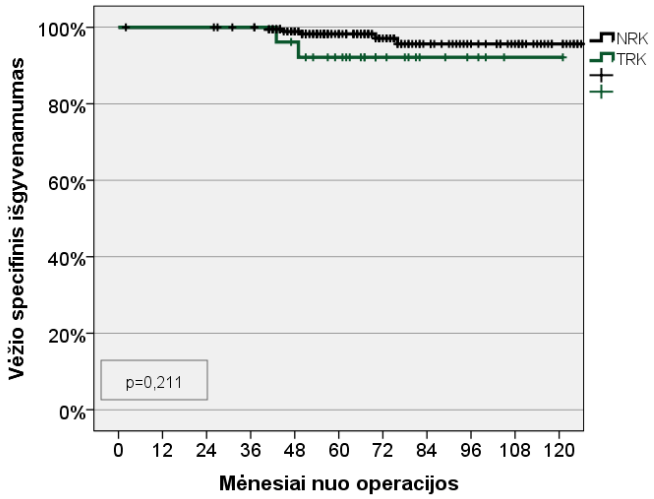
7 lentelė. Veiksnių pasiskirstymo TRK ir NRK grupėse analizė

Analizuojami veiksniai		TRK, n=26	NRK, n=196	*p*
Su pacientu susiję veiksniai				
Amžius (m.), vidurkis (±SN)		70,2 (8,8)	68,8 (11,7)	0,481
Lytis, n (proc.)	Moterys Vyrai	14 (53,8) 12 (46,2)	80 (40,8) 116 (59,2)	0,214
Su naviku susiję veiksniai				
Naviko dydis, n (proc.)	≤4 cm >4 cm	22 (84,6) 4 (15,4)	162 (82,7) 34 (17,3)	1,000
Patologinė stadija, n (proc.)	pT1a pT1b pT3	21 (80,8) 2 (7,7) 3 (11,5)	153 (78,1) 24 (12,2) 19 (9,7)	0,809
Diferenciacijos laipsnis, n (proc.)	G1 G2 G3	2 (25,7) 22 (84,6) 2 (7,7)	55 (28,1) 126 (64,3) 15 (7,7)	0,058
Histologijos tipas, n (proc.)	Šviesių ląstelių Papilinė Chromofobinė Cistinė ir kt.	23 (82,4) 1 (3,8) 1 (3,8) 1 (3,8)	160 (81,6) 19 (9,7) 10 (5,1) 7 (3,6)	0,851
Ligos atsinaujinimas				
Ligos progresija, n (proc.)		6 (23,1)	12 (6,1)	**0,003**
Ligos progresija, n (proc.)	Vietinė Sisteminė	1 (16,7) 5 (83,3)	5 (41,7) 7 (58,3)	**0,04**

TRK, teigiamas rezekcinis kraštas; NRK, neigiamas rezekcinis kraštas



A B



C

3 pav. Bendras pacientų išgyvenamumas (A), išgyvenamumas iki ligos progresavimo (B), vėžio specifinis išgyvenamumas (C) priklausomai nuo naviko rezekcinio krašto (TRK ar NRK); TRK, teigiamas rezekcinis kraštas; NRK, neigiamas rezekcinis kraštas

13. REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimo metu buvo apskaičiuoti atokieji gydymo po NTO rezultatai. Visų tiriamųjų bendras 5 ir 10 metų išgyvenamumas sudarė 90 ir 75,7 proc. Kitoje publikacijoje autorių [51] pateikiamas 5 metų BI buvo tarp 77 ir 95 proc., o 10 metų BI rezultatai varijavo didelėje amplitudėje – nuo 45 iki 93 proc. Didžiojoje dalyje užsienio literatūros autoriai nurodo panašius BI rezultatus, kuriuos gavome savo tyrime [10,48,49].

Taip pat buvo suskaičiuotas pacientų 5 ir 10 metų VSI, kuris mūsų tyrime sudarė 97,3 ir 95,1 proc. Literatūroje yra aprašomi panašūs rezultatai. Hein Van Poppel [10] publikacijoje lyginami kitų autorių gautų rezultatų duomenys ir 5 metų VSI varijuoja nuo 89 iki 98,5 proc. Tuo tarpu 10 metų VSI naujausiose literatūros šaltiniuose apskaičiuojamas ne itin dažnai, tačiau minimas nuo 76 iki 97 proc.

Ypatingai svarbus rodiklis, parodantis taikyto gydymo efektyvumą, yra išgyvenamumas iki ligos progresavimo. Mūsų tyrime 5 ir 10 metų pacientų IILP buvo atitinkamai 93 ir 84 proc. Peycelon ir kiti [48] savo tyrime gavo panašius rezultatus. Penkių ir 10 metų IILP sudarė 92 ir 88 proc. Kiti literatūros šaltiniai [53,60] taip pat patvirtina mūsų gautus rezultatus ir pažymi, jog penkių metų IILP yra iki 96 proc. Tyrimo metu nustatėme 18 (8,1 proc.) ligos atkryčių. Vietinis ligos atsinaujinimas buvo stebėtas 6 (2,7 proc.), o sisteminė ligos progresija – 12 (5,4 proc.) atvejų. Užsienio literatūros duomenimis, kaip mūsų tyrime gautuose rezultatuose, vietinis ir sisteminis ligos atkrytis yra nustatomas panašiai. Krabbe ir kiti [53] bei Hein Van Poppel [10] savo tyrimuose parodo, kad vietinis ligos atsinaujinimas stebėtas nuo 0 iki 10 proc., tuo tarpu į kitus organus išplitusi liga nustatoma nuo 4,4 iki 19,7 proc. Tam gali turėti įtakos tyrime dalyvaujančių pacientų naviko stadija. Viename iš atliktų tyrimų Campbell ir kiti [39] nustatė, kad naviko stadija statistiškai reikšmingai turi įtakos ligos progresavimui ir turintiems T1a tumoro stadiją, lokalus naviko atkrytis tikėtinas nuo 0 iki 3 proc. Kadangi mūsų tyrime pacientų su T1a stadijos naviku buvo 78,4 proc., tai galėtų paaiškinti mažesnį ligos atkryčio dažnį. Retrospektyvinis tyrimo pobūdis, kuris naudotas ir mūsų darbe, taip pat gali turėti įtakos mažesniam ligos atkryčio nustatymo dažniui.

Atlikus vienmatę analizę buvo nustatyti reikšmingi veiksniai, turėję įtakos pacientų BI, VSI ir IILP. Įtakos BI trukmei turėjo vyriška lytis, didesni nei 4 cm navikai ir pT3 stadija. Mes nustatėme, kad >4 cm naviko dydis 2,4 karto didina blogesnio BI riziką, nors kituose tyrimuose [48,65] nurodoma, kad reikšmingo skirtumo BI ir ligos atkryčiui navikų dydžio neturi. Tumoro stadija turi įtakos atokiesiems rezultatams. Vienmatėje analizėje apskaičiavome, kad pT3 naviko stadija lyginant su pT1a turi statistiškai reikšmingai blogesnę BI ir VSI prognozę. Naviko stadijos įtaką VSI aprašo ir kiti autoriai. Pavyzdžiui, Peycelon ir kiti [48] nustatė, kad 5 metų VSI esant pT1b, pT2, pT3 stadijų navikams buvo atitinkamai 94, 65 ir 55 proc.

Tiek vienmatės, tiek daugiamatės analizės metu nustatėme, kad statistiškai reikšmingai atokiesiems pooperaciniams rezultatams įtakos turėjo naviko dydis ir rezekcinis kraštas. Sergantieji >4 cm dydžio navikais turi 4,8 karto didesnę riziką trumpesniems BI rezultatams. Siekiant nustatyti ir palyginti vėlyvuosius onkologinius rezultatus tarp skirtingą naviko dydį turinčių grupių (≤4 ir >4 cm) atlikome skaičiavimus pasitelkdami Kaplan-Meier analizės metodiką. Sergančiųjų ≤4 cm navikais, 5 ir 10 metų BI buvo atitinkamai 91,6 ir 78,2 proc., kai >4 cm tiriamųjų grupėje – 81,8 ir 64,0 proc., p = 0,02. Įtraukęs 798 tiriamuosius į savo retrospektyvinį tyrimą Crispen ir kiti [66] nustatė, kad BI, IILP ir VSI rezultatai blogėja su kiekvienu didėjančiu naviko centimetru. Pavyzdžiui, penkių metų BI sergančių 1-2, 2-3 ir 3-4 cm dydžio inkstų navikais buvo atitinkamai 91,5, 87,6, 83,6 proc., o 10 metų BI – 83,9, 67,2, 61,8 proc. Naviko dydžiui esant >4 cm penkių metų BI sudarė nuo 66,8 iki 85,7 proc., tuo tarpu 10 metų BI >4 cm navikais sergančiųjų grupėje buvo nuo 41,2 iki 62,6 proc., p <0,05. Palyginę duomenis akivaizdžiai matome, kad tiek mūsų, tiek užsienio literatūros rezultatai labai panašūs. Esant reikšmingam BI skirtumui, palyginus ≤4 ir >4 cm navikų gydymo rezultatus, kyla klausimas ar NTO operacija yra tinkamas gydymo būdo pasirinkimas >4 cm navikams. Viename iš atliktų naujausių tyrimų, į kurį buvo įtraukta 351 tiriamieji, Milonas ir kiti [49] analizavo onkologinius rezultatus tarp NTO ir RN gydymo metodų esant inksto tumoro dydžiui nuo 4 iki 7 cm. Nustatyta, kad reikšmingo skirtumo tarp operacijų tipo nebuvo, nes 12 m. BI po NTO ir RN sudarė atitinkamai 55,2 ir 53,7 proc., p = 0,437, o 12 m. VSI – 80,6 ir 69,6 proc., p = 0,198. Tai parodo, kad NTO operacija yra tokia pat saugi kaip ir RN ir gali būti rekomenduojama gydant ne tik ≤4 cm, bet ir 4 – 7 cm navikus.

Tumoro rezekcinis kraštas buvo patikimiausias veiksnys daugiamatėje analizėje vertinant ligos progresavimą. Mūsų tyrime 26 (11,7 proc.) pacientams buvo nustatytas TRK. Tuo tarpu daugumoje kitų publikacijų [60,63] TRK sudaro nuo 0 iki 7 proc. TRK vaidmuo vėlyviesiems rezultatams, išgyvenamumo prognozei ir susirūpinimas dėl jo įtakos ligos progresijai vis dažniau viešinamas naujausioje literatūroje ir yra plačiai diskutuojamas. Mūsų atlikta analizė parodė, kad TRK 5 kartus didina riziką greitesnei pooperacinei ligos progresijai atsirasti. Panašius rezultatus kaip ir mūsų tyrime nustatė Zhang ir kiti [61], kurie taip pat aprašė neigiamą TRK poveikį ligos atkryčiui ir apskaičiavo, kad TRK 3,8 karto didina riziką naviko atsinaujinimui. Priešingai, vienoje iš didžiausių literatūroje prieinamų retrospektyvių studijų, Yossepowitch ir kiti [60] aprašė, kad TRK nepadidina rizikos vietiniam ir išplitusiam ligos atkryčiui atsirasti. Jų tyrime vienintelis reikšmingas veiksnys didinantis riziką lokaliai ir sisteminei ligos progresijai buvo naviko dydis. Panašius rezultatus aprašė Costea ir komanda [67], taip pat ir kiti autoriai [53,62], kurie nerado koreliacijos tarp TRK ir pooperacinio ligos atsinaujinimo. Iš literatūros matyti, kad rezekcinio krašto problema lieka diskutuotina ir reikalauja išsamesnių mokslinių tyrimų. Kadangi daugiamatėje analizėje naviko rezekcinis kraštas buvo vienas išstatistiškai reikšmingų veiksnių, atlikome kryžminę veiksnių analizę tarp TRK ir NRK turinčių pacientų grupių. Rezultatai parodė, kad nebuvo nei vieno veiksnio, kuris būtų nevienodai pasiskirstęs

tarp abiejų grupių, išskyrus ligos atsinaujinimą. Tai parodo panašų ir tolygų veiksnių paplitimą tarp abiejų grupių ir leidžia patikimai interpretuoti ir pasikliauti gautais rezultatais. Nustatyta, kad 5 ir 10 metų IILP pacientams su NRK atitinkamai sudarė 95,5 ir 85,5 proc., tuo tarpu su TRK – 76,1 ir 76,1 proc., p = 0,003. Mūsų tyrime ligos atkrytis pasireiškė 6 (23,1 proc.) pacientams, kurie turėjo TRK ir 12 (6,1 proc.) NRK turintiems tiriamiesiems. Tai parodo beveik 4 kartus dažnesnį ligos atkryčio paplitimą tarp TRK turinčių ligonių lyginant su NRK sergančiųjų grupe. Mūsų atliktame tyrime verta pastebėti, kad yra matoma ryški tendencija tarp vietinio ir sisteminio ligos atsinaujinimo TRK grupėje. Iš 6 pacientų su TRK, kuriem liga atsinaujino, vienas (16,7 proc.) turėjo lokalų naviko atsinaujinimą, o 5 (83,3 proc.) – atokųjį. Vieni iš nedaugelio autorių, Yossepowitch ir kiti [60] savo tyrime taip pat nustatė didesnį metastazavusios ligos dažnį TRK turinčių pacientų grupėje. Skirtingai nei mūsų tyrime, daugelyje literatūros šaltinių [68] gaunamas apylygis vietinio ir lokalaus atkryčio dažnis bei neretai TRK siejamas tik su padidėjusia lokalia ligos atsinaujinimo rizika.

Vertinant mūsų tyrime gautus rezultatus, kai sisteminio išplitimo rizika esant TRK yra 4 kartus didesnė nei lokalaus atkryčio, logiška būtų siūlyti neatidėliotiną radikalią nefrektomiją, vietoje aktyvaus stebėjimo. Radikali operacija gelėtų užkirsti kelią sisteminiam ligos išplitimui. Tiesa, tokia gydymo taktika nėra rekomenduojama kitų autorių. To priežastis gali būti tai, kad tik keliuose tyrimuose yra nustatytas toks didelis skirtumas tarp lokalaus ir sisteminio išplitimo esant TRK, kaip mūsų tyrime. Tam, kad patvirtinti mūsų gautus rezultatus ir iškeltą radikalaus gydymo hipotezę, šioje srityje turėtų būti atlikta daugiau tyrimų.

14. IŠVADOS

1. Pacientų 5 ir 10 metų bendrasis išgyvenamumas po NTO buvo atitinkamai 90 ir 75,7 proc. Vėžiui specifinis 5 ir 10 metų išgyvenamumas atitinkamai buvo 97,3 ir 95,1 proc. 5 ir 10 metų išgyvenamumas iki ligos progresavimo atitinkamai buvo 93 ir 84 proc. Vidutinė laiko trukmė iki ligos progresavimo nustatymo buvo 67 (±28,7) mėn.

2. Tyrimo metu nustatyta 18 (8,1 proc.) ligos atkryčių. Vietinis ligos atsinaujinimas buvo stebėtas 6 (2,7 proc.), o sisteminė ligos progresija – 12 (5,4 proc.) atvejų.

3. Daugiamatės analizės metu nustatyta, kad pacientų bendrajam išgyvenamumui reikšmingos įtakos turėjo naviko dydis. Sergantieji >4 cm dydžio inkstų navikais turėjo 4,8 karto didesnę riziką blogesniems bendrojo išgyvenamumo rezultatams.
   Teigiamas naviko rezekcinis kraštas buvo statistiškai reikšmingas veiksnys, turėjęs įtakos išgyvenamumui iki ligos progresavimo. Pacientai, kuriems buvo nustatytas teigiamas naviko rezekcinis kraštas, turėjo 5 kartus didesnę ligos progresijos (ypač sisteminės) riziką.
   Statistiškai reikšmingų, nepriklausomų rizikos veiksnių, lemiančių trumpesnų VSI, tyrime nebuvo rasta.

4. Penkių ir 10 metų bendrasis išgyvenamumas turintiems ≤4 cm navikus buvo geresnis (91,6 ir 78,2 proc.) nei pacientams su >4 cm navikais (81,8 ir 64,0 proc.), p = 0,020.
   Penkių ir 10 metų išgyvenamumas iki ligos progresijos buvo ilgesnis turintiems neigiamą naviko rezekcinį kraštą (95,5 ir 85,5 proc.) lyginant su teigiamą rezekcinį kraštą turinčiais pacientais (76,1 ir 76,1 proc.), p = 0,003.

15. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. NTO operacija užtikrina labai gerus ilgalaikius onkologinius rezultatus, todėl turėtų būti siūloma kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas, esant inkstų navikams iki 4 cm.

2. Sisteminis ligos atsinaujinimas yra dažnesnis nei lokalus, todėl po NTO, ypač esant TRK, turėtų būti taikomas aktyvus įvairiapusis stebėjimas (ne tik inkstų UG, bet ir pilvo KT, plaučių ištyrimas).

3. Esant TRK, sisteminio ligos atsinaujinimo rizika yra 4 kartus didesnė nei lokalaus, todėl norint užtikrinti onkologinės ligos kontrolę, radikali nefrektomija galėtų būti siūloma kaip pirmo pasirinkimo taktika vietoje aktyvaus stebėjimo po NTO.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers S, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. GLOBOCAN 2012 v1.0. 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx#%5CnAvailable from: http://globocan.iarc.fr

2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374–403.

3. Smailytė G, Alenknavičienė B. Nacionalinis vėžio institutas. Vėžys Lietuvoje 2012 metais [Internet]. Vilnius: UAB „Petro ofsetas“; 2015; Available from: http://www.nvi.lt/wp-content/uploads/2016/04/Vezys_lietuvoje_2012.pdf. 2012;

4. Nacionalinis vėžio institutas [Internet]. Mirtys nuo piktybinių navikų Lietuvoje pagal lokalizaciją, nauji atvejai 2001-2005 metų duomenys. Vilnius; [cited 2016 Jan 5]. Available from: http://www.nvi.lt/?page_id=4853&lang=lt.

5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Cancer Facts Fig 2016. 2016;1–9.

6. Huang WC, Elkin EB, Ph D, Levey AS, Jang TL, Russo P. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? J Urol. 2009 Jan;181(1):55–61. discussion 61–52. [PMC free . 2009;181(1):55–62.

7. Li W, Cheng Y, Cheng Y, Ren H, Han N. Clinical efficacy of radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery on localized renal cell carcinoma. Eur J Med Res [Internet]. 2014;19:58. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226856/pdf/40001_2014_Article_58.pdf

8. Kalogirou C, Fender H, Muck P, Hey V, Krebs M, Riedmiller H, et al. Long-Term Outcome of Nephron-Sparing Surgery Compared to Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma ???4 cm - A Matched-Pair Single Institution Analysis. Urologia Internationalis. 2016;

9. Chen DYT, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: Surgery, ablation, or active surveillance. Vol. 7, JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2009. p. 635–43.

10. Van Poppel H. Efficacy and safety of nephron-sparing surgery. Int J Urol [Internet]. 2010;17(4):314–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409229

11. Miller DC, Hollingsworth JM, Hafez KS, Daignault S, Hollenbeck BK. Partial nephrectomy for small renal masses: An emerging quality of care concern? J Urol. 2006;175(3):853–7.

12. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: A case of underutilization? Urology. 2006;67(2):254–9.

13. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. Eur Urol. 2014;65(6):1095–106.

14. Belldegrun AS. Renal Cell Carcinoma: Prognostic Factors and Patient Selection. Eur Urol Suppl. 2007;6:477–83.

15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S MC et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase. Vol. 10, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base. 2014. p. 1–20.

16. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Natl Cancer Inst [Internet]. 2016;1992–2013. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/topic_historical_mort_trends.pdf

17. Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. Semin Intervent Radiol. 2014;31(1):3–8.

18. Curti, B; Jana, BRP; Javeed, M; Makhoul, I; Sachdeva, K; Hu, W; Perry, M; Talavera, F (26 February 2014). Harris, JE, ed. “Renal Cell Carcinoma”. Medscape Reference. WebMD. Retrieved 7 March 2014. 2014;(17):1–18.

19. DeLellis RA, Lloyd RV HP& EC. World Health Organization Classification Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, Fr IARC Press. 2004;pp 147–166:pp 147–166.

20. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol [Internet]. 2010;7(5):245–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20448658%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3012455

21. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated

with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol [Internet]. 2011;29(15):2027–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502558

22. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. J Urol [Internet]. 2013;190(5):1657–61. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4420476&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

23. Lee JE, Hankinson SE, Cho E. Reproductive factors and risk of renal cell cancer: the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol [Internet]. 2009;169(10):1243–50. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2727207&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

24. Kabat GC, Silvera S a N, Miller a B, Rohan TE. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. Br J Cancer [Internet]. 2007;96(5):845–9. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2360073&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin [Internet]. 2016;66(1):7–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.3322/caac.21332/asset/caac21332.pdf?v=1&t=io59driw&s=f5d356a70462e7927a65b0ec8811c011b92d7469

26. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: A series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. Cancer. 2009;115(6):1224–33.

27. Huszno J, Starzyczny-Słota D, Jaworska M, Nowara E. Adult Wilms' tumor - diagnosis and current therapy. Cent Eur J Urol [Internet]. 2013;66(1):39–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578986%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3921847

28. Kalapurakal JA, Nan B, Norkool P, Coppes M, Perlman E, Beckwith B, et al. Treatment outcomes in adults with favorable histologic type Wilms tumor - An update from the National Wilms Tumor Study Group. Vol. 60, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2004. p. 1379–84.

29. HAKAN ÖZTÜRK. Prognostic features of renal sarcomas (Review). Oncol Lett [Internet].

2014;1034–8. Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2014.2838

30. Wang X, Xu R, Yan L, Zhuang J, Wei B, Kang D, et al. Adult renal sarcoma: Clinical features and survival in a series of patients treated at a high-volume institution. Urology. 2011;77(4):836–41.

31. Lam JS, Klatte T, Breda A. Staging of renal cell carcinoma: Current concepts. Indian J Urol [Internet]. 2009;25(4):446–54. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2808645&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

32. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: The 2010 update. Vol. 58, European Urology. 2010. p. 398–406.

33. Hounsome L, Iles M, Verne J. Kidney Cancer : Survival Report. Urol Cancers. 2014;14:1–17.

34. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: A multicenter experience. J Clin Oncol. 2005;23(12):2763–71.

35. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian S a, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol [Internet]. 2010;183(4):1309–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.035

36. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, et al. Prognostic Impact of Histological Subtype on Surgically Treated Localized Renal Cell Carcinoma. J Urol. 2009;182(5):2132–6.

37. Suzuki K, Mizuno R, Mikami S, Tanaka N, Kanao K, Kikuchi E, et al. Prognostic significance of high nuclear grade in patients with pathologic t1a renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(9):831–5.

38. Kirkali Z, Canda AE. Open partial nephrectomy in the management of small renal masses. Adv Urol [Internet]. 2008;309760. Available from: http://www.hindawi.com/journals/au/2008/309760.html%5Cnpapers2://publication/doi/10.1155/2008/309760

39. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. J Urol [Internet]. 2009;182(4):1271–9. Available from:

http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534709017285%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/j.juro.2009.07.004

40. Ljungberg B. Nephron-sparing surgery - strategies for partial nephrectomy in renal cell carcinoma. 2004;126–31.

41. Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. Annu Rev Med [Internet]. 2002;53:393–407. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818482

42. Power NE, Maschino AC, Savage C, Silberstein JL, Thorner D, Tarin T, et al. Intraoperative mannitol use does not improve long-term renal function outcomes after minimally invasive partial nephrectomy. Urology. 2012;79(4):821–5.

43. Hevia M, Abascal-Junquera JM, Sacristan R, Suarez J, Lobo B, Mendez S, et al. [Haemostasis control during laparoscopic partial nephrectomy without parenchymal renorrhaphy: the VIVOSTAT((R)) experience]. Actas Urol Esp. 2013;37(1):47–53.

44. Pruthi RS, Chun J, Richman M. The use of a fibrin tissue sealant during laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int. 2004;93(6):813–7.

45. Blom JHM, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol. 2009;55(1):28–34.

46. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, et al. Renal Cell Carcinoma Guideline. Vol. 51, European Urology. 2007. p. 1502–10.

47. Joniau S, Eeckt K Vander, Srirangam SJ, Van Poppel H. Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. BJU Int. 2009;103(10):1344–8.

48. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, et al. Long-Term Outcomes After Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma Larger Than 4 cm. J Urol. 2009;181(1):35–41.

49. Milonas D, Skulčius G, Baltrimavičius R, Auškalnis S, Kinčius M, Matjošaitis A, et al. Comparison of long-term results after nephron-sparing surgery and radical nephrectomy in treating 4- to 7-cm renal cell carcinoma. Med. 2013;49(5):223–8.

50. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic Radical Versus Partial Nephrectomy for Tumors >4 cm: Intermediate-term Oncologic and Functional Outcomes. Urology [Internet].

2009;73(5):1077–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2008.11.059

51. Lane BR, Novick AC. Nephron-sparing surgery. BJU Int. 2007;99(5 B):1245–50.

52. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and Clinical Outcome of Nephron-Sparing Surgery in Relation to Tumour Size and Indication{A figure is presented}. Eur Urol. 2007;52(1):148–54.

53. Krabbe L-M, Bagrodia A, Margulis V, Wood CG. Surgical Management of Renal Cell Carcinoma. Semin Interv Radiol. 2014;31:27–32.

54. Long CJ, Canter DJ, Kutikov A, Li T, Simhan J, Smaldone M, et al. Partial nephrectomy for renal masses ????7 cm: Technical, oncological and functional outcomes. Vol. 109, BJU International. 2012. p. 1450–6.

55. Pahernik S, Roos F, Röhrig B, Wiesner C, Thüroff JW. Elective Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma Larger Than 4 cm. J Urol. 2008;179(1):71–4.

56. Lane BR, Gill IS. 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. J Urol. 2007;177(1):70–74; discussion 74.

57. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy: A Matched-Pair Comparison of 200 Patients. Eur Urol. 2009;55(5):1171–8.

58. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Vol. 67, European Urology. 2015. p. 913–24.

59. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney cancer, version 3.2015. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2015;13(2):151–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691606

60. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. J Urol [Internet]. 2008;179(6):2158–63. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2704565&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

61. Zhang N, Wu Y, Li K, Na R, Wang X, Xu J. Positive surgical margins after partial nephrectomy for renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2016;9(11):20684–92.

62. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, Jeschke K, Kirkali Z, Knüchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. Eur Urol [Internet]. 2012 Apr [cited 2017 Feb 9];61(4):757–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136987

63. Steinestel J, Steffens S, Steinestel K, Schrader AJ. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. World J Surg Oncol [Internet]. 2014;12(1):252. Available from: http://www.wjso.com/content/12/1/252

64. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: Does cancer remain in the renal remnant? Urology. 2011;77(6):1400–3.

65. Antonelli A, Cozzoli A, Nicolai M, Zani D, Zanotelli T, Perucchini L, et al. Nephron-Sparing Surgery versus Radical Nephrectomy in the Treatment of Intracapsular Renal Cell Carcinoma up to 7 cm. Eur Urol. 2008;53(4):803–9.

66. Crispen PL, Boorjian SA, Lohse CM, Sebo TS, Cheville JC, Blute ML, et al. Outcomes following partial nephrectomy by tumor size. J Urol [Internet]. 2008;180(5):1912–7. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0022534708018508/1-s2.0-S0022534708018508-main.pdf?_tid=d27dc306-a351-11e5-86ef-00000aab0f6b&acdnat=1450200932_dc221ecc82e0074c7b870a3858c4ad18

67. MA L-C, Fumad L, Lorente D, Riera L, EF M. Positive margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: long-term follow-up of patients on active surveillance. BJU Int [Internet]. 2010;106:645–8. Available from: http://aithon.ngcsn.net/netacgi/getref2.pl?ref=P-20067450

68. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, Martorana G. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: Incidence, clinical impact, and management. Vol. 11, Clinical Genitourinary Cancer. 2013. p. 5–9.