

Primarna i sekundarna prevencija karcinoma bubrega

Mićan, Jakov

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:347884>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Jakov Mićan

PRIMARNA I SEKUNDARNA
PREVENCIJA KARCINOMA BUBREGA

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Jakov Mićan

PRIMARNA I SEKUNDARNA
PREVENCIJA KARCINOMA BUBREGA

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Josip Galić, dr. med.

Rad ima 21 list i 5 tablica.

Sadržaj

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | UVOD | 1 |
| 1.1 | Patologija karcinoma bubrega | 1 |
| 1.1.1 | Svijetlostanični karcinom bubrega | 2 |
| 1.1.2 | Papilarni karcinom bubrega..... | 2 |
| 1.1.3 | Kromofobni karcinom bubrega | 3 |
| 1.2 | Epidemiologija karcinoma bubrega..... | 3 |
| 1.3 | Primarna prevencija karcinoma bubrega | 4 |
| 1.3.1 | Pušenje | 4 |
| 1.3.2 | Pretilost..... | 4 |
| 1.3.3 | Hipertenzija | 4 |
| 1.4 | Sekundarna prevencija..... | 5 |
| 2 | CILJ..... | 6 |
| 3 | ISPITANICI I METODE..... | 7 |
| 3.1 | Ustroj studije..... | 7 |
| 3.2 | Ispitanici | 7 |
| 3.3 | Metode | 7 |
| 3.4 | Statističke metode..... | 7 |
| 4 | REZULTATI..... | 9 |
| 5 | RASPRAVA | 11 |
| 6 | ZAKLJUČAK | 15 |
| 7 | SAŽETAK | 16 |
| 8 | SUMMARY | 17 |
| 9 | LITERATURA | 18 |
| 10 | ŽIVOTOPIS | 21 |

POPIS KRATICA

RCC – karcinom bubrega (engl. *renal cell carcinoma*)

VHL – von Hippel-Lindau

ccRCC – svijetlostanični karcinom bubrega (engl. *clear cell renal carcinoma*)

pRCC – papilarni karcinom bubrega (engl. *papillary renal cell carcinoma*)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

KBC – Klinički bolnički centar

1 UVOD

Karcinom bubrega (RCC) je najsmrtonosnija urogenitalna zloćudna novotvorina s petogodišnjom dobno-standardiziranom relativnom stopom preživljenja od 47 % (1). Većina oboljelih asimptomatska je u ranim stadijima bolesti, a karakteristični simptomi (hematurija, palpabilna masa u abdomenu, bol u slabinama) javljaju se u 10 % slučajeva i pokazatelj su uznapredovale bolesti (2, 3). Već pri postavljanju dijagnoze 17 % oboljelih ima potvrđene udaljene metastaze (4). Kod ostalih, u njih 30 %, pojavit će se recidiv ili udaljene metastaze nakon potpune resekcije primarnog tumora (5). Karcinom bubrega refrakteran je na klasičnu kemoterapiju i radioterapiju (6). Unatoč razvoju novijih oblika ciljane terapije te imunoterapije monoklonskim protutijelima, metastatski karcinomi izrazito su smrtonosni s petogodišnjim preživljenjem do 20 % (3, 7). Preventivne mjere (primarna prevencija) te probir asimptomatskih pacijenata (sekundarna prevencija) mogli bi dovesti do nižih stopa incidencije i, ako se karcinom razvije, otkrivanja karcinoma u početnom stupnju razvoja (8). Pitanje preventivnih mjera i probira uvelike ovisi o poznavanju patologije karcinoma bubrega, epidemiologiji te utvrđivanju rizičnih čimbenika za razvoj karcinoma (2).

1.1 Patologija karcinoma bubrega

Karcinom je bubrega prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) definiran kao zloćudna novotvorina bubrega, osim bubrežne zdjelice te je svrstan pod oznaku C64 (9). Podrijetlom je iz epitelnih stanica kanalića bubrega te čini 80 – 90 % ukupno dijagnosticiranih zloćudnih novotvorina bubrega (10). U dosadašnjoj se literaturi o zloćudnim tumorima podrijetlom iz bubrežnog parenhima govorilo pod raznim istoznačnicama: karcinom bubrega, rak bubrežnih stanica, nefrokarcinom, Grawitzov tumor. Naziva se i hipernefrom jer se smatralo da nastaje iz ostataka nadbubrežne žlijezde u kori bubrega (11, 12). Najčešći patohistološki oblici RCC-a su karcinom svijetlih stanica (70 – 90 %), papilarni karcinom (10 – 15 %) te kromofobni karcinom (3 – 5 %). Karcinom Bellinijevih ili sabirnih kanalića rjeđi je (1 – 2 %) te visoko agresivni oblik RCC-a. Istraživanja su pokazala da oblik RCC-a ima prognostičku vrijednost zbog prisutnosti razlika u stadiju karcinoma, gradusu te karcinom-specifičnom preživljenju između pojedinih oblika RCC-a (3, 13).

1.1.1 Svijetlostanični karcinom bubrega

Karcinom svijetlih stanica (ccRCC) ima lošiju prognozu nego papilarni ili kromofobni RCC te se češće prezentira u uznapredovalom stadiju ili s metastazama. Ti tumori u 90 % slučajeva ispoljavaju promjene u von Hippel-Lindauovom (VHL) tumor-supresor genu na 3. kromosomu. Većina tumora sporadična je, ali multipli bilateralni tumori karakteristični su za rijetki autosomno dominantni von Hippel-Lindauov sindrom. Oboljeli od tog sindroma imaju i hemangioblastome središnjeg živčanog sustava i mrežnice. (13). Hereditarni karcinomi bubrega čine 3 – 5 % svih RCC-a te treba misliti na njih pri potvrđenoj dijagnozi RCC-a u mlađim dobnim skupinama (≤ 46 godina) (14). Sporadični multifokalni tumori rijetki su i smatra se da nastaju retrogradnom venskom invazijom jednog tumora (13). Na presjeku je karcinom svijetlih stanica žućkastosiv sa žarištima krvarenja, nekroze i cističnim promjenama. Često prodire u bubrežnu venu u kojoj raste u obliku solidne nakupine te katkada dopire do donje šuplje vene ili čak do desne srčane pretkljetke. Može se širiti prema čašici nakapnici i prodrijeti u mokraćovod. Također, može se širiti u okolno masno tkivo te zahvatiti nadbubrežnu žlijezdu (10). Iako mikroskopski tumorske stanice imaju većinom svijetlu citoplazmu po kojoj je karcinom i dobio ime, ccRCC mogu u cijelosti činiti stanice s eozinofilnom granuliranom citoplazmom, osobito ako se radi o karcinomu visokog gradusa (13). Svijetla citoplazma posljedica je nakupljanja glikogena i lipida koji se isperu pri pripremanju mikroskopskih preparata (10).

1.1.2 Papilarni karcinom bubrega

Papilarni karcinom bubrega (pRCC) predstavlja inačicu koja ima nešto povoljniju kliničku prognozu od karcinoma svijetlih stanica. Makroskopski su solidni, s cističnim promjenama ili bez cističnih promjena ili inkapsulacije. Na presjeku su često sive ili smeđe boje s nekrozom i krvarenjem. Mikroskopski su pRCC, prema trenutnoj klasifikaciji Međunarodne zdravstvene organizacije (WHO) iz 2016., podijeljeni na tip 1 i tip 2. Onkocitična varijanta koja se sastoji od stanica s obilnom eozinofilnom citoplazmom posebno je opisana, ali zadržana pod tipom 2 pRCC (13, 15). pRCC su građeni od kubičnih ili cilindričnih stanica eozinofilne citoplazme koje stvaraju papile unutar većih ili manjih cističnih šupljina (10). Većina tumora sporadična je, ali postoje obiteljski slučajevi autosomno dominantnog nasljednog sindroma papilarnog RCC. Papilarni karcinomi tipa 1 imaju povoljniju prognozu u odnosu na karcinome tipa 2. Papilarni karcinomi češće su bilateralni i multifokalni (u 10 % slučajeva) u odnosu na ostale podtipove RCC-a. Također su češći u stečenoj cističnoj bolesti bubrega (13).

1.1.3 Kromofobni karcinom bubrega

Kromofobni RCC-i obično su sporadični i imaju povoljnu prognozu. Većina je ograničena na bubreg iako mogu biti razmjerno veliki prilikom prezentacije. Makroskopski su karakteristične smeđe boje. Mikroskopski nalazimo istaknute stanične membrane, nepravilne jezgre s perinuklearnim haloom te blijedu do eozinofilnu citoplazmu. Može se pojaviti u autosomno dominantnom nasljednom Birt-Hogg-Dubéovom sindromu. Sindrom još odlikuju kožne lezije, plućne ciste te spontani pneumotoraks (13, 16).

1.2 Epidemiologija karcinoma bubrega

U svijetu, karcinom bubrega šesti je najčešći karcinom u muškaraca te deseti u žena, što predstavlja 5 % i 3 % svih onkoloških dijagnoza. Najčešće se pojavljuje u 6. i 7. desetljeću života, dvaput češće u muškaraca nego u žena (10). Incidencija karcinoma posljednjih je nekoliko desetljeća u porastu te je pozitivno povezana s bruto domaćim proizvodom po stanovniku (1, 4). Od ukupnog broja karcinoma 59 % je zabilježeno u ekonomski razvijenim državama. Stope incidencije najviše su u Europi, Sjevernoj Americi i Australiji, a najniže u Africi, Indiji i Kini (2). U svijetu je za 2012. godinu procijenjeno 338 000 novooboljelih slučajeva te 143 000 smrti povezanih s karcinomom bubrega (9). Globalne procjene za 2018. govore o 400 000 novooboljelih slučajeva te 175 000 smrti povezanih s karcinomom bubrega (17). Posljednja dva desetljeća bilježi se godišnji porast incidencije od 2 % u Europi i svijetu. U Europskoj uniji je za 2018. procijenjeno 99 200 novih slučajeva RCC-a te 39 100 smrti povezanih s RCC-om (3). Iako incidencija RCC-a globalno raste, uočen je trend stabilizacije u razvijenijim državama (9). Prema dostupnim podacima, Hrvatska pripada skupini zemalja u kojoj raste i incidencija i mortalitet RCC-a. U promatranom desetogodišnjem razdoblju Hrvatska je do 2014. imala prosječni godišnji porast stope učestalosti od 4,1 % kod muškaraca odnosno 2,6 % kod žena. Prosječni godišnji porast stope smrtnosti iznosio je 3 % kod muškaraca te 1,5 % kod žena (9). U Hrvatskoj je 2017. od zloćudnih novotvorina bubrega koje ne uključuju bubrežnu zdjelicu oboljelo 550 muškaraca i 280 žena. Stope incidencije iznosile su 27,6/100 000 za muškarce te 13,1/100 000 za žene (18).

1.3 Primarna prevencija karcinoma bubrega

Primarna prevencija usmjerena je na zdrave osobe, a podrazumijeva uklanjanje rizika ili uzroka bolesti i unapređenje općeg zdravstvenog stanja kako bi se spriječio nastanak bolesti. Provedba uspješne primarne prevencije zahtijeva razvijanje javno zdravstvenih programa na lokalnoj ili nacionalnoj razini (19). Utvrđeni rizični čimbenici za razvoj RCC-a uključuju pušenje, pretilost te hipertenziju. Mnogi drugi čimbenici doveli su se u vezu s povećanim rizikom od RCC-a, ali rezultati takvih istraživanja nisu dosljedni (4).

1.3.1 Pušenje

Pušenje je dobro poznat uzrok mnogih karcinoma, pa tako i karcinoma bubrega. Aktivni pušači imaju 52 %, a bivši pušači 25 % veći rizik od razvoja RCC-a u odnosu na osobe koje nikada nisu pušile. Učinak pušenja na razvoj RCC-a ovisan je spolu (20). Muškarci i žene koji puše imaju 50 % i 20 % veći rizik od razvoja RCC-a (9). Intenzitet i trajanje pušenja pozitivno su povezani s povećanim rizikom od razvoja RCC-a te s povećanim rizikom od razvoja RCC-a visokog gradusa (4). Prestanak pušenja značajno je povezan sa smanjenjem incidencije karcinoma bubrega (8). Rizik od razvoja RCC-a smanjuje se usporedno s porastom godina apstinencije od pušenja (21).

1.3.2 Pretilost

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost povećavaju rizik od razvoja RCC-a. Za svakih 5 kg/m² prekomjerne tjelesne mase, prisutan je porast rizika od razvoja RCC-a za 24 % kod muškaraca te 34 % kod žena. Osobe s indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 35 kg/m² imale su 70 % veći rizik od razvoja RCC-a u odnosu na osobe normalne tjelesne mase. Potencijalni mehanizmi pretilosti koji pridonose razvoju RCC-a još se utvrđuju, a oni uključuju povišene vrijednosti inzulina, povećan rizik od visokog krvnog tlaka te hormonalne promjene (20).

1.3.3 Hipertenzija

Iako je pretilost usko vezana uz hipertenziju, ta dva poremećaja djeluju kao neovisni rizični čimbenici za razvoj RCC-a. Prisutnost hipertenzije u povijesti bolesti podiže rizik od razvoja RCC-a za 67 %. Uočeno je da za svakih 10 mmHg prekomjernog krvnog tlaka, rizik od razvoja RCC-a raste za 10 – 22 %. Predloženi biološki mehanizmi iza te povezanosti uključuju kroničnu bubrežnu hipoksiju i peroksidaciju lipida (4).

1.4 Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija odnosi se na prepoznavanje oboljelih u ranom stadiju bolesti, kako bi se pravodobnom intervencijom spriječio razvoj manifestne bolesti (19). Terapija RCC-a operativna je osim kod izrazito uznapredovalih slučajeva gdje sistemska terapija može produžiti životni vijek, ali ne nudi izlječenje. Stoga su rana dijagnoza i probir na karcinom bubrega prepoznati kao prioritet u istraživanjima te bolesti. Iako karcinom bubrega ispunjava mnoge od kriterija za probir, on ipak nije preporučen, osim kod sumnje na nasljedne oblike RCC-a (1, 22). Moderna sistemska terapija metastatskog RCC-a koja uključuje sunitinib, pazopanib, axitinib i nivolumab izrazito je skupa. S obzirom na sve veće financijsko opterećenje zdravstvenog sustava i ograničenost proračuna, probir na RCC nameće se kao isplativa strategija snižavanja stadija bolesti prilikom dijagnoze i smanjenja prevalencije metastatskih karcinoma. Idealni modalitet probira još treba utvrditi, a neki od predloženih modaliteta uključuju pregled urina na mikrohematuriju pomoću test trake, serumske i urinarne biomarkere te ultrazvuk (1).

2 CILJ

Ciljevi su istraživanja ispitati:

1. učestalost pušenja, pretilosti i hipertenzije kod pacijenata s karcinomom bubrega
2. postoje li razlike u rizičnim čimbenicima (pušenje, pretilost, hipertenzija) s obzirom na spol
3. koliki udio pacijenata prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma bubrega nema prisutne metastaze

3 ISPITANICI I METODE

3.1 Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija s povijesnim podacima (23).

3.2 Ispitanici

Ispitanici su 48 pacijenata obrađenih pod dijagnozom karcinoma bubrega na Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Uključeni su u istraživanje po kriteriju patohistološki postavljene dijagnoze karcinoma bubrega na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek, od 1. 1. 2018. do 1. 6. 2019. Podatci o ispitanicima prikupljeni su u lipnju 2020. godine. Tijekom istraživanja u potpunosti je zaštićena tajnost osobnih podataka ispitanika. Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.3 Metode

Podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti ispitanika na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek u lipnju 2020. godine. Preuzeti podatci uključuju dob, spol, prisutnost hipertenzije, prisutnost pušenja, indeks tjelesne mase (BMI) te prisutnost metastaza prilikom postavljanja dijagnoze. Prisutnost hipertenzije te prisutnost pušenja opisani su s „da“ i „ne“. BMI se računa kao tjelesna masa u kilogramima podijeljena s tjelesnom visinom u metrima kvadratnim. Na temelju BMI, ispitanici su raspoređeni u 3 skupine: normalna tjelesna masa (18,5 – 24,9 kg/m²), prekomjerna tjelesna masa (25 – 29,9 kg/m²) te pretilost (> 30 kg/m²).

Podatci o prisutnim metastazama prilikom postavljanja dijagnoze preuzeti su iz radioloških te patohistoloških nalaza. Prisutnost metastaza također je opisana s „da“ i „ne“.

3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli testirane su Mann – Whitneyjevim U testom (24). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti

postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

4 REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 48 bolesnika s postavljenom dijagnozom karcinom bubrega, od kojih je 32 (67 %) muškarca i 16 (33 %) žena.

Medijan dobi ispitanika iznosi 62 godine (interkvartilnog raspona 57 do 69 godina) u rasponu 35 do 82 godine, bez značajne razlike u odnosu na spol bolesnika (Tablica 1).

Tablica 1. Dob bolesnika u odnosu na spol

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | | P* |
|----------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|------|
| | Muškarci | Žene | Ukupno | |
| Dob ispitanika | 62 (56 – 69) | 66 (57 – 71) | 62 (57 – 69) | 0,27 |

*Mann – Whitneyjev U test

Pušača je 10 (26 %), od kojih je 8 muškaraca. Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema pušenju u odnosu na spol. Hipertenzija je uočena kod 41 (87 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na spol (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema navici pušenja i hipertenziji u odnosu na spol

| | Broj (%) bolesnika | | | P* |
|---------------------|--------------------|----------|----------|--------|
| | Muškarci | Žene | Ukupno | |
| Pušenje | | | | |
| Ne | 19 (70) | 10 / 12 | 29 (74) | 0,69 |
| Da | 8 (30) | 2 / 12 | 10 (26) | |
| Ukupno | 27 (100) | 12 / 12 | 39 (100) | |
| Hipertenzija | | | | |
| Ne | 4 (13) | 2 (13) | 6 (13) | > 0,99 |
| Da | 28 (88) | 13 (87) | 41 (87) | |
| Ukupno | 32 (100) | 15 (100) | 47 (100) | |

*Fisherov egzaktini test

Medijan indeksa tjelesne mase bolesnika iznosi 29,2 kg/m², u rasponu od 22,3 do 41,5 kg/m², bez značajne razlike u odnosu na spol bolesnika (Tablica 3).

Tablica 3. Indeks tjelesne mase bolesnika u odnosu na spol

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | | P* |
|---|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| | Muškarci | Žene | Ukupno | |
| Indeks tjelesne mase (kg/m ²) | 29,25 (25,9 – 31,1) | 29,0 (25,3 – 32,9) | 29,2 (25,7 – 31,1) | 0,87 |

*Mann – Whitneyjev U test

S obzirom na indeks tjelesne mase bolesnike smo podijeli prema uhranjenosti. Najviše bolesnika, njih 22 (47 %) prekomjerne je mase, a pretilih je 17 (36 %), bez značajne razlike u odnosu na spol bolesnika (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela bolesnika prema uhranjenosti u odnosu na spol

| | Broj (%) bolesnika | | | P* |
|------------------|--------------------|-------|----------|------|
| | Muškarci | Žene | Ukupno | |
| Uhranjenost | | | | |
| Normalna | 5 (16) | 3/15 | 8 (17) | |
| Prekomjerna masa | 16 (50) | 6/15 | 22 (47) | 0,77 |
| Pretili | 11 (34) | 6/15 | 17 (36) | |
| Ukupno | 32 (100) | 15/15 | 47 (100) | |

*Fisherov egzaktini test

Metastaze nije imao 41 (85 %) bolesnik, bez značajne razlike u raspodjeli bolesnika u odnosu na spol (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema prisutnim metastazama u odnosu na spol

| | Broj (%) bolesnika | | | P* |
|-----------|--------------------|-------|----------|------|
| | Muškarci | Žene | Ukupno | |
| Metastaze | | | | |
| Ne | 28 (88) | 13/16 | 41 (85) | |
| Da | 4 (12) | 3/16 | 7 (15) | 0,67 |
| Ukupno | 32 (100) | 16/16 | 48 (100) | |

*Fisherov egzaktini test

5 RASPRAVA

Karcinom bubrega češće je dijagnosticiran u muškaraca nego u žena (25). Smatra se da su spolno uvjetovane razlike u incidenciji RCC-a posljedica bioloških razlika između muškaraca i žena, a ne razlika u životnim navikama (21).

Istraživanje je provedeno na uzorku od 48 ispitanika obrađenih na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek kojima je od 1. 1. 2018. do 1. 6. 2019. patohistološki postavljena dijagnoza karcinoma bubrega. Od 48 ispitanika, njih 32 (67 %) su muškarci, a 16 (33 %) žene. U promatranom je razdoblju na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek dvostruko više muškaraca nego žena obrađeno zbog novodijagnosticiranog RCC-a. Slične rezultate prikazali su Markić i suradnici. Oni su retrospektivnim istraživanjem obuhvatili sve pacijente koji su u KBC-u Rijeka između 1. 1. 1972. i 31. 12. 2012. operirani zbog RCC-a. Njihovi rezultati govore da su od 1045 ispitanika, njih 659 (63,1 %) činili muškarci, a 386 (36,9 %) žene (26). Gelfond i suradnici u istraživanju koje je obuhvatilo 754 ispitanika oboljelih od RCC-a također pokazuju sličan obrazac. Broj oboljelih muškaraca iznosio je 493 (65,4 %), a žena 261 (34,6 %). Dodatno, pokazali su da je muški spol povezan s 1,85 puta većim rizikom za razvoj RCC-a u odnosu na ženski spol (8). Navedeni podatci sugeriraju važnost prepoznavanja genetskih i molekularnih mehanizama koji su povezani s razlikama u incidenciji po spolu. Rezultati takvih istraživanja doveli bi do značajnog pomaka u shvaćanju patofiziologije RCC-a i razvoju novih modaliteta probira (25).

Nemodificirajući čimbenici rizika za razvoj RCC-a uključuju i dob (8). U ovom istraživanju, medijan dobi ispitanika iznosi 62 godine (interkvartilnog raspona 57 do 69 godina) u rasponu 35 do 82 godine, bez značajne razlike u odnosu na spol bolesnika (Tablica 1). Slične rezultate dobili su Gelfond i suradnici. U njihovom je istraživanju medijan dobi oboljelih od RCC-a bio 62 godine, a interkvartilni raspon 58 do 67 godina (8).

Capitanio i suradnici su koristeći veliku bazu podataka GLOBOCAN došli do rezultata da incidencija raste u starijoj populaciji. Dobno-standardizirane stope incidencije (ASR) iznosile su 0,5/100 000 za osobe do 40 godina te su rasle do 35/100 000 za osobe starije od 75 godina. Vrhunac pojavnosti bio je između 60 i 70 godina (4). U Ujedinjenoj Kraljevini od 2015. do 2017. godine, 34 % oboljelih od RCC-a činile su osobe sa 75 godina ili starije. Dobno-standardizirane stope incidencije kontinuirano rastu od 40. prema 65. godini, nakon koje je rast strmiji i značajno veći. Vrhunac dobno-standardiziranih stopa incidencije nalazimo u osoba preko 85 godina (27). Razlike u stopama incidencije između muškaraca i

žena najveće su u starijih pacijenata (4). Rezultati ovog i drugih istraživanja sugeriraju dob optimalne populacije nad kojom bi se mogao vršiti probir na RCC (1).

U ispitivanom uzorku je 10 pušača (26 %), od kojih je 8 muškaraca. Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema pušenju u odnosu na spol (Tablica 2).

Pušenje je prikazano kao dihotomna varijabla, što predstavlja ograničenje istraživanja jer je učinak pušenja na razvoj RCC-a ovisan o dozi (4). Preciznija metoda koja kvantificira pušenje je *pack-years* koja predstavlja umnožak dnevno konzumiranih kutija cigareta i godina pušenja (27). Pušačem se smatra osoba koja je u svom životnom vijeku konzumirala 100 cigareta te su mogući lažno negativni rezultati prisutnosti pušenja zbog neinformiranosti ispitanika prilikom uzimanja anamneze (27). Iako se iz rezultata ne mogu izvući zaključci o povezanosti pušenja i RCC-a, prisutnost pušenja kod oboljelih važan je podatak zbog prognoze RCC-a. Xu i suradnici u svojoj meta-analizi pokazali su da je aktivno pušenje povezano s lošijim preživljenjem te da oboljelima od RCC-a treba preporučiti prestanak pušenja (28).

Prevalencija hipertenzije kod odraslih u svijetu iznosi 30 – 45 %, a postaje sve češća s porastom životne dobi. Prevalencija u osoba starijih od 60 godina veća je od 60 % (29). S obzirom na dobiveni interkvartilni raspon godina ispitanika, ne čudi da je hipertenzija uočena kod 41 (87 %) bolesnika bez značajne razlike u odnosu na spol (Tablica 1).

Parker i suradnici evaluirali su svjesnost rizičnih čimbenika za RCC među 172 pacijenta koji su obrađeni na urološkoj klinici. Udio pacijenata koji je smatrao da pušenje podiže rizik od razvoja RCC-a iznosio je 36 %, dok je 96 % smatralo da pušenje podiže rizik od nastanka karcinoma pluća. Slično, postotak koji je smatrao da pretilost podiže rizik od razvoja RCC-a iznosio je 32 %, dok je 45 % smatralo pretilost rizičnim čimbenikom za razvoj karcinoma kolona. Samo 18 % ispitanika smatralo je hipertenziju rizičnim čimbenikom za razvoj RCC-a (30). Navedeni podatci sugeriraju podcijenjenost hipertenzije kao rizičnog čimbenika za razvoj zloćudnih bolesti. Prevencija i kontrola krvnog tlaka mogli bi dovesti do smanjenja incidencije RCC-a, ali unatoč tome, starenje populacije i sjedilački način života dovode do stalnog rasta prevalencije hipertenzije (31, 32).

U provedenom istraživanju, medijan indeksa tjelesne mase bolesnika iznosi 29,2 kg/m², u rasponu 22,3 do 41,5 kg/m², bez značajne razlike u odnosu na spol bolesnika (Tablica 3). S obzirom na indeks tjelesne mase bolesnike smo podijeli prema uhranjenosti.

Najviše bolesnika, njih 22 (47 %) prekomjerne je mase, a pretilih je 17 (36 %), bez značajne razlike u odnosu na spol bolesnika (Tablica 4).

U Europskoj uniji, udio osoba starijih od 18 godina s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom iznosi 51,6 %, dok ih je u Hrvatskoj ukupno 57,4 %. Udio pretilih u odrasloj populaciji iznosi 18,7 %. U Hrvatskoj je porastao udio djece s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom s 20,8 % u 2003. godini na 34,9 % u 2015. godini (33).

Prevenција pretilosti počinje edukacijom o pravilnoj prehrani i važnosti redovne tjelovježbe u najranijoj dobi. Stoga, navedeni podatci sugeriraju da je prekomjerna tjelesna težina i pretilost ozbiljan javnozdravstveni problem u Hrvatskoj. Potrebno je razviti konkretnije javnozdravstvene politike koje mogu smanjivanjem prevalencije prekomjerne tjelesne mase i pretilosti prevenirati ne samo kardiovaskularne bolesti već i karcinom bubrega (31).

Metastaze nije imao 41 (85 %) bolesnik, bez značajne razlike u raspodjeli bolesnika u odnosu na spol (Tablica 5). Ti podatci sugeriraju vrijeme koje je proteklo od razvoja RCC-a do postavljanja dijagnoze RCC-a te potrebu za probirom kako bi se poboljšalo preživljenje oboljelih.

Iako nije bilo značajne razlike u raspodjeli bolesnika bez metastaza u odnosu na spol, muški spol prema dosad provedenim istraživanjima značajno je povezan s uznapredovalijim tumorskim stadijem te višim tumorskim gradusom. Nekoliko se genetskih i molekularnih markera povezuje s tom razlikom među spolovima, ali se biološki mehanizmi u podlozi još moraju utvrditi (25). Chang i suradnici ispitali su ekspresiju CXCR6 kemokinskog receptora 6 (CXCR6) u 239 pacijentata oboljelih od svijetlostaničnog RCC-a. Rezultati su pokazali da je visoka ekspresija CXCR6 u tumorskom tkivu značajno povezana s muškim spolom, višim Fuhrman gradusom, kraćim razdobljem bez progresije bolesti te slabijim preživljenjem (34).

U razvijenim zemljama, porast stopa incidencije RCC-a dijelom se objašnjava i povećanom uporabom slikovne dijagnostike i slučajnim pronalaskom bubrežnih masa. U najrazvijenijim zemljama (sjeverna i zapadna Europa, SAD, Australija), stope incidencije karcinoma bubrega ustalile su se, a stope mortaliteta u opadanju su. Jedan od razloga opadanja stopa mortaliteta jesu slučajno uočeni RCC-i. Skineer i suradnici su 1971. demonstrirali kako je samo 7 % RCC-a pronađeno slučajno (35). Danas je, razvojem slikovne dijagnostike, više od pola ukupno dijagnosticiranih RCC-a uočeno slučajno prilikom uporabe ultrazvuka, računalne tomografije ili magnetne rezonance zbog sumnje na druge torakalne i

abdominalne patologije (1, 4). Potrebna su dodatna istraživanja koja bi utvrdila bi li potencijalni probir na RCC imao dobit za preživljenje oboljelih, s obzirom na tako velik broj slučajno otkrivenih RCC-a uslijed masovne uporabe slikovne dijagnostike abdomena. Sve je veći fokus na smanjenje štetnosti povezanih s probirom te su potrebna istraživanja koja bi ispitala emocionalni učinak probira RCC-a, uključujući anksioznost i kvalitetu života (1).

6 ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- 10 (26 %) bolesnika su pušači, od kojih je 8 muškaraca. Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema pušenju u odnosu na spol.
- Najviše bolesnika, njih 22 (47 %), prekomjerne je mase, a pretilih je 17 (36 %), bez značajne razlike u odnosu na spol bolesnika.
- Hipertenzija je uočena kod 41 (87 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na spol.
- Metastaze nije imao 41 (85 %) bolesnik, bez značajne razlike u raspodjeli bolesnika u odnosu na spol.

7 SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati učestalost pušenja, pretilosti i hipertenzije kod pacijenata s karcinomom bubrega te postoje li razlike s obzirom na spol. Utvrditi koliki udio pacijenata prilikom dijagnosticiranja nema prisutne metastaze.

Nacrt studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: Ispitanici su 48 pacijenata obrađenih na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek kojima je dijagnosticiran karcinom bubrega od 1. 1. 2018. do 1. 6. 2019. Podatci o ispitanicima prikupljeni su u lipnju 2020. godine iz povijesti bolesti ispitanika. Preuzeti podatci uključuju: dob, spol, prisutnost hipertenzije, prisutnost pušenja, indeks tjelesne mase (BMI) te prisutnost metastaza prilikom postavljanja dijagnoze.

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 48 pacijenata od kojih je 32 (67 %) muškarca i 16 (33 %) žena. Medijan dobi ispitanika iznosi 62 godine (interkvartilnog raspona 57 do 69 godina) u rasponu 35 do 82 godine. Pušača je 10 (26 %), bez značajne razlike u raspodjeli bolesnika prema pušenju u odnosu na spol. Hipertenzija je uočena kod 41 (87 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na spol. Najviše bolesnika, njih 22 (47 %), prekomjerne je mase, a pretilih je 17 (36 %), bez značajne razlike u odnosu na spol bolesnika. Metastaze nije imao 41 (85 %) bolesnik, bez značajne razlike u raspodjeli bolesnika u odnosu na spol.

Zaključak: Učestalost pušenja, pretilosti i hipertenzije kod pacijenata s karcinomom bubrega iznose 26 %, 36 % te 87 %, bez značajne razlike u odnosu na spol oboljelih. Metastaze nije imao 41 (85 %) bolesnik.

Ključne riječi: epidemiologija; etiologija; karcinom bubrega; prevencija i kontrola

8 SUMMARY

PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF KIDNEY CANCER

Objective: The aim of this study was to examine the frequency of smoking, obesity and hypertension in patients with renal cell carcinoma and examine the possible differences with regard to gender. The aim was to determine the number of patients without metastases present at the time of the diagnosis.

Study design: Cross-sectional study

Subjects and methods: The study included 48 patients treated at the Department of Urology of the University Hospital Center Osijek diagnosed with kidney cancer from 1 January 2018 to 1 June 2019. Data on subjects were collected in June 2020 from the patients' medical history. The data observed included: age, sex, presence of hypertension, presence of smoking, body mass index (BMI), and presence of metastases at the time of the diagnosis.

Results: The study included 48 patients, 32 (67%) of whom were men and 16 (33%) women. The median age was 62 years (interquartile range 57 to 69 years) ranging from 35 to 82 years. There were 10 smokers (26%), with no significant difference in relation to sex. Hypertension was observed in 41 (87%) patients, also with no significant difference in sex. Most patients, 22 (47%) of them, are overweight, while 17 (36%) are obese; with no significant difference in relation to sex. There were 41 (85%) patients without metastases, without a significant difference in relation to sex.

Conclusion: The incidence of smoking, obesity and hypertension in patients with renal cell carcinoma is 26%, 36% and 87%, with no significant difference in relation to sex. There were 41 (85%) patients without metastases.

Keywords: epidemiology; etiology; kidney cancer; prevention and control

9 LITERATURA

1. Rossi SH, Klatter T, Usher-Smith J, Stewart GD. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol.* 2018;36(9):1341-53.
2. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(2):183-94.
3. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernandez-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799-810.
4. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.
5. Makhov P, Joshi S, Ghatalia P, Kutikov A, Uzzo RG, Kolenko VM. Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(7):1355-64.
6. Vrdoljak, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 143-46.
7. Kalra S, Atkinson BJ, Matrana MR, Matin SF, Wood CG, Karam JA, et al. Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic metastases. *BJU Int.* 2016;117(5):761-5.
8. Gelfond J, Al-Bayati O, Kabra A, Iffrig K, Kaushik D, Liss MA. Modifiable risk factors to reduce renal cell carcinoma incidence: Insight from the PLCO trial. *Urol Oncol.* 2018;36(7):340 e1- e6.
9. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol.* 2015;67(3):519-30.
10. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 563-566.
11. Šitum M, Gotovac J. *Urologija.* 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 119-24.
12. Vidović M. *Urologija.* 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2008. str. 57.
13. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol.* 2018;36(12):1913-26.
14. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17009.

15. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
16. Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10).
17. Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2019;16(9):539-52.
18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. godine. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2017-godine/>. Datum pristupa: 01.07.2020.
19. Bočina I. Promicanje zdravlja i prevencija bolesti. Dostupno na adresi: <https://www.nzjz-split.hr/index.php/odjel-za-promicanje-zdravlja-i-prevenciju-bolesti/promicanje-zdravlja>. Datum pristupa: 25.06.2020.
20. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol.* 2018;28(1):62-79.
21. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;JCO2018791905.
22. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;99(3):179-84.
23. 2008. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
24. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
25. Lughezzani G, Paciotti M, Fasulo V, Casale P, Saita A. Gender-specific risk factors for renal cell carcinoma: a systematic review. *Curr Opin Urol.* 2019;29(3):272-8.
26. Markić D, Oguić R, Sotošek S, Krpina K, Ahel J, Materljan M i sur. Incidencija, klinička evaluacija i kirurško liječenje pacijenata s karcinomom bubrega: 40-godišnje iskustvo u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Medicina Fluminensis [Internet].* 2017 [pristupljeno 13.07.2020.];53(3):376-382. https://doi.org/10.21860/medflum2017_182962.
27. Cancer reasearch UK. Kidney cancer incidence statistics. Dostupno na adresi: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/kidney-cancer/incidence#heading-One>. Datum pristupa: 01.07.2020.

28. Xu Y, Qi Y, Zhang J, Lu Y, Song J, Dong B, et al. The impact of smoking on survival in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(7):6633-40.
29. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310(9):959-68.
30. Parker AS, Arnold ML, Diehl ND, Hassan L, Thiel DD. Evaluation of awareness of risk factors for kidney cancer among patients presenting to a urology clinic. *Scand J Urol.* 2014;48(3):239-44.
31. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology.* 2011;22(6):797-804.
32. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217-23.
33. Musić Milanović S, Bukal D. Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. *Medicus [Internet].* 2018 [pristupljeno 09.07.2020.];27(1 Debljina i ...):7-13. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/199405>.
34. Chang Y, Zhou L, Xu L, Fu Q, Yang Y, Lin Z, et al. High expression of CXC chemokine receptor 6 associates with poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2017;35(12):675 e17- e24.
35. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer.* 1971;28(5):1165-77.

10 ŽIVOTOPIS

Opći podatci

Ime i prezime: Jakov Mićan

Datum i mjesto rođenja: 7. srpnja 1995., Đakovo

Adresa stanovanja: Ante Starčevića 18, 31417 Piškorevci

Kontakt: 091 785 4519

E-mail: jakovmican@gmail.com

Obrazovanje

2002. – 2010. Osnovna škola Matija Gubec Piškorevci

2010. – 2014. Gimnazija A.G. Matoša Đakovo

2014. – 2020. Medicinski fakultet Osijek. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Aktivnosti

2017. Tjedan znanja i vještina- promicanje i vježbanje osnovnih medicinskih i kliničkih vještina

2019. Član organizacijskog odbora IV. Simpozij: Primarna i sekundarna prevencija bolesti suvremenog čovjeka

Ostalo

Znanje engleskog jezika – stupanj B2

Znanje njemačkog jezika – stupanj A2