

# Perkutana CT vođena krioablacija karcinoma bubrega

---

Stipanićev, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:807666>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-01**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

**Hrvoje Stipaničev**

**PERKUTANA CT VOĐENA KRIOABLACIJA KARCINOMA  
BUBREGA**

**Diplomski rad**

Split, 2024. godine

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

**Hrvoje Stipaničev**

**PERKUTANA CT VOĐENA KRIOABLACIJA KARCINOMA  
BUBREGA**

**PERCUTANEOUS CT-GUIDED CRYOBALATION OF RENAL  
CARCINOMA**

**Diplomski rad/Master's Thesis**

Mentor:

**izv. prof. dr. sc. Ivana Štula**

Sumentor:

**dr. sc. Luka Novosel**

Split, 2024. godine

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Splitu

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Radiološka tehnologija

**Znanstveno područje:** Biomedicina i zdravstvo

**Znanstveno polje:** Kliničke medicinske znanosti

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Štula, dr. med.

**Sumentor:** dr. sc. Luka Novosel, dr. med.

### PERKUTANA CT VOĐENA KRIOABLACIJA KARCINOMA BUBREGA

Hrvoje Stipaničev, 1003013549

**Sažetak:** Perkutana krioablacija, inovativna terapijska opcija za liječenje prvog stadija karcinoma bubrega, postaje sveprisutniji izbor zbog svoje dokazane učinkovitosti. Brojne znanstvene studije sugeriraju da pacijenti podvrgnuti ovoj metodi doživljavaju bolje rezultate u preživljavanju u usporedbi s tradicionalnim kirurškim zahvatima. Ova tendencija povećava popularnost perkutane krioablacije, posebice zbog njezinih minimalnih nuspojava i znatno ubrzanog procesa oporavka. Cilj ovog istraživanja je prikazati učinkovitost metode krioablacije kao jedne od opcija pri liječenju karcinoma bubrega te usporediti znanstvene studije koje su do sada objavljene s posebnim naglaskom na rezultate provedenih istraživanja u jednom od naših medicinskih centara. Ova analiza ima za svrhu potvrditi da perkutana krioablacija predstavlja visoko učinkovitu metodu liječenja, pridonoseći visokim stopama preživljavanja kod pacijenata s karcinomom bubrega prvog stadija, uz istodobno minimalne nuspojave. Dosadašnje studije ukazuju na obećavajuće rezultate, naglašavajući prednosti perkutane krioablacije u smislu smanjenja rizika i ubrzanja procesa ozdravljenja. Očekujemo da će naše istraživanje pridonijeti daljnjoj potvrdi ove metode kao preferirane opcije za liječenje karcinoma bubrega u I stadiju, pružajući tako važan doprinos medicinskoj praksi i poboljšavajući kvalitetu života pacijenata.

**Ključne riječi:** karcinom; bubreg; CT; krioablacija.

**Rad sadrži:** 65 stranice, 20 slika, 5 tablica, 25 priloga, 69 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

MASTER THESIS

**University of Split**

**University Department for Health Studies**

**Radiological technology**

**Scientific area:** Biomedicine and healthcare

**Scientific field:** Clinical medical sciences

**Supervisor:** Assoc. prof. PhD. Ivana Štula, MD.

**Co-supervisor :** Luka Novosel, MD, PhD

### PERCUTANEOUS CT-GUIDED CRYOABLATION OF RENAL CARCINOMA

Hrvoje Stipaničev, 1003013549

**Summary:** Percutaneous cryoablation, an innovative therapeutic option for the treatment of stage 1 kidney cancer, is becoming a more ubiquitous choice due to its proven efficacy. Numerous scientific studies suggest that patients undergoing this method experience better survival results compared to traditional surgical procedures. This tendency increases the popularity of percutaneous cryoablation, especially due to its minimal side effects and significantly accelerated recovery process. The aim of this research is to demonstrate the effectiveness of cryoablation as one of the treatment options for kidney cancer and to compare scientific studies published so far, with a particular emphasis on the results of conducted research in one of our medical centers. This analysis aims to confirm that percutaneous cryoablation represents a highly effective treatment method, contributing to high survival rates in patients with stage 1 kidney cancer, while at the same time having minimal side effects. Studies so far indicate promising results, highlighting the advantages of percutaneous cryoablation in terms of reducing risks and speeding up the healing process. We expect that our research will contribute to the further confirmation of this method as a preferred option for the treatment of stage I kidney cancer, thus providing an important contribution to medical practice and improving the quality of life of patients

**Keywords:** cancer; kidney; CT; cryoablation.

**Thesis contains:** 65 pages, 20 figures, 5 tables, 25 supplements, 69 references

**Original in:** Croatian.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	6
<b>1.1. BUBREZI – ANATOMIJA, FIZIOLOGIJA I OSNOVNE FUNKCIJE</b> .....	8
<b>1.2. KARCINOM BUBREGA – POJAM I EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	10
<b>1.3. SIMPTOMATOLOGIJA KARCINOMA BUBREGA</b> .....	12
<b>1.4. POČETNA EVALUACIJA I STADIJI KARCINOMA BUBREGA</b> .....	13
<b>1.5. LIJEČENJE KARCINOMA BUBREGA</b> .....	15
<b>1.6. ABLATIVNE TEHNIKE U LIJEČENJU KARCINOMA BUBREGA</b> .....	16
<b>1.7. KRIOABLACIJSKA TEHNOLOGIJA</b> .....	18
<b>1.7.1. Mehanizam smrzavanja i odmrzavanja tkiva</b> .....	21
<b>1.7.2. Mehanizmi razaranja tkiva</b> .....	22
<b>1.8. TIM ZA PROVEDBU POSTUPKA KRIOABLACIJE</b> .....	24
<b>1.9. PERKUTANA KRIOABLACIJA</b> .....	25
<b>1.10. PERKUTANA KRIOABLACIJA VOĐENA CT-OM</b> .....	28
<b>1.11. PREDNOSTI I NEDOSTACI PERKUTANE KRIOABLACIJA</b> .....	30
<b>1.12. PRAĆENJE PROMJENA NAKON ABLACIJE</b> .....	31
<b>1.13. POSTUPAK CT VOĐENE PERKUTANE KRIOABLACIJE U KBC SESTRE MILOSRDNICE</b> .....	33
<b>2. CILJ RADA</b> .....	37
<b>2.1. Ciljevi istraživanja</b> .....	37
<b>2.2. Hipoteze istraživanja</b> .....	37
<b>3. IZVORI PODATAKA I METODE</b> .....	38
<b>3.1. Ispitanici/materijali i metode ispitivanja</b> .....	38
<b>4. REZULTATI</b> .....	39
<b>5. RASPRAVA</b> .....	48
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	56
<b>7. LITERATURA</b> .....	58
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	65

# 1. UVOD

Uz karcinom među vodećim uzrocima smrti diljem svijeta i karcinom bubrega među češćim vrstama, postalo je sve važnije osigurati da prva linija liječenja ostane potvrđena i podržana u novijoj literaturi. Kirurška intervencija dugo je ostala zlatni standard za intervenciju, ali s novijim tehnikama i tehnologijom, mora postojati stalni pregled drugih opcija koje mogu pružiti poboljšane ishode i smanjenje povezanih rizika. Ablativne tehnike su dobile na snazi i postaju značajna i izražena intervencije za više različitih vrsta karcinoma, uključujući i ovaj tip. Krioablacija, novija ablativna tehnika koja koristi prednosti ekstremne hladnoće za zamrzavanje i uništavanje abnormalnog tkiva, predstavlja opciju liječenja sa poboljšanim ishodom. Trenutačno postoji mali broj članaka koji uspoređuje sve različite mogućnosti liječenja karcinoma bubrega. Dodatno, dok se neka literatura bavila krioablacijom u usporedbi s drugim metodama liječenja, nije bilo opsežnog pregleda koji bi kombinirao trenutno razumijevanje ovih usporedbi.

Učestalost karcinoma bubrega gotovo se udvostručila u posljednjih pola desetljeća a od različitih tumora bubrega i bubrežne zdjelice, karcinom bubrežnih stanica (RCC) čini veliku većinu (čak 90%) (1). Kao i mnoge druge neoplazme, faktori rizika za rak bubrega uključuju izloženost pušenju i pretilost. Kronično zatajenje bubrega, povišeni krvni tlak i izloženost kemikalijama kao što je trikloretilen također mogu pridonijeti nastanku i razvoju (2). Iako mogu postojati male razlike u pristupu liječenju ovisno o vrsti ili stadiju bubrežne neoplazme, opći pristup karcinomu bubrega ostaje isti. Trenutna terapija kreće se od medicinskog liječenja s terapijom citokinima ili imunoterapijom, do kirurške intervencije kao što je djelomična nefrektomija ili radikalna nefrektomija u kojoj se uklanja dio bubrega ili cijeli bubreg (3).

Krioablacija kod karcinoma bubrega je perkutana metoda tijekom koje se kriosonde umeću u maligno tkivo pod vodstvom kompjutorizirane tomografije (CT). Nakon što se potvrdi pravilno pozicioniranje, plin argon cirkulira kroz kriosondu što rezultira brzim hlađenjem na temperaturu i smrzavanjem okolnog tkiva putem kondukcije. Temperature ispod -20 stupnjeva Celzijevih dovoljne su da izazovu staničnu smrt normalnog bubrežnog parenhima; međutim, neka kriorezistentna tumorska tkiva mogu zahtijevati temperature od ili ispod -40 stupnjeva Celzijusa kako bi se osiguralo potpuno uništenje (4). Brzi ciklus hlađenja/odmrzavanja uništava kancerogeno tkivo oko sonde izravnim mehanizmima s fizičkim oštećenjima izazvanim hladnoćom i neizravnim mehanizmima koji uključuju metaboličke poremećaje unutar stanice

(4). Izravni mehanizmi uključuju trombozu krvnih žila izazvanu hladnoćom koja dovodi do ishemijske smrti zajedno s inicijacijom stanične apoptoze i niskim temperaturama (5). Neizravni mehanizam uključuje ciklus koji je jedinstven za krioablaciju koji rezultira unutarstaničnim i izvanstaničnim stvaranjem kristala leda što dovodi do poremećaja stanične membrane i stanične smrti (5).

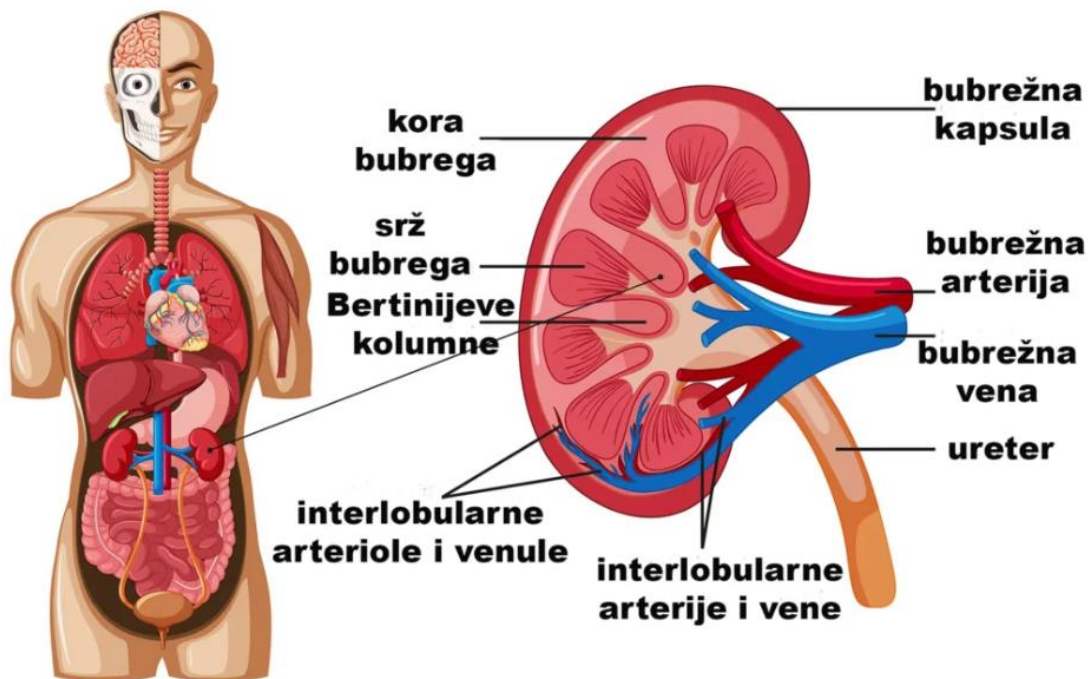
Fokalna terapija s krioablacijom može očuvati bubrežnu funkciju, smanjiti rizik/vrijeme krvarenja i smanjiti duljinu boravka, što su svi poželjni ishodi koji doprinose sve većoj popularnosti postupka (6). Smjernice za liječenje karcinoma bubrega obično variraju ovisno o stadiju bolesti, općem zdravstvenom stanju pacijenta, veličini tumora i drugim faktorima. U ranim stadijima (stadij I i II), kirurški zahvati poput parcijalne nefrektomije (uklanjanje dijela bubrega) ili potpune nefrektomije (uklanjanje cijelog bubrega) često se preporučuju. Ablacijske tehnike, poput perkutane krioablacije, mogu se razmatrati kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurški zahvat ili koji preferiraju manje invazivne postupke. Ove tehnike obično imaju svoje mjesto u smjernicama kao alternativa kirurškim opcijama, posebno ako tumor nije prevelik ili ako pacijent ima druge zdravstvene komplikacije. U uznapredovalim stadijima (III i IV), kirurški zahvati mogu biti praćeni imunoterapijom, ciljanom terapijom ili kemoterapijom. Ablacijske tehnike mogu se koristiti kao dodatak drugim terapijama, posebno kod pacijenata koji nisu dobri kandidati za radikalne kirurške zahvate ili koji imaju kontraindikacije za druge terapijske opcije. Mjesto ablacijskih tehnika u smjernicama ovisi o specifičnostima pojedinih slučajeva i stručnom mišljenju medicinskih timova. U nekim slučajevima, ablacijske tehnike mogu biti preferirane zbog njihove manje invazivne prirode i bržeg oporavka. Međutim, uvijek je važno individualizirati pristup liječenju prema karakteristikama pacijenta i tumora. Odluka o primjeni perkutane krioablacije ili drugih ablacijskih tehnika donosi se nakon temeljite procjene pacijentovog stanja i konzultacije s medicinskim timom (7).

S obzirom na njenu relativno novu primjenu, važno je razgovarati o prednostima i nedostacima krioablacije u usporedbi s tradicionalnijim modalitetima liječenja. Svrha ovog pregleda je sažeti trenutnu literaturu koja se odnosi na široko korištene tretmane karcinoma bubrega, dok također uspoređuje te tretmane s novijim tretmanom, krioablacijom, kako bi se ponovno procijenile najbolje metode liječenja. U radu će se također prikazati istraživanje provedeno na Klinici za tumore Zagreb u kojem je učestvovalo 28 ispitanika različitog spola i životne dobi a ima za cilj predstaviti utjecaj perkutane CT vođene krioablacije na karcinom bubrega.



## 1.1. BUBREZI – ANATOMIJA, FIZIOLOGIJA I OSNOVNE FUNKCIJE

Bubrežni sustav, poznat i kao mokraćni sustav, sastoji se od uretre, mjehura, uretera i bubrega. Bubrezi su dva organa u obliku graha odgovorna za filtriranje minerala iz krvi, održavanje ukupne ravnoteže tekućine, izlučivanje otpadnih tvari i regulaciju volumena krvi, kao neke od najznačajnijih funkcija (8). Bubrezi su vrlo važni organi u tijelu. Otprilike jedna trećina sve krvi koja napušta srce prolazi u bubrege radi filtracije prije nego što se pumpa u stanice i tkiva u tijelu. Kada bubrezi ne rade ili prestanu raditi (zatajenje bubrega), to može dovesti do raznih komplikacija kao što je zadržavanje tekućine koje može dovesti do edema ili oticanja ekstremiteta, plućnog edema ili tekućine u plućima, hiperkalijemije ili povišene razine kalija u krvi, anemije, bolesti srca i perikarditisa, između ostalog (8).

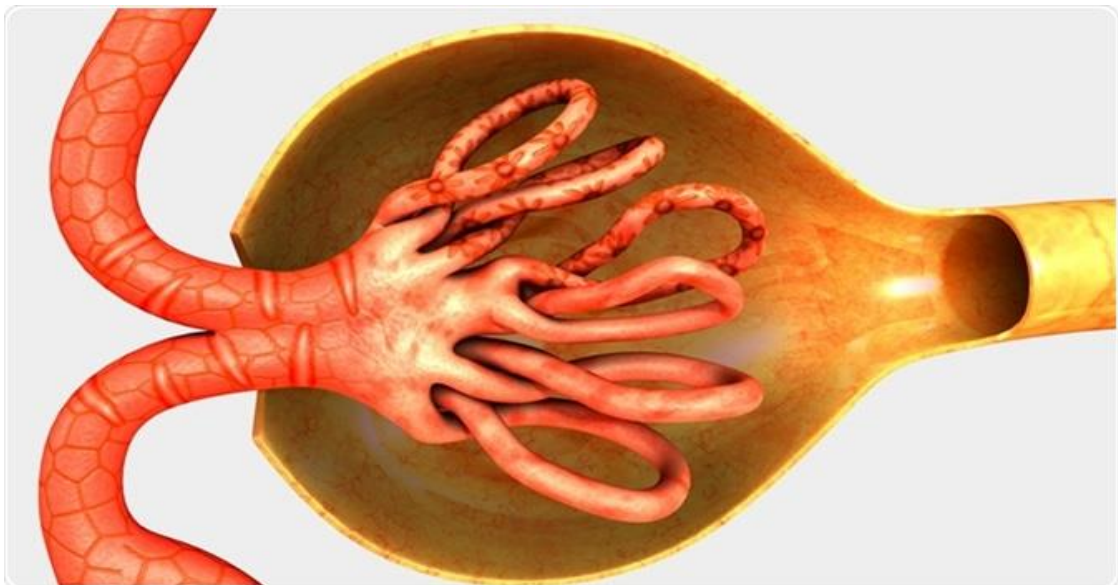


Slika 1. Anatomija bubrega

(Izvor: <https://www.beo-lab.rs/bolesti-bubrega-simptomi-uzroci-dijagnostika-i-terapija/>)

Bubrezi se nalaze s obje strane kralježnice, u retroperitonealnom prostoru. Lijevi bubreg nalazi se malo više od desnog, zbog jetre na desnoj strani trbušne šupljine, iznad desnog bubrega. Svaki od dva organa u obliku graha teži oko 125 do 175 grama, odnosno 115 do 155 grama kod muškaraca i ženki. Bubrežni je obično dugačak oko 11 do 14 centimetara, širok 6 centimetara i deo oko 4 centimetra (9). Bubrezi su zaštićeni masnim tkivom, mišićima i rebrima na leđima. Perirenalna mast, koja se naziva i bubrežni masni jastučić, štiti bubrege od vanjske sile ili oštećenja. Bubrezi imaju medijalnu udubinu koja se naziva bubrežni hilum, koja je ulazna i izlazna točka za strukture koje opskrbljuju ili odvođuju bubrege kao što su živci, ureteri, žile i limfni sustavi (9).

Bubrezi se opskrbljuju krvlju kroz bubrežne arterije, izravne glavne grane trbušne aorte. Oni ulaze i dijele se na više razina kako bi formirali visoko specijaliziranu i jednoliku mrežu aferentnih arteriola koje zatim formiraju specijalizirane kapilarne slojeve koji se nazivaju glomeruli (9). Svaki glomerul čini jednu komponentu nefrona. Kapilare se tada ponovno spajaju i formiraju eferentne arteriole. U vanjskom korteksu te se eferentne arteriole uvijaju oko tubula tvoreći peritubularnu mrežu. U unutarnjoj trećini korteksa i medule peritubularna mreža zamijenjena je dugim ravnim ograncima koji se nazivaju vasa recta. Filtrirana krv putuje kroz lijevu i desnu bubrežnu venu koja se ulijeva u donju šuplju venu kako bi stigla do srca (9).



*Slika 2. Prikaz nefrona*

(Izvor: <https://www.beo-lab.rs/bolesti-bubrega-simptomi-uzroci-dijagnostika-i-terapija/>)

Nefroni su funkcionalne jedinice bubrega, a broji ih oko 1,3 milijuna po bubregu. Nefron ima dva glavna dijela - tubule i korpuskule. Čašičasta tjelešca sadrže glomerule. Tubuli su male cijevi koje prolaze kroz unutarnji dio bubrega i reguliraju prolaz raznih kemikalija u i iz krvi. Imaju tri dijela, dva visoko zavojita dijela odvojena krivuljom u obliku slova U (poput ukosnice), koja se nazivaju proksimalni zavojiti tubul, Henleova petlja i distalni zavojiti tubul (8).

Kora je vanjsko bubrežno tkivo smješteno ispod bubrežne kapsule. Čini se svjetlije boje u usporedbi s drugim dijelovima bubrega. Ovdje se nalaze bubrežna tjelešca, kao i proksimalni i distalni zavojiti tubuli. Dopire do unutarnjeg bubrežnog tkiva ili medule, dijeleći ga na trokutaste dijelove koji se nazivaju bubrežne piramide (8). Bubrežne piramide sadrže Henleove petlje svakog bubrežnog tubula, kao i sabirne kanaliće. Svaka od bubrežnih piramida otvara se na vrhu ili bubrežnoj papili. Ovdje se urin formiran unutar piramida skuplja kroz strukturu koja se naziva mala čaška. Nekoliko manjih čašica spajaju se u veliku čašku. Mokraća se kreće kroz glavne čašice kako bi dospjela do bubrežne zdjelice. Zdjelica je sabirna struktura u obliku lijevka formirana spajanjem svih velikih čašica. On prenosi urin od cijelog bubrega do uretera, koji počinje tamo gdje zdjelica završava, na spoju zdjelice i uretera.

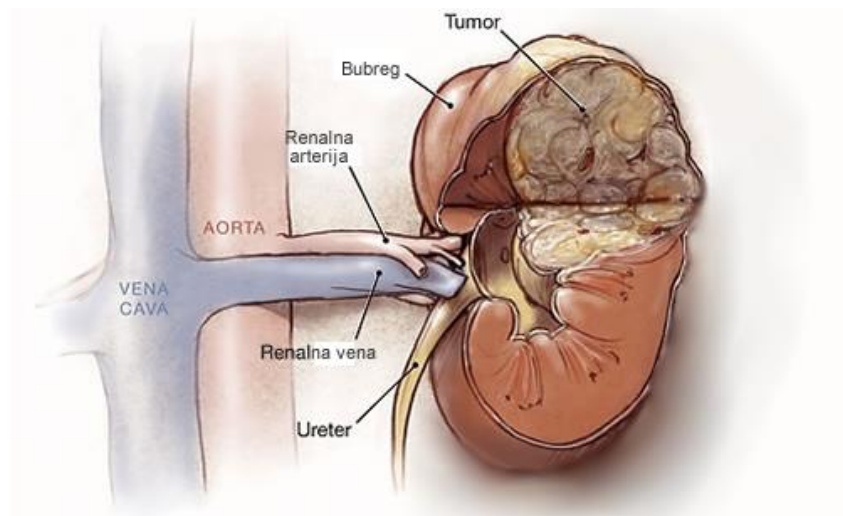
Gerotina fascija je tanko fibrozno tkivo koje se nalazi izvan bubrega i također okružuje nadbubrežne žlijezde koje se nalaze na vrhu bubrega. Ona pričvršćuje organ za stražnji trbušni zid. Bubrežna kapsula je sloj čvrstog fibroznog tkiva koji okružuje bubreg, a nalazi se unutar bubrežnog masnog jastučića (8).

## **1.2. KARCINOM BUBREGA – POJAM I EPIDEMIOLOGIJA**

Karcinom bubrega predstavlja oko 3% svih karcinoma, s najvećom incidencijom koja se javlja u zapadnim zemljama. U 2020. bilo je procijenjenih 431 288 novih slučajeva ove vrste karcinoma u svijetu, od čega 138 611 u Europi. Pretpostavlja se da je veća incidencija u Europi i Sjevernoj Americi posljedica veće prevalencije malih bubrežnih tumora (SRM) u okruženjima gdje je snimanje abdomena sveprisutnije (10). Općenito, tijekom posljednja dva desetljeća sve do nedavno zabilježen je godišnji porast od oko 2% u incidenciji kako u svijetu tako i u Europi. Godine 2022. mortalitet u cijelom svijetu od RCC-a iznosio je 179 368 smrtnih slučajeva (115 600 muškaraca i 63 768 žena), s izračunatom globalnom stopom od 1,8/100 000 (10). U Europi

su ukupne stope smrtnosti rasle do ranih 1990-ih, a nakon toga su se stope općenito stabilizirale ili opadale. Od 1980-ih bilježi se pad smrtnosti u skandinavskim zemljama, a od ranih 1990-ih u Francuskoj, Njemačkoj, Austriji, Nizozemskoj i Italiji. Međutim, u nekim europskim zemljama (Hrvatska, Estonija, Grčka, Irska, Slovačka) stope mortaliteta još uvijek pokazuju uzlazni trend (11).

Pušenje i pretilost su među čimbenicima rizika za razvoj karcinoma. Također postoji nekoliko nasljednih tipova, s von Hippel-Lindauovom bolešću (VHL) kao najčešćom, uzrokovanom autosomno dominantnom konstitucijskom mutacijom u VHL genu koja predisponira za jasnostanični karcinom i druge proliferativne vaskularne lezije (12). Pretpostavlja se da su brojni drugi čimbenici povezani s višim ili nižim rizikom od karcinoma bubrega, uključujući specifične prehrambene navike i profesionalnu izloženost određenim karcinogenima, ali literatura ne daje specifične točnije podatke. Najučinkovitija profilaksa je izbjegavanje pušenja cigareta i smanjenje pretilosti.



*Slika 3. Prikaz izgleda karcinoma bubrega*

*(Izvor: <https://zdravlje.eu/2012/01/09/tumori-bubrega/>)*

Poznato je da neki tumori imaju jasnu uzročno-posljedičnu etiologiju, ali karcinom bubrega nije jedan od njih. S obzirom na to možemo samo pokušati identificirati neke kliničke i profesionalne čimbenike kao i tvari povezane s nastankom tumora. Pušenje, kemijski kancerogeni poput azbesta ili organska otapala neki su od ovih čimbenika koji povećavaju rizik od ove bolesti. Virusne infekcije i terapija zračenjem također su opisani kao čimbenici rizika.

Neki lijekovi mogu povećati učestalost karcinoma bubrega kao i drugih neoplazmi. Naravno, genetika igra izuzetnu ulogu u razvoju nekih slučajeva raka bubrega. Kronično zatajenje bubrega, hipertenzija i dijaliza se češće javljaju kod tih pacijenata. Prehrana, pretilost, način života i navike također mogu povećati rizik (13).

### **1.3. SIMPTOMATOLOGIJA KARCINOMA BUBREGA**

Mnoge bubrežne mase ostaju asimptomatske sve do kasnih stadija bolesti. Većina karcinoma otkriva se slučajno neinvazivnom dijagnostikom kojom se istražuju različiti nespecifični simptomi i druge abnormalnosti. U nedavnoj prospektivnoj opservacijskoj kohortnoj studiji, ukupno 60% bolesnika, 87% bolesnika sa stadijem Ia bubrežnih tumora i 36% bolesnika sa stadijem III ili IV bolesti pojavilo se slučajno (14). Klasični trijas simptoma kao što su bolovi u bokovima, vidljive hematurije i palpabilne abdominalne mase je rijedak (6-10%) i korelira s agresivnom histologijom, uznapređovalom bolešću i lošijim ishodom (14). Paraneoplastični sindromi nalaze se u približno 30% bolesnika sa simptomatskim karcinomom bubrega. Neki bolesnici sa simptomima imaju simptome uzrokovane metastatskom bolešću, kao što su bolovi u kostima ili uporan kašalj (15).

Fizikalni pregled ima ograničenu ulogu u dijagnozi karcinoma karcinoma. Međutim, sljedeći nalazi trebali bi potaknuti radiološke pretrage (16):

- palpabilna abdominalna masa;
- palpabilna cervikalna limfadenopatija;
- neredukcijska varikokela i
- bilateralni edem donjih ekstremiteta, što ukazuje na zahvaćenost vena.

Laboratorijski parametri koji se obično procjenjuju su kreatinin u serumu, brzina glomerularne filtracije (GFR), kompletna krvna slika stanica, brzina sedimentacije eritrocita, ispitivanje funkcije jetre, alkalna fosfataza, laktat dehidrogenaza (LDH), serumski korigirani kalcij, studija koagulacije i analiza urina (17). Za središnje bubrežne mase koje dodiruju ili napadaju sabirni sustav, potrebno je razmotriti citologiju mokraće i eventualno endoskopsku procjenu kako bi se isključio karcinom urotela. Podijeljenu bubrežnu funkciju treba procijeniti korištenjem bubrežne scintigrafije u sljedećim situacijama (16):

- kada je bubrežna funkcija ugrožena, na što ukazuje povišen kreatinin u serumu ili značajno smanjena GFR;
- kada je bubrežna funkcija klinički važna; npr. u bolesnika s jedinim bubregom ili višestrukim ili obostranim tumorima.

Renalna scintigrafija dodatna je dijagnostička opcija u bolesnika s rizikom od budućeg oštećenja bubrega zbog komorbiditeta.

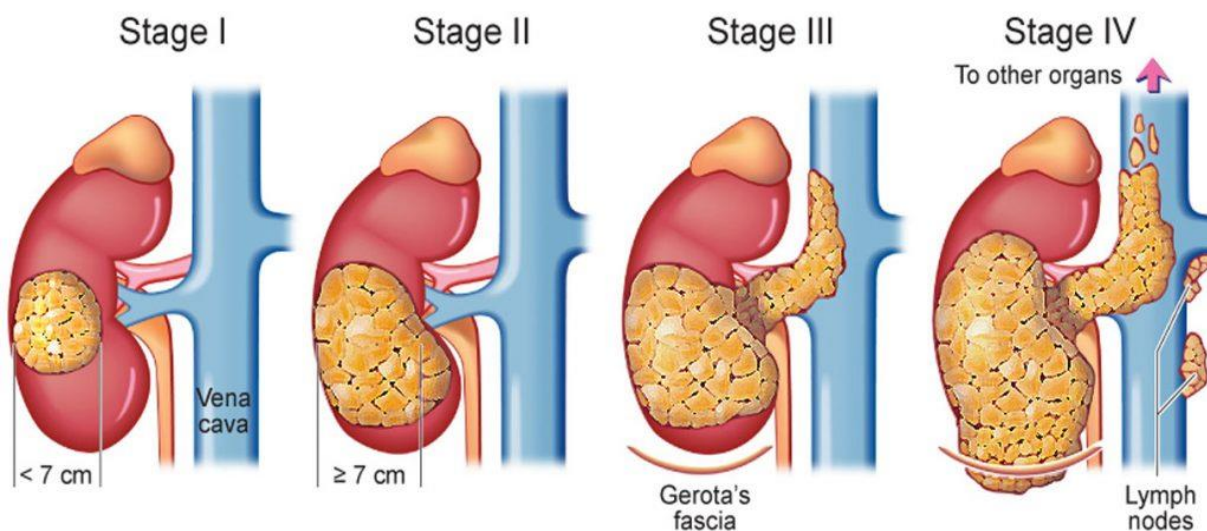
## **1.4. POČETNA EVALUACIJA I STADIJI KARCINOMA BUBREGA**

Bolesnici s karcinomom bubrega obično imaju sumnjivu masu koja zahvaća bubreg koja je vizualizirana pomoću radiografske studije, često CT-a. Kako je uporaba slikovnih metoda (npr. CT abdomena/zdjelice ili ultrazvuk) postala raširenija, učestalost slučajnog otkrivanja karcinoma karcinoma je porasla. Uobičajene tegobe koje dovode do otkrivanja tumora na bubrezima su hematurija, tumor na bokovima i bol u bokovima. Rjeđe se pacijenti javljaju sa znakovima ili simptomima koji su posljedica metastatske bolesti, uključujući bol u kostima, adenopatiju i plućne simptome koji se mogu pripisati plućnom parenhimu ili metastazama medijastinuma. Ostali simptomi uključuju vrućicu, gubitak težine, anemiju ili varikokelu. RCC u mlađih pacijenata može ukazivati na bolest VHL-a, a te bolesnike treba uputiti u kliniku za nasljedni rak radi daljnje procjene (18).

Potrebno je obaviti temeljit fizički pregled i prikupiti kompletnu anamnezu. Laboratorijska procjena uključuje kompletnu krvnu sliku, sveobuhvatan metabolički panel (uključujući serumski kalcij, studije funkcije jetre, laktat dehidrogenazu i serumski kreatinin), profil koagulacije i analizu urina (18). CT abdomena i zdjelice sa i bez kontrasta i snimanje prsnog koša (radiografija prsnog koša ili CT skeniranje) bitne su pretrage u početnoj obradi. MRI abdomena koristi se za procjenu donje šuplje vene ako se sumnja na zahvaćenost tumorom ili se može koristiti umjesto CT-a za otkrivanje bubrežnih masa i za određivanje stadija kada se kontrastni materijal ne može primijeniti zbog alergije ili insuficijencije bubrega (19). Središnja bubrežna masa može sugerirati prisutnost urotelnog karcinoma; ako je tako, treba razmotriti citologiju urina ili uteroskopiju. CT ili MRI mozga izvodi se ako anamneza ili fizički pregled ukazuju na metastaze u mozgu (19).

Podaci iz testova i skeniranja koji se koriste za dijagnosticiranje karcinoma koriste se za određivanje stadija bolesti. Postoji niz sustava stadija za rak bubrega. Najčešći je poznat kao TNM sustav. Ovo označava tumor, čvorove i metastaze. Svakom slovu dodijeljen je broj koji opisuje veličinu i proširenost raka. Nakon što su dodijeljene kategorije T, N i M, te se informacije kombiniraju kako bi se rak kategorizirao kao stadij I, II, III ili IV. Stadiji identificiraju karcinome koji imaju sličnu prognozu (ishod) ili tijek liječenja (19):

- T (tumor) 1-4 ili Tx - Označava veličinu primarnog tumora bubrega i je li se proširio na obližnja područja. Veći broj T znači veći tumor ili se proširio na područja oko bubrega. Tx znači da se veličina tumora ne može izmjeriti.
- N (čvorovi) 0-1 ili Nx - Označava je li se karcinom proširio na obližnje limfne čvorove (dio imunološkog sustava) 0 znači da se ne čini da se proširio; 1 znači da u limfnim čvorovima postoje stanice karcinoma. Nx znači da se limfni čvorovi ne mogu procijeniti
- M (metastaze) 0-1 - Označava da li se rak proširio (metastazirao) na drugi dio tijela 0 znači da se ne čini da se rak proširio; 1 znači da se rak proširio na drugi dio tijela.



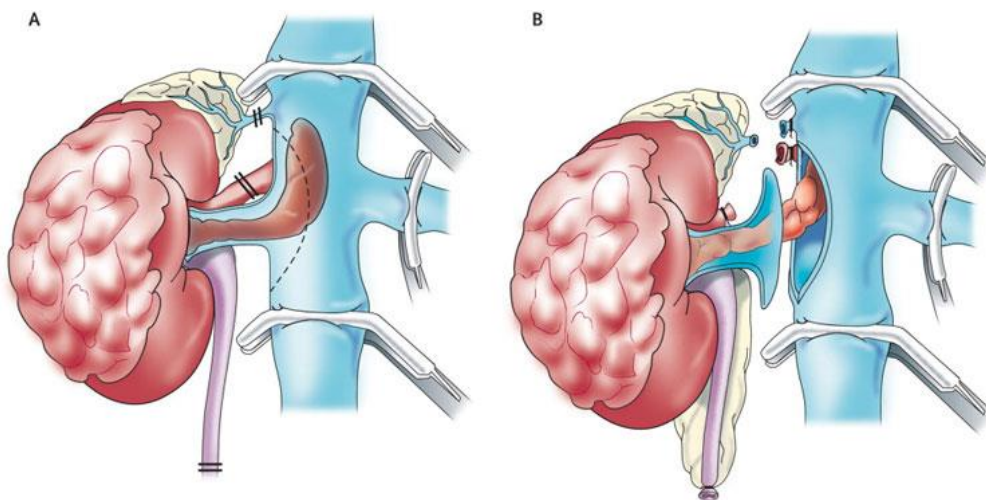
*Slika 4. Prikaz stadija identifikacije karcinoma*  
(Izvor: [https://www.physio-pedia.com/Renal\\_Cancer](https://www.physio-pedia.com/Renal_Cancer))



## 1.5. LIJEČENJE KARCINOMA BUBREGA

Kirurška resekcija ostaje učinkovita terapija za klinički lokaliziran karcinom bubrega, s opcijama koje uključuju radikalnu nefrektomiju i operaciju koja „štedi“ nefron. Svaki od ovih modaliteta povezan je sa svojim prednostima i rizicima, čija bi ravnoteža trebala optimizirati dugoročnu funkciju bubrega i očekivano preživljenje bez karcinoma.

Radikalna nefrektomija uključuje perifascijalnu resekciju bubrega, perirealnog masnog tkiva, regionalnih limfnih čvorova i ipsilateralne nadbubrežne žlijezde. Radikalna nefrektomija je poželjan tretman ako se tumor širi u donju šuplju venu. Otprilike polovica pacijenata s ovim tumorima doživi dugoročno preživljavanje (20).



Slika 5. Radikalna nefrektomija

(Izvor: <https://www.northexstoneclinic.com/radical-nephrectomy.php>)

Ipsilateralnu resekciju nadbubrežne žlijezde treba razmotriti za bolesnike s velikim tumorima gornjeg pola ili abnormalnim izgledom nadbubrežnih žlijezda koje se vide na CT-u. Adrenalektomija nije indicirana kada slika pokazuje normalnu nadbubrežnu žlijezdu ili ako tumor nije visokorizičan na temelju veličina i položaj (20).

Prvobitno je djelomična nefrektomija bila indicirana samo u kliničkim uvjetima u kojima bi radikalna nefrektomija dovela do toga da pacijent postane funkcionalno anefriktna, što



zahtijeva dijalizu. Ove postavke uključuju karicnom u jednom bubregu, karicnom u jednom bubregu s neadekvatnom kontralateralnom bubrežnom funkcijom i bilateralni sinkroni karcinom bubrežnih stanica. Međutim, kirurški zahvat koji štedi nefron sve se više koristi u bolesnika s tumorima bubrega T1a i T1b (tj. do 7 cm u najvećoj dimenziji) i normalnim kontralateralnim bubregom, s ishodom jednakim radikalnoj nefrektomiji. Radikalna nefrektomija ne bi se trebala koristiti se kada je moguće sačuvati nefron (21).

## **1.6. ABLATIVNE TEHNIKE U LIJEČENJU KARCINOMA BUBREGA**

Uloga različitih oblika minimalno invazivnih terapija uvelike je proširena na prethodni standard otvorene radikalne nefrektomije. Iako je parcijalna nefrektomija i dalje referentni standard, ablativne tehnike se sve više primjenjuju u liječenju tumora bubrega s dugoročnim rezultatima.

Postoje različite tehnike ablacije koje se koriste u liječenju tumora, uključujući karcinome bubrega. Ovisno o karakteristikama tumora, pacijentovim uvjetima i preferencijama liječnika, odabire se odgovarajuća tehnika. Radiofrekventna ablacija (RFA) koristi visokofrekventne električne struje kako bi stvorila toplinu koja uništava tumorsko tkivo. RFA se obično koristi za tumore manje veličine. Slično kao i RFA, mikrovalna ablacija koristi energiju mikrovalova kako bi generirala toplinu i uništila tumorsko tkivo. S druge strane, laser ablacija koristi usmjerenu svjetlost visoke energije (lasere) za uništavanje tumora. Laserska ablacija se često koristi za liječenje površinskih tumora ili tumora unutar šupljina tijela. Tu je elektroporacija koja koristi električnu struju kako bi privremeno povećala propusnost stanične membrane, omogućujući bolji unos kemoterapeutika ili električnu indukciju stanične smrti. HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound) koristi koncentrirane ultrazvučne valove za generiranje toplinske energije na određenom području, uništavajući tumorsko tkivo. I na kraju, a što je tema ovog rada, krioablacija koja koristi ekstremne niske temperature kako bi zamrzнула tumorsko tkivo i uzrokovala njegovo uništenje. Ova tehnika često ima manje nuspojave i može se koristiti za različite vrste tumora.

Svaka od ovih tehnika ima svoje prednosti i ograničenja, te se odabir ovisi o individualnim karakteristikama pacijenta i tumora. Važno je napomenuti da odluka o vrsti ablacije uvijek ovisi

o konkretnom kliničkom slučaju i stručnom mišljenju medicinskog tima koji vodi brigu o pacijentu. Međutim, među ablativnim modalitetima, krioterapija je najčešće korištena i prihvaćena, posebno za starije pacijente s visokim rizikom, a pokazalo se da korelira s minimalnim komplikacijama i dobrim srednjoročnim onkološkim ishodima (22). Primjena krioablacije je ablacija solidnih tumora pluća, jetre, dojke, bubrega i prostate. Najčešće su krioablacija prostate i bubrega. Iako se ponekad krioablacija primjenjuje laparoskopskim ili otvorenim kirurškim pristupom, najčešće se krioablacija izvodi perkutano. Prednosti perkutane bubrežne krioablacije uključuju manje invazivan postupak, kraću hospitalizaciju, CT ili ultrazvučni nadzor ledene lopte, manje potrebe za lijekovima protiv bolova i manji rizik od metastatske progresije (23). Štoviše, može se izvoditi više puta. U usporedbi s drugim termalnim ablacijama, krioablacija nudi vizualnu povratnu informaciju ledene kugle u stvarnom vremenu i gotovo je bezbolna tijekom postupka, eliminirajući potrebu za općom anestezijom ili dubokom sedacijom.

Ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR) mogu se koristiti za ciljanje lezije tijekom ablacije. Odabrani modalitet uvelike se temelji na preferencijama ili stručnosti operatera, lokalnoj dostupnosti namjenske opreme kao što je CT fluoroskopija ili otvoreni MR sustavi i kapacitetu za oduzimanje vremena skeniranja na tim strojevima. Fuzijska slika u stvarnom vremenu ultrazvučne slike s CT-om ili MRI-om također može poboljšati sposobnost vođenja i praćenja postupaka ablacije tumora (24).

U idealnom slučaju, bubrežni tumor mora se lako i jasno prikazati odabranim načinom snimanja. Ultrazvuk omogućuje postavljanje ablacijskih sondi u stvarnom vremenu i ne zahtijeva ionizirajuće zračenje. Glavni nedostatak je to što ultrazvuk ostaje u velikoj mjeri ovisan o operateru i može biti težak u određenim situacijama, uključujući pacijente s velikim habitusom tijela ili prisutnost plinova u crijevima koji zamagljuju vizualizaciju tumora. Do degradacije slike dolazi tijekom ultrazvuka zbog akustičnog zasjenjenja ledene kugle za CRYO i mikromjehurića u RFA koji zaklanjaju „metu“ (25).

CT ima prednosti u odnosu na ultrazvuk, uključujući to što manje ovisi o operateru, nema artefakata od crijevnih plinova i daje jasnu sliku okolnih vitalnih struktura. Perkutana ablacija izvodi se pomoću konvencionalnog CT skenera ili CT skenera s fluoroskopijom u stvarnom vremenu što može imati implikacije smanjenja doze (25).

MR se rjeđe koristi za perkutanu ablaciju zbog visoke cijene ili nedostatka slobodnog vremena za skeniranje. Nudi izvrsnu rezoluciju mekog tkiva i izbjegava upotrebu ionizirajućeg

zračenja. Dodatne značajke kao što su fluoroskopske sekvence mogu se koristiti za navođenje u stvarnom vremenu ili MR termografija za neinvazivno procjenjivanje temperature citotoksičnog tkiva (25). Perkutana ablacija vođena MR-om izvodi se pomoću namjenskog intervencijskog magneta, konvencionalnog solenoidnog magneta ili otvorenog magneta.

## **1.7. KRIOABLACIJSKA TEHNOLOGIJA**

Dvostruki ciklus smrzavanja i odmrzavanja stvara veću leziju nekrotičnog tkiva u usporedbi s jednim ciklusom smrzavanja i odmrzavanja. Bitan preduvjet za pouzdanu krioablaciju je dvostruki ciklus smrzavanja i odmrzavanja, koji uključuje brzo smrzavanje i sporo odmrzavanje. Campbell i sur. potvrđuju je da je kritična temperatura od  $-19,4^{\circ}\text{C}$  ravnomjerno postignuta na udaljenosti od 3,1 mm unutar vidljivog ruba ledene kugle, sugerirajući da bi se ledena kugla trebala protezati najmanje 3,1 mm izvan vidljivog ruba tumora kako bi se postiglo ravnomjerno uništenje svih održivih RCC (24). Štoviše, kritični prag za postizanje potpune, pouzdane citoredukcije je osiguran između  $-19,4^{\circ}$  i  $-40^{\circ}\text{C}$  (26).

Uvođenje kriosustava na bazi tekućeg dušika ili tekućeg argona omogućuje stvaranje kriolezije s temperaturom jezgre od  $-175^{\circ}$  do  $-190^{\circ}\text{C}$  na vrhu kriosonde. Kriosonde na bazi tekućeg dušika dostupne su u veličinama promjera 3 mm, 4,8 mm i 8 mm i omogućuju stvaranje lezija promjera od 1 do 5 cm. Sonda na bazi argona promjera 4,8 mm rutinski se koristi za kliničku laparoskopsku bubrežnu krioablaciju (25).

Uchida i sur. izvijestili su o prvoj kliničkoj primjeni perkutane bubrežne krioablacije 1995. u dva bolesnika s metastatskim karcinomom karcinoma. Autori su opisali smanjenje veličine kriolezije i simptomatsko poboljšanje nakon 5-10 mjeseci praćenja (27).

Od početne kliničke serije laparoskopske renalne krioablacije, renalna krioablacija se sada provodi u odabranih bolesnika s malim klinički ograničenim tumorom bubrega u mnogim centrima putem otvorenog, laparoskopskog i perkutanog pristupa. Dokazano je da krioablacija nema negativan učinak na dugotrajnu funkciju bubrega (25). Osnovni tehnički zahtjev bubrežne krioablacije isti je za otvoreni, laparoskopski i perkutani pristup. Postupci uključuju (25):

- snimanje tumora u stvarnom vremenu,
- prethodno planiranje kuta i dubine ulaska kriosonde,

- biopsiju jezgre igle za dobivanje uzorka tkiva,
- umetanje kriosonde okomito kroz središte tumora i napredovanje vrha sonde odmah iza dubokog ruba tumora,
- potvrdi da se aktivna kriolezija ne bi trebala nalaziti u fizičkoj blizini bilo koje susjedne utrobe ili strukture,
- izvođenje dvostrukog ciklusa zamrzavanja-odmrzavanja,
- stvaranje kriolezije koja potpuno proguta bubrežni tumor s ledenom kuglom 5mm izvan ruba tumora
- postizanje i potvrđivanje hemostaze.



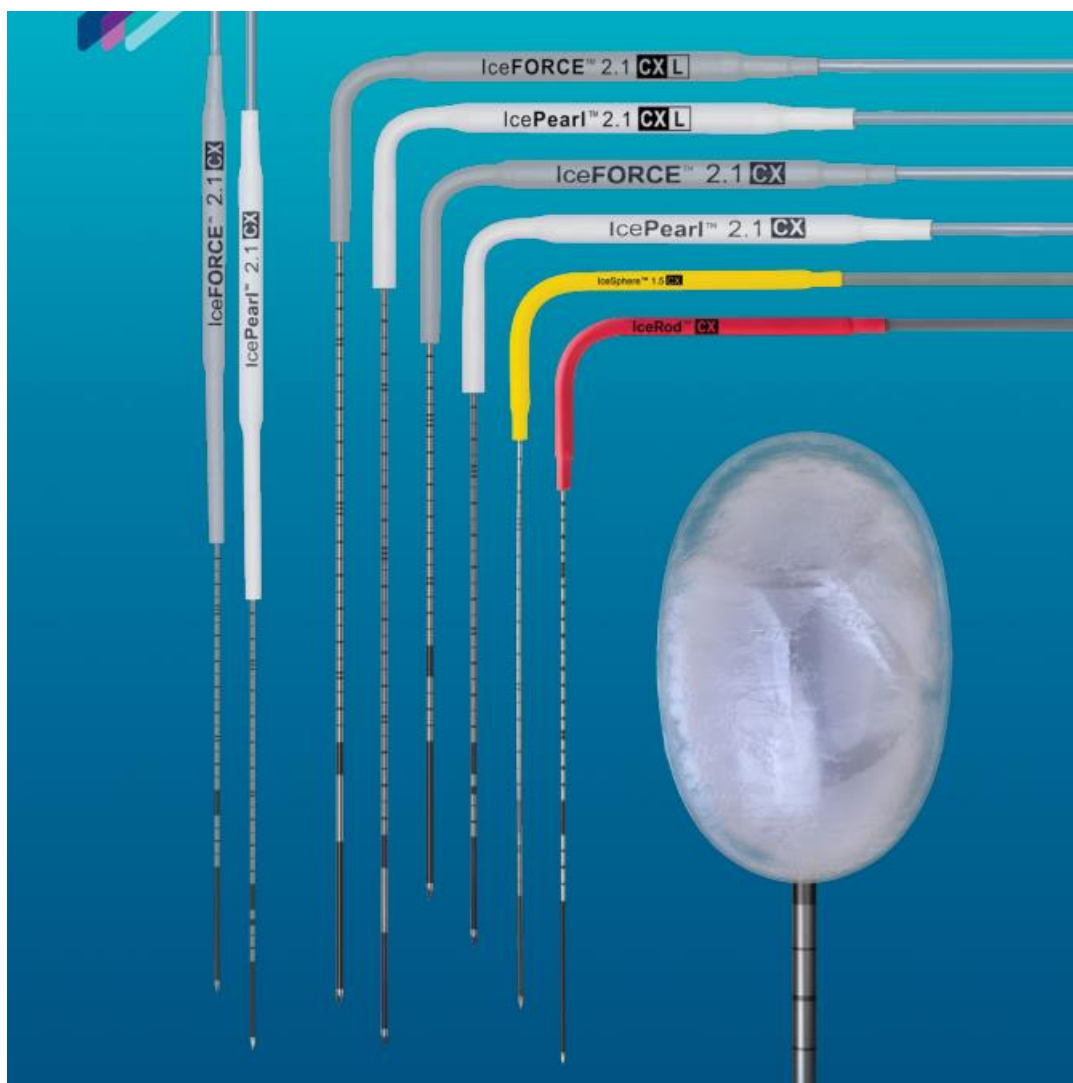
*Slika 6. Uređaj za krioablaciju*

*(Izvor: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/cryoablation/icefx.html>)*

Za provođenje krioablacije, koristi se specifičan medicinski uređaj, poznat kao kriogenerator ili krioparat. Glavna komponenta aparata za krioablaciju je kriogenerator. Ovaj uređaj stvara ekstremno niske temperature koje su potrebne za zamrzavanje tumorskog tkiva.

Često se koristi plin pod pritiskom, najčešće argon ili helij, kako bi se postigle vrlo niske temperature.

U sklopu aparata nalazi se igla za hlađenje koja je tanka, fleksibilna igla koja se umetne u tumorsko tkivo tijekom postupka. Kroz iglu cirkulira hladni plin koji uzrokuje zamrzavanje tkiva. Različite vrste igala mogu se koristiti ovisno o lokaciji tumora i specifičnostima postupka. Na primjer, koriste se igle poput IceForce, IceRode, Varian Oblong, Varian Round itd. Ono što je posebno važno za napomenuti je obveza testiranja igli prije njihove primjene na pacijenta. Na slici ispod vide se primjerci ovdje spomenutih igala.



*Slika 7. Krioablacijske igle*

(Izvor: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/cryoablation/visual-ice/visual-ice-cryoablation-needles.html>)

Da bi postupak bio precizan, koriste se slikovne tehnike poput CT-a, ultrazvuka ili MR-a. To omogućuje intervencijskom radiologu precizno vođenje igle do tumora. Kriogenerator ima ugrađene senzore koji prate temperaturu tkiva tijekom postupka. Ovo omogućuje precizno kontroliranje procesa zamrzavanja.

Tijekom cijelog postupka, važno je pratiti vitalne funkcije pacijenta, uključujući srčani ritam, krvni tlak i zasićenje kisikom. Monitori za praćenje vitalnih funkcija osiguravaju sigurnost pacijenta. U nekim slučajevima, kriogenerator može biti povezan s kriokonstrukcijom koja omogućuje precizno oblikovanje smrznute zone oko tumora. To može biti važno za ciljanje specifičnih područja.

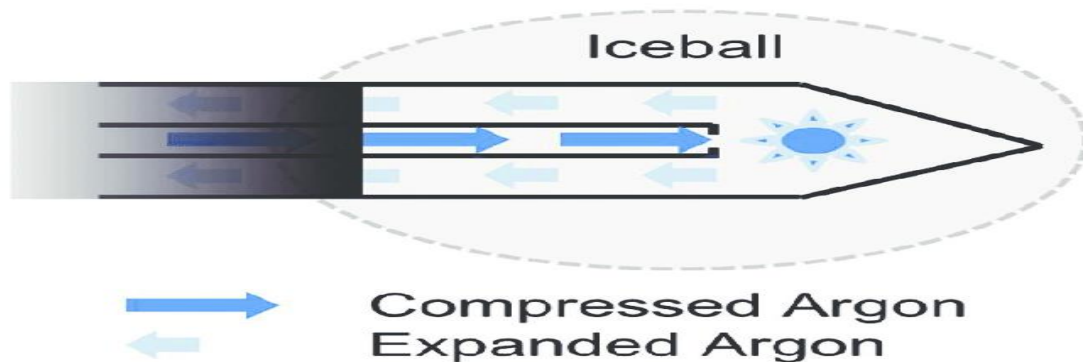
Aparati za krioablaciju često imaju ugrađene sigurnosne značajke koje sprječavaju oštećenje okolnog zdravog tkiva. Uređaji imaju sustav koji automatski isključuje proces kada postignu potrebnu razinu zamrzavanja (27).

Kontrolirano odmrzavanje također je važan aspekt. U nekim slučajevima, kriogeneratori imaju mogućnost preciznog odmrzavanja tkiva kako bi se postigla optimalna efikasnost postupka. Važno je napomenuti da su specifičnosti kriogeneratora i pripadajuće opreme podložne napretku tehnologije i individualnim karakteristikama svakog medicinskog uređaja. Precizne karakteristike mogu varirati ovisno o proizvođaču i modelu aparata za krioablaciju koji se koristi u konkretnom postupku.

### **1.7.1. Mehanizam smrzavanja i odmrzavanja tkiva**

Krioablacija uništava tkivo primjenom naizmjeničnog zamrzavanja i odmrzavanja. Termodinamički mehanizam smrzavanja i odmrzavanja temelji se na Joule-Thomsonovom efektu. Joule Thomsonov efekt opisuje temperaturnu promjenu plina kada se tjera kroz ventil dok je izoliran tako da se ne izmjenjuje toplina s okolinom (28). U krioablaciji, dok se komprimirani plin dovodi do vrha kriosonde u zatvorenom krugu i širi kroz male pore, tlak plina pada i mijenja svoju temperaturu. Trenutno dostupni kriosustavi koriste plin argon i plin helij. Za plin argon, ekspanzija rezultira smanjenjem temperature i smrzavanjem pod višim tlakovima (3500 funti-sile po kvadratnom inču [PSI]). S druge strane, plinoviti helij oslobađa

energiju u okolinu, stvarajući toplinu kada se širi (28). U kriosustavima koji koriste i plin argon i plin helij, plin argon se koristi za zamrzavanje, a plin helij za odmrzavanje.



Slika 8. Mehanizma smrzavanja

(Izvor: Song, Kyoung Doo. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clinical and molecular hepatology*, 2016, 22.4: 509.)

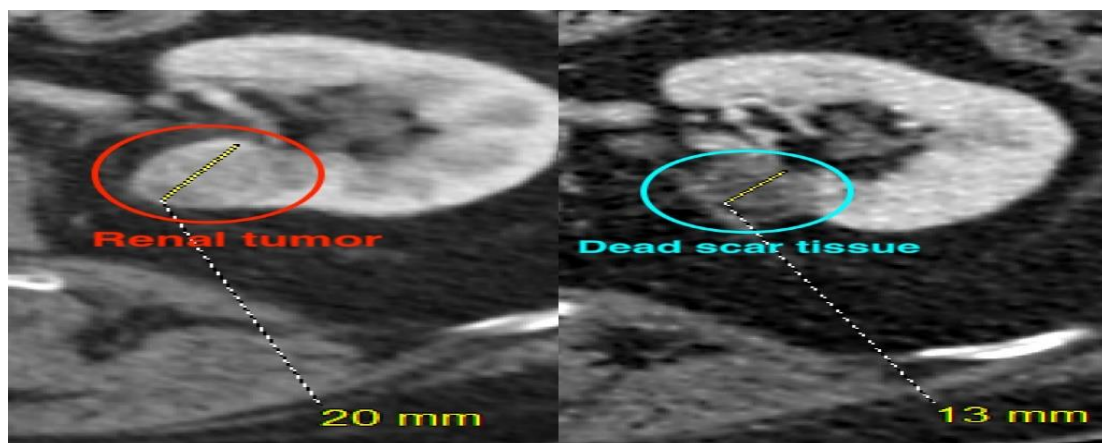
S druge strane, uvedena je kriotehnologija koja koristi samo plin argon i za zamrzavanje i za odmrzavanje. Ovaj sustav ima dodatni električni izvor grijanja ugrađen u kriosondu. Joule-Thompsonov koeficijent plinova varira s tlakom i temperaturom. Za plin argon, učinak hlađenja postaje zanemariv kada se plin širi pod nižim tlakom (200-500 PSI). U ovoj modificiranoj kriotehnologiji, plin argon se koristi za zamrzavanje i također se koristi za zagrijavanje osovine kriosonde širenjem topline koju stvara električni izvor grijanja ugrađen u kriosondu za odmrzavanje (29).

### 1.7.2. Mehanizmi razaranja tkiva

Postoje dva glavna mehanizma razaranja tkiva u krioablaciji: izravna stanična ozljeda i vaskularna ozljeda (30). Izravna stanična ozljeda oslanja se na stvaranje kristala leda u izvanstaničnim i unutarstaničnim prostorima. Kako temperatura padne u područje smrzavanja, stvaranje kristala leda prvo se događa u izvanstaničnim prostorima. Stvaranje izvanstaničnog leda povlači vodu iz izvanstaničnog okoliša i inducira hiperosmotsko izvanstanično okruženje koje zauzvrat izvlači vodu iz stanica. Kako se ovaj proces nastavlja, kristali leda rastu, stanice

dehidriraju, a membrane i enzimi se oštećuju. Daljnjim hlađenjem dolazi do stvaranja unutarstaničnog kristala leda. Stanična membrana može biti prepreka stvaranju kristala leda do temperatura od oko  $-7$  do  $-10^{\circ}\text{C}$ . Stanice mogu sadržavati kristale leda do  $-15^{\circ}\text{C}$  dok se sva voda transformira u led ispod  $-40^{\circ}\text{C}$  (30). Intracelularni kristali leda ometaju staničnu membranu i mehanički oštećuju vitalne stanične strukture. Ovo unutarstanično stvaranje kristala leda događa se brzim stopama smrzavanja. Izravna stanična ozljeda događa se u procesu odmrzavanja, kao i u procesu smrzavanja. Kada temperatura smrznutog tkiva poraste iznad  $-40^{\circ}\text{C}$ , a posebno  $-20$  i  $-25^{\circ}\text{C}$ , kristali leda se stapaju iz velikih kristala, a dolazi do dodatnih oštećenja staničnih struktura. Osim toga, kako se kristali leda tope, izvanstanični prostor postaje hipotoničan, a voda ulazi u oštećene stanice, a stanične membrane mogu puknuti (30).

Drugi mehanizam ozljede tkiva je vaskularna ozljeda. Kako temperatura tkiva pada, dolazi do vazokonstrikcije i smanjenja protoka krvi, te naposljetku prestaje cirkulacija. Kao rezultat toga dolazi do upalne promjene i ishemije ili nekroze tkiva. U fazi otapanja dolazi do kratkotrajne hiperemične promjene i povećane vaskularne propusnosti. Ove promjene pojačavaju oštećenje endotela, što rezultira povećanom propusnošću kapilara, edemom, agregacijom trombocita i stvaranjem mikrotromba. Zbog toga su mnoge male krvne žile potpuno začepljene i dolazi do nekroze tkiva (30).



*Slika 9. Mehanizam razaranja tkiva*

*(Izvor: <https://allaeimd.com/renal-cancer-cryoablation-specialist/>)*



## 1.8. TIM ZA PROVEDBU POSTUPKA KRIOABLACIJE

Krioablacijski tim u postupku perkutane krioablacije kod karcinoma bubrega često uključuje multidisciplinarni pristup, a članovi tima mogu varirati ovisno o specifičnostima svakog zdravstvenog sustava ili ustanove. Tipično, krioablacijski tim može uključivati sljedeće stručnjake (24):

- Radiolog/interventni radiolog: - Radiolog je ključna osoba u vođenju postupka krioablacije. On koristi slikovne tehnike poput CT-a, ultrazvuka ili MRI-a kako bi precizno usmjerio igle prema tumoru.  
Stručnjak za intervencijsku radiologiju ima specifično iskustvo u izvođenju invazivnih postupaka, uključujući perkutane krioablacije.
- Kirurg ili onkolog: Kirurg ili onkolog može biti dio tima, pridonoseći dijagnozi, planiranju liječenja i praćenju pacijenata.
- Anesteziolog: Anesteziolog je odgovoran za upravljanje anestezijom tijekom postupka kako bi osigurao udobnost pacijenta.
- Medicinska sestra: Medicinske sestre zadužene su za pripremu pacijenta, asistiraju interventnom radiologu prilikom navođenja igli, praćenje vitalnih znakova, davanje lijekova i pružanje opće njege,
- Radiološki tehnolog: Upravlja uređajem i provodi niz snimanja u sekvencama kako bi se prikazao tijek pozicioniranja igli za krioablaciju i formiranje ledene kugle
- Socijalni radnik: Socijalni radnik može pomoći pacijentu i obitelji u suočavanju s emocionalnim i socijalnim izazovima vezanim uz dijagnozu karcinoma bubrega i postupak krioablacije.
- Patolog: Patolog može biti uključen u tim kako bi analizirao uzorke tkiva dobivene tijekom postupka i potvrdio dijagnozu.
- Ostalo osoblje: Ovisno o potrebama, tim može uključivati i drugo stručno osoblje.

Važno je naglasiti da sastav tima može varirati, a ovisi o specifičnostima zdravstvene ustanove, dostupnosti resursa i individualnim potrebama pacijenta. Multidisciplinarni pristup omogućuje bolju koordinaciju skrbi i pružanje potpune podrške pacijentima tijekom dijagnostičkog i terapijskog procesa.

## 1.9. PERKUTANA KRIOABLACIJA

Perkutana ablacija u bubregu sada se izvodi kao standardna terapijska opcija koja šteti nefron u bolesnika koji su loši kandidati za resekciju. Na ovom mjestu treba napomenuti kako je kirurška resekcija obično preferirana za tumore veće veličine, kompleksnije tumore ili tumore koji se nalaze na kritičnim mjestima u organima. Tumori veći od 4 cm često se liječe resekcijom, a ova metoda može uključivati parcijalnu nefrektomiju (uklanjanje dijela bubrega) ili potpunu nefrektomiju (uklanjanje cijelog bubrega). Ablacijske tehnike, uključujući krioablaciju, obično su opcija za manje tumore, obično do veličine od 3-4 cm. Krioablacija se često primjenjuje kod tumora manjih od 4 cm, iako neki stručnjaci smatraju da je učinkovita i za tumore do 7 cm, posebno kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurški zahvat ili preferiraju manje invazivne opcije.

Sve veća uporaba perkutane ablacije uvelike je potaknuta sve češćim slučajnim otkrivanjem karcinoma bubrežnih stanica slikama poprečnog presjeka i potrebom za očuvanjem bubrežne funkcije u bolesnika s komorbidnim stanjima, višestrukim karcinomima bubrežnih stanica i/ili nasljednim sindromima raka bubrega. Dosadašnje kliničke studije pokazuju da su radiofrekventna ablacija i krioablacija učinkovite terapije s prihvatljivim kratkoročnim do srednjoročnim ishodima i s niskim rizikom u odgovarajućem okruženju, s pozornošću na detalje prije, tijekom i poslije procedure. Rezultati nakon perkutane radiofrekventne ablacije i krioablacije u liječenju karcinoma bubrežnih stanica prikazani su u ovom radu, uključujući one nekoliko većih studija ablacije tumora T1a (31).

Za učinkovitu i sigurnu perkutanu krioablaciju potrebno je imati na umu nekoliko anatomskih i fizioloških razloga koji su jedinstveni za bubreg. Prije svega se preporuča da se vrhovi ablativne sonde rasporede za ablaciju 0,5–1,0 cm iza najdubljeg ruba tumora kako bi se postigla učinkovita ablacija i izbjegla prisutnost održivih tumorskih stanica na periferiji liječenih tumora (32). Anatomski položaj bubrega također zahtijeva pomnu inspekciju radi utvrđivanja blizine tumora bubrega i obližnjih ranjivih struktura kao što su ureteri, genitofemoralni ili ilioingvinalni živci, veliki mišić psoas, tanko i debelo crijevo i nadbubrežna žlijezda (32). Pored navedenog, prisutnost okolnih krvnih žila u području tumora može predstavljati određena ograničenja ili izazove prilikom izvođenja krioablacije. Ako su krvne žile blizu tumora ili prolaze kroz područje koje se liječi, postoji rizik od oštećenja ili smetnji u

protoku krvi. Ovo može utjecati na učinkovitost krioablacije i rezultirati smanjenjem terapijskog učinka. Tijekom zamrzavanja, krioablacija može imati difuzni učinak i utjecati na okolno zdravo tkivo, uključujući krvne žile. Ovo može uzrokovati nepredviđene komplikacije ili nuspojave. Zamrzavanje oko krvnih žila može uzrokovati stvaranje leda, što može dovesti do oštećenja žilnih zidova. Ove promjene mogu utjecati na normalni protok krvi ili čak dovesti do formiranja krvnih ugrušaka.

Jedinstvena fiziologija bubrega također ima važne implikacije u planiranju ablacije. Bubrež je organ s visokom prokrvljenošću, s otprilike četiri puta većom prokrvljenošću od jetre. Ova razlika u perfuziji značajno mijenja rezultate jednadžbe biotopline, koja procjenjuje količinu energije koja se može taložiti u tkivu, povećavajući izgubljenu energiju (33). Konvekcija topline zbog ukupne perfuzije i perfuzije velikih središnjih žila također može pridonijeti učinku ponora topline koji može rezultirati nedovoljnim liječenjem bubrežnih tumora. Ovaj je fenomen osobito vjerojatan kada se za bubrežnu ablaciju koriste algoritmi ablacije koji su razvijeni posebno za jetru ili drugo slabije prokrvljeno tkivo (34).



*Slika 10. Perkutana krioablacija*

*(Izvor: autor)*

Sve pacijente koji su kandidati za perkutanu ili laparoskopsku ablaciju bubrega idealno procjenjuje interdisciplinarni tim koji se sastoji od interventnih radiologa i urologa. U odabranim slučajevima, procjena onkologa može biti korisna. Pacijenti bi trebali razgovarati s članovima ovog tima o prikladnosti, rizicima, prednostima i alternativama perkutanoj ablaciji. Pacijenti za koje se vjeruje da su prikladni kandidati za perkutanu ablaciju trebaju biti podvrgnuti preproceduralnom snimanju, uključujući višefaznu kontrastnu tvar – pojačanu kompjutoriziranu tomografiju (CT) ili magnetsku rezonanciju (MR) s gadolinijem za određivanje stadija tumora (31).

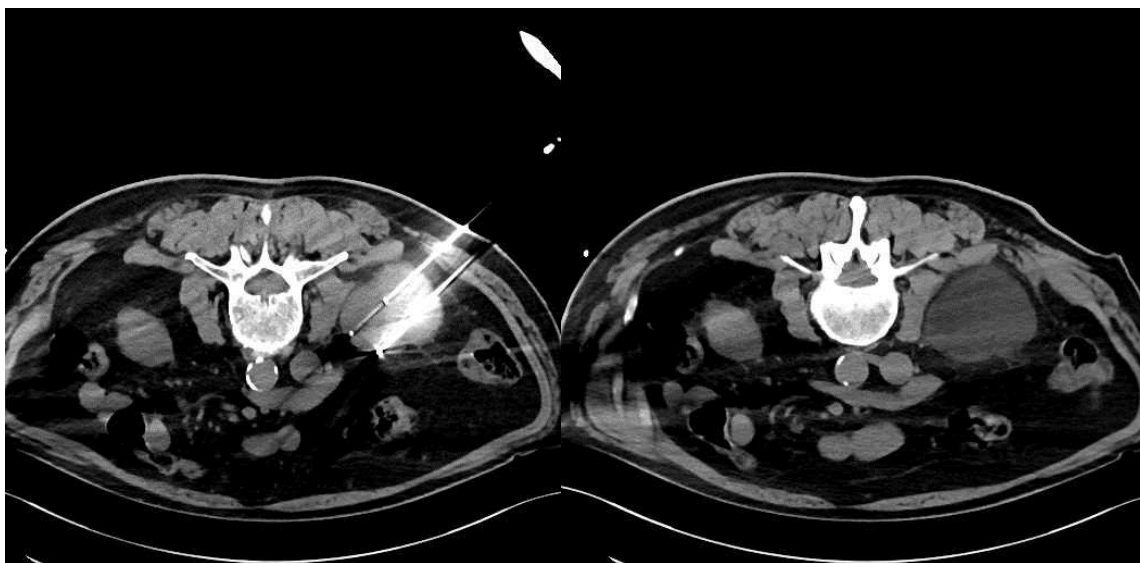
Da bi se postigli ljekoviti rezultati, pacijenti ne bi trebali imati tumor koji se proširio izvan Gerota fascije, u bubrežnu venu ili u limfne čvorove (stadij I ili II prema Robsonovom klasifikacijskom sustavu ili stadij T1 – T3a prema TNM klasifikacijskom sustavu) (35). Proširenje tumora u vene, susjedne organe ili limfne čvorove ili udaljene metastaze mogu spriječiti ishode liječenja. Laboratorijske vrijednosti dobivene za sve pacijente trebaju uključivati barem krvnu sliku, protrombinsko vrijeme, parcijalno tromboplastinsko vrijeme i razinu kreatinina. Bolesnici bi trebali prekinuti korištenje aspirina, drugih antitrombocitnih lijekova i antikoagulanasa dovoljno daleko prije postupka kako bi se parametri koagulacije i funkcija vratili u normalu (35).

Pacijenti sa značajnim rizikom za oštećenu bubrežnu funkciju, poput onih s karcinomom bubrežnih stanica i jedinim funkcionalnim bubregom, prethodnom djelomičnom ili potpunom nefrektomijom ili tumorima unutar bubrežnog transplantata također mogu biti idealni kandidati za perkutanu ablaciju (36). Perkutana ablacija također je imala palijativnu ulogu u očuvanju bubrežne funkcije u bolesnika s metastatskim karcinomom bubrega, u onih s hematurijom ovisnom o transfuziji, tumorom povezanom, i u onih koji dobrovoljno preferiraju ablaciju unatoč tome što je operacija opcija liječenja (36).

Apsolutne kontraindikacije za perkutanu ablaciju bubrega uključuju nekorigiranu koagulopatiju i akutnu bolest, poput sepse (35). Kandidati koji ne žele ili nisu u stanju ispuniti zahtjeve praćenja također nisu idealni kandidati za ablaciju. Ozbiljni komorbiditeti (kao što je kongestivno zatajenje srca) ne bi se trebali smatrati apsolutnom kontraindikacijom za ablaciju, a proceduralni rizik treba procijeniti na individualnoj osnovi (35).

## 1.10. PERKUTANA KRIOABLACIJA VOĐENA CT-OM

Većina bubrežnih ablacija vođena je korištenjem ultrazvuka (UZV), CT-a ili MR-a. Trenutno ne postoje opsežnija objavljena ispitivanja koja bi procjenjivala korisnost UZV-a naspram CT-a ili MR-a za vođenje snimanja i praćenje liječenja tijekom krioablacije; stoga odabir bilo kojeg pojedinačnog modaliteta kao preferiranog ostaje kontroverzan i diskrecijsko je pravo intervencijskog radiologa. Postoje prednosti i nedostaci u korištenju svakog od ovih modaliteta za bubrežnu krioablaciju.



*Slika 11. Perkutana CT vođena krioablacija karcinoma bubrega*

*(Izvor: autor)*

Na mnogo načina, CT je metoda izbora za intraproceduralno praćenje jer omogućuje jasnu vizualizaciju cijele ledene kugle i razlikuje je od susjednih struktura kao što su crijevo i ureter. Godine 1983., na temelju in vivo eksperimenti izvedeni na anesteziranoj svinji, Reiser i suradnici prvi su ukazali da CT može biti korisna tehnika kontinuiranog praćenja s visokom prostornom razlučivošću širenja ledene kugle. Promjene gustoće izazvane hlađenjem vizualizirane su na CT-u, a odgovarajuće temperaturne promjene izmjerene su pomoću termoparova (37). Godine 1998. Sandison i suradnici opisali su fantomsku studiju provedenu kako bi se odredila potencijalna korisnost rendgenskog CT-a u izravnom praćenju temperature unutar ledene kugle i smrznute granice kao izračun podataka za distribuciju temperature unutar smrznutog područja (38). U međuvremenu, McLoughlin i sur. (39) i Saliken i sur.(40) prvi su

izvijestili da je CT jasno razlikovao smrznuto od nezamrznutog tkiva tijekom kliničke primjene i ukazao da je CT prednost nad sonografijom; može prikazati cijeli poprečni presjek ledene kugle, dok sonografija može prikazati samo bliži rub leda.

Općenito, prednosti CT-a su u tome što je relativno lako dostupan, nudi izvrsnu vizualizaciju cijele ledene kugle i kritičnih susjednih struktura, te daje smjernice u stvarnom vremenu u načinu rada CT fluoroskopije. Veliki nedostatak CT fluoroskopije u praćenju procesa kriokirurgije u stvarnom vremenu je posljedična visoka doza zračenja što nije problem za MRI ili ultrazvuk (41). Stoga se za te osobe moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja.

CT je povezan s manje promjena u slikovnom prikazu abliranih bubrežnih masa, iako intratumorska hiperdenziteta i plin koji se stvara tijekom ablacije mogu ograničiti vizualizaciju. Zaostalo tumorsko tkivo može se detektirati CT-om uz primjenu kontrastnog materijala jer će vitalno tkivo pokazati pojačanje signala, dok koagulacijska nekroza neće (42).

Perkutana krioablacija vođena slikom može se izvesti uz UZ, CT ili MR navođenje. Ledena kugla nastala tijekom krioablacije sastoji se od više izoterma, a središnji sloj je najhladnija izoterma. Zamrzavanje ima dosljedniji citotoksični učinak kada se stanične temperature snize na  $-20^{\circ}\text{C}$  ili manje, pri čemu vanjski sloj ledene kugle ( $0^{\circ}\text{C}$  izoterma) nije nužno citotoksičan (25). Nijedan od tri modaliteta praćenja slika koji su dostupni za usmjeravanje ne može međusobno razlikovati izoterme. Umjesto toga, uz trenutno snimanje, led se čini kao homogena struktura. Kako bi se postigao najbolji rezultat, posebnu pozornost treba obratiti na to da željena izoterma od  $-20^{\circ}\text{C}$  pokrije cijeli tumor i očekivani rub okolnog parenhima (25). Ledena kugla mora se protezati najmanje 3 mm izvan ruba tumora kako bi se postigla temperatura tkiva od  $-20^{\circ}\text{C}$  na rubu, a cilj bi trebao biti rub ledene kugle od najmanje 5 mm kako bi se izbjegao rezidualni ili neliječeni tumor (25).

UZV navođenje i praćenje tijekom krioablacije mogu biti ograničeni zbog stvaranja akustičnog zasjenjenja na suprotnoj strani ledene kugle koje sprječava potpunu vizualizaciju. CT je manje ovisan o operateru i njegovo široko vidno polje omogućuje vizualizaciju kritičnih organa i struktura koje je potrebno izbjegavati tijekom krioablacije (25). MR slika je najrjeđe korišteni način snimanja za perkutanu krioablaciju zbog potrebe za posebnim aranžmanima za prilagodbu krioablacije i za MR kompatibilnu opremu. Snimkom vođena perkutana krioablacija može se izvesti korištenjem namjenskog intervencijskog magneta ili konvencionalnog magneta s većim portalom, pri čemu se ledena kugla vizualizira kao zona smanjenog intenziteta signala na T1-ponderiranim slikama (25).

## 1.11. PREDNOSTI I NEDOSTACI PERKUTANE KRIOABLACIJA

Smjernice pokazuju da je glavni nedostatak perkutane ablacije bubrega vođene slikom viša navedena stopa lokalnog recidiva u usporedbi s parcijalnom i radikalnom nefrektomijom (26). Ova citirana razlika može biti preuveličana u određenim skupinama pacijenata i nije u potpunosti utemeljena na dokazima.

Kada govorimo o prednostima, kao primarnu možemo naglasiti dobro vođenje odnosno vizualizacija ledene kugle. Važno je znati opseg ozljede tkiva tijekom lokalne ablacijske terapije za postizanje uspjeha tehnike i izbjegavanje ozljeda kritičnih organa. Rub ledene kugle tijekom krioablacije dobro se vidi na CT-u. Prednji rub ledene kugle također se dobro vidi na UZV-u, iako je teško procijeniti stražnji rub ledene kugle zbog stražnjeg zasjenjenja. Osim toga, veličina ledene kugle dobro korelira s opsegom ozljede tkiva iako je veličina ledene kugle nešto veća od veličine ozljede tkiva. Stoga krioablacija ima prednosti u praćenju opsega ozljede tkiva tijekom postupka (26).



*Slika 12. Vizualizacija ledene kugle*

*(Izvor: autor)*

Pored navedenog, nema dodatno uzrokovane boli. Terapija perkutane ablacije obično se izvodi uz lokalnu anesteziju. Modaliteti ablacije temeljeni na toplini kao što su RF ablacija i mikrovalna ablacija mogu izazvati jaku bol. Jaka bol ponekad ometa odgovarajući završetak planirane ablacije. Za razliku od modaliteta ablacije temeljene na toplini, krioablacija je relativno bezbolan postupak pa su pacijenti obično stabilni tijekom postupka.

Također je bitno navesti i da ne dolazi do teških oštećenja velikih krvnih žila. Nedavno je studija objavila da je hipoperfuzija jetrenog parenhima izazvana RF ablacijom uzrokovana opstrukcijom portalne vene ili kongestijom uzrokovanom oštećenjem jetrene vene značajan prediktor recidiva nakon RF ablacije HCC-a (43). Osim toga, bilo je nekoliko eksperimentalnih studija u kojima je navedeno da ishemijsko-reperfuzijska ozljeda jetre može pospješiti rast stanica karcinoma. S druge strane, vaskularna je prohodnost i strukturna funkcija očuvana nakon krioablacije zbog održanog sastava elastinskih vlakana u studiji na životinjama koja je provedena na mišjoj abdominalnoj aorti iako su glatke mišićne stanice bile vakuolizirane i na kraju odumrle (43).

Nekoliko specifičnih okolnosti zahtijeva posebnu pozornost u prevenciji mogućih komplikacija. U slučaju tumora prednjeg dijela bubrega, toplinska ozljeda okolnih organa potencijalna je komplikacija kod perkutane tehnike. Shingleton i Sewell riješili su rizik od ozljede crijeva korištenjem tehnike sporog zamrzavanja s 1 minutom smrzavanja, nakon čega je uslijedilo snimanje kako bi se odredila blizina ledene kugle crijevu (41).

Ukratko, perkutana krioablacija je složen postupak koji može biti siguran, učinkovit i prikladan za odabrane pacijente. Mora se dokazati dugotrajnija onkološka kontrola prije nego što se ova tehnika može sigurno primijeniti na širi raspon pacijenata. U ovoj fazi tehnika zahtijeva razumijevanje pacijentovog zdravstvenog stanja i slika, tehnika vođenih slikom, kriobiologiju, naknadno snimanje i pristupe liječenju komplikacija. Po svojoj prirodi, dakle, zahtijeva multidisciplinarni timski pristup (44).

## **1.12. PRAĆENJE PROMJENA NAKON ABLACIJE**

Nadzor nakon liječenja karcinoma omogućuje urologu i intervencijskom radiologu da prati ili identificira (45):

- postoperativne komplikacije;
- bubrežnu funkciju;
- lokalni recidiv;
- recidiv u kontralateralnom bubregu;
- udaljene metastaze;
- kardiovaskularne promjene.



Ne postoji konsenzus o strategijama praćenja nakon liječenja karcinoma bubrega, s ograničenim dokazima koji upućuju na to da češći postoperativni intervali snimanja ne pružaju nikakvo poboljšanje za rano otkrivanje recidiva koje bi dovelo do poboljšanog preživljenja (46). Kao takav, intenzivan radiološki nadzor možda neće biti potreban za sve pacijente. Praćenje je također važno za procjenu funkcionalnih ishoda i ograničavanje dugoročnih posljedica kao što su oštećenje bubrežne funkcije, ESRD i kardiovaskularni događaji (47).

Trenutno je ključno pitanje hoće li otkrivanje recidiva tijekom praćenja i naknadnog liječenja dovesti do bilo kakve značajne promjene u ishodu preživljenja ovih pacijenata. Za razliku od bolesti visokog stupnja i/ili lokalno uznapredovale bolesti, ishod nakon operacije T1a tumora niskog stupnja gotovo je uvijek izvrstan. Stoga je razumno stratificirati praćenje, uzimajući u obzir rizik od razvoja lokalnog ili udaljenog recidiva svakog različitog karcinoma. Iako nema randomiziranih dokaza, velike studije ispitivale su prognostičke čimbenike uz dugotrajno praćenje (45).

Nadalje, nedavno je predložen individualiziran pristup praćenju karcinoma temeljen na riziku. Autori su koristili konkurentne modele rizika, uključujući dob bolesnika, patološki stadij, mjesto relapsa i komorbiditete, kako bi izračunali kada rizik od smrti bez karcinoma bubrega premašuje rizik od recidiva (48). Za bolesnike s niskim stadijem bolesti, ali s Charlsonovim indeksom komorbiditeta  $>2$ , rizik od smrti bez karcinoma bubrega premašio je rizik od abdominalnog recidiva već mjesec dana nakon operacije, bez obzira na dob bolesnika.. Nedavno objavljeni podaci RECUR-a podržavaju pristup temeljen na riziku; točnije, konkurentna analiza rizika pokazala je da je za pacijente s niskim rizikom rizik smrti koja nije povezana s RCC-om premašio rizik od recidiva RCC-a ubrzo nakon početne operacije. Za pacijente sa srednjim rizikom, odgovarajuća vremenska točka je dosegnuta oko četiri do pet godina nakon operacije. U visokorizičnih pacijenata, rizik od recidiva karcinoma kontinuirano premašuje rizik smrti koja nije povezana s karcinomom karcinoma (46). U bliskoj budućnosti, genetsko profiliranje moglo bi poboljšati postojeće prognostičke rezultate, a vanjska validacija u skupovima podataka iz ispitivanja adjuvanta obećava u poboljšanju stratifikacije pacijentovog rizika od recidiva. Praćenjem se mogu identificirati lokalni recidivi ili metastaze u ranoj fazi. Kod recidiva, ekstenzivan metastatski rast tumora može spriječiti mogućnost kirurške resekcije. Osim toga, rana dijagnoza recidiva tumora može povećati učinkovitost sustavnog liječenja ako je opterećenje tumorom malo.

### **1.13. POSTUPAK CT VOĐENE PERKUTANE KRIOABLACIJE U KBC SESTRE MILOSRDNICE**

Temelji za indikaciju krioablacije kao metode liječenja su nalaz CT-a, biopsija tumora napravljena prije zahvata i PHD nalaz. Kod svih pacijenta radi dokazivanja tumora najprije je uzet bioptički uzorak tkiva tumora biopsijskom iglom u dijagnostičke svrhe. Nakon što je PHD nalazom potvrđen tumor multidisciplinarni tim donosi odluku o liječenju metodom krioablacije te uz pristanak pacijenta pristupa se postupku krioablacije. Priprema pacijenta za postupak krioablacije kreće 24 sata prije samog zahvata. Pacijent se prima na bolničko liječenje što uključuje standardnu preoperativnu obradu. Kod anesteziološkog pregleda posebna pozornost stavlja se na koagulogram. U slučaju da je pacijent pod nekom vrstom antikoagulantne terapije ista mora biti ukinuta 5 dana prije zahvata. Na dan zahvata pacijent dobije premedikaciju te dolazi u CT snimaonicu.

Anesteziloški tim, medicinska sestra instrumentarka i radiološki tehnolog počinju pripreme oko pacijenta i aparature. Pacijent se postavlja na stol CT uređaja u pronacijski položaj sa glavom unutar gantry-a. Fiksiraju se sve žice koje prolaze uz stol CT-a kako bi se stol neometano mogao pomicati za vrijeme skeniranja. Intervencijski radiolog za to vrijeme pregledava dijagnostički CT i planira najbolji pristup za postavljanje krioablacijskih igli, te zatim postavlja markacijske igle. Prije samog postupka intervencijski radiolog obavezno provodi testiranje krioablacijskih igli u fiziološkoj otopini kako bi bio siguran da su igle ispravne.

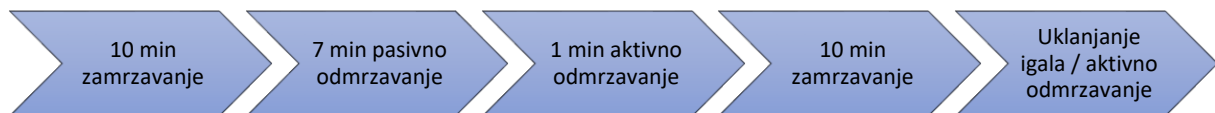
Postupak započinje snimanjem topograma na kojem se odabire zona od interesa snimanja te se počinju postavljati igle. Zona od interesa obuhvaća područje tumora te se sastoji od 5-20 slojeva koje definira veličina samog tumora. Debljina sloja je od 1,5 mm do 3 mm. Ukoliko se koristi više igala, sljedeća igla se postavlja tek kada prethodna bude na svom mjestu. Postavljanje igli prati se CT snimanjem od par slojeva kako bi se vidio napredak i pozicija.

Po postavljanju svih planiranih igli započinje proces krioablacije. Za vrijeme trajanja ciklusa zamrzavanja provodi se CT skeniranje u svrhu praćenja rasta kriogene kugle. Po završetku svih ciklusa i vađenja igli radi se kontrolni CT kako bi se vidjelo da nisu nastupile komplikacije u vidu krvarenja.

Pacijent se vraća na odjel i aktivno prati zbog mogućnosti pojava komplikacija te se nakon 24 sata otpušta na kućnu njegu.

Najčešće vrste igala koje se koriste u postupku perkutane krioablacije tumora bubrega su igle za biopsiju i krioablaćijske igle za ubrizgavanje kriogenog plina. Iгла za biopsiju koristi se kod svih pacijenata prije odluke o zahvatu za uzimanje uzorka tkiva tumora pod kontrolom CT-a radi dokazivanja dijagnoze, dok se igla za ubrizgavanje kriogenog plina koristi za hlađenje i zamrzavanje tumora radi uništavanja malignih stanica. Važno je napomenuti da konkretni tipovi igala mogu varirati ovisno o preferencijama i protokolima svakog medicinskog centra ili liječnika. Broj igala korištenih tijekom jednog ciklusa krioablacije karcinoma bubrega može varirati ovisno o veličini tumora, njegovoj lokalizaciji, obliku i drugim karakteristikama. Također, strategije krioablacije mogu uključivati različite pristupe, a svaki pristup može koristiti različit broj igala. Općenito, tijekom postupka krioblacije više igala se postavlja oko tumora u svrhu postizanja bolje pokrivenosti područja koje treba biti zamrznuto, ali i radi oblikovanja „zone ablacije“ odnosno područja zamrznutog tkiva koje uključuje tumorsko područje.

Broj igala također ovisi o veličini tumora i ciljevima postupka. U nekim slučajevima, može biti dovoljno koristiti samo jednu iglu, dok u drugim slučajevima, posebno kod većih tumora, može biti potrebno postaviti više igala kako bi se postigla adekvatna ablacija. Uobičajeno je da se tijekom jednog postupka izvede jedan ili više ciklusa krioablacije, ovisno o potrebi za potpunim uništenjem tumora. Postupak uključuje umetanje igala kroz kožu do tumora, zamrzavanje tumora te praćenje kako bi se osiguralo da se postigne adekvatna "zona ablacije" - područje zamrznutog tkiva koje uključuje tumorsko područje. Svaki ciklus obično uključuje faze zamrzavanja i odmrzavanja. Slikovit prikaz ciklusa vidljiv je na slici ispod.



*Slika 13. Ciklusi krioablacije*

*(Izvor: autor)*

Preporučuje se da se nakon provedenog postupka perkutane krioablacije tumora bubrega obavi redovita kontrola kako bi se pratilo stanje pacijenta i procijenio uspjeh postupka. Uobičajeno je da se prva kontrola obavi nekoliko tjedana nakon postupka, kako bi se provjerilo hoće li se tumor smanjiti ili nestati. Nakon toga, daljnje kontrole obično se provode prema preporuci liječnika, a intervali mogu varirati ovisno o individualnim okolnostima. Važno je redovito pratiti upute i preporuke svog liječnika kako bi se osiguralo optimalno praćenje i briga nakon postupka krioablacije.

U kontekstu medicinskog postupka poput perkutane krioablacije, "zona ablacije" odnosi se na područje tkiva koje se ciljano uništava ili zamrzava tijekom procedure. Perkutana krioablacija koristi ekstremno niske temperature kako bi zahvaćena područja tkiva postala neaktivna ili uništena. Kada hladnoća doseže tkivo, dolazi do formiranja "zone ablacije" - područja koje je izloženo dovoljno niskoj temperaturi da uzrokuje oštećenje ili smrzavanje stanica. Važno je postići određenu temperaturu kako bi se postigao željeni terapijski učinak, a "zona ablacije" odnosi se na područje gdje su stanice zamrznute i uništene.

Nakon postupka krioablacije karcinoma bubrega, preporučuje se redovita praćenja i kontrole kako bi se pratila učinkovitost liječenja, identificirali mogući recidivi tumora i pratili opće zdravstveno stanje pacijenta. Ove kontrole obično uključuju niz dijagnostičkih testova i medicinskih pregleda. Uobičajene preporuke za praćenje nakon krioablacije mogu uključivati sljedeće (45):

- Bildovne pretrage: Redovite slike, poput CT (kompjuterizirana tomografija) ili MR (magnetska rezonanca), mogu se provoditi kako bi se pratila promjena u veličini tumora ili identificirali eventualni recidivi. Ovi testovi pomažu u ocjeni učinkovitosti krioablacije.
- Ultrazvuk: Ultrazvuk može biti koristan za praćenje promjena u bubrezima i identificiranje eventualnih problema.
- Laboratorijski testovi: Praćenje razine određenih krvnih parametara, uključujući funkciju bubrega i druge markere, može pružiti informacije o općem zdravstvenom stanju pacijenta.
- Konzultacije s liječnikom: Redoviti posjeti onkologu, radiologu ili drugom specijalistu koji nadgleda liječenje pomažu u praćenju općeg stanja pacijenta i identificiranju bilo kakvih potencijalnih problema.

Raspored kontrola nakon krioablacije obično se prilagođava individualnim karakteristikama pacijenta, vrsti tumora i drugim faktorima.

## **2. CILJ RADA**

### **2.1. Ciljevi istraživanja**

U ovom istraživanju perkutane CT vođene krioablacije karcinoma bubrega planira se ispitati slijedeće:

- Učinkovitost krioablacije: Ispitivanje učinkovitosti krioablacije u potpunom uništavanju tumora bubrega.
- Sigurnost i nuspojave: Ispitivanje sigurnosti postupka, uključujući analizu mogućih nuspojava i komplikacija.

### **2.2. Hipoteze istraživanja**

U odnosu na prethodno postavljene ciljeve istraživanja, postavljaju se hipoteze:

- Hipoteza I: "Krioablacija je učinkovita u uništavanju tumora bubrega stadija T1a, što rezultira nestankom tumora kod većine pacijenata."
- Hipoteza II: "Perkutana CT vođena krioablacija karcinoma bubrega je sigurna procedura, s niskim postotkom ozbiljnih nuspojava ili komplikacija."

### **3. IZVORI PODATAKA I METODE**

#### **3.1. Ispitanici/materijali i metode ispitivanja**

Rad pruža retrospektivno istraživanje medicinske dokumentacije pacijenata KBC Sestre Milosrdnice - Klinike za tumore Zagreb koji su bili izloženi terapijskom procesu perkutane CT vođene krioablacije zbog karcinoma bubrega i to u periodu od 20.05.2022. godine do 30.10.2023. godine.

Pacijente su na krioablaciju uputili urolozi u dogovoru na konziliju sa intervencijskim radiologom zbog kontraindikacija ili pacijentovog odbijanja operativnog zahvata. Iz elektroničkog medicinskog sustava zabilježeni su klinički podaci uključujući dob, spol, lokalitete i veličina karcinoma, vrsta igle koja je korištena pri zahvatu krioablacije jednako kao i trajanje zahvata. Također su zabilježene eventualne komplikacije, nastale promjene te rezultati nakon kontrole poslije jednog mjeseca. Nakon upoznavanja s područjem istraživanja do deskriptivnih podataka kao i postavljenih hipoteza, odnosno očekivanih rezultata, prikupljanjem podataka i statističkom obradom došli smo do određenih rezultata.

## 4. REZULTATI

U istraživanju provedenom u Klinici za tumore sudjelovalo je ukupno 28 pacijenata sa dijagnozom karcinoma bubrega. Podaci su prikupljeni u periodu od 20.05.2022. godine pa do 30.10.2023. godine. Od ukupnog broja pacijenata njih 28, 21 pacijent je bio muškog spola a 7 pacijenata je bilo ženskog spola. Odnosno u postotcima, njih 75% je muškog spola dok je 25% ženskog spola.

*Tablica 1. Spol ispitanika*

<b>Spol Ispitanika</b>		
	Broj osoba	Udio
<b>Muškarci</b>	21	75%
<b>Žene</b>	7	25%

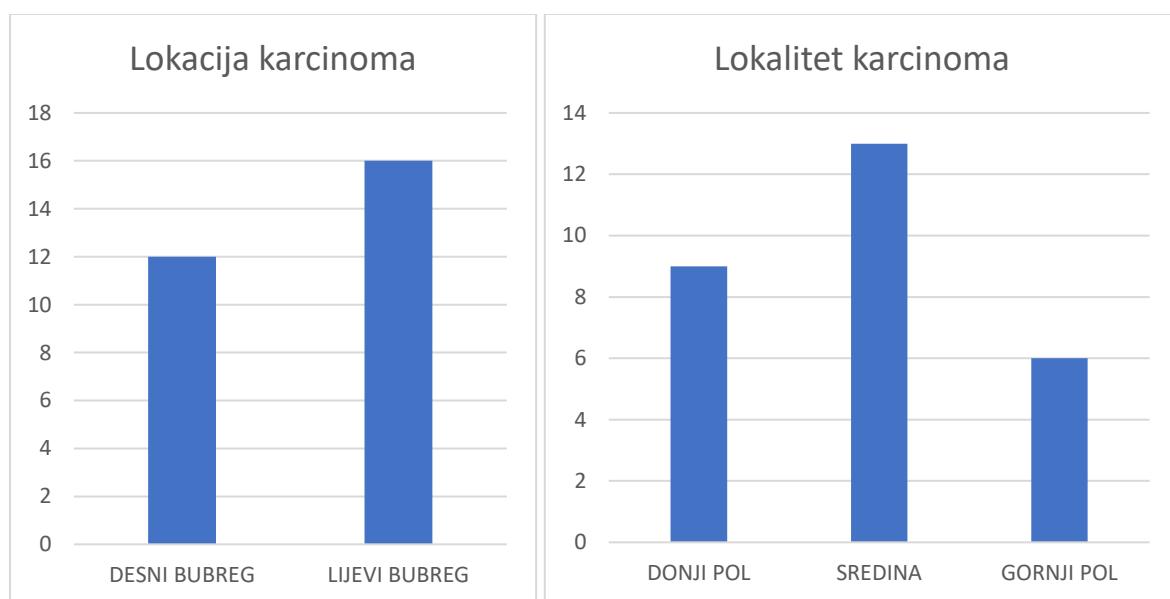
Istraživanje koje je ovdje provedeno pokazuje kako je od ukupnog broja ispitanika (njih 28), najstariji ispitanik imao 87 godina dok je najmlađi imao 54 godine. Najviše ispitanika imalo je 80 godina (njih ukupno 4 od 28) a potom njih ukupno 3 od 28 imalo je 65 godina. Kod muškaraca medijan je 75 godina dok je kod žena medijan 81 godina. Predmetni podaci su iskazani u tablici 2.

*Tablica 2. Dob ispitanika*

<b>Dob Ispitanika</b>			
	Median	Minimum	Maksimum
<b>Muškarci</b>	75	54	84
<b>Žene</b>	81	64	87
<b>UKUPNO</b>	75,5	54	87

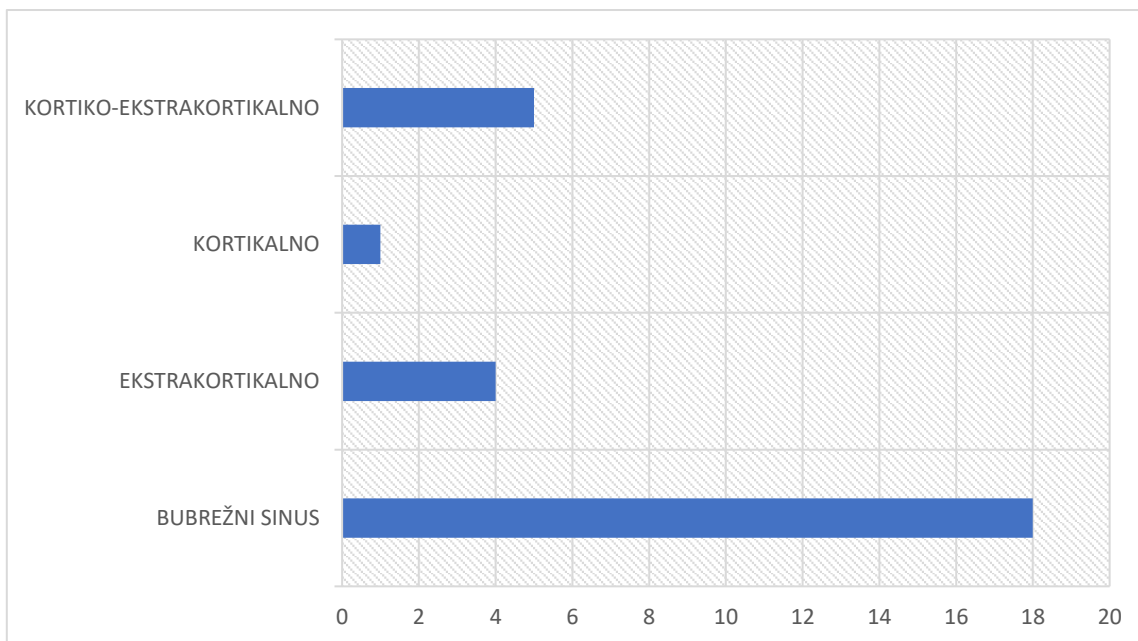


S obzirom na lokaciju karcinoma bubrega u našem istraživanju od 28 ispitanika, kod 16 ispitanika (57%) karcinom se nalazio na lijevom bubregu, dok je kod njih 12 (43%) karcinom bio lociran na desnom bubregu. U pogledu točnog lokaliteta na bubregu, kod najvećeg broja ispitanika njih 13 (47%) karcinom se nalazio u sredini dok se kod 9 ispitanika (32%) nalazio na donjem polu te kod 6 ispitanika (21%) na gornjem polu (slika 14).



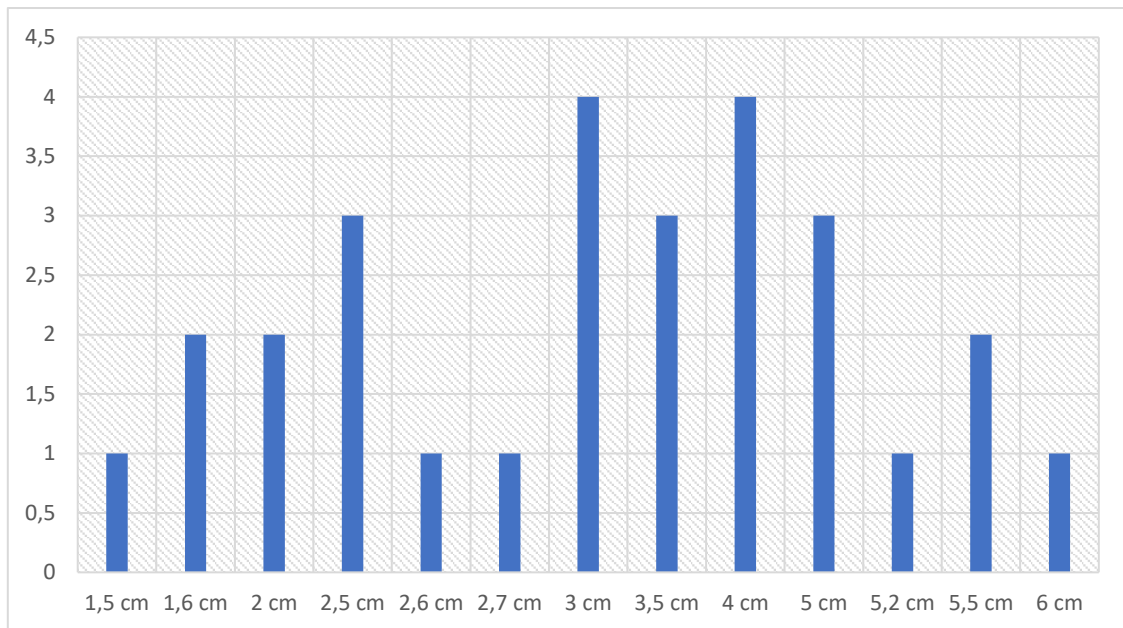
*Slika 14. Grafički prikaz*

Na slici 15 vidljiv je detaljniji prikaz lokacije karcinoma u samom bubregu kod ispitanika koji su predmet ovog istraživanja. Predmetni podaci sugeriraju kako je kod najvećeg broja ispitanika, karcinom lociran u bubrežnom sinusu (kod 18 od ukupno 28 ispitanika), što je oko 64%, potom je kod 4 ispitanika karcinom lociran ekstrakortikalno 14%, kod 5 kortiko-ekstrakortikalno 18%, dok je kod samo jednog lociran kortikalno 4%.



*Slika 15. Grafički prikaz lokacija karcinoma unutar bubrega*

Na slici 16. iz grafičkog prikaza razvidno je kako je od ukupnog broja ispitanika njih 28 kod 4 ispitanika promjer karcinoma iznosio 2,5 cm, kod druga 4 ispitanika iznosio je 3 cm, te kod još 4 ispitanika iznosio je 4 cm. Jedan ispitanik imao je karcinom promjera 1,5 cm, što je najmanji izmjereni promjer unutar ovog istraživanja, te jedan ispitanik karcinom promjera 6 cm, što je ujedno najveći izmjereni promjer unutar ovog istraživanja. Uzevši u obzir promjere zabilježene u ovom istraživanju a koji se, kako je i navedeno, kreću od 1,5 cm do 6 cm, treba istaknuti kako nema značajne razlike u ishodu procedure. Svi tumoru su zamrznuti u potpunosti, a jedina razlika se vidi u broju igala koje se koriste ovisno o veličini tumora a u svrhu obuhvata cijelog tumora. Prosječno se stavlja jedna igla na 1 - 1,5 cm dok se vrijeme trajanja samog postupka krioablacije ne razlikuje značajno.



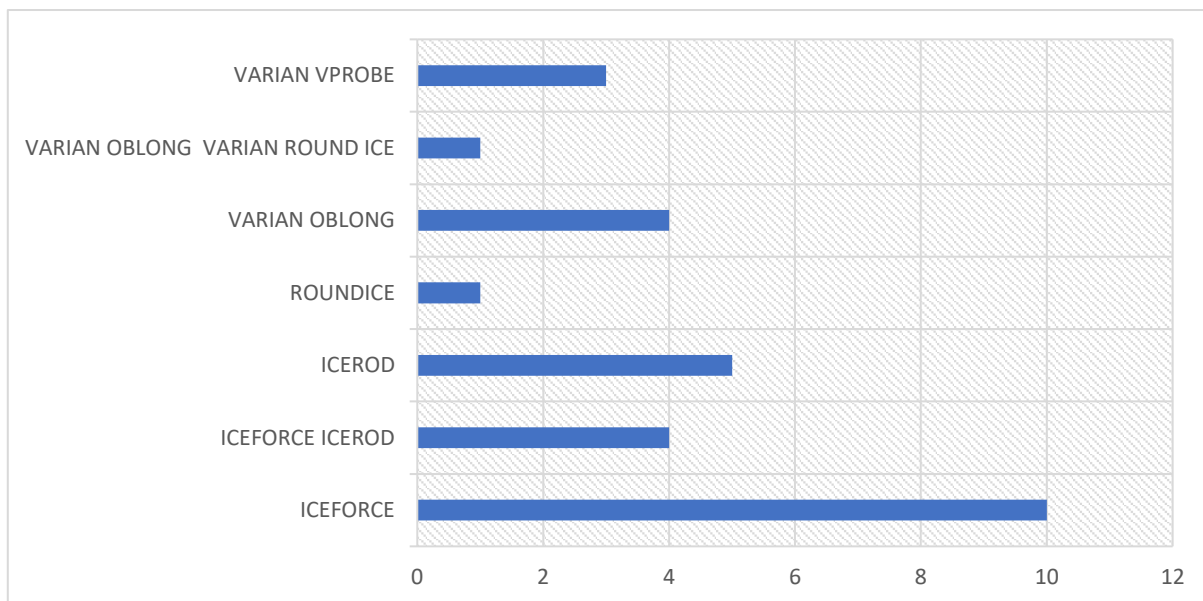
*Slika 16. Grafički prikaz promjer/veličina karcinoma*

U tablici 3 vidljiva je veličina tumora koja se izražava kao najveći promjer u aksijalnoj ravnini kod muškaraca koji su izmjereni u promjeru od 1,5 do 6 cm dok je kod žena najmanji tumor bio veličine 2,5 cm a najveći 5,2 cm. Ukupni medijan veličine tumora kod muškaraca i žena iznosi 3,25 cm.

*Tablica 3. Promjer tumora*

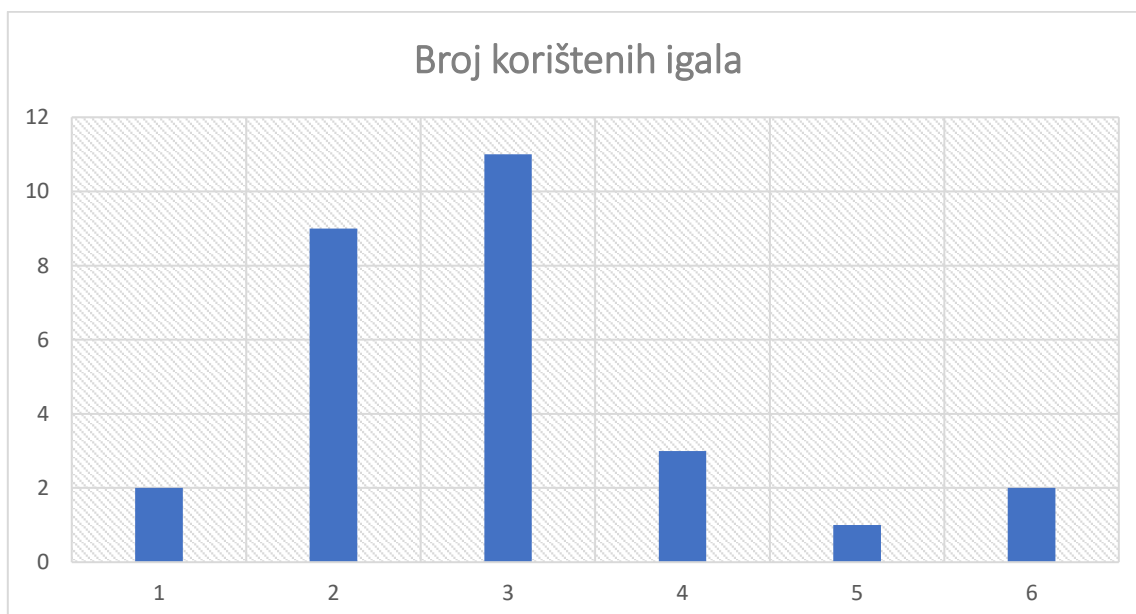
	Promjer tumora (cm)		
	Medijan	Minimum	Maksimum
<b>Muškarci</b>	3	1,5	6
<b>Žene</b>	3,5	2,5	5,2
<b>Ukupno</b>	3,25	1,5	6

Korištene su deblje igle za manje tumore ili one smještene na specifičnim dijelovima bubrega. Na slici 17. prikazane su korištene vrste igala pa je tako najčešće korištena IceForce vrsta igle (kod 10 od 28 ispitanika), dok je kod njih 4 korištena u kombinaciji sa IceRod iglom. Manje su upotrebljavane Varian Oblong te Varian round ice.



Slika 17. Grafički prikaz vrsta korištene igle

Broj korištenih igala prikazan je na slici 18 i kreće se od jedne do ukupno šest korištenih igala tijekom jednog terapijskog procesa krioablacije. Kod najviše ispitanika njih 11 od ukupno 28 korišteno je ukupno 3 igle što predstavlja i medijan ukupno korištenih igli u cijelom istraživanju.



Slika 18. Grafički prikaz broja korištenih igala

U tablici 4 izražena je veličina tumora i broj korištenih igli u procesu krioablacije za svakog ispitanika te izračunat Pearsonov koeficijent korelacije tih dviju varijabli koji iznosi  $r = 0,72$

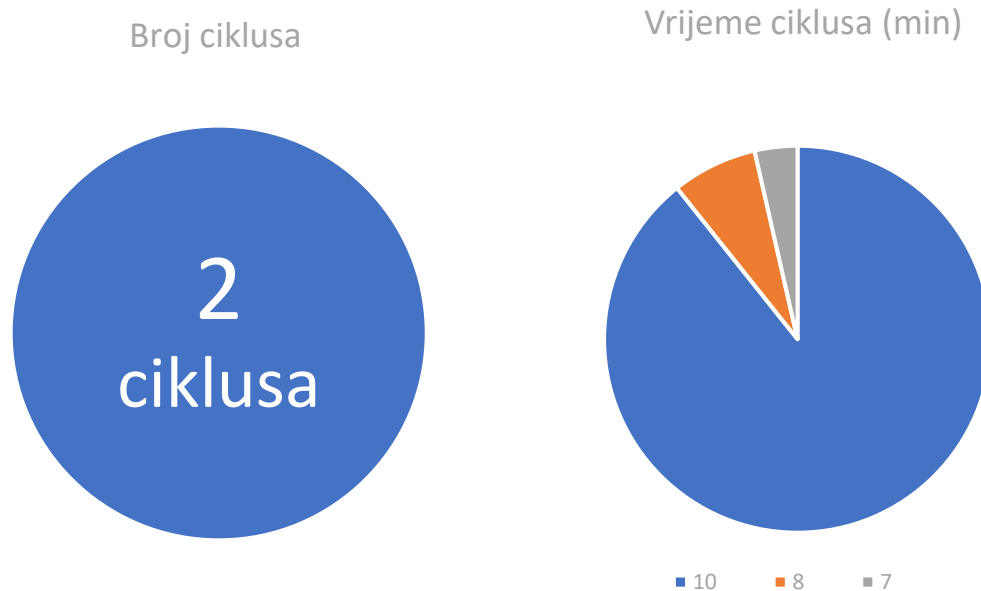
što predstavlja jaku pozitivnu linearnu korelaciju, ali ne potpunu. Rezultat potvrđuje da postoji jak, ali ne potpuno proporcionalan rast između varijabli što možemo objasniti različitim iglama koje su korištene kod svakog ispitanika gdje su igle različitih debljina te stvaraju različitu veličinu ledene kugle.

*Tablica 4. Veličina tumora i broj korištenih igli*

Ispitanik	Veličina tumora	Broj korištenih igala
1	5,2	5
2	3,5	3
3	3,5	3
4	1,6	3
5	6	6
6	3	3
7	2,6	3
8	2	2
9	3	2
10	2,5	2
11	5	4
12	4	3
13	5,5	3
14	5,5	6
15	2,5	2
16	1,6	3
17	4	3
18	3	2
19	1,5	3
20	2,7	1
21	5	4
22	2	1
23	4	2
24	4	3
25	3,5	2
26	2,5	2
27	3	2
28	5	4

U pogledu broja ciklusa koji su provedeni tijekom našeg istraživačkog perioda, vidljivo je kako su kod svih ispitanika odrađena dva ciklusa krioablacije. Ciklusi su bili ukupnog trajanja 7, 8 i 10 minuta. Kod najviše ispitanika, njih 25, vrijeme trajanja ciklusa iznosilo je ukupno 10

minuta. Vrijeme ciklusa može se skratiti ukoliko rast ledene kugle u vremenu premašuje volumen tumora koji je potrebno abkirati.



Slika 19. Grafički prikaz broj i vrijeme ciklusa

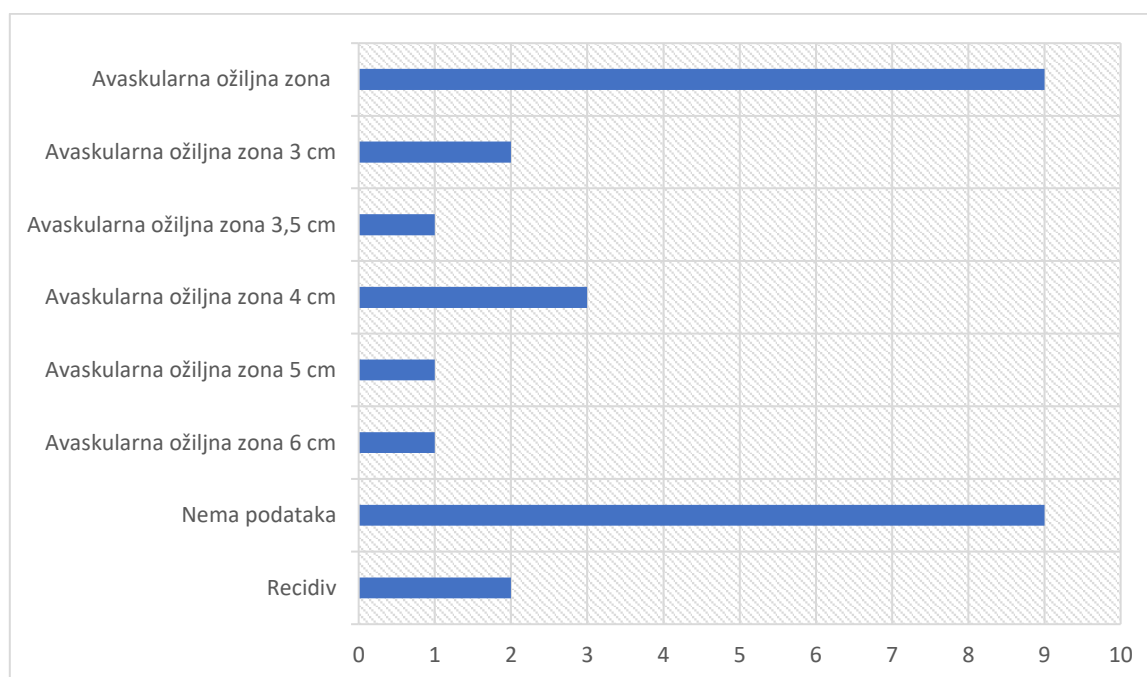
U pogledu komplikacija u konkretno provedenom istraživanju, iste su vidljive u tablici 5. Navedeni podaci pokazuju da kod 16 ispitanika kao komplikacija krioablativnog zahvata nastaje perirenalni hematoma, kod 9 ispitanika nisu zabilježene nikakve komplikacije dok su kod 2 ispitanika zabilježene komplikacije u obliku perirenalne hemoragije.

Kada se radi o težim komplikacijama koje su zahtijevale reintervenciju, kod jednog pacijenta je zabilježen pad krvne slike nakon provedbe postupka. Nakon učinjenog CT snimanja vidi se u području tumora hemoragija te se planira i učini DSA (digitalna supstrakcijska angiografija) i embolizacija renalne arterije. Kontrolni CT nakon 2 mj. pokazuje regresiju hematoma, ne vide se znakovi recidiva i nema znakova komplikacija nakon embolizacije u vidu krvarenja.

Tablica 5. Lakše Komplikacije

<b>Lakše Komplikacije</b>		
	Broj ispitanika	Udio (%)
Perirenalni hematom	17	61
Perirenalna hemoragija	2	7
Nema	9	32

U predmetnom istraživanju, na prvoj kontroli koja se provodi mjesec dana nakon zahvata je vidljiva zona ablacije bez recidiva u 93% ispitanika. Kod dva pacijenta nakon postupka krioablacije na kontrolnom pregledu nakon mjesec dana pojavio se recidiv na bubregu veličine 20mm i 50 mm te je napravljena ponovna perkutana krioablacija kojom se zaledi i taj recidiv. Podaci koji su zabilježeni su prikazani na slici 20. Iz iste je vidljivo kako su nakon kontrole uočene u najvećem broju slučajeva avaskularne ožiljne zone koje se kreću od 3 do 6 cm. Navedene avaskularne ožiljne zone odgovaraju veličini tumora koji je krioabliran. Pored navedenog kod dva ispitanika uočen je recidiv 7% od ukupnog broja ispitanika, dok kod preostalih 9 ispitanika nema zabilježenih podataka.



Slika 20. Grafički prikaz kontrolni pregled nakon 1 mjeseca

Predmetno istraživanje trebalo je obuhvatiti i vrijednosti kreatinina prije i nakon zahvata krioablacije, međutim nisu kod svih ispitanika zabilježene vrijednosti kreatinina prije, dok vrijednosti kreatinina nakon zahvata nisu zabilježene nikako. Konkretnije, od ukupnog broja ispitanika, njih 28, kod njih 13 nisu nikako zabilježene vrijednosti kreatinina dok se kod preostalog broja ispitanika vrijednosti kreću od 66 do 177 što čini prosječnu vrijednost od 107.



## 5. RASPRAVA

Krioablacija je medicinska procedura koja koristi ekstremno niske temperature kako bi zamrznula i uništila tumorsko ili drugo patološko tkivo. Ova tehnika se često koristi u liječenju tumora, posebice karcinoma, ali može se primijeniti i u drugim medicinskim kontekstima. Perkutana krioablacija kod tumora bubrega sada se izvodi kao standardna metoda koja štedi nefron u bolesnika. Ovo je visoko učinkovita metoda liječenja koja pridonosi visokim stopama preživljavanja kod pacijenata s karcinomom bubrega prvog stadija, uz istodobno minimalne nuspojave što je pokazano i u našoj studiji.

Statistički podaci pokazuju značajnu rodnu razliku u učestalosti karcinoma bubrega. Postoji 1,5-2,0:1 prevlast kod muškaraca u odnosu na žene s većom incidencijom u starijoj populaciji (49). Razlozi za tu razliku nisu potpuno jasni, ali neki čimbenici rizika koji se povezuju s karcinomom bubrega, poput pušenja i pretilosti, mogu imati različite prevalencije među spolovima i doprinijeti ovoj razlici. Važno je napomenuti da su ovi podaci općeniti, a stvarna učestalost i rizici mogu varirati ovisno o regiji, dobi, genetskim faktorima te drugim čimbenicima. Obzirom na veću prevlast karcinoma bubrega kod muškaraca očekivana je i veća učestalost kod muškaraca u našoj studiji što se i potvrdilo, rezultat je 3:1.

Karcinom bubrega može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, ali obično se dijagnosticira kod odraslih osoba u srednjoj dobi ili starijih osoba. Najčešće se dijagnosticira kod osoba starijih od 45 godina, a rizik od karcinoma bubrega povećava se s dobi. Međutim, važno je napomenuti da se karcinom bubrega može javiti i u mlađim dobnim skupinama, uključujući i rijetke slučajeve kod djece (50). Prosječna dob pri dijagnozi karcinoma bubrega obično je između 55 i 64 godine. Statistički gledano u našoj studiji medijan dobi pacijenata je 75,5 godina što se može objasniti činjenicom da perkutana ablacija još uvijek u našoj zemlji nije postala standardna metoda liječenja kod pacijenata sa karcinomom bubrega.

Rizik od karcinoma bubrega može biti povezan s različitim čimbenicima, uključujući genetske predispozicije, pušenje, pretilost, izloženost određenim kemikalijama i lijekovima, te druge zdravstvene uvjete. Važno je razumjeti da individualni rizik može varirati, a specifični čimbenici rizika mogu imati različit utjecaj na različite dobne skupine. (50).

Karcinom bubrega može se pojaviti na bilo kojem bubregu, ali nema jasne prednosti glede bočne preferencije. Međutim, postoji nekoliko studija koje sugeriraju da se češće javlja na

lijevom bubregu, no razlike nisu uvijek značajne (50). U provedenom istraživanju zabilježen je veći broj karcinoma lijevog bubrega 57% što prati ostale studije. Gledajući lokaciju tumora unutar bubrega 64 % pacijenata imalo tumor u bubrežnom sinusu dok su ostali lokaliteti manje zastupljeni.

Razlozi za eventualnu češću pojavu karcinoma bubrega na lijevom bubregu nisu potpuno jasni. Jedan od faktora koji se povezuje s tom pojavom je anatomska raznolikost između lijevog i desnog bubrega. Lijevi bubreg ima veću vaskularnu opskrbu i dulju venu, što može utjecati na različite patološke procese, uključujući razvoj tumora. Važno je napomenuti da su ove opažene razlike obično manje i ne moraju biti ključne za dijagnozu ili liječenje.

Idući prikupljeni podatak jeste veličina odnosno promjer karcinoma. Veličina karcinoma bubrega može značajno varirati, a prosječni promjer tumora može ovisiti o mnogim faktorima, uključujući trenutak dijagnoze, vrstu rasta tumora i brzinu širenja. Tumor bubrega obično može biti različitih veličina i može se klasificirati u skladu s tim. Na primjer, tumori bubrega mogu biti mikroskopski (manju od 1 cm), mali (između 1 i 4 cm), srednji (između 4 i 7 cm) te veliki (veći od 7 cm). U našem istraživanju prosječna veličina tumora imala je medijan 3.25 cm što je u skladu sa preporukama za ablacijske tehnike. Najveći tumor veličine 6 cm smješten u donjem polu bubrega je uz korištenje 6 krioablacijskih igli u potpunosti zaleđen bez post proceduralnih komplikacija. Najmanji tumor koji je podvrgnut zahvatu krioablacije iznosio je 1,5 cm u promjeru. Možemo reći da i kod tumora srednje veličine od 5 cm do 7 cm imamo dobre rezultate što pokazuje prednost krioablacije pred drugim ablacijskim tehnikama kod tumora većih veličina. Veličina tumora, zajedno s drugim čimbenicima kao što su stadij bolesti, histološki tip tumora, prisutnost metastaza, i opće zdravstveno stanje pacijenta, važni su za procjenu težine bolesti i određivanje plana liječenja. Specifične informacije o veličini tumora obično se dobivaju putem dijagnostičkih postupaka poput CT-a (kompjuterizirana tomografija), MR-a (magnetska rezonanca), ultrazvuka i patološkog pregleda uzorka tkiva dobivenog biopsijom.

Igle koje se koriste u ovom postupku obično su dizajnirane da budu tanke i dugotrajne kako bi se mogle precizno usmjeriti prema tumorskom području. Ove igle obično dolaze u različitim veličinama i debljinama, ovisno o veličini tumora i drugim specifičnostima postupka. Deblje igle mogu se koristiti za veće tumore, dok su tanje igle prikladnije za manje tumore ili one smještene na specifičnim dijelovima bubrega.

Važno je napomenuti da se tehnologija i instrumentacija za perkutanu krioablaciju razvijaju, a specifične karakteristike igala mogu varirati ovisno o proizvođaču i modelu opreme

koja se koristi. Odluka o vrsti igala i opreme koja će se koristiti obično će ovisiti o specifičnostima pacijenta, veličini tumora, lokalizaciji tumora i drugim faktorima koje određuje intervencijski radiolog koji izvodi postupak. Za perkutani pristup poželjno umetanje manje kriosonde (2,1 mm u promjeru) zbog razmatranja veličine reza kože. Manja kriosonda ograničava stvaranje manje kriolezije s tumoricidnom temperaturom.

Mogućnost istodobne upotrebe više igala za oblikovanje željene zone ablacije i mogućnost sposobnost liječenja ciljnih tumora uz minimalno oštećenje vitalnih struktura prednosti su koje dijele ove tehnike kada se vode slikom. Broj i veličina korištenih igli prvenstveno ovisi o veličini i lokalizaciji tumora te gledajući naše istraživanje prosječan broj igli koje smo koristili u zahvatima je u prosjeku 3 krioablacijske igle po pacijentu. Statistički gledano korelacija između veličine tumora i broja korištenih igala je jaka  $r = 0,72$  što pokazuje skoro proporcionalni rast. Nadalje, u usporedbi s metodama termalne ablacije, krioablacija izaziva manju skoro neprimjetnu bol tijekom zahvata jer led ima analgetski učinak. Dobro je poznato da je stopa komplikacija CT vođene krioablacije izravno povezana s veličinom igle (51).

Međutim, u našoj studiji nismo uočili povezanost komplikacija s veličinom igala i brojem igala. Koristeći se sa CT uređajima, igle za krioablaciju vođene slikom omogućuju vizualizaciju krioablacije za optimalnu pokrivenost tumora i poboljšani CT artefakt. CX igle također imaju mogućnosti otapanja bez helija i funkciju kauterizacije koja omogućuje izvođenje ablacije traga, stvarajući jedinstvenu zonu koagulacijske nekroze (51).

Indikacija za perkutanu bubrežnu krioablaciju ograničeni su veličinom i mjestom bubrežnog tumora u usporedbi s laparoskopskom bubrežnom krioablacijom. Prednji ili središnji bubrežni tumor teško je ciljati perkutanom pristupom zbog blizine kritičnih vaskularnih struktura crijeva, zdjelice ili uretera, te bi uslijed djelovanja ledene kugle moglo doći do njihovog oštećenja. Kao takva, trenutna indikacija perkutane bubrežne krioablacije ograničena je na starije bolesnike sa posteriornim perifernim malim tumorom bubrega (52). U istraživanju najviše tumora bilo je smješteno u sredini te je bez komplikacija krioablacija uspješno izvedena pa možemo reći da je metoda krioablacije sigurna kod centralno pozicioniranih tumora te daje dobre rezultate bez komplikacija. Kod potencijalne opasnosti oštećenja kritičnih struktura npr. crijeva kako bi razmaknuli tu strukturu od zone ablacije ubrizgavamo malu količinu fiziološke otopine ili zraka kako formiranje ledene kugle ne bi zahvatilo kritičnu strukturu dok istovremeno možemo obuhvatiti cijeli tumor u procesu zamrzavanja te na taj način umanjujemo mogućnost komplikacija.

Vrijednosti kreatinina nakon postupka krioablacije karcinoma bubrega mogu se koristiti kao jedan od pokazatelja funkcije bubrega i općenito kompenzacije bubrega nakon zahvata. Kreatinin je tvar koja nastaje iz mišićnih proteina i normalno se filtrira iz krvi putem bubrega. Povećane razine kreatinina u krvi obično ukazuju na smanjenje funkcije bubrega. Nakon krioablacije, praćenje razine kreatinina može pomoći u procjeni kako bubreg reagira na postupak. Ako postoji bilo kakvo oštećenje bubrega ili ako su bubrezi izloženi stresu tijekom ili nakon krioablacije, razine kreatinina u krvi mogu porasti. Povećane razine kreatinina obično ukazuju na smanjenje brzine filtracije bubrega.

Normalne razine kreatinina u krvi mogu varirati ovisno o laboratoriju i tehnikama mjerenja. Uobičajeno se izražava u miligramima po decilitru (mg/dL) ili mikromolima po litri ( $\mu\text{mol/L}$ ). Uzimanje u obzir referentnih vrijednosti koje vam pruži laboratorij važno je kako biste dobili najprecizniju interpretaciju rezultata. U općenitom smislu, normalne vrijednosti kreatinina kod odraslih osoba kreću se unutar raspona od otprilike 0,6 do 1,2 mg/dL (53 do 106  $\mu\text{mol/L}$ ) kod muškaraca i 0,5 do 1,1 mg/dL (44 do 97  $\mu\text{mol/L}$ ) kod žena.

Međutim, važno je napomenuti da su povećane razine kreatinina samo jedan od mnogih čimbenika koje liječnici uzimaju u obzir prilikom procjene funkcije bubrega. Drugi laboratorijski testovi i klinički podaci također igraju važnu ulogu u cjelokupnoj evaluaciji.

Liječnici često koriste eGFR (procjena brzine filtracije glomerula), koji uzima u obzir razinu kreatinina, dob pacijenta, spol, i druge faktore kako bi bolje procijenili funkciju bubrega. U našoj studiji nije bilo značajnijeg porasta kreatinina niti razvoja bubrežnog zatajenja što govori u prilog da je metoda sigurna i omogućava očuvanje funkcije bubrega.

Perkutana krioablacija sve se više koristi u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom jer izbjegava mogućnost bubrežne ishemije koja se može održati tijekom operacije (53). Literatura o učinku perkutane krioablacije na bubrežnu funkciju također sugerira da se ona može uspješno izvesti s minimalnim negativnim utjecajem na bubrežnu funkciju, čak i u bolesnika sa jednim bubregom (53). Jedna studija procjenjuje utjecaj ablacije bubrežnog tkiva na funkciju preostalog bubrežnog parenhima u 25 bolesnika s 26 tumora, veličine od 0,8 do 4 cm, koji su liječeni i praćeni najmanje 6 mjeseci. Mjerenja krvnog tlaka i razine kreatinina u serumu dobiveni su tijekom prije operacijskih i postoperativnih posjeta ordinaciji. Uspoređivane su vrijednosti prijeoperativnog i postoperativnog sistoličkog krvnog tlaka, dijastoličkog tlaka, razine kreatinina u serumu i izračunatog klirensa kreatinina u serumu za svakog bolesnika prije i nakon tretmana. Nijedan bolesnik nije doživio novonastalu hipertenziju

ili pogoršanje postojeće hipertenzije i nisu primijećene promjene srednje razine u serumu i procijenjenog klirensa kreatinina (54).

Druga studija procjenjuje također učinak krioablacije u 22 bolesnika praćena najmanje 6 mjeseci. Nisu pronađene značajne razlike između prijeoperacijskih i postoperativnih razina kreatinina u serumu, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ili procijenjenog klirensa kreatinina. Potrebna doza i broj antihipertenzivnih lijekova nisu se mijenjali tijekom razdoblja praćenja ni za jednog bolesnika. U tri bolesnika s jedinim bubregom krvni tlak i vrijednosti u serumu također su ostale nepromijenjene (55).

Krioablacija se izvodi ili perkutanom ili laparoskopski potpomognutim pristupom, s tehničkim stopama uspjeha od > 95% (56). U usporednim studijama nije bilo značajne razlike u ukupnim stopama komplikacija između laparoskopske i perkutane krioablacije (57). Kod perkutane tehnike utvrđeno je kraće prosječno trajanje boravka u bolnici (58). Sustavni pregled koji uključuje 82 članka izvijestio je o stopama komplikacija u rasponu između 8 i 20%, pri čemu je većina komplikacija bila manja (59). Onkološki ishodi nakon krioablacije općenito su bili povoljni za cT1a tumore. U nedavno objavljenoj seriji od 308 pacijenata s tumorima cT1a i cT1b koji su bili podvrgnuti perkutanoj krioablaciji, lokalni recidiv primijećen je u 7,7% tumora cT1a u odnosu na 34,5% tumora cT1b. Na multivarijabilnoj regresiji, rizik od progresije bolesti porastao je za 32% sa svakim povećanjem veličine tumora od 1 cm (HR: 1,32,  $p < 0,001$ ). Prosječno smanjenje eGFR bilo je 11,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (60). Naše istraživanje prati druge studije u vidu lokalnog recidiva gdje je 2 ispitanika od 28 imalo lokalni recidiv što iznosi 7% od ukupnog broja ispitanika.

Povijesno gledano, do 45% bolesnika bilo je podvrgnuto ablaciji tumora benigne ili nedijagnostičke mase (61). U KBC Sestre Milosrdnice biopsija se obavezno radi prije zahvata te je ovisno o rezultatu PHD nalaza predstavlja važan faktor indikacije za krioablaciju. Analiza europskog višenacionalnog prospektivnog registra EuRECA (871 pacijent podvrgnut krioablaciji) pokazala je da je uporaba biopsije prije krioablacije značajno porasla s 42% (65/156) u 2015. na 72% (88/122) u 2019. ( $p < 0,001$ ), čineći značajno manje vjerojatnim liječenje benigne ili nepoznate histologije (OR: 0,64,  $p < 0,001$  odnosno OR 0,31,  $p = 0,044$ ) (61). Biopsija bubrežne mase u zasebnoj sesiji značajno smanjuje prekomjerno liječenje, pri čemu 80% pacijenata s benignim lezijama odlučuje ne nastaviti s ablacijom (62). Osim toga, postoje neki dokazi da se onkološki ishod nakon ablacije tumora razlikuje ovisno o podtipu karcinoma što bi stoga trebalo uzeti u obzir u procesu donošenja odluka.

U drugom velikom nizu od 220 pacijenata s biopsijom dokazanim cT1 RCC, 5-godišnji lokalni RFS bio je 93,9%, dok se preživljenje bez metastaza približilo 94,4% (56). Serija od 134 bolesnika s T1 RCC (srednja veličina tumora 2,8 cm) podvrgnuta perkutanoj krioablaciji dala je 10-godišnji DSF od 94% (63). Za cT1b tumore, lokalne stope kontrole tumora značajno padaju. Jedna je studija pokazala lokalnu kontrolu tumora u samo 60,3% nakon tri godine (51). U drugoj seriji, stopa PFS-a bila je 66,7% nakon dvanaest mjeseci (51). Recidiv nakon inicijalne krioablacije često se rješava ponovnom krioablacijom, ali samo 45% pacijenata ostane bez bolesti nakon dvije godine (64). U rezultatima provedenog istraživanja na 28 bolesnika u dva slučaja imali smo recidiv te su ti pacijenti podvrgnuti ponovnom postupku krioablacije. U periodu praćenja zabilježeni su odlični rezultati međutim nedostaje dugotrajno praćenje.

Iako su trenutno dostupni ograničeni podaci za procjenu uloge perkutane bubrežne krioablacije, Silverman et al. izvijestili su o najvećoj perkutanoj seriji bubrežne krioablacije pod općom anestezijom uz MRI vodstvo u 23 bolesnika s prosječnom veličinom tumora od 2,6 cm (65). Slikovno vođenje za perkutanu bubrežnu krioablaciju izmjenjivalo se između MRI, CT i ultrazvuka (UZV). Iako je interventni MRI sustav skup i ograničen u upotrebi, mogućnost navođenja u stvarnom vremenu i vizualizacija ledene kugle u više ravnina su prednost MRI navođenja, omogućujući operateru da postigne sigurnosne granice kriolezije. Bassignari i sur. opisao je izvedivost ultrazvukom vođene perkutane renalne krioablacije u stvarnom vremenu kako bi u budućnosti ovaj tretman izvodio sam urolog bez pomoći interventnog radiologa jer urolozi imaju veliko iskustvo u ultrazvučnim intervencijama (65). Gupta i sur. Izvijestili su o pokušaju perkutane bubrežne krioablacije pod svjesnom sedacijom uz lokalnu anesteziju u 20 pacijenata. Pod sedacijom, voljno respiratorno kretanje bubrega može utjecati na točnost kuta i dubine ulaska kriosonde u tumor (65). Ove početne tehničke studije izvedivosti sugeriraju da je perkutana bubrežna krioablacija obećavajuća; međutim, potrebni su dugoročniji pedantni klinički podaci o praćenju kako bi se utvrdio uspjeh liječenja.

Perkutana krioablacija karcinoma bubrega relativno je siguran postupak, ali kao i kod svakog medicinskog zahvata, mogu se pojaviti određene komplikacije. Neke mogućih komplikacija uključuju: krvarenje, posebno ako se tumor nalazi u blizini velikih krvnih žila. Opisno je oštećenje bubrežne funkcije, u rijetkim slučajevima oštećenje okolnih organa kao što su slezena, crijevo i pluća kada se tumor nalazi u njihovoj blizini te infekcija (60)

Prije postupka liječnik će detaljno razgovarati o mogućim rizicima i koristima kako biste donijeli informiranu odluku o liječenju. U našem istraživanju imali smo odlične rezultate sa blagim komplikacijama koje se često vide i kod obične biopsije bubrega. Komplikaciju koja bi zahtijela intervenciju imali smo samo kod jednog pacijenta. Učestalost komplikacija u našoj studiji odgovara onoj u dostupnoj literaturi (25, 27, 31, 32, 60).

U multiinstitucionalnom pregledu 180 perkutanih bubrežnih ablacija i krioablatijskih postupaka, najčešća komplikacija ablacije bila je bol ili parestezije na mjestu umetanja perkutane sonde (66). Hematurija se javlja rijetko i tipično je samoograničavajuća, povlačeći se unutar 24 sata od terapije. Vjerojatnost hematurije nakon perkutane ablacije povećava se s ablacijom središnje smještenih tumora (67). U našem istraživanju 61% bolesnika imalo je perirenalni hematoma, 7 % perirenalnu hemoragiju dok 32% nije imalo nikakvu komplikaciju. Treba napomenuti da krioablacija ne kauterizira niti koagulira žile ablacijom, za razliku od drugih modaliteta ablacije temeljene na toplini. Stoga je krvarenje u zoni ablacije neposredno nakon uklanjanja sonde rizik od krioablacije koji zahtijeva alternativno liječenje. Rizik od krvarenja kao rezultat krioablacije može se izbjeći u većini slučajeva striktnim korigiranjem koagulacijskih profila pacijenata prije postupka i izbjegavanjem uklanjanja sonde na kraju postupka u prisutnosti bilo kakvog otpora (68). U provedenom istraživanju imali smo jednog pacijenta sa težom komplikacijom nakon zahvata krioblacije koji je zahtijevao dodatnu intervenciju u vidu embolizacije ogranka a.renalis. Komplikacija je uočena kao pad u kontrolnoj krvnoj slici nakon zahvata te je indiciran kontrolni dijagnostički CT na kojem je u arterijskoj fazi uočena zona ekstravazacije kontrasta od 1 cm te je pacijent upućen na DSA gdje se na mjestu perforacije ogranka a.renalis učini embolizacija PVA česticama i coilovima.

Možda je najtemeljnije ograničenje široke primjene perkutane krioablacije bubrežnih tumora nedostatak sadržajnijih podataka o dugotrajnom praćenju velikog broja pacijenata. Ovakvi rezultati nužan su preduvjet za proširenje ove primjene na širu populaciju pacijenata. U međuvremenu, dostupne serije laparoskopske bubrežne krioablacije bile su ključne u pružanju nekih bitnih preliminarnih podataka o ishodima koji podupiru krioablaciju općenito. Na primjer, nedavni trogodišnji rezultati nude srednjoročne onkološke podatke o praćenju 56 pacijenata koji su bili podvrgnuti laparoskopskoj bubrežnoj krioablaciji (69). U ovoj seriji, kriolezije su se smanjile u veličini za 75% i potpuno nestale u 38% pacijenata; biopsija iglom potvrdila je lokalno perzistentni ili rekurentni karcinom u samo 5,6% (69). Obećavajuća onkološka učinkovitost dokumentirana od strane ove i drugih laparoskopskih kohorti temeljno

je odgovorna za večje prihvaćanje bubrežne krioterapije općenito, te je potaknula povećani interes za još manje invazivan perkutani pristup.



## 6. ZAKLJUČAK

Krioablacija je još uvijek relativno nova tehnika za liječenje tumora bubrega, ali s nedavnim studijama koje pokazuju rezultate usporedive s trenutnim mogućnostima liječenja i bolju učinkovitost, sugerira se da bi isti tretman trebalo uključivati češće. Perkutana krioablacija karcinoma bubrega, vođena CT-om pokazala se sigurnom i učinkovitom tehnikom u liječenju sumnjivih lezija bez većih komplikacija. Multidisciplinarna rasprava igra temeljnu ulogu u odabiru najboljeg terapijskog pristupa za svakog pacijenta i za veliki broj lezija koje ostaju neodređene zbog nedijagnostičke ili neizvršive biopsije. Postoji nekoliko tehničkih aspekata koje treba uzeti u obzir za izvođenje postupka na lezijama koje zahtijevaju složen pristup, što može utjecati na vrijeme zauzetosti CT uređaja i isporučenu dozu. Dugoročni onkološki rezultati su ohrabrujući i u skladu s glavnim serijama slučajeva u literaturi.

U pogledu istraživačkog dijela rada, treba reći kako su mnoga promatrana istraživanja bila manjkavo opisana i nedostajala im je jasna usporedba. Jednako je primjenjivo i na ovo provedeno istraživanje a zbog manjka podataka postojala je i značajna metodološka heterogenost. Drugo veliko ograničenje bio je nedostatak jasno definiranih primarnih mjera ishoda. Također treba istaknuti da je promatrani broj slučajeva relativno mali a intervali praćenja su bili relativno kratki u usporedbi s drugim studijama. Broj slučajeva koji su se ovdje promatrali bio je ograničen da bi se u dovoljnoj mjeri analizirali čimbenici, komplikacije te posljedice krioablacije a posebno iz razloga što u određenim slučajevima nisu prikupljeni svi podaci. Ako je uzorak selektiran na način da ne odražava stvarnu populaciju, rezultati mogu biti usmjereni i teže primjenjivi na širu populaciju. Nepreciznost ili pogreške u prikupljenim podacima u ovom slučaju utjecale su na kvalitetu rezultata, jednako kao i eventualne pogreške u mjerenju i instrumentu prikupljanja podataka što je bio glavni izazov istraživanja.

Daljnje randomizirano kontrolirano ispitivanje potrebno je za usporedbu krioablacije i drugih modaliteta liječenja, kao što su radiofrekventna ablacija i djelomična nefrektomija, prije utvrđivanja njezine uloge kao kurativne terapije i dijela smjernica za liječenje. U ovom dijelu možemo zaključiti da uz trenutno dostupne podatke ne postoje ograničenja za donošenje jedinstvene preporuke o kliničkoj učinkovitosti. Uvažavajući sva navedena ograničenja možemo zaključiti kako se u našoj studiji perkutana CT vođena krioablacija kod bolesnika sa karcinomom bubrega pokazala kao uspješna metoda liječenja cT1a karcinoma bubrega sa

niskom stopom komplikacija i očuvanjem bubrežne funkcija bubrega što je u skladu sa postavljenim hipotezama.

Preporuke za daljnje istraživanje perkutane CT vođene krioablacije karcinoma bubrega mogu obuhvatiti različita područja kako bi se poboljšala razumijevanja učinkovitosti, sigurnosti i primjenjivosti ove tehnike. Mogu se provesti istraživanja koja uspoređuju učinkovitost perkutane krioablacije s drugim metodama liječenja karcinoma bubrega, poput kirurške nefrektomije ili drugih ablacijskih tehnika, može pružiti vrijedne informacije o prednostima i nedostacima svake metode.

Praćenje dugoročnih ishoda nakon perkutane krioablacije pomaže u procjeni dugoročne učinkovitosti, preživljavanja bez recidiva i kvalitete života pacijenata. Jednako tako, istraživanje utjecaja perkutane krioablacije na funkciju bubrega važno je, posebice u usporedbi s drugim metodama koje mogu imati različite učinke na bubrege.

Identificiranje kriterija koji najbolje određuju koje bi pacijente moglo najviše koristiti od perkutane krioablacije može poboljšati postupanje i rezultate liječenja. Istraživanje kombinirane terapije perkutane krioablacije s drugim oblicima liječenja ili terapijama (npr. imunoterapija) može pružiti informacije o sinergiji i poboljšanoj učinkovitosti. Detaljno ispitivanje komplikacija i sigurnosti perkutane krioablacije pomaže u boljem razumijevanju rizika povezanih s postupkom i identifikaciji strategija za njihovo minimiziranje. Nastavno na isto, istraživanje ekonomske isplativosti perkutane krioablacije u odnosu na druge metode liječenja može pomoći u ocjeni ukupnih troškova liječenja i učinkovitosti resursa. Ako postoje nove tehnologije ili igle koje poboljšavaju postupak perkutane krioablacije, istraživanje njihove učinkovitosti i sigurnosti važno je prije šire primjene u kliničkoj praksi.

Ove preporuke često proizlaze iz kontinuiranog praćenja rezultata, kliničkog iskustva i napretka u medicinskim tehnologijama. Važno je naglasiti da suradnja između kliničkih istraživača, znanstvene zajednice i kliničkih pružatelja zdravstvene skrbi igra ključnu ulogu u napredovanju istraživanja perkutane krioablacije i poboljšanju skrbi za pacijente s karcinomom bubrega.

## 7. LITERATURA

1. Pandey J, Syed W. Renal Cancer. StatPearls. 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558975/>, pristupljeno 06.07.2023
2. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*. 2010;7(5):245-57.
3. Bisbee II CA, Zhang J, Owens J, Hussain S. Cryoablation for the Treatment of Kidney Cancer: Comparison With Other Treatment Modalities and Review of Current Treatment. *Cureus*. 2022;14(11).
4. Maria T, Georgiades C. Percutaneous cryoablation for renal cell carcinoma. *Journal of kidney cancer and VHL*. 2015;2(3):105.
5. Clarke DM, Robilotto AT, Rhee E, VanBuskirk RG, Baust JG, Gage AA, Baust JM. Cryoablation of renal cancer: variables involved in freezing-induced cell death. *Technology in cancer research & treatment*. 2007;6(2):69-79.
6. Dong L, Liang WY, Ya L, Yang L, Qiang W. A systematic review and meta-analysis of minimally invasive partial nephrectomy versus focal therapy for small renal masses. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:732714.
7. Abu-Ghanem Y, Fernandez-Pello S, Bex A, Ljungberg B, Albiges L, Dabestani S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Kuusk T. Limitations of available studies prevent reliable comparison between tumour ablation and partial nephrectomy for patients with localised renal masses: a systematic review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. *European urology oncology*. 2020;3(4):433-52. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2588931120300262>, pristupljeno 07.07.2023.
8. Mahadevan V. Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery (Oxford)*. 2019;37(7):359-64.
9. Ellis H. The anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2012;13(7):323-4.
10. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, Kassouf W, Mitchell T, Montironi R, O'Brien T, Panebianco V. Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update. *European urology*. 2022;82(5):529-42.

11. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2019;75(1):74-84.
12. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
13. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Advances in urology*. 2008 Nov 4;2008.
14. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, Adeyoju A, Cartledge J, Kimuli M, Datta S, Hanbury D, Hrouda D, Oades G, Patel P. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ open*. 2020;10(5):e035938.
15. Kim HL, Belldgrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1742-6.
16. Hora M, Albiges L, Bedke J, Campi R, Capitanio U, Giles RH, Ljungberg B, Marconi L, Klatter T, Volpe A, Abu-Ghanem Y. European Association of Urology guidelines panel on renal cell carcinoma update on the new World Health Organization classification of kidney tumours 2022: the urologist's point of view. *Eur Urol*. 2023;83(2):97-100.
17. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2001;166(1):6-18.
18. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, Choueiri TK, Figlin RA, Fishman M, Hancock SL, Hudes GR. Kidney cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7(6):618-30.
19. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Critical reviews in diagnostic imaging*. 1991;32(2):69-118.
20. Kuczyk M, Münch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J, Kollmannsberger C, Kondo M, Jonas U. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU international*. 2002;89(6):517-22.
21. Chen DY, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: surgery, ablation, or active surveillance. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7(6):635-43.

22. Rioja J, Tzortzis V, Mamoulakis C, Laguna MP. Cryotherapy for renal tumors: current status and contemporary developments. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2010;34(4):309-17. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173578610700767> pristupljeno 11.07.2023.
23. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*. 2008;113(10):2671-80.
24. Zhong J, Wah TM. Renal ablation: current management strategies and controversies. *Chinese Clinical Oncology*. 2019;8(6). Dostupno na: <https://cco.amegroups.org/article/view/33722/html>, pristupljeno 11.07.2023.
25. Maybody M. An overview of image-guided percutaneous ablation of renal tumors. In *Seminars in interventional radiology*. Thieme Medical Publishers. 2010; 27 (03): 261-267.
26. Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G, Hale J, Myles J, Novick AC. Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters. *Urology*. 1998;52(1):29-34.
27. Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H, Watanabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *British journal of urology*. 1995;75(2):132-7.
28. Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22(4):509.
29. Baust JG, Santucci KL, Snyder KK, Robilotto A, Baust JM. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *The Application of Heat in Oncology: Principles and Practice*. 2023:45-71.
30. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002;60(2):40-9.
31. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology*. 2011;261(2):375-91.
32. Ogan K, Jacomides L, Dolmatch BL, Rivera FJ, Dellaria MF, Josephs SC, Cadeddu JA. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations, and morbidity. *Urology*. 2002;60(6):954-8.
33. Duck FA. Appendix A: tissue perfusion rates. In *Physical properties of tissue* 1990. Academic.

34. Hwang JJ, Walther MM, Pautler SE, Coleman JA, Hvizda J, Peterson J, Linehan WM, Wood BJ. Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. *The Journal of urology*. 2004;171(5):1814-8.
35. Zagoria RJ. Imaging-guided radiofrequency ablation of renal masses. *Radiographics*. 2004;24:S59-71.
36. Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC, Callstrom MR, Chow GK, Blute ML, Charboneau JW. Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2136-41.
37. Reiser M, Drukier AK, Ultsch B, Feuerbach S. The use of CT in monitoring cryosurgery. *European journal of radiology*. 1983;3(2):123-8.
38. Sandison GA, Loye MP, Rewcastle JC, Hahn LJ, Saliken JC, McKinnon JG, Donnelly BJ. X-ray CT monitoring of iceball growth and thermal distribution during cryosurgery. *Physics in Medicine & Biology*. 1998;43(11):3309.
39. McLoughlin RF, Saliken JF, McKinnon G, Wiseman D, Temple W. CT of the liver after cryotherapy of hepatic metastases: imaging findings. *AJR. American journal of roentgenology*. 1995;165(2):329-32.
40. Saliken JC, McKinnon JG, Gray R. CT for monitoring cryotherapy. *AJR. American journal of roentgenology*. 1996;166(4):853-5.
41. Shingleton WB, Farabaugh P, Hughson M, Sewell PE. Percutaneous cryoablation of porcine kidneys with magnetic resonance imaging monitoring. *The Journal of urology*. 2001;166(1):289-91.
42. Boss A, Clasen S, Kuczyk M, Schick F, Pereira PL. Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *European radiology*. 2007;17:725-33.
43. Lee DH, Lee JM, Yoon JH, Kim YJ, Han JK. Thermal Injury–induced Hepatic Parenchymal Hypoperfusion: Risk of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Radiofrequency Ablation. *Radiology*. 2017;282(3):880-91
44. Hinshaw JL, Lee FT. Image-guided ablation of renal cell carcinoma. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2004;12(3):429-47.
45. Hora M, Albiges L, Bedke J, Campi R, Capitanio U, Giles RH, Ljungberg B, Marconi L, Klatter T, Volpe A, Abu-Ghanem Y. European Association of Urology guidelines panel on renal cell carcinoma update on the new World Health Organization classification of kidney tumours 2022: the urologist's point of view. *Eur Urol*. 2023;83(2):97-100.

46. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, Gietzmann W, Zakikhani P, Marconi L, Fernández-Pello S, Monagas S. Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve post-recurrence survival of surgically treated initially localized RCC: results from a European multicenter database (RECUR). *Scandinavian journal of urology*. 2019;53(1):14-20.
47. Capitanio U, Larcher A, Cianflone F, Trevisani F, Nini A, Mottrie A, Mari A, Campi R, Tellini R, Briganti A, Veccia A. Hypertension and cardiovascular morbidity following surgery for kidney cancer. *European urology oncology*. 2020;3(2):209-15.
48. Merrill SB, Sohl BS, Hamirani A, Lehman EB, Lehman KK, Kaag MG, Raman JD. Capturing renal cell carcinoma recurrences when asymptomatic improves patient survival. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019;17(2):132-8.
49. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2019;75(1):74-84.
50. American Cancer Society, 2023. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/about/key-statistics.html>, pristupljeno 28.10.2023.
51. Grange R, Tradi F, Izaaryene J, Daidj N, Brunelle S, Walz J, Gravis G, Piana G. Computed tomography-guided percutaneous cryoablation of T1b renal tumors: safety, functional and oncological outcomes. *International Journal of Hyperthermia*. 2019;36(1):1064-70.
52. Ukimura O, Gill IS. Cryoablation for Renal Cell Carcinoma. *Interventional management of urological diseases*. 2006:65-74.
53. Jacobsohn KM, Ahrar K, Wood CG, Matin SF. Is radiofrequency ablation safe for solitary kidneys?. *Urology*. 2007;69(5):819-23.
54. Johnson DB, Taylor GD, Lotan Y, Sagalowsky AI, Koenemann KS, Cadeddu JA. The effects of radio frequency ablation on renal function and blood pressure. *The Journal of urology*. 2003;170(6):2234-6.
55. Carvalhal EF, Gill IS, Meraney AM, Desai MM, Schweizer DK, Sung GT. Laparoscopic renal cryoablation: impact on renal function and blood pressure. *Urology*. 2001;58(3):357-61.
56. Breen DJ, King AJ, Patel N, Lockyer R, Hayes M. Image-guided cryoablation for sporadic renal cell carcinoma: three- and 5-year outcomes in 220 patients with biopsy-proven renal cell carcinoma. *Radiology*. 2018;289(2):554-61.

57. Sisul DM, Liss MA, Palazzi KL, Briles K, Mehrazin R, Gold RE, Masterson JH, Mirheydar HS, Jabaji R, Stroup SP, James OL. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology*. 2013 Apr 1;81(4):775-80.
58. Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, Saad NE, Figenshau RS. 1200 Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *The Journal of Urology*. 2013;189(4S):e492-.
59. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, de la Rosette JJ, Janetschek G, Kaouk JH, Matin SF, Polascik TJ, Zargar-Shoshtari K, Thompson RH. Cryoablation for small renal masses: selection criteria, complications, and functional and oncologic results. *European urology*. 2016;69(1):116-28.
60. Pickersgill NA, Vetter JM, Kim EH, Cope SJ, Du K, Venkatesh R, Giardina JD, Saad NE, Bhayani SB, Figenshau RS. Ten-year experience with percutaneous cryoablation of renal tumors: tumor size predicts disease progression. *Journal of Endourology*. 2020;34(12):1211-7.
61. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, Chow GK, Leibovich BC, Callstrom MR, Patterson DE, Lohse CM. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(2):461-6.
62. Widdershoven CV, Aarts BM, Zondervan PJ, Henderickx MM, Klompenhouwer EG, van Delden OM, Prevoo W, Montauban van Swijndregt AD, van Moorselaar RJ, Bex A, Lagerveld BW. Renal biopsies performed before versus during ablation of T1 renal tumors: implications for prevention of overtreatment and follow-up. *Abdominal Radiology*. 2021;46:373-9.
63. Morkos J, Porosnicu Rodriguez KA, Zhou A, Kolarich AR, Frangakis C, Rodriguez R, Georgiades CS. Percutaneous cryoablation for stage 1 renal cell carcinoma: outcomes from a 10-year prospective study and comparison with matched cohorts from the national cancer database. *Radiology*. 2020;296(2):452-9.
64. Sundelin MO, Lagerveld B, Ismail M, Keeley FX, Nielsen TK. Repeated cryoablation as treatment modality after failure of primary renal cryoablation: a european registry for renal cryoablation multinational analysis. *Journal of Endourology*. 2019;33(11):909-13.
65. Gupta A, Allaf ME, Kavoussi LR, Jarrett TW, Chan DY, Su LM, Solomon SB. Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient



under conscious sedation: initial clinical experience. *The Journal of urology*. 2006;175(2):447-53.

66. Mayo-Smith WW, Dupuy DE, Parikh PM, Pezzullo JA, Cronan JJ. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: techniques and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(6):1503-8.
67. Rhim H, Dodd III GD, Chintapalli KN, Wood BJ, Dupuy DE, Hvizda JL, Sewell PE, Goldberg SN. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lessons learned from complications. *Radiographics*. 2004;24(1):41-52.
68. Maybody M, Solomon SB. Image-guided percutaneous cryoablation of renal tumors. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2007;10(2):140-8.
69. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1903-7.

## 8. ŽIVOTOPIS

### Hrvoje Stipaničev

#### Osobni podaci

**Datum i mjesto rođenja:** 1982, Zagreb

#### Obrazovanje

**2021-** Sveučilište u Splitu, diplomski studij radiološke tehnologije

**2000–2003** Visoka zdravstvena škola u Zagrebu, smjer inženjer medicinske radiologije (VI semestara)

**1996–2000** Elektrotehnička škola Konavoska 2, Zagreb

#### Radno iskustvo

**2006 -** KBC "Sestre Milosrdnice - Klinika za Tumore"  
Odjel za radioterapijsku onkologiju

**2005 - 2006** KBC „Sestre Milosrdnice“  
Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu  
Odjel za radioterapiju

**2004 - 2005** KB „Sestre Milosrdnice“ – pripravnički staž

#### Tehnička znanja i vještine

Napredno poznavanje operacijskih sustava Windows i MAC OS

Napredno poznavanje uredskih alata MS Office paketa i Google docs alata

#### Ostala znanja i vještine

Aktivno poznavanje engleskog jezika u govoru i pismu

SIEMENS održavanje „Linac“ aparata (3 – 7 prosinca 2007  
Concord, San Francisco, USA)