

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СОФИЯ
УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „АЛЕКСАНДРОВСКА“
КАТЕДРА ПО УРОЛОГИЯ

ПАРЦИАЛНА РЕЗЕКЦИЯ ПРИ ТУМОРИ НА БЪБРЕЦИТЕ

Д-Р АЛЕКСАНДЪР ПЕТРОВ КРЪСТАНОВ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР“

Научен ръководител:

Проф. Д-р Петър Колев Панчев, д.м.н.

Доц. Д-р Марин Георгиев, д.м

София

2015

СЪДЪРЖАНИЕ

| | |
|---------------------------|--|
| Въведение..... | |
| Литературен обзор..... | |
| Изводи от обзора..... | |
| Цел и задачи..... | |
| Методи на изследване..... | |
| Материали и методи..... | |
| Резултати..... | |
| Обсъждане..... | |
| Изводи..... | |
| Приноси..... | |
| Библиография..... | |

Въведение

Бъбречно-клетъчният карцином представлява около 2-3 % от всички тумори в човешкото тяло. В световен мащаб за последните две десетилетия се открива увеличаване с 2% на новите случаи на бъбречен карцином, дължащо се на ранното откриване на малки бъбречни лезии (под 4см). Причинната за това е голямото разпространение и лесната достъпност до различни образни изследвания (Ултразвук, КАТ и ЯМР). 50 % от всички бъбречни лезии се откриват случайно при пациенти без оплаквания, които се подлагат на изследвания за неспецифични оплаквания от страна на двигателния апарат или стомашно-чревен дискомфорт.

Най- голямо предизвикателство в съвременната урологична практика представлява ранното откриване на малките бъбречни лезии (МБЛ) и възможността за извършване на органносъхраняваща операция. Данните от много клинични проучвания, както и препоръките на Европейската Асоциация по Урология са единодушни, че Златният стандарт за лечение на МБЛ е хирургично отстраняване с опазване на остатъка на бъбрека (парциална резекция, нефрон-съхраняваща операция), когато това е технически осъществимо. Напредъкът в технологията наскоро доведе до ефективни минимално-инвазивни хирургични подходи за изрязване на бъбречния тумор, включително лапароскопия и робот- асистираната хирургия.

Литературен обзор

Бъбречно-клетъчният карцином (БКК) е третият най-често срещан тумор в урологичната практика. Той представлява приблизително 90 % от всички злокачествени заболявания на бъбрека в световен мащаб (Kovacs G, et al 2000). Мъжете са по-често засегнати в сравнение с жените 1.5:1, като заболяването се диагностицира най-често през шестото и седмото десетилетие от живота им. В Европа за последните години (2010 – 2013) честотата на новоткритите случаи на карцином на бъбрека е съответно 14,6 на 100 000 за мъжете и 6,9 на 100 000 при жените (Lungberg BC, Campbell SC, Choi HY, et al 2013).

Етиологичните фактори за развитието на БКК включват тютюнопушене, затлъстяване и артериална хипертония. Метаанализът на връзката между тютюнопушенето и развитието на бъбречния карцином показва значително повишаване на риска при пушачите в сравнение с хората, които не са употребявали цигари. Рискът за развитие на БКК се повишава с 54% при мъжете и 22% при жените, пушили праз целия си живот. Връзката на пасивните пушачи с повишение на риска от заболяването не е уточнена (Ferlay J, Autier P, et al 2009). Няколко кохортни проучвания доказват, че с повишаване на телесната маса се повишава и рискът от развитие на БКК. Установено е, че рискът се увеличава 1,24 пъти при мъжете и 1,34 пъти при жените на 5 кг/м² повишаване в индекса на телесната маса (BMI) (Chow WH, 1999). Наличието на роднина (1-во или 2-ро поколение), заболял от карцином на бъбрека, също се свързва с повишен риск за развитие на БКК (Clague J et al, 2009). Наличието на няколко наследствени синдрома, асоциирани с карцином на бъбрека като von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dube, наследствен папиларен БКК и др., ни насочва за връзка между генетичните и епигенетичните промени с възникването на карцинома на бъбрека.

Повечето лезии на бъбрека остават клинично асимптоматични и класическата триадата – хематурия, болка в лумбалната област и палпираща се туморна формация, са редки (между 6-10%) и корелират с ниската диференциация на карцинома, както и авансиралост на процеса (Lee CT, Katz J, Fearn PA et al, 2002). Паранеопластичните синдроми се срещат в приблизително 30% от авансиралите процеси в следствие на метастазите, като най-честите от тях са: кахексия, загуба на тегло, хипертония, хиперкалциемия и др. Лабораторните показатели, които се изследват най-често, са: креатининът в кръвния серум, гломерулната филтрация, диференциална кръвна картина, скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), серумният калций и коагулационният статус. Лабораторните методи нямат голямо практическо значение за поставянето на диагнозата.

В последните десет години се е увеличил броят на случайно откритите тумори на бъбрека. Малките туморни лезии (T1a) представляват приблизително 66% от новооткритите карциноми на бъбрека (Volpe, A. 2007). Това до голяма степен е резултат на повишена откриваемост на локализиран БКК като малки бъбречни лезии в асимптоматични пациенти, които се подлагат на тестване за неспецифични коремни или опорно-двигателни оплаквания, или проследяване на други несвързани злокачествени заболявания. Повечето бъбречни лезии се откриват за първи път чрез абдоминален ултразвук. При наличието на твърди или комплексни кистозни лезии, точната оценка на размера, формата и профила на лезията е необходимо да бъде доуточнена чрез използване на компютърно-аксиална томография (КАТ) или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), на-често контрастно усилени (Kane CJ, Mallin K, 2007). Хистологично около 20-30% от малките бъбречни лезии са доброкачествени. Поради тази причина е важно да може предоперативно да се отдиференцират доброкачествените от злокачествените, но също така

и да се определи точно големината, разположението и отношението на локализираните тумори към важните анатомични структури на бъбрека.

В съвременната клинична практика за диагностика и оценка на обемзаемащите процеси на бъбреците се използват основно ехографията и компютърната томография (П. Панчев 1997, Bosniak 1986, Levine and Grantham 1990).

Абдоминално ултразвуково изследване

Абдоминалният ултразвук е най-широко разпространеното и достъпно изследване за диагностика за обемзаемащи процеси на бъбреците. Най-често това е първото изследване, на което се подлагат пациентите със съмнение за карцином на бъбрека. Контрастно усиленият ултразвук (КУУЗ) представлява безопасна и лесна техника, при която не се поема радиация и няма нефротоксичност. Тази техника представлява съчетаване на конвенционалната Доплер-ехография, съчетана с контрастен агент във формата на газови капсулирани микросферички с диаметър < 10 µm в диаметър. Ехографията е полезен метод при разграничаването на доброкачествена от злокачествена лезия при дифузното разпространение (неясно разграничимо) на процеса сред бъбречния паренхим (Ascenti G, Zimbaro G et al. 2007). Достъпността, безопасността и ниската цена на ехографското изследване го правят едно от рутинните изследвания в медицинската практика, което допринася за диагностицирането на бъбречните карциноми в по-ранен стадий.

Компютърно-аксиална томография (КАТ)

Компютърната томография остава най-подходящото изследване за уточняване на suspectните лезии на бъбреците. Възможността за контрастно усиление на компютърната томография е най-важният критерий при отдиференцирането на малигнените лезии. Обещаващ метод

е така нареченият *ball versus bean strategy*, който описва характеристиката на растежа на тумора и по този начин дава възможност да се разграничат доброкачественият от злокачествения процес (Dyer R, DiSantis DJ, 2007). *Ball type* или топкообразният тип туморна маса може да деформира контура на бъбрека и се проявява като гърбица или издатина. *Bean type* или бобовидният тип туморна маса не деформира контура на бъбрека и се характеризира с инфилтративен растеж. *Ball type* лезиите най-често са доброкачествени, докато *bean type* са злокачествени в голяма част от случаите (Warren KS, McFarlane J. 2005). Компютърно-аксиалната томография следва да бъде извършена задължително при суспектна находка от ултразвуковото изследване.

Ядрено-магнитен резонанс

Ядрено-магнитният резонанс е образно изследване, което също намира място в диагностиката на туморите на бъбрека. При неубедителни данни от КАТ, ЯМР може да даде информация относно локалното разпространение на процеса, наличието на туморни тромби на вена кава. В проспективно проучване при контрастно-усилени КАТ и ЯМР се доказва приблизително еднаквата точност (0.89 и 0.82) в стадирането на туморните процеси на бъбрека (Hallscheidt PJ, et al. 2005).

Бъбречна туморна биопсия

Перкутанната бъбречна туморна биопсия е удачно да се извърши в следните случаи:

- 1) за хистологична диагноза на туморна маса, която с образните методи не може да се определи адекватно;
- 2) да се селектират пациенти, подходящи за активно проследяване, с доказани малки бъбречни лезии (под 4 см);
- 3) за хистологична верификация преди крио- или радиоаблация;

4) за селектиране на най-подходяща таргетна терапия при метастатичен карцином (Neuzillet Y, 2008; Shannon BA, 2007; Schmidbauer J, 2008).

В следствие на високата диагностична акуратност на образните методи, ренална туморна биопсия не е необходимо да се извършва при пациенти, подходящи за операция с очаквана дълга продължителност на живот и конкретни данни за контрастираща се туморна формация от КАТ или ЯМР.

Класификация на бъбречните тумори

За класификацията на туморите на бъбреците се препоръчва използването на TNM системата. При тази система се обръща внимание на големината на туморната маса (T- tumor), наличието на метастази в регионалните лимфните възли (N-nodule), както и наличието на дистантни метастази (M-metastasis). TNM системата непрекъснато търпи промени и се обновява, което я прави най-адекватна и покриваща нуждите на съвременната клинична и хирургична практика. В последното обновяване на TNM системата (2010г.) се дава следната класификация.

T- първичен тумор

T0 – Няма доказателства за тумор

Tx – Първичният тумор не може да бъде оценен

T1- Туморът е ≤ 7 см в най- големия си диаметър и е локализиран в бъбрека

T1a – Туморът ≤ 4 см

T1b – Туморът е > 4 см, но ≤ 7 см

T2– Туморът е $>$ от 7 см в диаметър и е локализиран в бъбрека

T2a – $>$ от 7см, но ≤ 10 см

T2b – > от 10 см, но непреминаващ фиброзната му капсула

T3 – Туморът се разпространява в магистралните съдове или перинефралната тъкан, но не преминава капсулата на Герота и не обхваща надбъбречната жлеза.

T3a – Туморът ангажира бъбречната вена или нейните сегментни клончета и/или обхваща периреналната или синусна масна тъкан, без да преминава отвъд капсулата на Герота

T3b – Туморът се разпростира във вена кава, но под диафрагмата

T3c – Туморът се разпростира във вена кава над диафрагмата или инвазира нейната стена

T4 – Туморът преминава капсулата на Герота и може да ангажира ипсилатералната надбъбречна жлеза.

N-регионални лимфни възли

NX – Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0 – Няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 – Метастаза в един регионален лимфен възел

N2 – Метастаза в повече от един регионален лимфен възел

M- дистантни (далечни) метастази

M0 – Няма данни за далечни метастази

M1 – Наличие на дистантни метастази

TNM – групиране по стадии:

| | |
|------------|--------------------|
| Стадий I | T1 N0 M0 |
| Стадий II | T2 N0 M0 |
| Стадий III | T3 N0 M0 |
| | T1, T2, T3 N1 M0 |
| Стадий IV | T4 Всяко N M0 |
| | Всяко T N2 M0 |
| | Всяко T Всяко N M1 |

Локализираните тумори на бъбреците са тези, които са до Стадий II. **Към 2010 г EAU (European Association of Urology) препоръчва органно-съхраняваща операция да бъде извършвана до стадий T2a.**

Обективни анатомични класификационни системи като PADUA и R.E.N.A.L имат за цел да стандартизират описанието на туморната маса. Тези системи включват описание на анатомичните черти като: големина на тумора според типа растеж – екзофитен или ендофитен; близостта до пиелокаликсната система; както и дали се локализира по предната или задната повърхност на бъбрека.

PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification of Renal tumors) е предоперативна класификация на отношението и анатомичните размери на бъбречните тумори. Предоперативно с образните изследвания (КАТ или ЯМР), чрез които уролозите определят няколко параметъра на бъбречните лезии: **1**–предна или задна повърхност на бъбрека; **2**– лонгитудиналната локация на тумора; **3**–медиален или латерален ръб на бъбрека; **4**–отношението към бъбречния синус; **5**–отношението към пиело-каликсната система; **6**– процентът туморно проникване в бъбрека (екзофитен или ендофитен); **7**– максималният диаметър в сантиметри. Всеки един от тези параметри се

точкува и накрая се сумира общият сбор, като това представлява PADUA score. Разположението по предна или задна повърхност не носи точки и се отбелязват съответно с **a** (anterior) и **p** (posterior).

| <u>Анатомични признаци</u> | <u>Score</u> |
|---|--------------|
| <i>Лонгитудинално (полюсно) разположение</i> | |
| Горен/долен | 1 |
| Среда | 2 |
| <i>Екзофитен индекс</i> | |
| ≥50% | 1 |
| <50% | 2 |
| Изцяло ендофитен | 3 |
| <i>Бъбречен ръб</i> | |
| Латерален | 1 |
| Медиален | 2 |
| <i>Ренален синус</i> | |
| Неангажиран | 1 |
| Ангажиран | 2 |
| <i>Пиело-каликсна система</i> | |
| Неангажирана | 1 |
| Дислоцирана\ангажирана | 2 |
| <i>Туморен размер (cm)</i> | |
| ≤4 | 1 |
| 4.1–7 | 2 |
| >7 | 3 |

Множество проучвания относно PADUA score сочат, че той може независимо да предсказва вероятността за възникването на усложнения

при извършването на нефрон-съхраняваща операция. Общия брой точки могат да се групират в 3 основни групи: **I-ва – 6-7 точки; II-ра – 8-10 точки и III-та – над 10 точки.** Пациентите, попадащи във *втората група* (PADUA score 8-10), имат *14 пъти по-голям риск* за възникване на усложнения, докато пациентите попадащи в *третата група* (PADUA score над 10), *имат 30 пъти по-голям риск* от възникването на усложнения в сравнение с първата група (Vincenzo Ficarra, Giacomo Novara, 2009).

R.E.N.A.L nephrometry system също отчита някои от анатомичните особености на тумора и неговото отношение към важните структури в бъбрека и има своето място като предилекционен фактор за възникването на усложнения.

Използването на анатомични класификационни системи на бъбречните тумори е полезно и позволява обективно да се предскаже вероятността от усложнения при извършването на органно-съхраняващи операции на бъбреците. Изборът за извършване на парциална резекция при тумори на бъбрека, трябва да бъде съобразено както с общото състояние на пациента и неговите желания, така и с опитността на хирурга.

Според класификацията на Световната здравна организация (WHO) най-често срещаните видове на бъбречно клетъчният карцином (БКК) са: 1- *светлоклетъчен вариант* на БКК (80-90%); 2- *папиларният вариант* (10-15%) и *хромофобният вариант* (4-5%). Множество проучвания сочат, че прогнозата относно преживяемостта е най-добра при хромофобния вариант, следван от папиларния и светлоклетъчния БКК. Прогностичната стойност на тези субтипове на тумора на бъбрека губят своето значение с напредването на стадия на заболяването (Cheville JC, 2003; Capitanio U et al. 2008).

Трите най-разпространени типа на карцинома на бъбрека представляват около 90% от всички намерени тумори в бъбрека.

Останалите 10 % се заемат от така наречените редки тумори на бъбреците. Редките тумори на бъбреците са: *карциномът на събирателните тубули (карцином на Белини), медуларният карцином, мултилокуларен кистичен БКК, онкоцитом, ангиомиолипом, тубулокистичен карцином и др.* Някои от тях като ангиомиолипомът имат бенигнен (доброкачествен) потенциал и често се намират като малки бъбречни лезии (под 4 см).

Хистологично малките бъбречни лезии и локализираните бъбречни карциноми (до T2b) са хетерогенни. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) при анализа на данни от 1998-2005 г. на 8972 пациенти с карцином на бъбрека обобщават, че при малки туморни лезии на бъбрека (под 4 см) метастази са се намерили при 5.2%, а така също, че при нарастването на тумора на всеки 1 см вероятността от дистантни метастази нараства с 3.2% (Nguyen MM, Gill IS, 2009).

Хирургично лечение на локализирания бъбречен карцином

Хирургичното отстраняване остава златен стандарт в лечението на локализирания карцином на бъбрека (Ljungberg B, et al. 2010). Широката употреба на ултразвука, както и на други образни изследвания (КАТ и ЯМР) увеличи диагностицирането на туморни маси в бъбреците, особено на такива под 4 см, така наречените малки бъбречни лезии (Dyer R, DiSantis DJ, 2009). Радикалната нефректомия бе златен стандарт в лечението на бъбречния карцином през изминалите три десетилетия (Robson CJ, et al 1970).

Днес основната цел в бъбречната онкохирургия е напълното изрязване на тумора и запазването на бъбречната функция. *Поради тази причина нефрон-съхраняващата операция остава предпочитаното лечение при локализираните тумори на бъбрека.* Отворената парциална

резекция показва отлични резултати, сравними с радикалната нефректомия и се препоръчва при тумори в T1 стадий (Huang WC et al. 2007) .

Отворена парциална резекция при тумори на бъбреците

Исторически погледнато, лечението на БКК е било радикалната нефректомия, тоест отстраняването на целия бъбрек, носещ в себе си тумор, който не е преминал бъбречната фасция. Парциалната резекция при локализиран тумор на бъбрека представлява *напълно премахване (изрязване) на тумора в здраво, като се цели запазването на възможно най-голяма част от незасегнатия паренхим на бъбрека*. Предимствата на нефрон-съхраняващата операция са: 1) запазване на функционално активната част на паренхима на бъбрека; 2) редуциране на случаите на възникване на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ); 3) избягване на прекалена радикалност при доброкачествените тумори на бъбрека (La Rochelle J, 2009).

В момента индикациите за орган-съхраняваща операция се делят на абсолютни и относителни. Към **абсолютните индикации** спадат: **1)** анатомично или функционално единствен бъбрек; **2)** наличието на двустанни тумори. Към **относителните индикации** се причисляват **1)** пациенти, при които контралатералният бъбрек е засегнат от заболяване, което прогресивно намалява функцията му; **2)** наследствена форма на бъбречен карцином, при която има голяма вероятност да бъде засегнат и здравият бъбрек. През последните няколко години са натрупани доказателства, извлечени от висококачествени клинични изследвания в областта на бъбречната онкология, което е води до по-широкото използване на парциалната нефректомия при наличието на едностранен локализиран БКК с размери до 7 см, със здрав контралатерален бъбрек (**селективна индикация**). Парциалната нефректомия (PN) се наложи като

златен стандарт през последното десетилетие при лечението на тумори в стадий T1a при пациенти със здрав контралатерален бъбрек. При прецизно извършена парциална резекция на добре селектирани пациенти в големи центрове индикациите за органносъхраняваща операция могат да бъдат разширени до тумори в стадий T1b (Dash A, 2004; Patard JJ, 2004). Проучванията от последните няколко години показват, че при прецизно селектирани пациенти и в ръцете на опитен хирург, PN показва добри резултати и при тумори ≥ 7 cm (Karellas ME, 2010).

Оперативна техника

Изборът на оперативна техника до голяма степен зависи от анатомичните характеристики на тумора (големина, разположение, екзофитен растеж и др.), както и от опитността и предпочитанията на хирурга. Няколко са ключовите моменти, на които трябва да се обърне внимание при извършване на органно-съхраняваща операция при тумори на бъбреците. На първо място, трябва да се цели чисти резекционни линии или изрязване на тумора в здраво. Според някои проучвания чистите резекционни линии не влияят върху броя на рецидивите в същия бъбрек, както и на тумор-специфичната преживяемост. Изборът – дали да се кампира хлусът, е другият важен момент. Редица оператори предпочитат да клампират хилуса, за да могат да работят ‘на сухо поле’. Тук от основно значение за последващата нормална функция на бъбрека е времето, за което ще бъде клампиран. Начинът на резециране на туморната формация (електрорезекция или ‘студена резекция’) зависи от предпочитанията на оператора. Подходът към резекционната повърхност също има голямо значение, най-вече за интраоперативните и ранни постоперативни усложнения, като кървенето. В литературата са описани няколко различни подхода към резекционната повърхност- 1) - *запълване*

на резекционната повърхност с различни материали: хемостатични агенти (Surgicell Ethicon, TachoSil, Gelaspon и др.), автоложна мастна тъкан, биволски перикард; 2) – налагане на матрични сутури- с цел приближаване стените на туморното ложе една до друга ; 3) – щателна електрокоагулация на резекционната повърхност- подходяща при резекция на малки туморни лезии. Следващият ключов момент цели запазването на интактността на пиелокаликсната система. При установяване на отварянето на пиелокаликсната система (ПКС) в процеса на операцията, тя трябва да бъде херметично затворена. При веднъж отворена ПКС е удачно да бъде поставен и DJ-stent. Операцията завършва с поставянето на сигнален дрен на декливно място в близост до резецирания бъбрек. Оперативната техника на парциалната резекция може да бъде представена поетапно по следния начин:

- 1. Правилно позициониране на пациента за лумботомия.** Пациентът трябва да бъде позициониран, така че да има достатъчно голямо разстояние между crista iliaca и 12-то ребро. Това позволява добър достъп до бъбрека.
- 2. Достигане до бъбрека и отпрепарирание от околните тъкани на бъбрека и хилуса му.** Отваря се капсулата на Герота и се освобождава бъбрекът от мастната му капсула. По този начин операторът има по-добър контрол върху хилуса и се позволява лесното му клампиране.
- 3. Идентифициране на туморната маса и преценка за възможността ѝ за резекция.** Най-подходящи за парциална резекция са формациите, разположени полюсно и периферно с размери до 7см.
- 4. Клампиране на хилуса (топла исхемия).** Хилусът е уместно да се клампира със съдова клампа (най-често клампа на Сатински) за не повече от 20 мин. При невъзможност е уместно през определен

интервал от време (5-7 минути) бъбречният хилус да се деклампира с цел запазване на трофиката на бъбрека.

- 5. Резециране на туморната формация.** За да се постигне радикалност, резекционната линия трябва да бъде поне да 1-2мм от туморната формация в здрава бъбречна тъкан.
- 6. Оглед на резекционната повърхност.** При резекцията, ако са се отворили бъбречните чашки или пиелон, те трябва да бъдат възстановени.
- 7. Шев на бъбрек и деклампиране на хилуса.** Зашиване на бъбрека с единични матрични резорбируеми лигатури. С цел по-добра хемостаза може да се покрие дефектът с хемостатични гъби или мастна тъкан. При деклампирането на хилуса се следи за кървящи точки по резекционната повърхност на бъбрека, които се лигират.
- 8. Послойно затвяряне на оперативната рана.**

Онкологични резултати

Наскоро публикуваното рандомизирано във фаза 3 проучване EORTC-30904 и няколко големи ретроспективни, нерандомизирани проучвания, показват сравними тумор-специфична преживяемост при пациенти, подложени на радикална нефректомия (РН) и такива, подложени на парциална нефректомия (ПН), що се отнася до карциноми в стадии T1

(Van Poppel H, Da Pozzo L; 2011, Breau RH, 2011). В проучването EORTC, 541 пациенти с малки (≤ 5 cm) единични тумори, суспектни за БКК и нормален контралатерален бъбрек, са били рандомизирани до ПН или РН в няколко европейски и северноамерикански центрове. При средно проследяване от 9.3 години няколко карцином-свързани смъртни случая са били наблюдавани (четири в групата на радикално оперираните и осем в групата с органно-съхраняваща операция). С ограниченията, произтичащи от малкия на брой случаи, приблизителният риск на туморно-специфичната смъртност не бе установена да е значително по-висока в групата пациенти с парциална резекция на бъбрека ($p = 0.23$) (Van Poppel H, 2011). В ретроспективно проучване Vesker и колеги сравняват данни от 216 пациенти, лекувани с нефрон-съхраняваща операция (среден размер на тумора 3,7 cm) и 369, лекувани с радикална нефректомия (среден размер на тумора 4.0 cm) със средно проследяване от 64 месеца. Изследването на раково-специфичната преживяемост (CSS) в период от 5 години и от 10 години за двете групи, резултатите са следните – 95.5% и 84.4% за групата, подложена на парциална резекция и 97.8% и 95,8% за групата с радикална операция. При оценката на онкологичните резултати от 1454 пациенти, които са претърпели РН ($n=379$) или РН ($n=1075$) за тумори в стадии T1N0M0 в седем международни академични центрове със средно проследяване от 62.5 месеца, авторите наблюдават незначителна разлика в процента на локални или далечни рецидиви, както и в CSS между двете групи пациенти (Patard JJ et al, 2006). Актуален SEER анализ на база данни показва, че в селектирано население с БКК в стадий T1a подложени на РН или РН, 5-год карцином-свързана преживяемост не се различава за двата хирургически подхода (1.8% и 2.5%, съответно) (Crepel M, et al, 2011).

Разширяването на селективните индикации за парциална резекция се дължи на повишеното признаване на хроничното бъбречно

заболяване (ХБЗ) като обществен здравен проблем по целия свят. Нежеланите клинични ефекти на спада на бъбречната функция е бил потвърден на базата на голямо проучване на общност от 1 120 295 възрастни, чиито серумен креатинин е бил измерен между 1996 г. и 2000 г. и които не са били подложени на диализа или бъбречна трансплантация в същия период от време. ХБЗ се определя като намаляване на гломерулна филтрация (EGFR) <60 мл / мин на 1.73 m^2 . Установено е, че ХБЗ е независим рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания (коронарна болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, исхемични инциденти и периферна артериална болест), бройна хоспитализация и смърт (Go AS, Chertow GM, 2004).

Опазване на възможно най-големия размер на здрав бъбречен паренхим е от първостепенно значение, когато се изрязва туморният процес при извършването на органно-съхраняващи операции. Уролозите трябва да бъдат наясно, че в периода от живота на човека, когато се откриват най-често бъбречните карциноми (60- та и 70-та година) имат начална бъбречна дисфункция, дори при нормални серумни нива на креатинита. В действителност, в наскоро съобщена серия от 1178 пациенти, оперирани по повод на солидна бъбречна маса, в 23% е установено, че имат ХБЗ стадий III или по-голям (ГФ <60 мл / мин на 1.73 m^2). Трябва да се отбележи, че в подгрупата от пациенти > 70 -годишна възраст, този дял се увеличава до 44%, почти половината от които са имали нормални нива на серумния креатинин (Canter D, Kutikov A, 2011). Има ясни доказателства, че бъбречната функция се запазва по-добре при органно-съхраняващата оперативна намеса. Две ретроспективни проучвания от Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) и Mayo Clinic доказват, че пациентите, подложени на PN, е по-малко вероятно да имат повишени нива на серумния креатинин по време на проследяването, отколкото тези, които са били подложени на RN (McKiernan J, 2002).

Трябва да се отбележи, че в тези проучвания серумният креатинин е основният показател за измерването на бъбречната функция. Въпреки това, подобни резултати се получават и при използване на гломерулната филтрация (ГФ) като обективен критерий за бъбречната функция. Един скоросен SEER анализ също така показва, че пациентите, които са претърпели PN в периода 2000-2002, са имали по-малко усложнения, свързани с бъбречната функция в сравнение с тези, които са били подложени на RN (16,4% срещу 21.8%), включително тенденция към по-рядко необходимост от хемодиализа услуги или бъбречна трансплантация (Miller DC, 2008). Въпреки че проучването EORTC- 30904 доказва, че 10-годишната преживяемост при PN е 75.7%, а при RN е 81.5% , радикалната операция не трябва да се извършва на всяка цена, особено при локализирания бъбречен карцином. Бъдещите клинични проучвания най-вероятно ще бъдат насочени към доказване на протективната роля на орган-съхраняващата операция при тумор-несвързаната специфична преживяемост.

Значението на времето на топла исхемия върху бъбречната функция

Съдово клампиране по време на отворената парциална нефректомия се свързва със значително по-висока честота на бъбречни усложнения (Thompson RN, 2011). В действителност степента на увреждане на бъбреците зависи от продължителността на времето на топла исхемия (*Warm Ischaemia Time- WIT*). При изследване на бъбречната функция след PN при пациенти с нормален контралатерален бъбрек Funahashi et al. оценяват следоперативна функция на оперирания орган чрез бъбречна сцинтиграфия. Поглъщането на ^{99m}Tc mercaptoacetyltriglycine-3 е значително по-високо за случаи с WIT < 25 минути, за разлика от случая с

WIT > 25 минути (87,4% срещу 61,8% и 94,4% срещу 70,9% съответно на 1-та седмица и 6-ия месец) (Funahashi Y, 2009).

В големи мултицентрични проучвания върху отворена парциална резекция при единствен бъбрек, WIT > 20 мин и времето на студена исхемия > 35 мин се свързват с по-висока честота в развитието на остра бъбречна недостатъчност ($p = 0.002$ и съответно $p = 0.003$). Времето на топла исхемия > 20 мин. се свързва с повишаване на риска от възникване на хронична бъбречна недостатъчност (41% спрямо 19%, $p = 0.008$), повишаване на креатинина > 0.5 mg/dL (42% спрямо 15%, $p < 0.001$) и хронодиализа (10% в сравнение с 4%, $p = 0.145$) (Thompson RN, 2009). Вследствие на множеството проучвания на тази тема се достига до извода, че ”всяка минута се брои”, когато хилусът е клампиран и най-добри резултати по отношение на бъбречната функция се постигат при време на топла исхемия **под 20 минути**. Въпреки това един неотдавнашен доклад отбелязва, че PN може да получи по-добри бъбречни функционални резултати в сравнение с RN, дори когато се извършва с WIT > 30 минути (Lane BR, 2010). В действителност, едно от най-големите публикувани мултицентрични проучвания, изследващи PN при единствен бъбрек, констатира, че количеството на запазен паренхим и изходно ниво на бъбречната функция са по-важни в предвиждането на постоперативна бъбречна функция. Въпреки това се предлагат относително кратки исхемични интервали, заедно с разумно използване на хипотермията. Според Lane, B.R процентът, съхранен паренхим след нефрон-съхраняваща операция, и изходните стойности на гломерулната филтрация имат по-голямо значение в сравнение с времето на топла исхемия по време на операцията.

Пълната резекция на туморната маса, избягвайки *положителни резекционни линии*, намалява риска от локален рецидив (Янев Кр. 2006) Това е от съществено значение в нефрон-съхраняващата хирургия.

Дебелината на отрицателния ръб около тумора не изглежда да влияе на онкологичните резултати (Sutherland SE, 2002). При ретроспективно анализиране на 232 пациенти с малки бъбречни лезии, подложени на проста енуклеация, при които е имало нисък процент на усложнения и добри междинни онкологични резултати. Със средно проследяване от 76 месеца, 13 пациенти (6,4%) са имали прогресия на заболяването и никой не е имал локален рецидив в енуклеираното ложе (Carini M, 2006).

В краткосрочен план наличието на положителни резекционни линии след PN не увеличава вероятността от локален рецидив и не намалява времето на тумор-специфичната преживяемост (Bensalah K, 2010). В едно мултицентрично европейско ретроспективно проучване 111 пациенти с положителни резекционни линии бяха сравнени с кохорта от пациенти с отрицателни такива. Със средно проследяване от 37 месеца, пациентите с положителни резекционни линии са имали еднаква преживяемост без рецидив, тумор-специфична преживяемост и обща преживяемост в сравнение на тези с отрицателни. Туморната локализация и индикациите за операция имат по-голямо значение относно вероятността за рецидив в сравнение със статуса на резекционните линии (Yossepowitch O, 2008). Въпреки че е необходимо по-продължително проследяване, тези данни показват, че при избрани пациенти с позитивни хирургични граници след PN могат основателно да се третират консервативно, без да се компрометират шансовете им за оцеляване. При категорични данни от образните изследвания за локален рецидив, пациентите трябва да се подложат на хирургично лечение. Въпреки това при всяка орган-съхраняваща операция задължително трябва да се цели постигането на отрицателни резекционни линии.

Усложнения

Усложненията при отворената парциална резекция са малко по-голям процент в сравнение с тези при отворената радикална нефректомия (Симеонов П. 2006). Рандомизирано проспективно проучване сравнява усложненията на отворена парциална нефректомия (ОПН) и отворена радикална нефректомия (ОРН) при локализирани бъбречни тумори. Честотата на *тежки хеморагии* е малко по-висока след ОПН 3.1%, спрямо 1.2% след ОРН. Използването на хемостатични агенти (Gelaspon, Surgicel, TachoSil и др.) за покриване на дефекта в резецирания бъбрек до голяма степен намалява хеморагиите. *Уринарни фистули* са наблюдавани само след ОПН. *Увреждане на плеврата или слеската* са били наблюдавани в почти еднакъв брой случаи и при двата вида операции. *Реоперация*, вследствие на усложнения, се е наложила в 4.4% от случаите при ОПН и в 2.4% при ОРН (Van Roppel H, 2007). Усложненията при извършването на органно-съхраняваща операция зависят до голяма степен от големината на тумора, от неговото положение и отношението му към важни анатомични структури. Тук на помощ на хирурга могат да дойдат класификационни системи като PADUA и R.E.N.A.L, които предоперативно могат да определят риска от възникването на усложнения.

Въз основа на всички описани по-горе наблюдения върху онкологични и функционални резултати както и усложненията след PN, Европейската асоциация по урология (EAU) и Американската урологична асоциация (AUA) препоръчват нефрон-съхраняващата операция като стандартно лечение за бъбречни тумори с диаметър до 7 сантиметра, когато това е технически осъществимо (Ljungberg B, 2010, Campbell SC,2009). Според SEER данни, въпреки че съотношението на PN към RN се увеличава значително през последното десетилетие, в САЩ 55% от бъбречните тумори все още са се отстранявали през 2006 г. чрез радикална операция (Dulabon LM, 2010). Към настоящия момент при пациенти с тумор на бъбрека, подходящ за парциална резекция, е много

по-вероятно да бъде извършена такава в университетски болници и големи (третични) хирургични центрове с висок обем оперативна натовареност (Hollenbeck BK, 2009; Zini L, 2009; Thompson RH, 2010). Едно скорошно проучване на AUA показва, че уролозите са по-склонни да изпълняват PN на по-малки, екзофитни и разположени в полюса бъбречни лезии (Breau RH, 2012).

Навлизането на новите технологии в медицината, стремежът към минимална инвазивност и към намаляване на болничния престой, е причината през последните десетилетия да навлязат лапароскопията и робот-асистираната хирургия като алтернатива на отворените операции.

Лапароскопска парциална нефректомия (ЛПН)

Лапароскопската парциална нефректомия е алтернатива на отворената парциална нефректомия в опитни ръце (Ljungberg B, 2010). LPN може да се извърши с трансперитонеален или ретроперитонеален достъп. Изборът на подход се основава на местоположението на тумора и на опита на хирурга. В редица проучвания при сравняването на двата достъпа се доказват подобни резултати по отношение на употребата на аналгетици, загуба на кръв и периоперативна усложнения. Туморите на бъбрека, при които се избира трансперитонеалният достъп, в болшинството са с по-голям размер и разположени по-ендофитно. Това до голяма степен обяснява средно по-дългото оперативно време, по-дългото време на топла исхемия и по-големия следоперативен болничен престой в сравнение с ретроперитонеалния достъп (Ng CS, Gill IS, 2005).

Дългосрочните онкологични резултати при ЛПН все още са в процес на проследяване. Междинните резултати в няколко големи проучвания са съпоставими с онкологичните резултати, постигнати при отворената парциална нефректомия. В голямо мултицентрично проучване с две

кохорти от пациенти, претърпели лапароскопска парциална нефректомия и такива, претърпели отворена парциална нефректомия, със средна продължителност на проследяването съответно 5 и 5,8 години, се сравнява 5-годишната преживяемост и времето без метастази. Резултатите са: 5-годишната преживяемост при ЛПН и ОПН е съответно 87.3% и 97.5%, а времето, свободно от метастази в периода на проследяване, е 83.5% и 97.3% съответно за ЛПН и ОПН (Lane BR, 2010). В няколко мултивариативни анализи се достига до извода, че хирургичният достъп (лапароскопски или отворен) не може да бъде независим прогностичен фактор за преживяемостта (Permpongkosol S, 2007.). В проучване с 85 пациенти, претърпели LPN, и 58, лекувани с OPN, със средно проследяване от 40.4 месеца за лапароскопска група. Честотата на петгодишната карцином-специфична преживяемост и общата преживяемост са 97.6% и 95.8%, съответно за пациенти, които са претърпели LPN, без значителни разлики в сравнение с тези, които са били подложени на OPN (Permpongkosol S, 2007).

Процентът на положителните резекционни линии след ЛПН е подобен с този, наблюдаван при ОПН. Едно изследване на 17 академични центрове в САЩ и в Европа идентифицираха 21 случая на положителни резекционни линии в цялостна серия от 855, претърпели лапароскопска нефронсъхраняваща операция (2.4%) (Breda A, 2007). Permpongkosol и колектив отчитат положителни резекционни линии с честота от 1,8% в серия от 511 пациенти, подложени на ЛПН (2007).

Най-големите сравнителни серии на отворена и лапароскопска нефронсъхраняваща операция са 771 с ЛПН и 1028 с ОПН в три големи международни референтни центъра. В това проучване са включени едни от първите пациенти, описани в литературата, подложени на лапароскопска парциална нефректомия. Въпреки че пациентите, подложени на отворена парциална нефректомия са с по-висок риск, с по-голям размер на тумора, с

влошена бъбречна функция, с тумор на единствен бъбрек, това голямо ретроспективно проучване дава много важна информация. Установява се, че LPN е свързана със значително намалена оперативна загуба на кръв и по-кратък болничен престой в сравнение с OPN. Въпреки това лапароскопският подход има значително по-голям шанс за следоперативни усложнения и необходимост от последващи процедури за справяне с усложненията. По-конкретно, рискът от постоперативна хеморагия е значително по-висок след LPN – 3.5 пъти в сравнение с ОПН (цит. по Gill IS, 2007). Размерът на тумора и начинът му на растеж са в голяма степен свързани с възможността от възникването на постоперативни усложнения след ЛПН – малките, кортикалните и екзофитни тумори са със значително по-нисък риск (Porpiglia F, Volpe A, 2008). Усложненията значително могат да намалееят само след повишаване опыта на хирурга с лапароскопията или обучителна крива над 200 случая (Simmons MN, Gill IS, 2007). В началото на обучението на хирурга с лапароскопията от изключително значение е правилният подбор на пациентите по отношение на размера на тумора, локализацията му и начинът на растеж. Само по този начин могат да се намалят интра-, пери- и постоперативните усложнения след ЛПН.

Един от основните проблеми в по-ранните докладвани серии на LPN е по-дългото време на топла исхемия (Warm Ischaemia Time - WIT) в сравнение с OPN. В споменатите по-горе многоцентрови серии среден WIT е бил 30.7 мин за LPN и 20.1 минути за OPN (Gill IS, 2010). Lane и сътрудници сравняват тяхната серия от LPN и OPN за тумори <7 сантиметра в единствен функциониращ бъбрек. При многовариантен анализ WIT е бил 9 минути по-дълъг ($p < 0.0001$) и възможността на постоперативни усложнения е 2.54 пъти по-висока ($p < 0.05$) за LPN, като при по-голяма част от пациентите се е наложило диализа временно или за постоянно (Lane BR, 2008). Въз основа на тези ранни данни ОПН е най-

предпочитаната нефрон-съхраняваща операция при пациенти с малки бъбречни лезии в единствен бъбрек (Ljungberg B, 2010)

Porpiglia и сътрудници проспективно са проучили бъбречната функция, като проследяват серумния креатинин, кратининовия клирън и бъбречна сцинтиграфия преди и след LPN в 18 случая. Авторите наблюдават, че значително увреждане на бъбреците се получава с WIT > 30 мин, като тези увреждания са само частично обратими. Затова всички усилия трябва да се насочат към намаляване на времето на исхемия до <30 мин, за да сведе до минимум рискът от значително и необратимо бъбречно увреждане (Baumert H, 2007). За да се постигне тази цел, са разработени няколко технически модификации в извършването на ЛПН. Gill докладва своя опит с 800 пациенти, на които е извършил ЛПН със своята техника на ранно деклампиране на хилуса, като хилусът е бил калмпиран само през времето на ексцизия на тумора и налагане на първите сутури на бъбречната медула. Всяка последваща сатура в туморното ложе се е налагала при деклампиран хилус и вече перфузиран бъбрек. Тази модификация позволила на оператора значително да намали времето на топла исхемия почти 2 пъти – от средно 30,1 мин до средно 14,4 мин. По-краткото WIT довело до подобряване на бъбречната функция (Gill IS, 2011). Съвсем наскоро Gill докладва първоначалния си опит с "нулева исхемия" LPN – техника, която не включва хилусно клампиране дори за технически сложни тумори. Тази нова техника включва две новаторски концепции: 1) анатомична микродисекция, за да се отдиференцират артериите на тумора и последващото им клампиране с неврохирургичен микробулдог; 2) контролирано намаляване на кръвното налягане, когато това е възможно. Всички случаи са приключени успешно, без да се клампира хилусът. Средната загуба на кръв е 150 мл, интраоперативни усложнения не са били наблюдавани. Нито един пациент не е бил подлаган на кръвопреливане; при двама пациенти се описва изтичане на урина, но

това отзвучава спонтанно. Резултатите от този иновативна, макар и трудна техника са окуражаващи. Въпреки това са необходими по-големи многоцентрови серии, за да се оцени приложимостта на тази техника в ръцете на по-малко опитни хирурзи.

Робот-асистирана парциална нефректомия (RAPN)

Робот-подпомагана частична нефректомия (RAPN) позволява увеличена стереоскопична визуализация и използването на прецизни роботни инструменти под строг контрол. RAPN може да намали техническите предизвикателства, свързани с туморната дисекция и паренхимната реконструкция по време на LPN. Кохортно проучване, сравняващо периоперативните резултатите от 186 LPN и 75 RAPNs, извършени от един хирург, бе публикувано наскоро. Средната кръвозагуба е била по-висока в серията с RAPN. Въпреки това не е имало значителна разлика по отношение на оперативно време, WIT, дължина на хоспитализация и процентната промяна на гломерулната филтрация. Най-голямото публикувано мултиинституционално сравнение на двата подхода към днешна дата описва резултатите от 118 LPN и 129 RAPN, извършени между 2004 г. и 2008. Пациентите и туморните характеристики са били сравними. Пациентите и туморната им характеристика била сравнима и??? за двете групи. Сравнение на оперативните данни не показва значими различията в цялостното оперативно време (189 срещу 174 мин), увреждането на пиело-каликсната система (47% и 54%) и положителните резекционни линии (3,9% срещу 1,3%) съответно за ЛПН и РАПН. Интраоперативна загуба на кръв е по-малко за RAPN сравнение с LPN (155 срещу 196 мл.), също както и продължителността на болничния престой (2.4 срещу 2.7 дни). WIT е значително по-кратко при RAPN серия (19.7 срещу 28.4min). Анализ на подгрупа

разкрива, че сложността на тумора не е имала ефект върху оперативното време или общата кръвозагуба за RAPN, въпреки че тези фактори са били от значение при LPN. Чрез намалянето на техническите трудности при най-предизвикателните стъпки на процедурата, RAPN има предимството на по-кратка обучителна крива в сравнение с ЛПН. При хирурзи с опит в роботизираната хирургия постигането на WIT под 20 мин и минимална загуба на кръв е постижимо при значително малка обучителна крива. В центрове с лапароскопски опит ролята на RAPN и LPN следва да бъде допълваща и да се ръководи от опита и предпочитанията на хирурга. Въпреки че първите опити с RAPN са окуражаващи, онкологични резултати все още незрели, и по-големи серии с по-продължително проследяване се очаква да потвърдят предварителните резултати. В момента техниката все още се оценява от най-големите урологични ръководства (Ljungberg B, 2011).

Изводи от литературния обзор

В съвременната урологична литература все повече се обръща внимание на ранното диагностициране на бъбречно клетъчния карцином. Възможността за извършването на органно-съхраняваща операция и нейните много добри онкологични резултати (приблизително еднакви с радикалната нефректомия), прави парциалната резекция при тумори на бъбреците обект на все по-задълбочени проучвания.

Все по-често в съвременната медицина карциномът на бъбрека се открива случайно, при профилактични прегледи с абдоминален ултразвук. Всички автори са на мнение, че открита с ултразвук бъбречна лезия има нужда от допълнително образно изследване (КАТ или ЯМР) за верифициране и по-прецизно стадиране на заболяването.

Повишената откриваемост на БКК в по-ранен стадий води все по-често до прилагане на органно-съхраняваща операция. Тъй като при малки бъбречни лезии (T1), ПН има приблизително еднакви онкологични резултати, усложнения и преживяемост с радикалната нефректомия, авторите са единодушни, че методът на избор трябва да бъде парциалната нефректомия. Прецизната предоперативната оценка на хирурга на възможността за извършване на органно-съхраняваща операция, е от изключително значение за добрите резултати и преживяемостта на пациента. Поради тази причина е необходимо да се внедрят и да се използват в ежедневната болнична практика анатомичните класификационни системи PADUA и R.E.N.A.L, чрез които се повишава успеваемостта и предвидимостта на възможните усложнения след парциална нефректомия.

Въпреки натрупания голям опит с лапароскопия метод на парциална нефректомия и множеството сравнителни проучвания между отворената и лапароскопската нефрон-съхраняваща операция, все още авторите не са единни по въроса. В момента отворената парциална резекция е ”златен стандарт”, а лапароскопската такава е алтернатива на отворената в ръцете на хирург с голям опит. Въпреки сходните резултати на LPN с OPN по отношение на чистите резекционни линии, интраоперативните усложнения, онкологичните резултати и др., за основен проблем се счита по-дългото време на топла исхемия и твърде дългата крива на обучение. Въпреки окуражаващия начален опит с робот-асистираната парциална нефректомия, все още липсват достатъчно дългосрочни резултати, които категорично да покрепят нейните предимства пред останалите методи.

Цел и задачи на изследването

Цел

Чрез клиничен, ретроспективен и проспективен анализ да се проучат етиологичните фактори, клиничната характеристика, възможността за ранна диагностика и прецизна предоперативна оценка на възможните усложнения, онкологичните резултати и преживяемостта на пациентите с малки тумори на бъбреците, претърпели парциална нефректомия. Въз основа на получените резултати да се предложи адекватна методика за предоперативна и ранна диагностика на малките тумори на бъбреците, както и за проследяване на пациенти с парциална резекция на бъбреците.

За постигането на тези цели си поставихме следните задачи, свързани с различните етапи на проучването:

Задачи

1. Да проучим честотата на диагностициране на малки бъбречни лезии-до стадии T1.
2. Да разгледаме в съпоставителен план прилаганите актуални методи за диагностика и ранно откриване на туморните процеси на бъбрека:
 - a. Абдоминална ехография
 - b. Рентгенови методи: ВУГ; КАТ;
 - c. Радиоизотопни методи: изотопна нефрограма и бъбречна сцинтиграфия;
 - d. Ядрено Магнитен Резонанс (ЯМР).

3. Да прецизираме предоперативната оценка за възможните хирургични усложнения при парциалната нефректомия чрез използването на предоперативната класификационна система PADUA .
4. Да направим връзка между времето на топла исхемия и постоперативната бъбречна функция.
5. Да определим влиянието на чистите резекционни линии върху честотата на рецидивите.
6. Да проучим възможните интра- и постоперативни усложнения (хирургичните проблеми) при извършване на парциална нефректомия.
7. Да проучим ранните и късните онкологични резултати след парциална нефректомия и да направим съпоставителен анализ с радикалната нефректомия при тумори в еднакъв стадий.
8. Въз основа на получените резултати да предложим адекватни методи за диагностициране в ранен стадий на малките тумори на бъбреците и за предоперативна диагностика на заболяването.
9. На базата на получените резултати да предложим методи за оптимизиране процеса на наблюдение и проследяване на пациентите, претърпели парциална резекция на бъбреците.

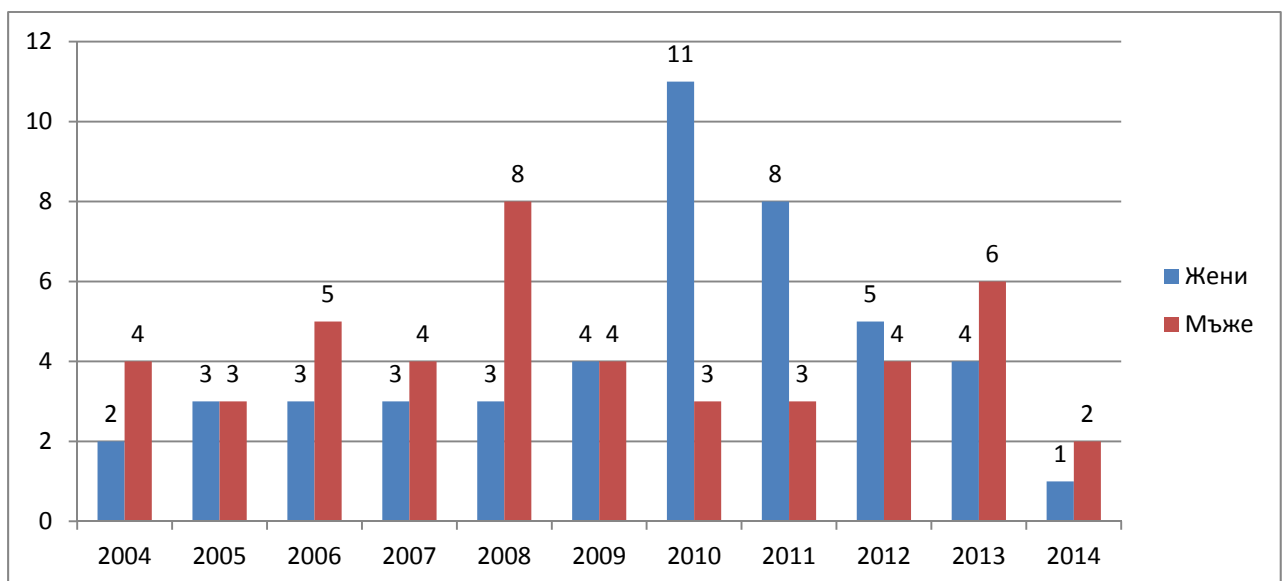
Материали и методи

Клиничен контингент

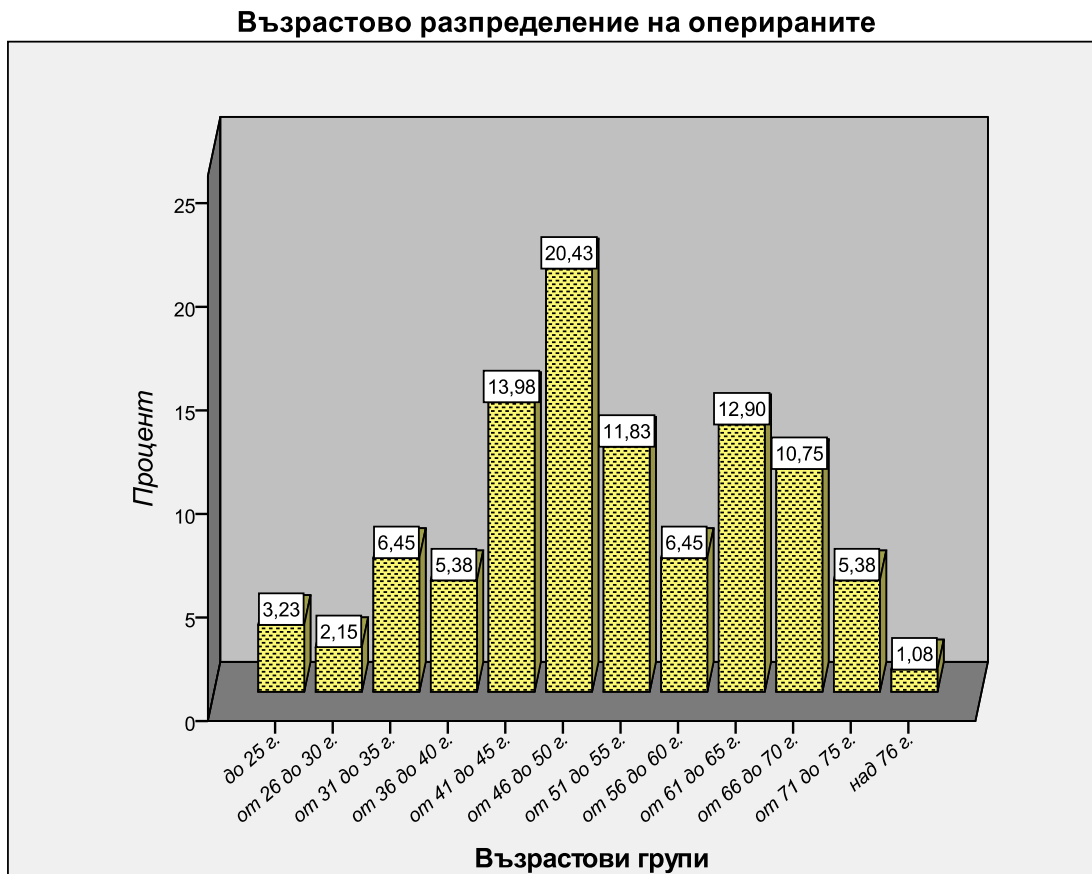
За периода 2004 г. – 2014 г. (до месец март) в Клиниката по Урология към УМБАЛ ”Александровска” – София са извършени 93 парциални нефректомии на пациенти с тумор на бъбрека.

За целия наблюдаван период броят на оперираните жени и мъже е приблизително равен, **съответно 47 и 46**. Съотношението оперирани мъже–жени обаче варира през различните години. През 2009 г. се наблюдава повишаване на броя на оперираните мъже спрямо този на жените в съотношение 8:3. През 2010 г. и 2011 г. настъпва рязка промяна, изразяваща се в увеличаване на броя на оперираните жени спрямо този на мъжете, съответно – 11/3 и 8/3. Конкретните показатели по години за всеки пол се виждат от **графика 1**.

Графика 1. Разпределение на оперираните по пол в абсолютни единици за периода 2004 г. – 2014 г.



На следващата графика е представено разпределението на оперираните по възраст. Единиците са групирани в 12 възрастови групи, като всяка група обхваща 5-годишен интервал.



Графика 2.

Прави впечатление фактът, че най-голям е броят на оперираните на възраст между 46 и 50 години, съставляващи малко над 20% от общия брой оперирани. Най-младият опериран е бил на 21 години, а най-възрастният - на 78. *Средната възраст на пациентите е 52 години.*

Методи на изследване

1. Анамнеза и физикално изследване на болните
2. Лабораторни изследвания
3. Абдоминална ехография

4. Рентгенови образни изследвания – КАТ
5. Нерентгенови образни изследвания – ЯМР
6. Радиоизотопни изследвания – изотопна нефрограма и бъбречна сцинтиграфия
7. Хистологично изследване на резецираните тумори
8. Статистически методи

Методи на проучване

Клинични методи

Анамнеза и физикално изследване на болните

В предоперативния период се обърна особено внимание на анамнестичните данни, които дават информация за основните оплаквания на пациента, каращи го да потърси лекарска помощ. Като най-чести съпътстващи заболявания са установени хипертонията, анемията, диабетът и др. При снемането на анамнезата обект на специално внимание бе фамилната анамнеза с цел откриване на близки родственици с онкологични заболявания, както и регистрирането на вредни навици като тютюнопушенето. Снемането на общ и локален статус е извършено при всички пациенти, включени в проучването.

Параклинични методи

1. Лабораторни изследвания

В предоперативния период на всички пациенти, включени в проучването, се изследваха следните показатели:

Кръвни показатели – ПКК, креатинин, уреа, K^+ , Na^+ , чернодробни ензими, коагулационен статус, кръвна захар. Тези показатели освен в предоперативния период се изследваха и в ранния постоперативен период за определяне нуждата от хемотрансфузия или корекция на настъпила азотемия.

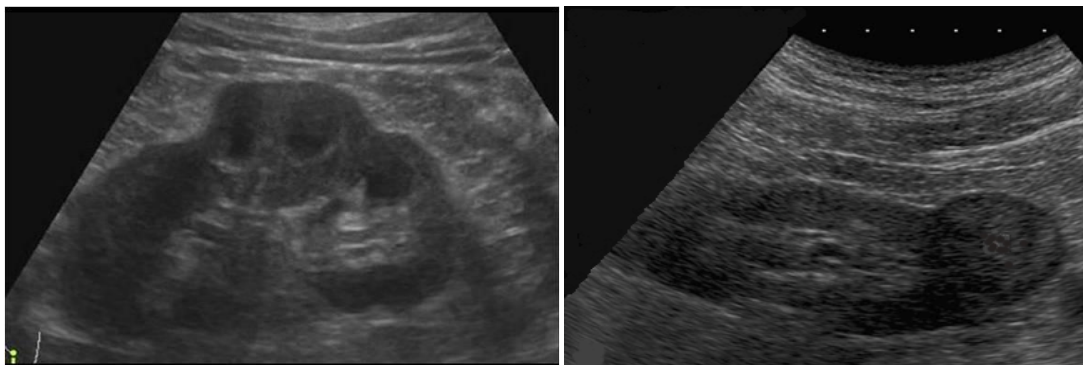
Кръвна група

Изследване на урина - Биохимия и седимент, микробиологично и цитологично изследване.

2. Диагностични методи – образни изследвания

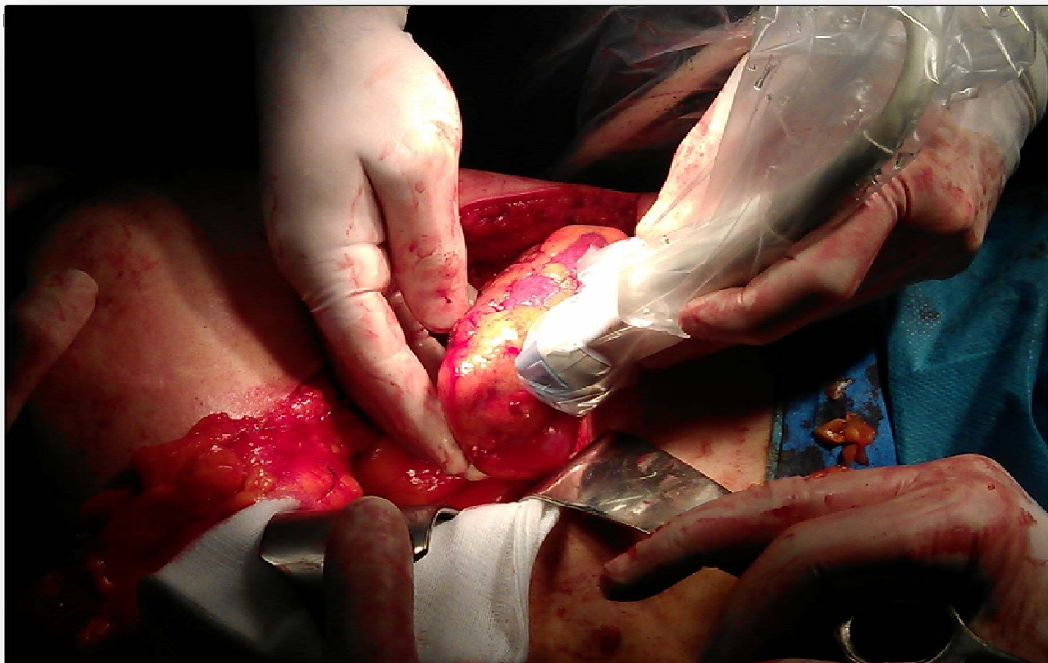
2.1 Абдоминална ехография

Абдоминалната ехография заема първостепенно място по отношение на ранната диагностика на туморите на бъбрека. Ехографско изследване бе извършено при всички пациенти, включени в проучването ни. Чрез него се получиха данни за размера, локализацията и растежната характеристика на суспектната туморна маса. Въпреки прецизните и детайлни ехографски образи, всички пациенти бяха подложени на допълнителни образни изследвания (КАТ или ЯМР) с цел верификация и по-добро стадиране на процеса. Абдоминална ехография бе използвана и в процеса на проследяване на пациентите след парциалната резекция на бъбрека.



2.2 Интраоперативна ехография

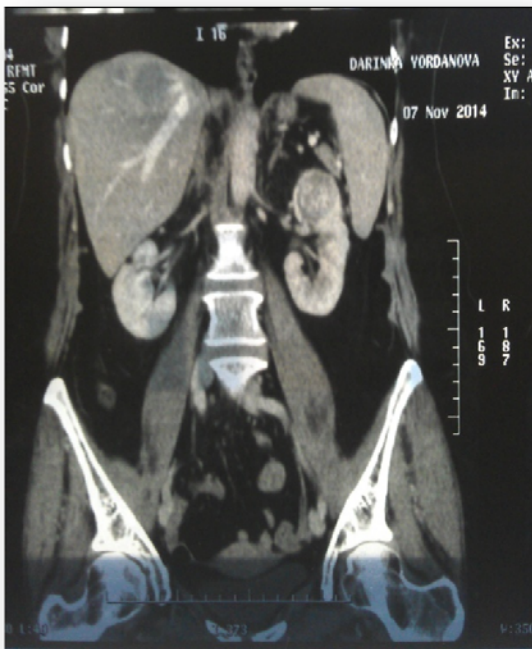
Извършването на ехография на бъбрека по време на оперативната интервенция подпомага по-прецизното определяне на границите на тумора. По този начин се улеснява операторът в преценката си за границите на резекцията и се намалява шансът за положителни резекционни линии при нефрон-съхраняващата операция. Този метод е от голяма полза и при ендофитно растящите туморни формации, при които границите им с нормалния паренхим много трудно се забелязват.



2.3 Компютърно-аксиална томография (КАТ)

КАТ се извършваше при всички пациенти, на които бяха диагностицирани на ултразвук суспектни лезии на бъбреците, защото информативната му стойност за точната локализация на процеса и на размера на лезията е несъизмеримо по-висока от тази на абдоминалната

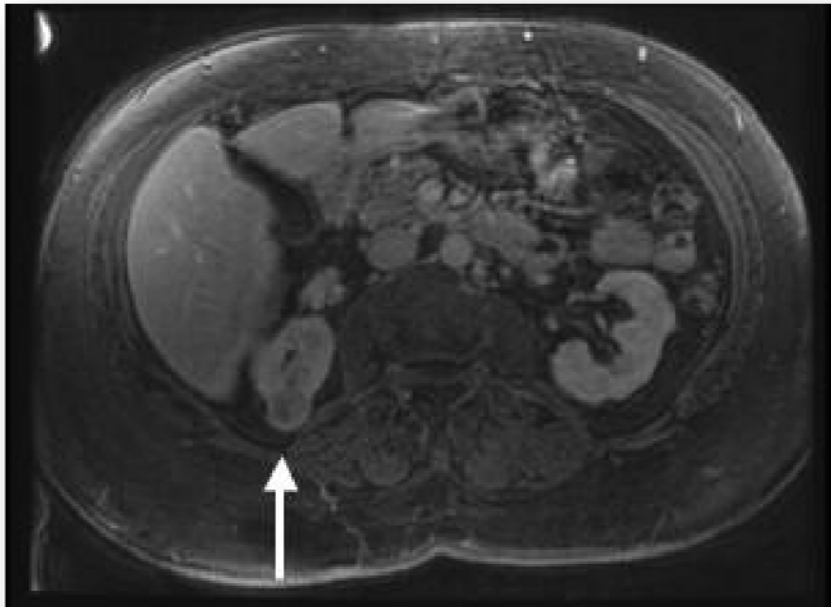
ехография. Възможността за контрастно усилване е едно от най-съществените преимущества на КАТ при отдиференцирането на малигнени от бенигнени лезии. В нашето пручване освен като предоперативен диагностичен метод използвахме компютърната томография и при проследяването на пациентите. Съвременните компютърни томографи дават възможност за триизмерна реконструкция на образа, което допринася за по-прецизна предоперативна диагностика на туморното образувание по отношение на неговата големина, локализация и растежна характеристика. Това подпомага оператора при избора на оперативна интервенция – парциална или радикална нефректомия.



2.4 Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Ядрено-магнитният резонанс се използва като допълнителен метод при диагностицирана с ултразвук лезия на бъбрек. Високата му

чувствителност по отношение на меките тъкани и безвредността му го правят един от предпочитаните методи при диагностиката на бъбречно-клетъчния карцином.



2.5 Изотопна нефрограма и бъбречна сцинтиграфия

Тази диагностична методика намира приложение при пациентите от нашето проучване в периода на проследяване с оглед преценката на функционалната активност на резецирания бъбрек. На снимката е изобразена бъбречна сцинтиграфия на 12-ия постоперативен месец.



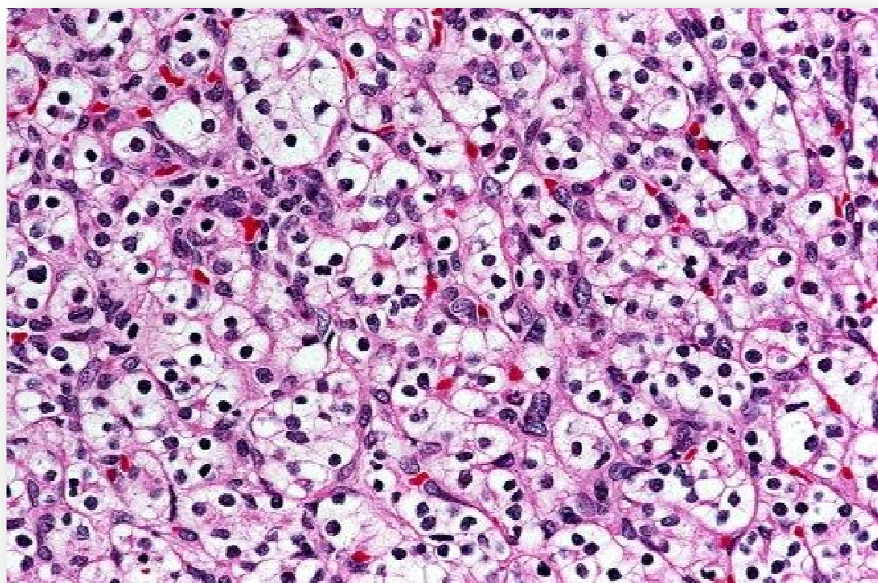
2.6 P.A.D.U.A score

Тази предоперативна класификация на отношението и анатомичните размери на бъбречните тумори ние използвахме за определяне вероятността за възникване на усложнения след извършването на парциална резекция на засегнатия бъбрек. Всички пациенти, попаднали в проучването ни, предоперативно се оценяваха по **P.A.D.U.A**, като се вземаха предвид предоперативните им образни изследвания (КАТ или ЯМР). Тази оценка бе един от важните критерии за изключване на пациенти от проучването.

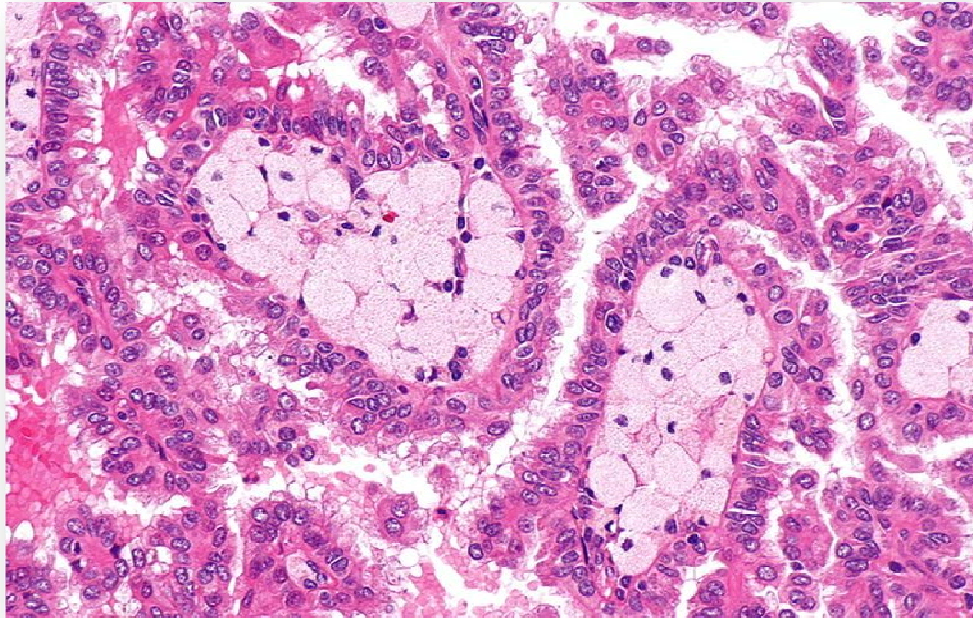
Хистологичен метод

Резецираните туморни формации бяха изпращани за хистологична диагностика в Клиниката по Патология към УМБАЛ ”Александровска”. Най-често срещаните хистологични варианти на туморите са представени на следващите снимки на препарати. Препаратите са заснети на оптично увеличение X 20.

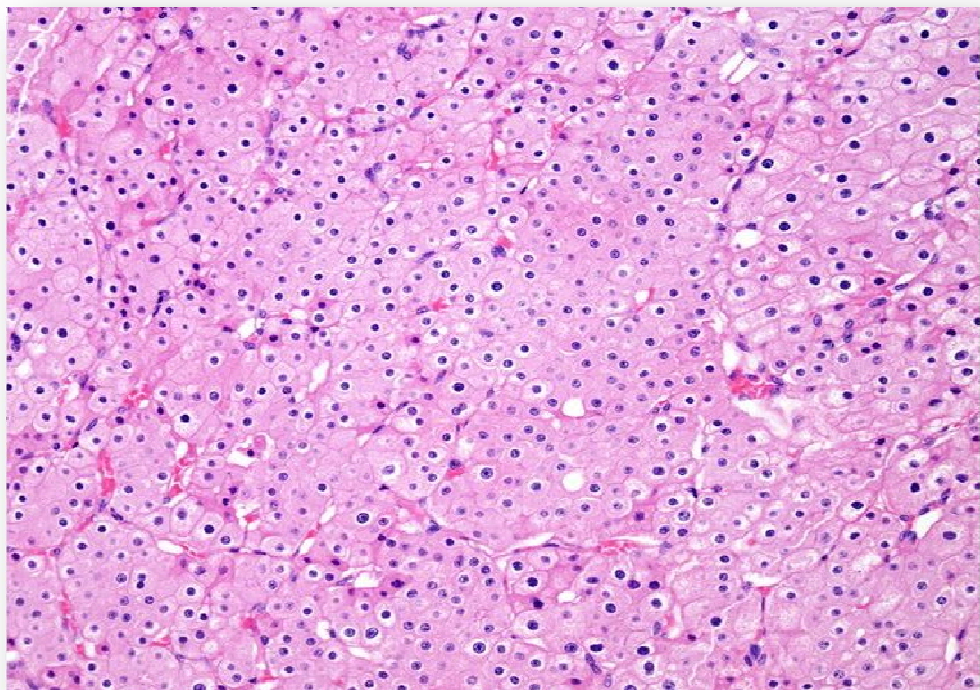
- **Светлоклетъчен бъбречно-клетъчен карцином**



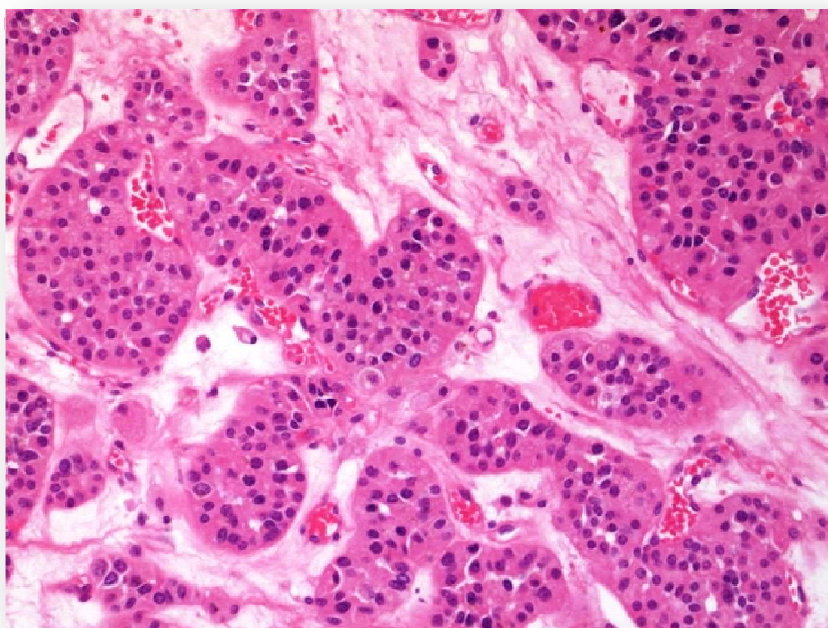
- Папиларен вариант на бъбречно-клетъчен карцином



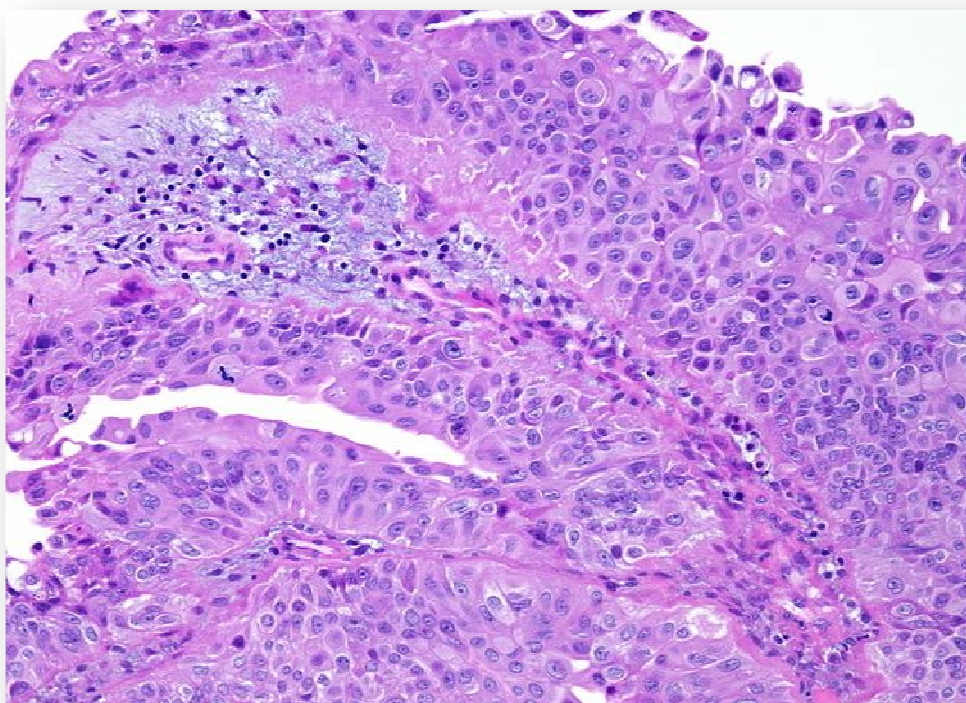
- Хромофобен вариант на бъбречно-клетъчен карцином



- **Онкоцитом**



- **Уротелен карцином**



Оперативни методи

При подбора на пациенти, на които да се извърши парциална резекция, се придържахме към утвърдените индикации от Европейската асоциация по урология – EAU (European Association of Urology), включващи :

1. Абсолютни индикации

1.1. Анатомично или функционално единствен бъбрек

1.2. Наличието на двустранни тумори

2. Относителни индикации

2.1. Пациенти, при които контралатералният бъбрек е засегнат от заболяване, което прогресивно намалява функцията му

2.2. Наследствена форма на бъбречен карцином, при която има голяма вероятност да бъде засегнат и здравият бъбрек

3. Селективни индикации –Едностраниен бъбречен тумор с размери до 7см, разположен полюсно, при нормален контралатерален бъбрек.

Оперативна техника

Златният стандарт и до днес в лечението на малки тумори на бъбреците е отворената парциална нефректомия. При всички пациенти, попаднали в проучването ни, бе извършена отворена нефрон-съхраняваща операция. При различните пациенти различен бе единствено начинът на резизиране на туморната формация (’’студена резекция’’ или електрорезекция), подходът към резекционната

повърхност, клампирането или не на хилуса. Различията идваха от предпочитанията на оператора. В единични случаи при двустранни тумори оперативният достъп бе чрез *горна трансверзална лапаротомия (Chevrone)*.

Оперативната техника на класическата *отворена парциална резекция с лумбален достъп* е следната:

1. Правилно позициониране на пациента за лумботомия.

Пациентът трябва да бъде позициониран, така че да има достатъчно голямо разстояние между *crista iliaca* и 12-то ребро. Това позволява добър достъп до бъбрека.

2. Оперативен разрез.

Разрезът започва от косто-лумбалния ъгъл (между 12-то ребро и предния ръб на сакро-спиналния мускул) и върви надолу и напред, като завършва на 2–3 см над *crista iliaca anterior superior*. Достъпът позволява да се работи спокойно върху бъбрека, като дава възможност и за разширяването му нагоре и за резециране на 12-то ребро при необходимост. При извършването на този достъп съществува риск от нарушване на целостта на плевралната и перитонеалната кухина, както и от увреждане на субкосталната артерия и илеоингвиналния нерв, които трябва да се имат предвид.

