



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**NEFRON KORUYUCU CERRAHİ YAPILAN, KARŞI
BÖBREĞİ NORMAL OLGULARDA SICAK VE SOĞUK
İSKEMİNİN AMELİYATLI BÖBREK FONKSİYONUNA
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. LEVENT ÇAMLIYURT

Danışman
Prof. Dr. ATİLA TATLIŞEN

KAYSERİ 2006

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ANATOMİ.....	3
BÖBREK PARANKİM TÜMÖRLERİ	5
BENİGN TÜMÖRLER.....	5
RENAL HÜCRELİ KARSİNOM.....	7
MATERYAL VE METOD.....	23
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	30
SONUÇLAR.....	37
KAYNAKLAR.....	38
TEZ ONAY SAYFASI.....	45

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez konusu seçiminde ve bu çalışma esnasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Atila TATLIŞEN'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalıŐmalarım sırasında büyük yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Mustafa Karacagil, Prof. Dr. İbrahim GÜLMEZ, Doç.Dr. Oğuz EKMEKIOęLU, Doç. Dr. Deniz DEMİRCİ, Uz. Dr. Mustafa SOFİKERİM, Uz. Dr. Abdullah DEMİRTAŐ ve tüm üroloji çalıŐanlarına teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AML	: Anjiyomiyolipom
ASA	: American Society of Anesthesiologists Score
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DMSA	: Dimercaptosuccinic acid
IVP	: İntravenöz piyelografi
IUAC	: International Union Against Cancer
IL2	: İnterlökin 2
mCi	: Milicurie
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NKC	: Nefron Koruyucu Cerrahi
PTH	: Paratiroid hormon
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
RK	: Renal Kriyoterapi
RN	: Radikal Nefrektomi
SF	: Serum fizyolojik
Tc-99m-DMSA	: Technetium-99m- Dimercaptosuccinic Acid
TS	: Tübero-skleroz
USG	: Ultrasonografi
VHL	: Von Hippel Lindau

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Renal hüceli karsinom için uluslar arası TNM evelleme sistemi.	11
Tablo 2 : Renal hücreli karsinomda Robson evreleme sistemi.....	12
Tablo 3 : Robson ve TNM 2002 evrelendirmelerinin karşılaştırılması	12
Tablo 4 : Lokalize renal kitlede radikal nefrektomi sonrası takip	17
Tablo 5 : Lokalize renal kitlede NKC sonrası takip	19
Tablo 6 : Gruplardaki yaş, tümör çapı, kanama miktarı, ASA, ameliyat süresi, vücut kitle indeksi, iskemi süresi ve idrar akıntı değerleri	27
Tablo 7 : Tüm hastaların kreatinin değerleri.....	28
Tablo 8 : Tüm hastaların ameliyatlı böbrekteki DMSA tutulumu % oranları	28
Tablo 9 : Grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası birinci ve 15. gün kreatinin değerleri	28
Tablo 10 : Grup1 ve Grup2 ameliyat öncesi, ameliyat sonrası birinci ve 15. gün ameliyatlı böbreğin DMSA tutulumu % oranları	29
Tablo 11 : Gruplar arası ameliyatlı böbreğin DMSA tutulumu % oranları	29

ÖZET

Amaç: Renal kitle nedeniyle nefron koruyucu cerrahi yapılan, karşı böbreği normal olgularda sıcak ve soğuk iskeminin ameliyatlı böbrek fonksiyonuna etkisinin araştırılması.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Haziran 2005-Temmuz 2006 tarihleri arasında renal kitle nedeniyle nefron koruyucu cerrahi yapılan, karşı böbreği normal 12 hasta alındı. Hastalar iskemi şekline göre soğuk iskemi (Grup1) ve sıcak iskemi (Grup2) olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara açık cerrahi teknik ile retroperitoneal yaklaşımla ameliyat yapıldı. Renal arter kapatıldı. Renal ven hiçbir olguda kapatılmadı. Soğuk iskemi uygulanan hastalarda renal arter kapatıldıktan sonra 10 dk süreyle donmuş ringer laktat ile yüzeysel soğutma yapıldı. Tümör perirenal yağlı doku ile birlikte normal renal parankimden 0.5-1 cm sınır ile çıkarıldı.

Renal fonksiyonlar, ameliyat öncesi, ameliyat sonrası birinci ve 15. günlerde yapılan Tc-99m-DMSA ve serum kreatinin düzeyi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki farka Mann Whitney U, iki zaman arasındaki farka Wilcoxon rank test, ikiden fazla zaman arasındaki farka ise Fredman test ile bakıldı.

Bulgular: Nefron koruyucu cerrahi uygulanan 12 hastanın hiçbirinde ameliyat esnasında komplikasyon gelişmedi. Ameliyat sonrası bir hastada kanama ve dört hastada uzamış idrar akıntısı oluştu. İki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi,

ameliyat süresi, iskemi süresi, kanama miktarı, idrar akıntı süresi, tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grup1 ve Grup2'deki hastaların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası birinci gün ve ameliyat sonrası 15. gün kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo1).

Ameliyatlı böbreğin DMSA tutulumunda her iki grupta da ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo2).

Tablo 1: Kreatinin değerleri(mg/dl)

	Ameliyat öncesi ortalama (min-maks)	Ameliyat sonrası 1.gün ortalama(min-maks)	Ameliyat sonrası 15.gün ortalama(min-maks)	P
Grup1 n:6	0.8 (0.6-1)	0.95 (0.8-1.10)	0.9 (0.7-1)	0.43
Grup2 n:6	0.95 (0.9-1.20)	1 (0.9-1.3)	1.05 (0.8-1.10)	0.97

Tablo 2: Ameliyatlı böbreğin DMSA tutulumu (%) oranları

	Ameliyat öncesi ortalama(min-maks)	Ameliyat sonrası 1.gün ortalama(min-maks)	Ameliyat sonrası 15.gün ortalama(min-maks)	P
Grup 1 n:6	45 (40-52) bc*	39 (28-46) a*	39.50 (35-47) a*	0.002
Grup 2 n:6	50.50 (47 -63) bc*	47 (39-59) a*	42.50 (38-61) a*	0.006

a: Ameliyat öncesine göre farklı grup

b: ameliyat sonrası birinci güne göre farklı grup

c: Ameliyat sonrası 15.güne göre farklı grup

*: istatistiksel olarak anlamlı fark olması(p<0.05)

Sonuç: Nefron koruyucu cerrahi sonrası yaklaşık yarım saatlik soğuk ve sıcak iskeminin rezidüe renal fonksiyonlara etkisi benzer olup, bu konuda daha fazla sayıda hastada çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelime: böbrek sintigrafisi İskemi, nefron koruyucu cerrahi, renal kitle, renal fonksiyon

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to examine the effects of warm and cold ischemia on the function of the operated kidney in the patients who had a normal contralateral kidney and undergone nephron sparing surgery due to renal mass.

Materials and Methods: Twelve patients with insided renal tumor and a normal contralateral kidney undergone nephron sparing surgery between June 2005 and August 2006 and were included in this study. The patients were randomized to one of 2 groups according to the type of ischemia as cold ischemia (Group 1) and warm ischemia (Group 2). All the patients were operated with open surgical procedures and retroperitoneal approach. The renal artery was clamped. But the renal vein was not clamped. In the patients who had undergone cold ischemia, 10-minute surface cooling was performed with a frozen ringer lactate after clamping the renal artery. The tumor was removed together with perirenal fatty mass from normal renal parenchyma with 0.5-1 cm margin. The renal functions were evaluated with the serum creatinine levels and Tc-99m-DMSA that were measured preoperatively and postoperative first and 15. day, respectively. The difference between 2 groups was evaluated using Mann-Whitney U test. In order to determine the difference between preop and postop erative periods Wilcoxon rank test and Fredman test were used respectively.

Results: In 12 patients who had undergone nephron sparing surgery, no complication occurred at the time of surgery. There were a hemorrhage in one patient and prolonged urinary leak in four patients postoperatively. We found no statistically

vi

significant difference between 2 groups as to age, body mass index (BMI), duration of operation, duration of ischemia, extent of hemorrhage, duration of urine leakage time, and size of tumor. Also there was no significant difference interms of serum creatinine levels between the groups, which were based on preop erative first day and

postoperative first and 15th days (Table 1). Whereas there was a significant difference in the uptake of DMSA of the operated kidney between the preop and postop periods. But this marked difference wasn't observed between the postop first and 15th days. (Table2)

Table 1: Serum Creatinine Levels (mg/dl)

	Preoperative Median (min-max)	Postoperative 1st day Median (min-max)	Postoperative 15th day Median (min-max)	p
Group 1 n:6	0.8 (0.6-1)	0.95 (0.8-1.10)	0.9 (0.7-1)	0.43
Group 2 n:6	0.95 (0.9-1.20)	1 (0.9-1.3)	1.05 (0.8-1.10)	0.97

Table 2: The rate of uptake of the Operated Kidney (%).

	Preoperative Median (min-max)	Postoperative 1st day Median (min-max)	Postoperative 15th day Median (min-max)	p
Group 1 n:6	45 (40-52) bc*	39 (28-46) a*	39.50 (35-47) a*	0.002
Group 2 n:6	50.50 (47 -63) bc*	47 (39-59) a*	42.50 (38-61) a*	0.006

a: The different group as to preop basis.

b: The different group as to postop first day

c: The different group as to postop 15th day

*: Statistically meaningful difference (p<0.05)

Conclusions: The warm and cold ischemia with a period of average half an hour have similar effects on the residual renal functions after nephron sparing surgery. We believe that further studies with larger patients groups should be performed.

Key Words: Ischemia, nephron sparing surgery, renal mass, renal function, renal scintigraphy.

GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK), erişkin kanserleri içinde % 3'lük oran ile nadir görülen tümörlerdendir (1). Erken evredeki RHK'un asıl tedavisi radikal nefrektomidir. Teknolojik ilerlemeler ve buna paralel olarak radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle tesadüfi, erken evrede hasta sayısında artış olmuş, nefron koruyucu cerrahi (NKC) dünyada yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır.

Nefron koruyucu cerrahinin asıl endikasyonu radikal nefrektominin hastayı anefrik bırakacağı durumlardır. Bunlar bilateral böbrek tümörü ve tek böbrekteki tümörlerdir. Bunun yanında bir böbrekte tümör varken diğer böbrekte renal arter darlığı, taş hastalığı gibi böbrek fonksiyonunu tehdit eden durumun olması da NKC'nin kabul edilen endikasyonudur (2).

Nefron koruyucu cerrahinin aynı evredeki tümörlerde sağkalım oranları, radikal nefrektomiyle benzerdir (3). Karşı böbreği normal olgularda küçük lokalize (4 cm'den küçük) tümörlerde NKC ile % 90'ın üzerinde sağ kalım oranları bildiren çalışmaların artması NKC'yi yaygın olarak pek çok merkezde uygulanır hale getirmiş ve hatta bazı merkezlerde laparoskopik tekniklerle yapılmaya başlanmıştır(4,5).

Nefron koruyucu cerrahi esnasında renal arterin kapatılması intraoperatif kanamayı önlemekle kalmaz, aynı zamanda renal doku turgorunu düşürerek intrarenal yapılara ulaşılmasını kolaylaştırır. Beraberinde renal hipotermi uygulanması böbreğin iskemiye karşı daha uzun süre korunmasını sağlar. Böbrek sintigrafisi, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan invaziv

olmayan bir yöntemdir (6). Technetium-99m- dimercaptosuccinic asit (DMSA) ile yapılan sintigrafik çalışmalar, DMSA'nın böbrek tutulumunun, efektif böbrek plazma volümü, glomeruler filtrasyon oranı ve kreatinin klirensi ile uyumlu olduğunu göstermiştir(7). Aynı zamanda DMSA, her bir böbreğin fonksiyonlarının ayrı ayrı değerlendirilmesinde de pratik bir göstergedir (8).

Bu çalışmada, renal kitle nedeniyle nefron koruyucu cerrahi yapılan, karşı böbreği normal hastalarda, renal arter kapatıldıktan sonra soğuk ve sıcak iskeminin rezidüel böbrek fonksiyonlarına erken ve geç dönem etkisini DMSA sintigrafisi ile değerlendirmek amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler, insan vücudunun en iyi korunmuş organlarından biridir. Karaciğerin konumu nedeniyle sağ böbrek sola göre daha aşağıdadır. Arkada kalın sırt kasları, üstte ve yanda 11-12. kotlar, önde ve yanda karın kaslarıyla çevrelenmiştir. Kalın pararenal yağ dokusunun altında renal fasya (Gerota) bulunur. Bu fasya arkada biraz daha kalın olup önde peritona yapışıktır. Böbreklerin ağırlığı yaklaşık 150 gr olup boyutları 12x6x3 cm'dir. Sağ böbrek üstte sürrenal, önde karaciğer, hilum yakınlarında duodenum, vena kava inferior (VKİ) ve altta çıkan kolon ile komşudur. Sol böbrek üstte sürrenal, dalak, hilum dolaylarında pankreas kuyruğu ön üstte jejunum ve inen kolonla komşudur (9).

Arterleri

Abdominal aortanın dalları olan böbrek arterleri %70 oranında tek sağ ve tek sol renal arter olarak çıkar, renal pelvis ve renal venin arasından böbrek pedikülüne girer. Böbreğe girmeden iki veya üç dala ayrılabilir. Pelvis ve üreter duplikasyonunda her bir böbrek segmentinin sıklıkla kendi arteri vardır. Renal arter anterior ve posterior dallara ayrılır. Posterior dal arka yüzün orta segmentine gider. Anterior dal hem alt hem üst polü hem de ön yüzün tamamını besler. Böbrek arterlerinin tümü end arterlerdir, segmenter arterleri arasında anastomoz yoktur. Segmenter arterler her bir piramid içinde lobar arter olarak devam eder ve bunlar 2-3 interlober artere ayrılıp piramidler arasında kortekse doğru uzanırlar. İnterlober

arterler piramid tabanında paralel seyrederek arkuat arter adını alır. Arkuat arterlerden interlobüler arterler çıkar, bu damarlardan çıkan küçük dallar (afferent arterioller) glomerüllere gider, glomerüllerden çıkan efferent arterioller ise stroma içindeki tübüllere gider (9).

Venleri

Renal venler arterlere eşlik eder, diğerleri bağlansa bile herhangi bir ven böbreğin tümünü drene edebilir. Sağ renal ven kısadır, doğrudan vena kavaya açılır. Uzun olan sol renal vene inferior frenik, gonadal, adrenal ve 3. lomber ven açılır. Sağ renal ven çoğu kez tek, bazen iki, çok seyrek olarak da 3 adet olabilir. Sol renal ven ise önce tekken aortaya yaklaştığında lomber venler, hemiazigos sistemi ve küçük paravertabral venlerle birleşir. Renal venöz anatomisinin bu farklılığı klinik önem taşır. Böbrek tümörlerinin sağda vena kava infiltrasyonu daha sıktır. Solda ise varikozel görülmesi daha sıktır (9).

Sinirleri

Sempatik lifler n.splanchnicus minör, n.splanchnicus imus ve truncus sympathicus'un lumbal bölümünden, parasempatik lifleri ise n.vagustan gelir. Bu lifler önce plexus coeliacus, daha sonra a. renalis etrafındaki plexus renalis aracılığıyla böbreğe gelir. Bu plexus içinde birçok ganglion bulunur. Bunlardan en büyüğü arteria renalisin başlangıç kısmının ön tarafında bulunan, ganglion aorticorenale'dir. Bu lifler kan damarları ile tubulus renalis'in hücrelerine gider. Sempatikler damarları daraltarak, damardan geçen kanın miktarını azaltır. Böylece kandan süzülen idrarın miktarını azaltmış olur. Ağrısı tüm bel bölgesinde duyulur. Kolik tarzda keskin ve batıcı bir ağrı şeklindedir. Bazen nefes almayı dahi zorlaştırır (10).

Lenfatikleri:

Böbreğin zengin bir lenfatik drenajı vardır ve sinüsten çıkan kan damarlarını izler ve renal sinüste birkaç büyük lenfatik trunkus oluşturur. Renal vene, renal hilumda eşlik eden iki ya da üç lenf nodu vardır. Böbrekten ilk metastatik yayılma yolu bunlardır. Sol böbreğin lenfatik drenajı öncelikle sol lateral paraaortik lenf nodlarına olur. Bunlar inferior mezenterik arter düzeyinden daha aşağıdadır. Sol böbrekten çıkan bazı lenfatik kanallar retrokrural nodüllere ve/veya doğrudan diafragma üzerindeki torasik kanallara dökülebilir. Sağ böbrek lenfatikleri, interaortakaval ve sağ parakaval lenf nodlarına drene olur. Parakaval lenf nodları kommon iliak arterin altından, diafragma üzerine kadar yayılan bölgedeki ön ve arka lenf nodlarını da kapsar. Sağ böbrekten çıkan bazı lenfatik kanallar retrokrural nodlara ya da doğrudan torasik kanala direne olabilir. Yine sağ böbreğin bazı lenfatikleri sol renal hilus yakınındaki sol lateral paraaortik lenf nodlarına primer olarak açılabilir (11).

BÖBREK PARANKİMAL TÜMÖRLERİ

BENİGN TÜMÖRLER

Benign böbrek tümörleri ya kortikal dokulardan ya da kapsül veya parankimdeki mezanşimal elamanlardan kaynaklanır. Malign tümörlerden radyolojik olarak ayrılması her zaman mümkün değildir. Bazen çok büyüyerek ağrı ve kanama yapabilirler.

Böbrek kistleri: Basit kistler en sık görülen benign renal kitlelerdir ve asemptomatik kitlelerin %70'ini oluşturur. Benign renal kistler tek veya çok sayıda olabilirler. 50 yaşın üstünde %50 oranında görülebilirler (12).

Böbrek Adenomları: Adenom iyi huylu böbrek parankim lezyonudur. Otopsilerde %7-23 oranında görülürler. Bunlar iyi derecede farklılaşmış glandüler tümörlerdir. Karakteristik olarak asemptomatiktirler ve genellikle ilgisiz başka bir hastalık nedeniyle uygulanan nefrektomiden sonra otopside rastlantısal olarak ortaya çıkarlar. Adenomlar iyi huylu tümörler arasında sınıflandırılmasına rağmen böbrek adenomunu böbrek karsinomasından ayırt edecek klinik, histolojik veya immunohistokimyasal kriter mevcut değildir (13). Erken evre böbrek kanserlerinin belirtisi olarak kabul edilmektedir.

Onkositom: Solid renal kitlelerin %3-7'sini oluşturlar (14). Gros olarak bu tümörler açık kahverenginde homojen ve düzgün kenarlıdır. Ancak birçok böbrek tümöründe olduğu gibi gerçek bir kapsülü yoktur. Bir çok onkositom klinik ve radyolojik olarak renal hücreli karsinomdan (RHK) ayırt edilemezler. Onkositolar çoğunlukla asemptomatikse de bir çok RHK'da günümüzde rastlantısal olarak saptanmaktadır. BT'deki santral yıldızimsı skar görüntüsü ve anjiyografide besleyici arterlerin araba tekerleği görüntüsü onkositom için önemli olmakla beraber öngörüşel değeri çok fazla değildir. Böbrek aspirasyon biopsisinde RHK'dan ayırtetmek mümkün olmadığı gibi aynı lezyonda ya da böbreğin değişik alanlarında onkositom ve RHK'un birlikte olma olasılığı %7-32 arasındadır (13,14). Bu yüzden tedavisi nefron koruyucu cerrahi (NKC) veya radikal nefrektomidir.

Anjiyomiyolipom: Değişik oranlarda matür yağ dokusu, düz kas ve kalın duvarlı damarlardan oluşan benign bir tümördür. Olguların %20'si Tuberoz-skleroz (TS) ile birlikte dir. Diğer taraftan TS olgularının %50'si Anjiyomiyolipom (AML) geliştirir. TS'daki AML daha çok iki taraflı ve çok odaklı olup büyüme daha hızlıdır ve semptom verme eğilimi daha yüksektir. AML nedeniyle olan masif retroperitoneal kanama (Wunderlich sendromu) olguların %10'unda görülür ve en korkulan komplikasyondur (15). Olguların çoğunda tipik radyolojik bulgularla tanı konabilir. BT'de renal bir lezyonda küçük bir yağ görüntüsü bile RHK'u ekarte ettirir. USG'deki tipik görüntü tam diagnostik olmamakla beraber belirgin kenarlı yüksek ekojenite ve sıklıkla gölgelenmesi olan bir lezyondur (16,17).

Tedavide 4cm'den küçük ve semptomatik olmayan AML'ler 6-12 aylık aralıklarla hastanın kliniği ve tümörün büyümesi gözlenerek izlenebilir. Daha büyük tümörlerde, özellikle semptomatikse hastanın yaşı, ek hastalıkları da göz önünde bulundurularak cerrahi girişim, tercihen NKC veya selektif embolizasyon yapılabilir.

Metanefrik adenom: İlk kez 1995'de Davis ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu olgunun özelliği başvurunun semptomatik olması ve tümör boyutunun büyük olmasına rağmen iyi bir klinik seyir göstermesidir (18). Tanı daha çok patolojik bir tanıdır. Bu nedenle de hastaların hemen tamamı cerrahiye gider.

Multiloküle kistik nefroma: Birbiriyle ilişkisi bulunmayan, düzgün sınırlı septalarla ayrılmış içerisi sıvı dolu birçok kisten oluşan lezyonlardır. Günümüzde

kistik nefromayı erişkinde kistik RHK'dan, çocuklarda kistik Wilms tümöründen ayıracak güvenilir klinik ve radyolojik bir yol yoktur. Bu yüzden tedavi radikal nefrektomi veya NKC'dir.

Böbreğin diğer nadir görülen tümörleri:

Leiyomiyomlar, hemanjiomlar, lipomlar, ve jukstaglomerüler hücreli tümörlerdir.

Leiyomiyomlar, tipik olarak böbrek kapsül ve pelvisi gibi düz kas içeren böbrek oluşumlarında bulunan nadir tümörlerdendir. Bu tümörler tipik olarak otopside tanınırlar ve klinik açıdan önem taşımazlar.

Hemanjiyomlar, iç organlar arasında karaciğerden sonra en sık böbrekte oluşan küçük vasküler tümörlerdir. Nadiren çift taraflıdır. Bazen iyice araştırıldığı halde akla gelmeyen bir hematüri nedeni olabilir.

Böbrek lipomları, böbrek kapsülü veya perirenal dokulardan kaynaklanan belirgin mitoz göstermeyen çok ender görülen yağ dokusu birikintisidir. En iyi BT taramasında görülür.

Jukstaglomerüler hücreli tümör, cerrahi yoldan tedavi edilebilen ve önemli hipertansiyon nedeni olan jukstaglomerüler hücreli tümör nadir benign tümörler grubunun klinik açıdan en önemlisidir. Jukstaglomerüler oluşumun afferent arteriollerinin perisitlerinden kaynaklanan tümörlerin renin salgılayan granüller içerdiği gösterilebilir. Radikal nefrektomi küratiftir(19).

RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Epidemiyoloji

Yetişkin tümörlerinin %3'ünü oluşturan renal hücreli karsinom (RHK) ürolojik kanserlerin en ölümcül olanıdır. Tüm primer malign renal karsinomların %85'ini oluşturur. ABD'de yılda yaklaşık 30.000 yeni vaka rapor edilir ve bunların 12.000'i bu hastalıktan ölür (1). E/K oranı 2/1 dir. Genellikle yaşlı hastalığı olup en çok 55-60 yaşlarda görülür. RHK insidansı 1970'lerden beri yılda yaklaşık %3 artmaktadır. Bunun sebebi muhtemelen USG ve BT ile yapılan rutin abdominal incelemelerdir (21). Bu nedenle rastlantısal ve iyi prognozlu hasta sayısı da artmıştır.

RHK çocuklarda ender görülür. Çocukluk çağındaki tüm böbrek tümörlerinin %2.3-6.6'sı RHK 'dur. Erkek kız oranı eşittir (20,21).

Etiyoloji

Renal hücreli karsinomun nedeni bilinmemektedir. Kontrollü çalışmalar RHK'un uzun süreli obezitesi olan, düşük sosyoekonomik düzeyli ve kırsal kesimden insanlarda daha sık görüldüğünü göstermiştir. Genel kabul gören tek çevresel risk faktörü tütün kullanımınıdır. Risk, kümülatif dozla veya yılda içilen paket sayısı ile orantılı olarak 1.4 ile 2.3 kat arasında artmaktadır (22). RHK'un diyetle ve meslekle ilgili kesin bir ilişkisi gösterilememiştir. Yüksek yağ ve protein, düşük sebze ve meyve tüketiminin RHK ile ilişkisi gösterilmişse de önemli düzeyde değildir. Benzer şekilde bu tümörün metal işçilerinde, kok fırını çalışanlarında, asbestoz ve kadmiyuma maruz kalanlarda biraz daha fazla olduğu görülmüştür. Radyasyon tedavisi, thorotrast, antihipertansifler, fenasetin kullanımı, yüksek hipertansiyon, diyabet RHK riskini arttırmaktadır. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği, polikistik böbrek hastalığı, uzun süre diyalize girenlerde ve bazı ailesel sendromlarda sıklığının arttığı ile ilgili çalışmalar vardır (23).

Patoloji ve Patogenez

Bir çok RHK gros olarak yuvarlak ya da ovaloid yapıdadır. Gerçek histolojik kapsülden çok sıkışmış parankim ve fibröz dokudan oluşan psödokapsülle sarıdır. Tümör çapı ortalama 5-8 cm olmakla beraber; birkaç mm'den bütün abdomeni dolduracak kadar büyük de olabilir. Bir çok patoloğa göre epitel tümörlerinde onkositom dışındaki tümörlerin benign ve malign ayrımını yapacak histolojik veya ultrastrüktürel kriter yoktur (24). Kistik dejenerasyon %10-25, kalsifikasyon ise %10-20 hastada görülmektedir. RHK'da agresif davranış sık görülen bir özelliktir. Toplayıcı sistemin ya da renal kapsülün invazyon ve perforasyonu olguların yaklaşık %20'sinde görülür.

Nükleer özellikler oldukça değişkendir; bu nedenle nükleer büyüklük ve yapıya, belirgin nükleolusun olup olmamasına göre çeşitli sınıflamalar ortaya konmuştur. Fuhrman sisteminin adaptasyonu bugün sıklıkla kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında RHK'da tümör derecesi değişici epitel karsinomunda olduğu kadar önemli değildir.

RHK'un diğer tümörlerde pek görülmeyen tipik bir özelliği venöz sistem tutulumudur. RHK'ların %10'unda görülür ve hiçbir tümörde bu kadar yüksek değildir. Bazı trombüsler sağ atriuma kadar ilerler ve çoğu arter kan akımı ile vaskülerize olur (25).

Bir çok RHK tek taraflı ve tek odaklıdır. İki taraflı tutulum aynı anda veya farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. RHK'ların %2-4'ü sporadik görülür. Von Hippel-Lindau(VHL) veya diğer ailesel RHK'larda daha sıktır. Multisentrik yerleşim ise %10-20 oranında görülür ve papiller histolojide ve familyal RHK'da daha sıktır (26).

Tüm RHK'lar renal tübüler epitel hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır. Son çalışmalarda bu bilginin daha çok berrak hücreli karsinomlar için geçerli olduğu papiller ve kromofob RHK'ların nefronun daha distal kısımlarından geliştiği savunulmuştur (27).

Geleneksel olarak RHK 4 sınıfa ayrılır: Şeffaf hücreli, granüler hücreli, tübülopapiller ve sarkomatoid. RHK'daki moleküler genetik gelişmeler ve histolojik bulguların daha kapsamlı yorumlanmasına bağlı olarak yeni bir sınıflama ortaya konmuştur. Bu sınıflamaya göre RHK; konvansiyonel, papiller, kromofobik, toplayıcı kanal, meduller hücre, onkositom olarak alt gruplara ayrılmıştır (27). Majör değişiklikler; kromofob hücreli karsinom adıyla yeni bir alt tip ortaya konması, granüler hücreli tümörlerin yeniden sınıflanması ve sarkomatoid lezyonların ayrı bir türden ziyade diğer histolojik alt tiplerden türeyen kötü diferansiye elemanlar olmasıdır (27,28).

Konvansiyonel RHK(Şeffaf hücreli), tüm RHK'ların %70-80'ini oluşturan bu tümörler sarı renkli ve oldukça vaskülerdir (27). Mikroskobik olarak berrak hücreler, granüler hücreler veya bunların her ikisi birden vardır. %2-5 oranlarında sarkomatoid özellik gösterirler.

Tübülopapiller veya papiller RHK, ikinci sıklıkta görülen histolojik tiptir. Tüm RHK'ların %10-15'ini oluşturmakla beraber son dönem böbrek yetmezliği ve edinsel renal kistik hastalık gibi özel durumlarda daha çok görülür (23,27). Papiller RHK'un tipik özelliği, multisentrisite eğilimidir ki bu bazı serilerde %40'lara kadar çıkar(26,29). Papiller RHK'lar genelde daha sessizdir. Daha lokalize ve iyi diferansiye olmaya yatkındırlar, dolayısıyla prognoz daha iyidir.

Kromofob hücreli karsinom, RHK'un özel bir alt tipidir. Toplayıcı kanalların kortikal kısmından köken alır (27). Tüm RHK'ların %4-5'ini temsil eder. Elektron mikroskopide tipik görüntü çok sayıda mukopolisakkarit içeren mikroveziküllerin gösterilmesidir. Şeffaf hücreli RHK'dan daha iyi prognozludur.

Toplayıcı kanal karsinomu, nadir ve tüm RHK'ların %1'den azını oluşturur. Renal medulladan köken alır ve genelde kortekse invazyon gösterir. Tanı sırasında ileri evre, yüksek derecededir ve genellikle tedavilere cevap vermezler (30). Hastalar genelde lokal yayılım ve yaygın metastazlarla başvururlar.

Renal medüller karsinom, renal papilla kenarındaki kaliks duvarından köken aldığı düşünülür ve oldukça infiltratiftir. Bir çok olgu tanı anında hem lokal invaziv hem de metastatik durumdadır (31).

Sarkomatoid varyant, hemen tüm RHK subtiplerinde görülebilirler. Sarkomatoid özellik bir alt tip değil RHK tiplerinin az farklılaşmış olan kısımlarını gösterir. En fazla berrak hücreli RHK'da görülüp insidansı %1-5 dir (32). Agresif lokal ve metastatik davranış gösterir, ortalama sağkalım 1 yıldan azdır (33).

RHK en çok akciğerlere metastaz yapar; bunun dışında karaciğer, kemik, aynı taraf lenf nodları ve karşı böbrek hastalığın en sık görülen yayılım yerleridir.

Evreleme ve Tanı

Evrelendirmenin amacı en uygun tedaviyi seçmek ve prognozla ilgili bilgi edinmektir. 1990'lara kadar RHK için en sık kullanılan evreleme sistemi Robson sistemi idi (34). Zamanla bu sistemin prognostik bilgi vermek konusunda yetersiz kaldığı fark edildi. International Union Against Cancer (IUAC) kuruluşunun önerdiği TNM sistemi, venöz tutulum ile lenfatik metastazı birbirinden ayırıp anatomik sınırları da daha ayrıntılı belirlemiştir (35). En son 2002' de IUAC ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sınıflamasında revizyona giderek şu anda kullanılan sistemi yerleştirdiler (36). Tablo1'de 2002 TNM evreleme sistemi gösterilmektedir.

Tablo1: Renal hücreli karsinom için uluslararası TNM Evreleme Sistemi (2002) (36).

T:Primer Tümör

- Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.
- T0: Primer tümör varlığına dair belirti yok.
- T1a: Tümörün en büyük boyutu 4 cm veya altında böbrek içinde sınırlıdır.
- T1b: Tümörün en büyük boyutu 4cm'den büyüktür ama 7cm'den büyük değildir ve böbrek içinde sınırlıdır.
- T2 Tümör böbrek dışına çıkmamış ve en büyük çapı 7 cm'den büyük.
- T3: Tümör büyük venlerin içine uzanır veya surrenale ya da perinefrik dokulara invaze olur fakat Gerota fasyası dışına çıkmaz.
- T3a: Tümör adrenal bez veya perinefrik dokulara invaze olur fakat Gerota fasyası dışına çıkmaz.
- T3b: Tümör makroskopik olarak renal venler veya vena kavanın diyafram altındaki kısmı içine uzanır.
- T3c: Tümör makroskopik olarak vena kavanın diyafram üzerindeki kısmı içine uzanır.
- T4: Tümör gerota fasyası dışına invazyon gösterir.

N: Bölgesel Lenf Düğümleri

- Nx: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
- No: Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
- N1: Tek bir bölgesel lenf düğümünde metastaz var.
- N2: Birden fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz var.

M: Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

Mo: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

Tablo 2: Renal Hücreli Karsinomda Robson Evreleme Sistemi (19)

Evre1 Tümör böbrek içinde sınırlıdır.

Evre2 Tümör perirenal yağ dokusunu invaze eder fakat Gerota fasyasının içindedir. (Adrenal invazyonu dahil.)

Evre3A Tümör renal veni veya vena kavayı invaze etmiştir.

Evre3B Tümör lenf nodlarını invaze etmiştir.

Evre3C 3A ve 3B'nin kombinasyonu.

Evre4A Adrenal bez haricinde çevre organların invazyonu vardır.

Evre4B Uzak metastaz vardır.

Tablo 3:Robson ve TNM 2002 Evrelendirmelerinin karşılaştırılması (37)

Robson evre 1	T1-2
RobsonEvre 2	T3a
Robson Evre3a	T3b-c
Robson Evre 4a	T4
Robson Evre 3b	N1-2
Robson Evre 4b	M1

Klinik Bulgular

Böbreklerin retroperitoneal bölgedeki derin lokalizasyonu dolayısıyla birçok tümör ileri evreye gelene kadar semptomsuz ve nonpalpabl kalabilir. Hastaların %61'inde iştahsızlık, bulantı, kusma, karında şişkinlik, ishal, kabızlık gibi gastrointestinal yakınmalar bulunabileceğinden ilk tanıyı dahiliye uzmanı koyabilir. Bugün nonspesifik semptomlar nedeniyle sık uygulanan noninvaziv yöntemler sayesinde RHK'ların yaklaşık %50'si rastlantısal olarak teşhis edilir. Birçok çalışma bunların böbreğe sınırlı ve iyi prognozlu olduğunu gösterir (38). Hastalık semptomları lokal tümör büyümesine, kanamaya, paraneoplastik sendromlara veya metastaza bağlı olabilir.

Klasik triad olan yan ağrısı, gros hematüri ve abdominal kitle bugün oldukça nadir görülür. Bu durum ileri hastalığa işaret eder (39). İleri hastalığın diğer belirtileri; kilo kaybı, gece terlemeleri, ateş, fizik muayenede ele gelen servikal lenfadenopati, varikosel, bilateral alt ekstremitte ödemidir. Hastaların az bir kısmı kemik ağrıları ve kronik öksürük gibi metastatik bulgularla gelirler.

Paraneoplastik sendromlar, RHK'lu hastaların %20'sinde bulunur. Eskiden bu tümörlere sistemik belirtilerinden dolayı dahiliyeci tümörü denirken şimdi rastlantısal tanıların artmasından dolayı 'radyolog tümörü' denmektedir. Normal şartlarda böbrek vit D3, renin, eritropoetin ve çeşitli prostaglandinler salgılar. RHK bu hormonları fazlasıyla salgılayabildiği gibi paratroid hormon (PTH), HCG, insülin, ve çeşitli sitokin ve inflamatuvar mediatörler gibi diğer önemli faktörleri de salgılayabilir (40). Bu faktörler ateş, kilo kaybı ve anemi gibi semptomların gelişmesinden sorumludur.

Hiperkalsemi, RHK'lu hastaların %13'ünde görülüp paraneoplastik fenomenlerden ya da kemiklerin osteolitik metastazı sonucu gelişebilmektedir. PTH benzeri peptidin üretimi en sık görülen paraneoplastik sendrom nedenidir. Bunun yanında vit D3 ve prostoglandinler de minör bir katkı yapar (40,41). Medikal tedavi; hidrasyon ve furosemid gibi diüretikler kullanılması, kortikosteroidler ve/veya kalsitonin verilmesidir.

Hipertansiyon ve polisitemi, RHK'da görülen diğer önemli paraneoplastik sendromlardır. Hipertansiyonun nedeni tümör tarafından fazla renin salgılanmasıdır. Ayrıca renal arter ya da dallarına bası ve arterio-venöz fistüller diğer sebepler arasında sayılabilir (40). Polisitemi doğrudan tümörden veya tümöre komşu parankimden hipoksiye cevap olarak üretilen eritropoetin nedeniyle meydana gelir (42).

Paraneoplastik sendromların en önemlilerinden biri de nonmetastatik hepatik disfonksiyondur (Stauffer sendromu). Bu, olguların %3-20'sinde gösterilmiştir. Olguların hemen hepsinde alkalen fosfataz yükselmiştir. Olgularda protrombin zamanı uzaması, hipoalbuminemi, serum bilirubin ya da transaminaz yüksekliği saptanabilir. Diğer sık görülen bulgular trombositopeni ve nötropenidir (43). Karaciğer fonksiyonları nefrektomiden sonra düzelir, düzelmemesi canlı tümör kaldığını ve kötü prognozu gösterir. RHK'da daha az görülen paraneoplastik sendromlar; Cushing sendromu, hiperglisemi, galaktore, nöromiyopati ve pıhtılaşma bozukluklarıdır (40). Genelde paraneoplastik sendromlu hastalarda tedavi nefrektomi ve/veya immunoterapidir. Hiperkalsemi dışında medikal tedavinin yararı yoktur.

Tanı

İyi bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları tanıya yardımcıdır. Hastaların tanı anında semptomatik olmaları, ciddi kilo kaybı, kemik ağrıları, kötü performans durumları gibi veya muayenede kitle ve lenf nodu bulunması, laboratuvar bulgularında anormal karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ve ciddi anemi bulunması, ileri evre hastalığı ve kötü prognozu gösterir. RHK değişik semptomlar ve laboratuvar bulguları oluşturması nedeni ile tanı ve evrelemede görüntüleme yöntemlerinin yeri önemlidir. Radyografik evrelemede iyi bir abdomen BT ve akciğer radyogramı genelde yeterlidir. Böbrek kitlelerinin tanımlama ve tanısında pek çok tetkik bulunmasına karşın BT taraması diğer yöntemlerin gerekli primer karşılaştırma kriteri olmaya devam etmektedir. En uygun tanısal yöntem bir ölçüde klinik tabloyla belirlenir. Hematüri hastalarda ilk radyolojik uygulama İVP olmalıdır. Buna karşın başka endikasyonlar için çekilen USG ve İVP'de saptanan şüpheli böbrek kitleleri en iyi BT ile değerlendirilir.

İVP, yalnız başına kullanıldığında sadece %75 oranında doğruluk sağlar ve tanıyı kanıtlamak için ilave çalışmalar gereklidir.

USG, noninvaziv, oldukça ekonomik ve İVP'de görülen böbrek kitlesini tanımlayabilen bir tekniktir. Ayrıca karaciğer ve lenf nodu metastazını belirlemede, renal ven ve vena kavadaki trombüsü belirlemede yardımcıdır.

BT, renal hücreli karsinomun evrelemesi için akciğer grafisi ile birlikte genellikle yeterlidir. BT'de RHK'nın tipik bulgusu intravenöz kontrast madde kullanımıyla yoğunluğu artan bir kitle görünümüdür. BT'nin renal ven trombüsü ve V.K.İ tutulumu ile ilgili duyarlılığı sırasıyla %78 ve %96'dır (44).

MRG, renal hücreli karsinom evrelemesinde BT'ye eşdeğer olmasına karşın primer olarak vasküler yayılımdan kuşkulanan hastalarda avantaj sağlar. MRG lokal invaziv malignitede, muhtemel venöz tutulumda, böbrek yetmezliğinde, intravenöz madde alerjisi olanlarda tercih edilmelidir. Günümüzde MRG vena kava trombüsünü göstermede en değerli test olarak kabul edilmektedir (45).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, renal kitlelerin değerlendirilmesinde günümüzde endikasyonları azalmıştır. Bunun nedenleri görüntüleme yöntemlerinde giderek artan teknik gelişme ve doğruluk oranları ile biyopsi ya da aspirasyondaki örnekleme ve yorum hatalarının fazlalığıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin RHK tanısında duyarlılık ve özgüllüğü %80 ve %95'tir (46).

Anjiyografi, görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeden sonra böbrek anjiyografisinin rolü belirgin derecede azalmıştır. Parsiyel nefrektominin endike olduğu durumda cerrahi yaklaşıma yardımcı olabilir.

Metastaza yönelik araştırmada abdominopelvik BT, akciğer grafisi yanında karaciğer fonksiyon testleri mutlaka incelenmelidir.

Prognostik faktörler

RHK için en önemli prognostik faktörler; hastayla ilgili semptom ve bulgular, tümörle ilgili faktörler ve laboratuvar bulgularından oluşmaktadır. Bunlar içinde de tümörle ilgili patolojik evre, tümör boyutu, derecesi ve histolojik alt tipi en bilgi verici olanlardır.

Patolojik evre: RHK'da tek başına en önemli prognostik faktördür. Yapılan pek çok çalışma tanıda hastalığın evresinin hastalığın seyrini belirleyen en önemli faktör olduğunu göstermiştir (47-49). Bu çalışmalarda organa sınırlı

hastalıkta 5 yıllık yaşam oranı %70-90 iken perirenal yağ invazyonu olanlarda bu oranın %15-20 azaldığı gösterilmiştir. Tümörü böbreğe sınırlı, venöz trombüsü olanlarda 5 yıllık yaşam % 45-69'dur. Lenf nodu tutulumu kötü bir prognostik faktördür. 5 ve 10 yıllık survey %5-30 ve % 0-5'tir. Ven duvarının tümör tarafından direkt invazyonu tümör trombüsünün vena kavada kat ettiği yoldan daha önemli prognostik faktördür. Sistemik metastaz RHK için oldukça kötü bir prognostik faktördür. Bu hastalarda sağkalım 1 yılda % 50 den az, 5 yılda %5-30, 10 yılda survey % 0-5'tir (50). Tanı anında metastazı olanlarda, nefrektomi sonrası kısa sürede metastazı gelişenlerde, performans durumu kötü olanlarda, metastaz sayısı fazla olanlarda, anemi ve hiperkalsemisi olanlarda prognoz daha kötüdür.

Tümör boyutu: RHK için diğer bir prognostik faktör de tümör çapıdır. Gulliani ve ark. 5 cm altı tümörü olanlarda %84, 5-10 cm % 50 ve 10 cm den büyük tümörlerde %0, 5 yıllık yaşam bildirmişlerdir(51). Diğer çalışmalar 4 cm'den küçük unilateral tümörlerde oldukça iyi prognoz göstermiştir. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (3,4).

Fuhrman histolojik derecesi: Nükleer derece değerlendirme yöntemi çok fazla patoloğa bağımlı ve subjektif bir incelemedir. Bu nedenle ideal bir dereceleme sınıflaması yoktur. Yine de tüm dereceleme sistemleri prognostik bilgi vermekte ve bazı çalışmalarda nükleer derecenin prognostik faktör olduğu bile gösterilmiştir (52). Fuhrman'ın orijinal yazısında derece 1'den 4'e kadar 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla %64, %34, %31 ve % 10 olarak gösterilmiştir ve Evre1 tümörlerde nükleer derecenin en önemli prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (53).

Histolojik Alt Tip : En sık rastlanan konvansiyonel tip (şeffaf hücreli), %55-60 oranında 5 yıllık yaşam beklentisine sahiptir. Toplayıcı kanal karsinomu ve medüller karsinom, iki nadir görülen ve en agresif seyirli tümörlerdir (54). Hastalar genelde lokal yayılım veya yaygın metastazlarla başvururlar ve tümörler genelde yüksek derecelidir. Kromofob ve papiller RHK'lar genelde daha sessizdir. Daha lokalize ve daha iyi differansiye olmaya yatkındırlar, dolayısıyla prognoz daha iyidir (55). Son zamanlarda yayınlanan geniş bir seride PT1 papiller ve kromofob RHK'lar konvansiyonel RHK'larla kıyaslanmış ve konvansiyonel RHK'lar diğer ikisinden anlamlı şekilde kötü prognozlu çıkmıştır (56). Sarkomatoid RHK, daha önce de bahsedildiği gibi alt tip olmaktan çok histolojik bir komponenttir. Nadir ve yüksek dereceli bir patolojidir ve bir çok RHK tipinde fark edilir. Hastaların çoğu 1 yıldan önce ölür (33).

Tedavi

Radikal Nefrektomi

RHK' un genetik ve biyolojisiyle ilgili bilgilerin artmasına rağmen bugün hastalığın tedavisinde tek küratif seçenek radikal nefrektomidir. Radikal nefrektominin temel prensibi renal arter ve venin erken bağlanması, böbreğin gerota dışından çıkartılması, aynı taraf sürrenalın alınması ve diyafram krusundan aort bifurkasyonuna kadar lenfadenektomi yapılmasıdır. Tüm vakalarda rutin lenfadenektomi yapılması ile ilgili görüş birliği yoktur. Perifasiyal nefrektomi yapılması postoperatif tümör rekürrensini önlemede son derece önemlidir. Zira lokalize RHK'ların %25'i perinefritik yağ dokusunu tutar. Çalışmalar göstermiştir ki sürrenal glandın çıkartılması sürrenalde radyografik bir büyüme olmadığı zaman gerekli değildir. Ancak tümör bütün böbreği doldurmuş yada üst polü tutmuşsa sürrenalektomi yapılması zorunludur (57). RHK'da bölgesel lenf nodu tutulumu prognoz açısından çok önemlidir ve genellikle sağkalımı olumsuz etkiler. Tam bir bölgesel lenfadenektomi RHK'nın evresinin derecesini belirlemede yararlıysa da bunun terapatik anlamda fazla yararı yoktur. Lokalize renal kitlede cerrahi sonrası takip tablo 4'de özetlenmiştir

Tablo4:Lokalize renal kitlede radikal nefrektomi sonrası takip (37).

Evre	öykü, muayene, laboratuvar	Akciğer filmi	Abdomen BT
T1N0M0	Yıllık	--	--
T2N0M0	Yıllık	Yıllık	2 yılda bir
T3abcN0M0	3 Yıl 6 ayda bir, sonra yıllık	3 yıl 6 ayda bir, sonra 2 yılda bir	ilk yıl, sonra 2yılıda bir

Laparoskopik radikal nefrektomi

Lokalize ve küçük boyutlu tümörlerde, açık cerrahiye kıyasla benzer kansere özgü yaşam ve daha iyi ameliyat sonrası konfor avantajı nedeniyle açık cerrahiye alternatif olmuştur (58).

Nefron Koruyucu Cerrahi

Böbrek görüntülemesindeki gelişmeler, renal vasküler cerrahideki deneyim artması ile iskemik renal hasarın önlenmesindeki gelişmeler, düşük evredeki rastlantısal tümörlerin artması ve cerrahiye giden hastaların iyi seyretmesiyle nefron Koruyucu Cerrahiye (NKC) olan ilgi artmıştır. NKC; tümörün çıkartılması ve olabilecek en geniş böbrek parankiminin bırakılmasını esas alan bir cerrahidir. NKC'nin kabul edilen endikasyonu; radikal nefrektominin hastayı anefrik bırakacağı ya da diyalize mahkum edeceği durumlardır. Bu durumlar, bilateral böbrek tümörü, tek böbrekteki tümör, renal agenezi, karşı böbreğin benign bir hastalıktan fonksiyonunu kaybetmesi veya karşı böbreğin daha önce alınmasıdır. NKC'nin kabul edilen diğer endikasyonları; bir böbrekte tümör varken diğer böbrekte renal arter stenozu, hidronefroz, kronik pyelonefrit, VUR, taş hastalığı, diabet, nefrokalsinosis gibi böbrek fonksiyonunu tehdit eden bir hastalığın olmasıdır (2).

NKC değerlendirilmesinde yakın ve uzak metastazların ekarte edilmesi ve tümörün böbrek içi vasküler yapı ve toplayıcı sistemle ilgisinin gösterilmesi için ek görüntüleme yapılması gerekmektedir. BT bugün böbrek parankimal ve vasküler yapısını gösteren noninvaziv bir yöntemdir. Bu nedenle ek tetkiklere gerek yoktur (59). NKC'nin teknik başarısı oldukça yüksektir ve birçok araştırma %78-100'e varan oranlarda kansere özgü sağ kalım belirtmektedir. Bu sağ kalım oranları özellikle düşük evredeki tümörler için radikal nefrektomi serileriyle kıyaslanabilecek niteliktedir. NKC'nin en önemli dezavantajı lokal tümör rekürrensi olup bu olguların ortalama %10'unda gözlemlenmektedir (60).

Normal Karşı Böbrekli Hastalarda Nefron Koruyucu Cerrahi

Karşı böbreği normal hastalarda standart tedavi radikal nefrektomi ise de bir çok otör parsiyel nefrektomi ile bu hastalarda çok iyi sonuçlar alınabileceğini göstermiştir. Pek çok çalışmada kansere özgü sağkalım %90-100 arasında bulunmuştur. Licht ve ark. 216 hastada NKC sonuçlarını incelemiştir; bulgular kansere özgü sağ kalım oranınının 4 cm'den küçük tümörlerde daha büyüklere göre daha iyi olduğunu göstermiştir. Sağ kalımı olumlu yönde etkileyen diğer faktörler; tek taraflı böbrek tutulumu, düşük patolojik tümör evresi ve tek tümör varlığıdır.

Küçük, tek taraflı ve evre T1-T2 tümörlerde hiç tümör rekürrensi olmayıp, 5 yıllık sağkalım %100 bulunmuştur(61). Radikal nefrektomi ile parsiyel nefrektomiye karşılaştıran bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı radikal nefrektomide %96 parsiyel nefrektomide %92 olarak gösterilmiştir (3). Başka bir çalışma, santral veya periferik tek, küçük ve tek taraflı tümörler arasında önemli bir biyolojik farklılık olmadığını ve tümör lokalizasyonunun 5 yıllık sağkalım oranlarına etkisinin olmadığını göstermiştir. Ayrıca hastaları RN veya NKC ile tedavi etmenin tümör lokalizasyonuna bakılmaksızın aynı sonucu sağladığı görülmüştür(62). Lokalize renal kitlede NKC sonrası takip tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5: Lokalize renal kitlede nefron koruyucu cerrahi sonrası takip (37).

Evre	öykü ,muayene, laboratuvar	Akciğer filmi	Abdomen BT
T1N0M0	Yıllık	--	--
T2N0M0	Yıllık	Yıllık	2 Yılda bir
T3abcN0M0	3 Yıl 6ayda bir sonra yıllık	3 yıl ayda bir	ilk yıl 3 ayda bir,sonra
	Sonra yıllık	sonra yıllık	2 yılda bir

Renal Kriyoterapi

Renal kriyoterapi (RK), son zamanlarda popülerize olmuş bir nefron koruyucu tedavi şeklidir. Başarılı bir kriyoterapide prensip hızlı dondurma ve sonrasında yavaş bir eritme uygulayıp daha sonra bu siklusu tekrarlamaktır. Hastalıklı doku ile çevresindeki emniyetli doku hızlıca dondurulur. Devitalize doku zaman içinde spontan dökülmeye terk edilir; daha sonra da bu alan sekonder granülasyon ile iyileşir (63). Doku kriyodestruksiyonundaki muhtemel mekanizma erken sellüler tahribat ve gecikmiş mikrosirküler yetmezliktir. RK; açık, laparoskopik, perkütan yöntemlerle yapılabilir.

Gözlem

Yaşlı ve kötü cerrahi risk grubundaki hastalarda rastlantısal olarak gözlenen küçük tümörlerin izlenmesi bu tümörlerin büyüme hızı hakkında bilgi vermiştir. Bosniak ve arkadaşları, 3 cm'den küçük tümörü olan 40 hastayı, 2-8 yıl (ortalama 3,5 yıl) süre ile seri böbrek görüntüleme teknikleri ile izlemişlerdir. Gözlem döneminde bütün tümörlerin değişen ölçülerde (en fazla yılda 1.3 cm) ama yavaş bir biçimde büyüdüğü gözlenmiştir. Tümörü 3 cm'nin üzerine çıkan hastalar opere edilmiştir. Tüm eksize edilen tümörlerin evre 1 RHK olduğu tespit edilmiştir. Bosniak'ın verileri küçük iyi sınırlı solid ve homojen lezyonların yaşlı ve yüksek riskli hastalarda sadece izlenebileceğini göstermektedir. Bu yaklaşım 3 cm'den büyük solid ve düzensiz kenarlı tümörler ve genç hastalar için uygun değildir (64).

Lokal İleri RHK'da Tedavi

Renal hücreli karsinomun kendine özgü özelliklerinden bir tanesi intraluminal olarak renal ven içine büyüebilmesidir. Bazı olgularda bu trombus VKİ'a hatta sağ atriuma kadar uzanabilir. Vena kava uzantısına rağmen bir çok olguda metastaz olmaması bu tümörün ilginç bir özelliğidir. RHK'lu hastaların %5-10'unda VKİ tutulumu vardır. VKİ tutulumu klinik olarak; alt ekstremitte ödem, kollabe olmayan varikozel, dilate yüzeysel venler, proteinüri, pulmoner emboli, sağ atrial kitle ya da o taraf böbreğin fonksiyonsuz olması ile kendini gösterir. V.kava'yı tutan metastatik olmayan tümörlerde 5 yıllık sağkalım %47 ile %69 arasında değişmektedir (48). Karaciğer invazyonu, karaciğer metastazından daha nadirdir. Duodenum ve pankreas invazyonu da oldukça az rastlanan bir durumdur ve kötü prognozu gösterir. 5 yıllık yaşam % 5'den azdır. Tüm bunların yanında bu hastalığın tek etkin tedavisi cerrahi olduğu için gerektiğinde bağırsak, dalak, karın duvarı kasları da dahil edilmek üzere tümörün tamamen çıkarılması amaçtır.

Radyasyon tedavisinin rolü tartışmalıdır. Ameliyat sonrası rutin radyoterapinin yaşam süresi üzerine etkisi gösterilememiştir.

Radikal nefrektomi sonrası lokal nüks nadirdir. Daha çok lenf nodu tutulumu olan hastalar riskli gruptur. Metastaz yoksa izole rekürrensi olan hastalarda tümörün cerrahi olarak çıkarılması tercih edilmelidir (65). NKC sonrası lokal nüks oranı %1.4-10 arasındadır ve tümörün yetersiz rezeksiyonundan ziyade, çok odaklı tümörlerin tezahürü olarak farklı bir mikroskopik lezyondan kaynaklanmış olabilir.

Metastatik Hastalıkta Tedavi

RHK'lu hastaların yaklaşık 1/3' ü tanı anında metastatiktir; kalanların da %40'ı metastaz geliştirecektir. Primer tümörün çıkartılması metastatik lezyonları geriletebilir. Bununla birlikte bu regresyon hastaların ancak %1'inden azında görülür. Palyatif nefrektomi; ciddi kanama, ağrı ve neoplastik sendromu olan hastalarda ya da komşu organlara bası olduğu durumlarda endikedir. Metastatik RHK ve soliter uzak metastazı olan hastalar %1.4-3.2 oranındadır ve bu hastalar metastatik lezyon rezeksiyonu ile birlikte yapılan nefrektomiden yarar sağlarlar. Bu hastalardan primer tümörün çıkartılmasından sonra soliter metastaz geliştirenler, primer tümörle birlikte eşzamanlı soliter metastaz gösteren hastalara göre daha iyi sağkalım gösterirler. Genel olarak iyi prognoz, soliter metastaz eğer akciğer, adrenal ve beyindeyse beklenmelidir.

Hormonal Tedavi

Hormonal tedavinin metastatik hastalıkta yeri yoktur. Progestinlerle yapılan geniş serili çalışmalar bu tedaviye hastaların %5'inden az bir kısmının objektif yanıt verdiğini göstermiştir (66).

Kemoterapi

RHK kemoterapiye en dirençli tümörlerdendir. Yogoda ve ark. 39 ajanla yapılan faz 2 çalışmalarını gözden geçirmiş, %9'dan az objektif yanıt oranı elde etmişlerdir(67). Bu fenomenin kısmen renal hücreli karsinom hücrelerinin yüzeyindeki MDR ile birlikte p170 glikoprotein salgısına bağlanabilmesi mümkündür. 170-kD membran glikoproteinini kodlayan MDR-1'in aşırı salgılanmasının kanser hücrelerinden seçilmiş kemoterapotik ajanın dışarı atılması için bir mekanizma geliştirdiği görülmektedir.

Radyoterapi

RHK'lar radyoterapiye dirençli tümörlerdir. Radyasyon tedavisi radikal nefrektominin ardından adjuvan tedavi olarak ve metastatik lezyonların palyasyonu için kullanılmıştır. Postoperatif radyoterapiden sonra yapılan birçok çalışma sağkalımı arttığını ya da lokal rekürrensini azaldığını gösterememiştir. Radyasyon tedavisi sadece beyin ve kemik metastazlarında palyatif tedavi sağlamaktadır (68).

İmmunoterapi

İmmunoterapi, genel olarak iyi performans durumu olan, daha önce nefrektomi yapılan pulmoner ve yumuşak doku metastazları düşük olan asemptomatik ya da minimal semptomları olan hastalar immunoterapiye iyi yanıt verirler. Diğer taraftan primer tümörü rezeke edilmemiş, daha önce sistemik tedavi almış ve visseral organlara ya da kemiğe yaygın metastaz yapmış hastalar tedaviye kötü yanıt verirler. IL2 ile tekli tedavi edilen hastalarda objektif yanıt %15.4, İnterferon alfa ile tekli tedavi edilen hastalarda objektif yanıt %13.7, İL2, interferon alfa ve 5-Fluorouresil kombinasyonu kullanılan hastalarda objektif yanıt %20 bulunmuştur (69). Metastatik RHK'lu hastalarda cerrahi tedaviyi immunoterapiyle kombine etmenin çeşitli yolları vardır. Bunlar; 1) önce nefrektomi, sonrasında immunoterapi, 2) önce immunoterapi ve sonra cevap alınanlarda cerrahi, 3) nefrektomi ve immunoterapi, sonrasında rezidüel ya da nüks metastatik lezyonların rezeksiyonu şeklinde özetlenebilir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Haziran 2005 - Temmuz 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda karşı böbreği normal olup nefron koruyucu cerrahi ameliyatı yapılan yaşları ortanca 52 (29-67) olan dördü kadın, sekizi erkek toplam 12 hasta dahil edildi. Hastalar iskemi şekline göre (soğuk veya sıcak) rastgele iki guruba ayrıldı.

Tüm olguların ameliyat öncesi ayrıntılı anemnezi alındı. Anestezi skoru, vücut kitle indeksi belirlendi. Ameliyatın yarar ve riskleri anlatıldı, bilgilendirilme ve onay formu imzalatıldı. Ameliyattan 12 saat önce hastalara 100 ml/saat intravenöz serum fizyolojik (SF) ve % 0,5'lik dekstroz ile hidrasyon sağlandı. Diabeti olan hastaların mayileri insülin ile nötralize edildi. Hiçbir hastaya antikoagülan tedavi verilmedi. Ameliyat öncesi değerlendirmede tam idrar tetkiki, idrar kültürü, tam kan sayımı, serum üre, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, görüntüleme yöntemi olarak batın ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi ve iki yönlü akciğer grafisi tetkikleri yapıldı. Kemik sintigrafisi sadece alkalen fosfataz düzeyi yüksek olan veya semptomları olan hastalara yapıldı. Klinik ve patolojik evreleme 2002 TNM sistemine göre yapıldı (39).

Renal fonksiyonlar, ameliyat öncesi, ameliyat sonrası birinci ve 15. günlerde yapılan DMSA ve serum kreatinini ile değerlendirildi.

Cerrahi Teknik

Tüm hastalara flank pozisyonda 11–12. kotlar arası flank insizyonla veya kot çıkarılarak ekstraperitoneal olarak yaklaşıldı. Böbrek gerota fasyası içinden tümör üzeri perirenal yağlı dokuya dokunulmadan serbestleştirildi. Renal pediküle ulaşıp renal arter ve ven diseke edildi. Renal arter kapatılmadan 5–10 dakika önce 100 ml mannitol intravenöz olarak verildi. Daha sonra renal arter buldog klemp ile kapatıldı. Renal ven hiçbir olguda kapatılmadı. Soğuk iskemi uygulanan gruptaki hastalarda renal arter kapatıldıktan sonra 10 dakika süreyle böbrek üzerine sarılan naylon örtünün dışından yüzeysel olarak 250-500 ml donmuş ringer laktat ile 20-25 derece arasında soğutuldu. Tümör perirenal yağlı doku ile birlikte normal renal parankimden 0.5–1 cm sınır ile keskin ve künt diseksiyon yöntemiyle çıkartıldı. Rezeksiyon sınırından frozen gönderilip negatif cerrahi sınır sağlandıktan sonra toplayıcı sistem ve damar ağızları 4/0 kromik ile onarıldı. Kesilen sınıra cerrahce yerleştirildi. Böbrek etrafına tüp diren yerleştirildi. Yüzeysel soğutma yapılanlarda kullanılan buz ve su miktarı sıfırlandıktan sonra kanama miktarı aspiratördeki kan miktarı ölçülerek hesaplandı.

DMSA Renal Sintigrafi

Bu çalışmada hastalara yaklaşık 111 MBq (3 mCi) ^{99m}Tc-DMSA enjekte edildi. Enjeksiyon öncesinde ve sonrasında enjektörün aktivitesi sayılarak doğru değer hesaplandı. Enjeksiyondan 2-4 saat sonra Gamma kamera (Toshiba GCA 901A/SA, Japan) kullanılarak renal görüntü elde edildi. Her böbreğin aktivitesi 256x256 matrix kullanılarak bir dakika içinde sayıldı. Her bir böbreğin DMSA tutulum oranı (%) 12 etkilenen böbrek, 12 normal karşı böbrek için çalışıldı.

Tüm hastaların ameliyat süresi, iskemi şekli ve süresi, hastanede kalış süresi, kanama miktarı, idrar drenaj süresi kaydedildi.

Takipte; tüm hastalar üçer ay aralıklarla böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, iki yönlü akciğer grafisi ve birinci yıllarında BT ile değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme

Hastaların tüm bilgileri Windows için statistical Package for Social Sciences Version 10.0 (SPSS, 10.0) paket programında veri tabanı oluşturuldu. Ölçülebilen değerler ortanca (aralık) olarak tanımlandı. İki grup arasındaki farka Mann Whitney U testi kullanılarak bakıldı. İki zaman arasındaki farka Wilcoxon Signed Rank testi, İki den fazla zaman arasındaki farka ise Fredman testi kullanılarak bakıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tek taraflı renal kitle tespit edilen, diğere böbreği normal olan yaşları ortanca 52 (29-67) arasındaki olan 4'ü kadın 8'i erkek toplam 12 karşı böbreği normal hastaya açık cerrahi teknik ile retroperitoneal nefron koruyucu cerrahi (NKC) uygulandı. Üç hasta renal yetmezlik risk faktörüne (diabetes mellitus, hipertansiyon) sahipti. Tüm hastalara geçici arteriyel kontrol uygulandı. Hastalar iki gruba ayrılarak altı hastaya soğuk (Grup 1), altı hastaya sıcak (Grup 2) iskemi uygulandı. Soğuk iskemi uygulanan grupta böbrek ısısı ortanca 22 (20-25) santigrad derecedeydi.

Ameliyat edilen 12 hastanın tümörlerinin yedisi sağ tarafta, beşi sol taraftaydı ve beşi alt pol, yedisi orta pol yerleşimliydi.

Grup 1'de beş hastanın patoloji sonucu renal hücreli karsinom (üç hasta T1a, bir hasta T1b, bir hasta T3a), bir hastanın anjiyomiyolipomdu. Grup 2'de beş hastanın patoloji sonucu renal hücreli karsinom (dört hasta T1a, bir hasta T1b) bir hasta anjiyomiyolipomdu. Tüm hastalarda cerrahi sınır negatifti.

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların yaş, vücut kitle indeksi, ASA skoru (American Society of Anesthesiologists Score), kanama miktarı, iskemi süresi, tümör çapı (bilgisayarlı tomografi ölçümüne göre), ameliyat süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo6).

Nefron koruyucu cerrahi yapılan hastaların hiçbirinde ameliyat esnasında komplikasyon gelişmedi. Ameliyat sonrası iki hastada enfeksiyon gelişti. Bir hastada ameliyat sonrası kanama oldu, bu hastaya selektif embolizasyon uygulandı. İdrar akıntı süreleri her iki grupta benzer olmakla beraber Grup1'deki bir hastada idrar akıntısı 16. günde durdu. Bir hastada idrar akıntısının 30 gün sürmesi nedeniyle çift j stent yerleştirildi. Stent sonrası akıntı durdu. Grup 2'de ise iki hastada uzamış idrar akıntısı görüldü. Bu hastalarda akıntı 17. ve 21. günlerde kendiliğinden durdu. Hiçbir hastada akut böbrek yetmezliği veya diyaliz ihtiyacı olmadı.

Tablo 6 : Gruplardaki yaş, tümör çapı, kanama miktarı, ASA, ameliyat süresi, vücut kitle indeksi, iskemi süresi, idrar akıntı süresi değerleri.

	Grup1 n:6 ortanca (min-maks)	Grup2 n:6 ortanca (min-maks)	p
Yaş (Yıl)	52 (43-67)	49 (29-62)	0.66
Tümör çapı (cm)	4.75 (1-12)	4 (2-5)	0.31
Kanama miktarı (ml)	225 (100-460)	390 (160-800)	0.31
ASA	1 (1-3)	1 (1-2)	1.0
Ameliyat süresi (Dakika)	137.50 (110-210)	145 (105-200)	0.98
Vücut kitle indeksi	27.50 (22-33)	25.50 (22-31)	0.61
İskemi süresi (Dakika)	27 (17-38)	24 (10-30)	0.13
İdrar akıntı süresi (Gün)	2 (1-32)	10.50 (2-21)	0.47

Toplam 12 hastanın kreatinin değerlerinde ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo7).

Tablo7 : Tüm hastaların kreatinin değerleri(mg/dl)

Ameliyat öncesi n:12 ortanca(min-maks)	Ameliyat sonrası 1.gün n:12 ortanca(min-maks)	Ameliyat sonrası 15.gün n:12 ortanca(min-maks)	P
0.9 (0.6-1.20)	1 (0.8-1.30)	1 (0.7-1.1)	0.713

Toplam 12 hastanın böbrek sintigrafisi ile fonksiyonları değerlendirildiğinde ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası birinci ve 15. günler ölçülen ameliyatlı böbreğin DMSA tutulum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı. Ancak birinci ve 15. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo8).

Tablo 8: Tüm hastaların ameliyatlı böbrekteki DMSA tutulumu (%) oranları

Ameliyat öncesi n:12 ortanca(min-maks)	Ameliyat sonrası 1.gün n:12 ortanca(min-maks)	Ameliyat sonrası 15.gün n:12 ortanca(min-maks)	P
48 (40-63) bc*	43 (28-59) a*	40 (35-61) a*	<0.001

a: Ameliyat öncesine göre farklı grup

b: Ameliyat sonrası birinci güne göre farklı grup

c: Ameliyat sonrası 15.güne göre farklı grup

*: istatistiksel olarak anlamlı fark olması(p<0.05)

Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarda ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 9).

Tablo9: Grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası birinci ve 15. gün kreatinin değerleri(mg/dl)

	Ameliyat öncesi ortanca(min-maks)	Ameliyat sonrası 1.gün ortanca(min-maks)	Ameliyat sonrası 15.gün ortanca(min-maks)	P
Grup1 n:6	0.8 (0.6-1)	0.95 (0.8-1.10)	0.9 (0.7-1)	0.43
Grup2 n:6	0.95 (0.9-1.20)	1 (0.9-1.3)	1.05 (0.8-1.10)	0.97

Grup1 ve Grup 2'deki hastaların böbrek sintigrafisi ile değerlendirildiğinde her iki grupta da ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası birinci ve 15. günlerde ölçülen ameliyatlı böbreğin DMSA tutulum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı. Ancak birinci ve 15. günler arasında istatistiksel olarak fark yoktu. (Tablo10)

Tablo10: Grup1 ve Grup2 için ameliyat öncesi, ameliyat sonrası birinci ve 15. gün ameliyatlı böbreğin DMSA tutulumu (%) oranları.

	Ameliyat öncesi ortanca(min-maks)	Ameliyat sonrası 1.gün ortanca(min-maks)	Ameliyat sonrası 15.gün ortanca(min-maks)	P
Grup 1 n:6	45 (40-52) bc*	39 (28-46) a*	39.50 (35-47) a*	0.002
Grup 2 n:6	50.50 (47 -63) bc*	47 (39-59) a*	42.50 (38-61) a*	0.006

a: Ameliyat öncesine göre farklı grup

b: Ameliyat sonrası birinci güne göre farklı grup

c: Ameliyat sonrası 15.güne göre farklı grup

*: istatistiksel olarak anlamlı fark olması(p<0.05)

Her iki grup arasında böbrek sintigrafisi sonuçları karşılaştırıldığında ameliyat öncesi her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ameliyat sonrası birinci ve 15. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da ameliyat öncesine göre azalma benzerdi(Tablo11).

Tablo11: Gruplar arası ameliyatlı böbreğin DMSA tutulumu (%) oranlarının karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	p
Ameliyat öncesi ortanca(min-maks)	45 (40-52)	50.50 (47 -63)	0.026*
Ameliyat sonrası 1.gün ortanca(min-maks)	39 (28-46)	47 (39-59)	0.065
Ameliyat sonrası 15.gün ortanca(min-maks)	39.50 (35-47)	42.50 (38-61)	0.394

*Grup1 ve Grup2 arasında ameliyat öncesi anlamlı fark vardı (p<0.05)

TARTIŞMA

Böbrek kanserlerinde nefron koruyucu cerrahi (NKC) ilk kez 1887 yılında Czerny tarafından tanımlanmış, ancak bunun yüksek morbiditesi kullanımını sınırlamıştır. 1950'li yıllardan sonra Vermooten'nin ilk modern parsiyel nefrektomi tanımlamasıyla birlikte NKC ve enükleasyon teknikleri, bilateral böbrek tümörü ve tek böbrekteki tümörlerde renal yetmezlik tedavisini önlemek amacıyla uygulanmaya başlanmıştır. 1980'li yıllardan sonra görüntüleme yöntemindeki gelişmelere paralel olarak, ultrason ve bilgisayarlı tomografinin yaygın olarak kullanılmasıyla tesadüfi, erken evredeki böbrek tümörlerinin yakalanmasında artış olmuş ve NKC karşı böbreği normal olgularda da yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır (70).

Karşı böbreği normal erken evre tümörlerde standart tedavi radikal nefrektomi ise de; NKC yapılan hastaların yaşam süresinin aynı evrede radikal nefrektomi (RN) yapılanlarla benzer olması nedeniyle, birçok merkez karşı böbreği normal küçük lokalize tümörlerde NKC'yi tercih etmektedir (3-5)

Nefron koruyucu cerrahinin asıl endikasyonu, nefrektominin hastayı böbreksiz ve dolayısıyla diyalize mahkum bırakacağı bilateral böbrek tümörü veya tek böbrekteki tümörlerdir. Bunun yanında bir böbrekte tümör varken diğer böbrekte taş hastalığı, renal arter darlığı, hidronefroz, kronik pyelonefrit ya da diabet,

hipertansiyon gibi ileride böbrek fonksiyonlarını tehdit eden durumların olması NKC'nin kabul edilen diğer endikasyonlarıdır (2)

Karşı böbreği normal erken evre tümörlerde (<4cm) sağ kalım oranları RN ve NKC yapılan hastalarda benzer olmakla birlikte RN yapılan hastalar renal yetmezlik açısından daha büyük risk altındadır. Lau ve ark.'nın NKC ve RN yapılan karşı böbreği normal 164 hastanın klinik ve patolojik sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarında, sağ kalım oranlarının her iki grupta benzer olduğu, serum kreatinin değerlerinde RN yapılan grupta ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunurken NKC yapılan grupta serum kreatinin değerlerinde ameliyat öncesine göre anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (71). Yine benzer bir çalışmada, McKiernan ve ark. RN ve NKC yapılan tümör boyutu 4 cm'den küçük ve ameliyat öncesi renal yetmezlik için benzer risk faktörlerine sahip (diabet, sigara, hipertansiyon gibi) hastalarda RN sonrası serum kreatinin değerlerinde ameliyat öncesine göre anlamlı artış olurken, NKC yapılan grupta anlamlı bir artış olmadığını belirtmişlerdir (72). Bu çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranları ise RN yapılan grupta %98,4, NKC yapılan grupta %96,4 olarak ifade edilmiştir(72). Mullerad ve ark.'nın nefrektomi sonrası karşı böbreğin fonksiyonlarını DMSA ile değerlendirdikleri çalışmada kalan böbrekte ameliyat öncesine göre %11'lik azalma tespit etmişlerdir (73).

Nefron koruyucu cerrahide amaç fonksiyonel renal dokunun korunmasıdır. Çünkü varolan veya ileride gelişebilecek hipertansiyon, taş hastalığı, diabet gibi hastalıklar böbreği etkileyebilir, hatta normal böbrekte tümör gelişebilir. Renal dokunun %50'den fazlasının çıkarılması kalan nefronlarda hipertrofi ve hiperfiltrasyona neden olabilir. Bu değişiklikler ilerleyici glomeruloskleroza ve renal yetmezliğe sebep olabilir (74).

Renal arterin geçici kapatılması anatrofik nefrolitotomi, NKC gibi değişik ameliyatlarda gereklidir. Geçici arteriyel tıkanma kanamayı azalttığı gibi böbrek doku turgorunu azaltarak intrarenal yapılara girişi kolaylaştırır. Bu ameliyatlarda iskemiye böbreğin vereceği yanıtın iyi bilinmesi gerekir. Böbrek fonksiyonları sıcak iskemi sonrası, 10 dk iskemide dakikalar içinde, 20 dk iskemide saatler içinde, 30 dk iskemide 3-9 günde, 60 dk iskemide haftalar içinde tam olarak dönerken, 120 dk iskemide tam olmayan (%30-50) düzelme, 180 dk iskemide tam kayıp olmaktadır. İskemi süresi 30 dk'yı geçtiği zaman lokal hipotermi uygulanması iskemik hasardan

korumada oldukça etkilidir. Böbrek ısısının düşürülmesiyle hem ATP hem oksijen tüketimi azalır. Hayvan ve insan çalışmaları göstermiştir ki 20-25 santigrad derecedeki hipotermi böbreği 3 saat iskemiye karşı korumaktadır (75). Yine hayvan çalışmalarında, renal arter tek başına tıkanıldığında en az fonksiyonel kayıp olduğu gösterilmiştir. Aynı anda renal arter ve venin tam tıkanmasında renal ven içinde geriye doğru akım önlenir ve böbrekte venöz konjesyon meydana gelerek daha fazla harabiyet oluşur (76).

Nefron koruyucu cerrahide değişik cerrahi yöntem ve teknik tanımlanmıştır (77-79). Laparoskopik tekniklerin gelişmesiyle pek çok merkezde küçük tümörlerde açık cerrahinin yerini laparoskopi almıştır. Tüm bu cerrahi yöntemlerde odaklanılan ortak nokta yeterli hemostazdır. Kanama kontrolünde çeşitli teknikler kullanılmasına rağmen geçici vasküler tıkanma önemli bir cerrahi destek sağlar. Renal arteri tıkanmanın avantajları; azalmış kanama, titiz tümör rezeksiyonu olanağı, toplayıcı sistemin tam kapatılması ve daha iyi kanama kontrolüdür (77,80). Açık cerrahilerde yüzeysel hipotermi daha kolay uygulanmakta, iskemi süresi daha kısa sürmekte ve kanama miktarı daha az olmaktadır (81). Açık NKC'de renal yüzeysel hipotermimin koruyucu etkisine rağmen akut böbrek yetmezliği oranları % 14'lere ulaşmaktadır (82).

Renal arter kapatılmadan önce böbreği korumak için ameliyat öncesi ve ameliyatta uygun hidrasyon sağlanması, hipotansiyondan kaçınmanın yanında, arteri kapatmadan 5-10 dk önce intravenöz mannitol verilmesi oldukça etkilidir. Çünkü mannitol renal plazma akımını artırır, intrasellüler direnci düşürür, intrasellüler ödemi minimale indirir (83).

Soğuk (Grup1) ve sıcak iskemi (Grup2) uyguladığımız 2 grup hasta ameliyat öncesi risk faktörleri, yaş, tümör boyutu, iskemi süresi, ameliyat süresi açısından benzerdi. Sıcak iskemi grubunda kanama miktarı daha fazla olmakla beraber bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cerrahi sınır tüm hastalarda negatifti. İdrar akıntısı ve kanama NKC sonrası en sık görülen komplikasyonlardır(89). Bu çalışmada da kan replasmanı sıcak iskemi grubunda ameliyat sonrası bir hastada gerekti. Bununla birlikte her iki grupta, iki hastada idrar akıntısı uzun sürdü. Grup 2'deki iki hastada ameliyat sonrası 17. ve 21. gün idrar akıntısı kendiliğinden durdu. Grup 1'de ise bir hastada 16. günde akıntı kendiliğinden dururken bir hastaya 30. günde akıntının durmaması üzerine çift j stent yerleştirildi ve çift j stent sonrası akıntı 32. günde durdu. Uzamış idrar akıntısı, derin rezeksiyon yapılan ve kaliksiyel

sistemi daha fazla açılan hastalarda daha uzun sürdü. Artmış üriner akıntı NKC'deki deneyimlerimizin azlığına bağlanabilir, daha iyi kaliksiyel onarım ve deneyimlerin artmasıyla bu problem azaltılabilir.

Kreatinin değerleri ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası bir miktar yüksekti. Fakat bu yükseklik normal sınırlarda kaldığı gibi istatistiksel olarak da anlamlı değildi (0.1mg/dl). Grup 1 ve Grup 2 benzer ılımlı derecede kreatinin yüksekliği gösterdiler. Ameliyat sonrası hafif kreatinin yüksekliği NKC yapılan diğer çalışmalarda da görülmektedir. Gill ve ark. vasküler kontrol yapılan hastalarda 0,2mg/dl'lik artış olduğunu bildirmektedir (84). Yine benzer bir çalışmada Wolf ve ark. el yardımcı, arteriyel kontrol yapılmayan parsiyel nefrektomide kreatinin değerlerinde 0,1mg/dl artış bildirmişlerdir (85).

Nefron koruyucu cerrahi sonrası böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en ideal olanı etkilenen böbreğin fonksiyonlarının gösterilmesidir. Kreatinin değerleri genel böbrek fonksiyonlarının veya tek böbreğin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir belirteçse de karşı böbreği normal hastalarda cerrahi sonrası etkilenen böbreğin fonksiyonları hakkında yeterli bilgi vermez ve klinik değişikliklerden de etkilenebilir. Her bir böbreğin kreatinin klirensi ölçümü bilateral perkütan nefrostomi kateteri takılmasını gerektirir ki klinikte uygulanması pratik bir yöntem değildir.

Bhayani ve ark. laparoskopik parsiyel nefrektomi sonrası karşı böbreği normal olgularda sıcak iskeminin serum kreatinin değerlerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, iskemi uygulanmayan, iskemi süresi 30 dk'nın altında ve iskemi süresi 30 dk'nın üzerinde (en uzun 55dk) 3 grupta serum kreatinin değerlerinin ameliyat sonrası altıncı ayda üç grup arasında anlamlı fark göstermediğini belirtmişlerdir (86).

Desai ve ark, karşı böbreği normal olgularda parsiyel nefrektomi sonrası yaş (<70, >70), iskemi süresi (<30 dk, >30 dk), ameliyat öncesi serum kreatinin değerlerinin (<1.5, >1.5), ameliyat sonrası serum kreatinin değerlerine etkisini incelediği çalışmada yalnızca 70 yaşın üzerindeki ve 1.5 mg/dl'den yüksek kreatinin değerleri olan hastalarda, ameliyat sonrası kreatininde yükselme olduğunu tespit etmişler ve kreatinin ölçümünün karşı böbreği normal olgularda yeterli bilgi vermeyeceğini savunmuşlardır. Aynı çalışmada 12 hastada ameliyatlı böbreğin radyoizotop tutulumunun %45'ten %32'ye düştüğü belirtilmiştir (87).

Tc-99m-DMSA ile renal tarama nükleer tıp çalışmalarında renal kortikal fonksiyonların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. DMSA sintigrafisi, herbir böbreğin fonksiyonlarındaki değişiklikleri monitörize etmek için invaziv olmayan güvenilir bir yöntemdir (6). Tc-99m-DMSA'nın renal alım yüzdesi efektif böbrek plazma volümü, glomeruler filtrasyon hızı ve kreatinin klirensi ile orantılıdır (7). Buna ilaveten her böbreğin fonksiyonunu değerlendirmede pratik bir göstergedir (8).

Nefron koruyucu cerrahi sonrası böbrek fonksiyonlarının sintigrafik olarak değerlendirildiği çalışmalar sınırlı olup ameliyat sonrası birinci gün değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bu çalışmada NKC sonrası etkilenen böbrekte soğuk ve sıcak iskeminin erken dönemde (ameliyattan sonra birinci gün) ve geç dönemde (ameliyattan sonra 15. gün) böbrek fonksiyonlarına etkisini Tc 99m DMSA ile değerlendirip ameliyatlı böbreğin fonksiyonlarındaki değişimin sayısallaştırılması amaçlandı.

Bu çalışmada iskemi süresi, Grup1'de ortanca 27 (17-38)dk, Grup2'de 24(10-30)dk olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında anlamlı olarak değişiklik varken, ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında fark olmaması, soğuk ve sıcak iskeminin ortalama yarım saatlik süreler için renal fonksiyonlara muhtemelen benzer etkiyi yaptığını göstermektedir. Ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında fark olmaması iskemi süresinin kısa olmasından olabilir. Renal fonksiyonlardaki ameliyat öncesine göre azalma, iskemi süresinden ve iskemi şeklinden ziyade rezeke edilen parankim miktarına bağlı olabilir.

Açık parsiyel nefrektomi sonrası böbrek fonksiyonlarını sintigrafisi ile değerlendirildiği iki çalışmadan birinde, Groshar ve ark. vasküler kontrol ve soğuk iskemi ile yapılan açık tümör enükleasyonlarından sonra böbrek fonksiyonlarını ameliyat sonrası birinci ayda Tc-99m-DMSA ile değerlendirdikleri çalışmada ameliyatlı böbreğin fonksiyonunda azalma (%13-%10) tespit etmişlerdir(88). Diğerinde Kondo ve ark. renal arter kontrolü ve soğuk iskemi uygulanan ve hiç iskemi uygulanmayan 2 grupta parsiyel nefrektomi sonrası böbrek fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmada ameliyatlı böbrekte DMSA tutulumunun soğuk iskemi uygulanan grupta %39.9, iskemi uygulanmayan grupta %34.8 olduğunu ve her iki

grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığını, arteriyel kapamanın ameliyat sonrası etkilenen böbreğin fonksiyonlarına olumsuz etki yapmadığını tespit etmişlerdir. Son çalışmada ameliyat öncesi böbrek fonksiyonları değerlendirilmemiştir (89). Ameliyat öncesi böbrek fonksiyonlarının bilinmesi, ameliyat sonrası rezüdüel fonksiyonların değerlendirilmesinde önemlidir.

Bu çalışmada ameliyat öncesi etkilenen böbreğin DMSA tutumu Grup 1’de ortalama % 45 , Grup2’de %50.5’di ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu farklılık ameliyat sonrası birinci ve 15. gün rezüdüel renal fonksiyonlara istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yansıdı.

Nefron koruyucu cerrahi yapılan hastalarda iskeminin renal fonksiyonlara etkisi pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Kondo ve ark. 120 dk soğuk iskeminin etkilenen böbreğin fonksiyonuna olumsuz etki yapmadığını belirtmiştir (89). Shekarriz ve ark. NKC sonrası renal fonksiyonları DMSA ile değerlendirdikleri çalışmada en uzun 44 dk sıcak iskeminin renal fonksiyonlara olumsuz etkisi olmadığını belirtmişlerdir(90). Kane ve ark. NKC yapılan hastalarda sıcak iskeminin böbrek fonksiyonlarına etkisini DMSA ile değerlendirdikleri çalışmada 65 dk sıcak iskeminin etkilenen böbreğin fonksiyonuna olumsuz etki yapmadığını belirtmişlerdir (91).

Nefron koruyucu cerrahi sonrası renal fonksiyonlar, erken dönemde iskemi süresi, yüzeysel hipotermi, çıkarılan parankim miktarına ve yaşa bağlıken uzun dönemde sadece çıkarılan parankim miktarına bağlıdır (92). Tek böbrekli hastalarda NKC sonrası böbreğin fonksiyonlarındaki değişimi ve çıkarılan parankim dokusunun böbrek fonksiyonuna etkisi kreatinin değerlerindeki değişimle değerlendirilebilirken karşı böbreği normal olgularda daha ileri tetkiklere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, ameliyat sonrası birinci ve 15. günlerde yapılan sintigrafide her iki grupta böbrek fonksiyonlarında ameliyat öncesine göre anlamlı azalma vardı. Bu azalmanın üçüncü ay ve daha uzun dönemdeki yapılacak böbrek sintigrafileri ile devam edip etmediğinin değerlendirilmesi NKC’nin etkileri hakkında daha doğru sonuç verebilir. Ancak NKC sonrası böbrek fonksiyonlarının daha uzun dönemde değerlendirildiği (1-6. ay) çalışmalarda da azalma görülmektedir (87-89) Ayrıca NKC yapılan hastalarda, tümör dokusuyla birlikte çıkarılan parankim dokusu miktarının tüm böbreğin parankim dokusuna oranının ve bunun böbrek fonksiyonuna etkisinin değerlendirildiği çalışmalara da ihtiyaç vardır. Yüzeysel soğutmanın

ameliyat süresini uzattığı düşünülürse küçük tümörlerde ve seçilmiş vakalarda yüzeysel soğutma yapılmadan NKC yapılabilir. Bununla birlikte NKC'nin ve iskeminin böbrek fonksiyonlarına etkisini değerlendirmek için daha fazla hastada çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuçlar

- 1- Heriki grupta da ameliyat öncesine göre, ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma varken, ameliyat sonrası birinci ve 15. günler arasında fark yoktu. Yaklaşık yarım saatlik sıcak ve soğuk iskeminin etkilenen böbreğin fonksiyonuna etkisi benzer bulundu..
- 2- Bu çalışmada nefron koruyucu cerrahi yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyon uzamış idrar akıntısı olarak saptandı.
- 3- Küçük renal kitlelerde yüzeysel soğutma uygulanmadan NKC yapılabilir.

Kaynaklar:

1. Landis SH, Murray T, Boldon S, Wingo PA: Cancer statistics: 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.
2. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indication, techniques and outcome. J Urol 2000;166:6-18
3. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. J Urol 1996;155:1868-1873.
4. Paharnik S, Ross F, Hampel C, et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with normal contralateral kidney: 25 years of experience. J Urol 2006;175:2027-2031.
5. Dragana F, Jan F, Claudia S, et al. Nephron sparing surgery of renal cell carcinoma with a normal opposite kidney: long-term outcome in 180 patients. Urology 2000;56:387-392.
6. Groshar D, Moskovitz B, Issaq E, Nativ O. Quantitative spect of DMSA uptake by the kidneys: assessment of reproducibility. Kidney Int. 1997;52:817-820.
7. Taylor A. Quantitation of renal function with static imaging agents. Semin Nucl Med. 1982;12:330-344.
8. Groshar D, Frankel A, Iosilevsky G, et al. Quantitation of renal uptake of technetium-99m DMSA using SPECT. J Nucl Med 1989;30:246-250.
9. Anafarta K, Baykara M, Baydınc C, Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. İn: Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N(eds). Temel Üroloji. Güneş Kitapevi, Ankara 1998, ss 1-27.
10. Elhan A, Arıncı K. Anatomi(3.baskı). Güneş Kitapevi, Ankara. 2001, ss 311-315.
11. Kabalin JN. Surgical anatomy of the retroperitonium, kidneys and ureters. In: Walsch PC, Retic AB, Vaughan ED, Wein AJ.(eds), Campbell's Urology. Philadelphia. 2002, pp 3-40.
12. Kissane JM. The morphology of renal cystic disease. In: Gardner KD (ed): Cystic Disease of the Kidney. Newyork, Jolm Wiley&Sons.1976 p31.

13. Licht MR. Renal adenoma and oncocytoma. *Semin Urol Oncol* 1995;13:262-266.
14. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, et al. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol* 1999;162:40-42.
15. Oesterling JE, Fishmen EK, Goldmen SM, et al. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986;135:1121-1124.
16. Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, McClennon BL. Angiomyolipoma and renal cell carcinoma; vs differentiation. *Radiology* 1996;198:789-793.
17. Lemaitre L, Cloudon M, Dubrulle F, Mazeman E, imaging of angiomyolipoma. *Semin Ultrasound CT MR* 1997;18:100-114.
18. Davis CJ, Barton JH, Sesterhann IA, et al. Metanephric adenoma: clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1-11.
19. Williams RB, Dreicer R. Tumors of the renal parenchyma. In: Tanogho EA, McAninch JW(eds) *Smith's General Urology*, McGraw Hill San Francisco. 2000, pp 374-384.
20. Chow WH, Devasa SS, Warron JL, Fraumani JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-1631.
21. Asanuma H, Nakai H, Takeda M, et al. Renal cell carcinoma in children: Experience at a single institution in Japan. *J Urol* 1999; 162:1402-1405.
22. Kontor AF. Current Concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. *J Urol* 1977;117:415-417.
23. Neumann HP, Zbar B. Renal cysts, Renal cancer and Von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int.* 1997;51:16-26.
24. Farrow GM. Diseases of Kidney. In: Murphy WM(ed), *Urological Pathology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders 1997, pp 464-470.
25. Scheft P, Novick AC, Straffon RA, Stewart BH. Surgery for renal cell carcinoma extending in to the inferior vena cava. *J Urol* 1978;120:28-31.
26. Campbell SC, Russo P, Sheinfeld A, et al. Papillary renal cell carcinoma: clinical and pathological features. *J Urol* 1997;157:327.
27. Storkel S, Ebie JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Work group No.1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80:987-989.

28. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 1995;624-635.
29. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, et al. Papillary renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases *Am J Surg Pathol* 1997;21;621.
30. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DA. Collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *J Urol* 1992;147:1096-1098.
31. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhan IA. Renal medullary carcinoma: The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Path* 1995;19:1-11.
32. Oyasu R. Renal cancer: histologic classification update. *Int J Clin Oncol* 1998;3:125-133
33. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma. Biologic behavior, prognosis and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:523-528.
34. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969;101:297.
35. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. American Joint Committee on cancer manual for staging of cancer, 3ed. Philadelphia JB Lippincott,1988.
36. Grene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual(6nd ed). Lippincott, Philadelphia. 2002, pp 355-360.
37. Novick AC, Campbell SC. Renal Tumors. In: Walsh PC, Retig AB, Vaughan ED, Wein AJ. (eds), *Campell's Urology*. Philadelphia. 2002, pp 2672-2731.
38. Thompson IM, Peek M. Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma: the role of the serendipitously detected tumor. *J Urol* 1988;146:487-490.
39. Jayson M, Sandors H. increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma: total surgical excision. *Cancer* 1980;46:2341.
40. Sufirin G, Chason S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma *Semin Urol.* 1989;7:158-171.

41. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14:216-222.
42. Gros AJ, Wolff M, Fandrey J, et al. Prevalance of paraneoplastic eritropoitin production by renal cell carcinoma. *Clin Invest* 1994;72:337-340.
43. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961;40:694.
44. Bechtod RE, Zogoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 507-522.
45. Choyke PL. Detection and staging of renal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997;5: 29-47.
46. Hertz BR, Baker ME. The current role of percutanes biopsy in the evaluation of renal masses. *Semin Urol Oncol.* 1995;13:254-261.
47. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1998;15: 68-76.
48. Thrasler JB, Paulson DF. Prognostik factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 247-262.
49. Hermanek P, Schrott KM. Evalation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1990;144:238-242.
50. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408-417.
51. Guiliani L, Gibrti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors. *J Urol* 1995;153:901-903.
52. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Commitee on Cancer. Cancer* 1997;80:977-980.
53. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-663.
54. Bonsib SM. Risk and prognosis in renal neoplasms. *Urol Clin North Am* 1999;26:643-660.
55. Crotty TB, Farruw GM, Lieber MM, Chromophobe cell renal carcinoma. Clinicopathological features of 50 cases. *J Urol* 1995;154.964-967.

56. Lau WK, Cheville JC, Blute ML. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 2002;59:532-537.
57. Tsui KH, Schvorts O, Barbaric Z, et al. Is adrenelektomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephroctomies. *J Urol* 2000;163:437-441
58. Cadeddu JA, Moore RG, Nelson JB, et al. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: Evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. *J Urol* 1998;159:147.
59. Coll DM, Uzzo RG, Hertz BR, et al. 3-dimensional volume rendered computerized tomography for preoperative evaluation and intraoperative treatment of patients undergoing nephron sparing surgery. *J Urol* 1999;161:1097.
60. Hafez KS, Fergani AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: Impact of tumor size on patient survival, tumor recurrences and TNM staging. *J Urol* 1999; 162: 1930.
61. Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150:1380-1383
62. Hafez KS, Novick AC, Butler BP. Management of small solitary unileteral renal cell carcinomas: Impact of central versus peripheral tumor location. *J Urol* 1998;159:1156.
63. Gill I, Novick AC. Renal Cryosurgery. *Urology*. 1999;54:215.
64. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations of growth. *Radiology* 1995;197:589-597.
65. Esrig D, Ahlering TE, Lieskovsky G, et al. Experience with fossa recurrence renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 147: 1491.
66. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1988;15:195-209.
67. Yagoda A, Abi-Rached Bi Petrylak D. Chemoterapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995; 22:42-60.
68. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1983;5:614-617.

69. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology* 1999;13:801-810.
70. Herr WH. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol* 2005;173:705-708.
71. Lau WKO, Michael LB, Amy LW, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1236-1242
72. Mckiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002;59:816-820.
73. Mullerad M, Kastin A, Issaq E et al. The value of quantitative 99m technetium dimercatosuccinic acid renal scintigraphy for predicting postoperative renal insufficiency in patients undergoing nephrectomy. *J Urol* 2003;169:24-27.
74. Lhotta K, Eberle H, Konig P, Dittrich P. Renal function after tumor enucleation in a solitary kidney. *Am J Kidney Dis.* 1991;17:266-270.
75. Novick AC. Renal hypothermia. In vivo and ex-vivo. *Urol Clin North Am* 1983;10:637-44.
76. Schirmer HKA, Taft JL, Scott WW. Renal metabolism after occlusion of the renal artery and after occlusion of the renal artery and vein. *J Urol* 1996;96:136-38.
77. Novick AC, Derweesh I. Open partial nephrectomy for renal tumours: current status. *BJU Int.* 2005;95:suppl 2: 35-40.
78. Ilbeigi P, Ahmed M, Szobota J, et al. Open partial nephrectomy using saline-enhanced monopolar radiofrequency device: evaluation of novel surgical technique with tissuelink DS3.0 dissecting sealer. *Urology* 2005;65:578-82.
79. Weld KJ, Venkatesh R, Huang J, Landman J. Evolution of surgical technique and patient outcomes for laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2006;67:502-507.
80. Nadu A, Kitrey N, Mor Y, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: is it advantageous and safe to clamp the renal artery? *Urology* 2005;66:279-282.

81. Gill IS, Matin SF, Desai MM, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003;170:64-68.
82. Campbell SC, Novick AC, Strem SB, et al. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol* 1994;151:1177-1180.
83. Nosowsky EE, Kaufman JJ. The protective action of mannitol in renal artery occlusion. *J Urol* 1963;89:295,
84. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J Urol* 2002;167:469-476.
85. Wolf JS Jr, Seifman BD, Montie JE. Nephron sparing surgery for suspected malignancy: open surgery compared to laparoscopy with selective use of hand assistance. *J Urol* 2000;163:1659-1664.
86. Bhayani SB, Rha KH, Pinto PA, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol* 2004;172:1264-1266.
87. Desai MM, Gill IS, Ramani AP, et al. The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *Br J Urol* 2000;95:377-383.
88. Grohar D, Moskovitz B, Kastin A, et al. Renal function after tumor enucleation: assessment by quantitative SPECT of technetium-99m- DMSA uptake by the Kidneys. *J Nucl Med* 1999;40:968-971.
89. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, et al. Impact of arterial occlusion during partial nephrectomy on residual renal function: An evaluation with technetium-99m- DMSA scintigraphy. *Int J Urol* 2002;9:435-440.
90. Shekarriz B, Shah G, Upadhyay J. Impact of temporary hilar clamping during laparoscopic partial nephrectomy on postoperative renal function: a prospective study. *J Urol* 2004;172:54-57.
91. Kane CJ, Mitchell JA, Meng MV, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: Description of technique and renal functional outcomes. *Urology* 2004;63:241-246.
92. Fergany AM, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: Experience with 400 cases. *J Urol* 2006;175:1630-1633.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr Levent Çamlıyurt'a ait nefron koruyucu cerrahi yapılan karşı böbreği normal olgularda sıcak ve soğuk iskeminin ameliyatlı böbrek fonksiyonuna etkisi adlı çalışma, jürimiz tarafından Erciyes üniversitesi üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :13/10/2006

İmza

Başkan : Prof.Dr. Mustafa Karacagil

İmza

Üye Prof. Dr. Atila Tatlışen

İmza

Üye Prof. Dr. İbrahim Gülmez

İmza

Üye Prof. Dr. Oktay Oymak

İmza

Üye Doç.Dr. Oğuz Ekmekçioğlu

İmza