

BEZM-İ ALEM VALİDE SULTAN

VAKIF GUREBA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

PARSİYEL NEFREKTOMİ YAPILAN BÖBREK TÜMÖRLÜ OLGULARDA
PEDİKÜL KLEMPAJI İLE PARENKİMAL KLEMPAJIN
POST-OPERATİF SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Üroloji Uzmanlık Tezi

Dr. Burak ARSLAN

İstanbul 2010

BEZM-İ ALEM VALİDE SULTAN

VAKIF GUREBA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

PARSİYEL NEFREKTOMİ YAPILAN BÖBREK TÜMÖRLÜ OLGULARDA
PEDİKÜL KLEMPAJI İLE PARENKİMAL KLEMPAJIN
POST-OPERATİF SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Üroloji Uzmanlık Tezi

Dr. Burak ARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şinasi Yavuz ÖNOL

İSTANBUL – 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz bir emek ve hoşgörüyle her türlü teorik ve pratik deneyimini benimle paylaşan, şefkat ve hoşgörüsünü biz asistanlarından bir gün olsun esirgemeyen, bana olan güvenini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam, klinik şefim sayın Prof. Dr. Ş. Yavuz ÖNOL'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Yine eğitimimde büyük pay sahibi olan değerli uzman abilerim Op.Dr.Levent Verim'e ve Op.Dr. Habib Akbulut'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri birlikte iyi ve kötü çok seyler yaşadığım, bana katlanma sabrını gösteren asistan arkadaşlarım; Dr. Osman Köse'ye, Dr. Mesut Cilli'ye, Dr. Abdulmuttalip Şimşek'e, Dr. Ramazan Topaktaş'a, Dr. Emreca Polat'a, Dr. Remzi Erdem'e, Dr. Osman Murat İpek'e, Dr. Cevper Ersöz'e, Dr. İsmail Başbüyük'e, Dr. Onur Fikri'ye ve eşkıdemim, candostum, kardeşim Dr. Baran Antar'a, işlerimizi her zaman kolaylaştıran kliniğimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşireleri ve personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca olduğu gibi uzmanlık eğitimim esnasında da maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen canım aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak biricik eşime... ÖYKÜ'me; hayatımın bir parçası olduğun, en umutsuz zamanlarımda bana yol gösterdiğin, mızızlıklarına göz yumduğun ve daha önemlisi beni bu kadar sevdiğin için çok teşekkür ederim.

Dr. Burak ARSLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER-RENAL HÜCRELİ KARSİNOM.....	3
2.1. İNSİDANS	4
2.2. ETYOLOJİ.....	4
2.3. PATOLOJİ	5
2.4. EVRELEME.....	8
2.5. SEMPTOM VE BULGULAR.....	11
2.6. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	12
2.7. PROGNOTİK FAKTÖRLER	14
2.7.1. ANATOMİK	15
2.7.2. HİSTOLOJİK	16
2.7.3. KLİNİK	18
2.8. LOKALİZE HASTALIKTA TEDAVİ	18
2.8.1. BÖBREK ANATOMİSİ	18
2.8.2. RADİKAL NEFREKTOMİ	29
2.8.3. NEFRON KORUYUCU CERRAHİ	30
2.8.4. MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİ YÖNTEMLERİ	33
2.9. METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ	33
2.9.1. CERRAHİ TEDAVİ	33
2.9.2. KT, İMMUNOTERAPİ VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER	34
3. MATERYAL VE METOD	37
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ	56
7.ÖZET.....	57
8.SUMMARY	59
9.KAYNAKLAR	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek hastalıkları tedavisinde nefrektomi ve onu takip eden cerrahi yaklaşımların devreye girmesi böbrek tümörlerindeki güncel kavramların bazını oluşturan bir klinik bilgi ve histopatolojik bakış açısı sağlamıştır. Böbrek tümörlerinin ilk doğru değerlendirilmesi 1826'da Konig'in gözlemlerine dayanmaktadır (1). Robin 1855'te solid böbrek tümörlerini incelemiş ve renal tümörlerin böbreğin tübüler epitelinden kaynaklandığı sonucuna varmıştır (2). İlk nefrektomi 1861 yılında Wolcott tarafından yanlış değerlendirme sonucu hepatomalı bir hastaya uygulanmışsa da, ilk planlı nefrektomi Gustav Simon tarafından 1869 yılında üreteral fistüllü bir hastaya yapılmıştır (3).

Böbrek tümörlerinin cerrahi tedavisinde kullanılmakta olan radikal nefrektomi, 1963 yılında Robson tarafından tarif edilmiş olup elde edilen yüksek yaşam süreleri ile bu yöntem düşük evreli böbrek tümörü tedavisinde altın standart haline gelmiştir (4). Ancak soliter böbreği, kronik renal yetmezliği veya karşı taraf renal fonksiyonu etkileyecek sistemik hastalığı bulunan ya da bilateral tümör saptanan olgularda uygulanacak cerrahi girişimde mevcut sağlam böbrek dokusunu korumak gerekmektedir (5,6). Renal tümörün tamamen rezeksiyonu ve geride mümkün olduğunca çok fonksiyonel parankimin bırakılması anlamına gelen Nefron Koruyucu Cerrahi'de (NKC) radikal nefrektomi ile kıyaslanabilecek sağ kalım oranlarının elde edilmesi ve cerrahi teknikteki gelişmeler (iskemik renal hasardan korunma yöntemlerinin geliştirilmesi, renal vasküler cerrahi deneyimlerinin artması) bu yönetime ilgiyi arttırmıştır.

Her ne kadar NKC yapılması için tümör boyutu üst sınırı 4cm olarak önerilse de, dikkatli seçilmiş olgularda ve deneyimli ellerde 7 cm'e kadar olan tümörlerde de NKC uygulanabilmektedir.

Parsiyel nefrektomi operasyonunda intraoperatif kanamanın önlenmesi önemli olup renal pedikülün klempajı (sıcak veya soğuk iskemi kullanılarak) veya parankimal klempaj ile yapılabilmektedir.

Parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda ortaya çıkabilen renal yetmezlik sıklıkla vasküler kontrol amaçlı pedikül klempajının bir komplikasyonudur.

Bu çalışmada parankimal klempaj ile yapılan PN'ler ile pedikül klempaj ile yapılanların postoperatif böbrek fonksiyonuna etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında hastaların ameliyat öncesi klinik özellikleri, kanama miktarları, iskemi ve operasyon sürelerinin postoperatif böbrek fonksiyonları ile ilişkileri incelenerek öne çıkan sonuçlar irdelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER- RENAL HÜCRELİ KARSİNOM:

Böbrek tümörlerinin 11 kategorisinin belirlendiği en kapsamlı sınıflama 1970 yılında Deming ve Harvard tarafından yapılmıştır (7). Daha basitleştirilmiş bir sınıflama da Glenn tarafından 1980 yılında ortaya konulmuştur (8). Barbaric tarafından 1994'te yeni bir yaklaşım ortaya konulmuş; böbrek kitleleri patolojilerine göre (benign, malign ve enflamatuvar) ya da radyolojik görüntüsüne göre (basit kist, komplike kist, yağlı tümör ve diğerleri) sınıflandırılmıştır (9). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 yılında böbrek tümörlerinin histolojik özelliklerine göre klasifikasyonunu yayınlamıştır (10). (Tablo-1)

Tablo-1: WHO 2004 Böbrek tümörlerinin histolojik sınıflaması

Renal Hücreli Tümörler	Papiller adenom, Onkositom, Şeffaf hücreli RHK, Multiloküler şeffaf RHK, Papiller RHK, Kromofob RHK, Bellini toplayıcı kanal karsinomu, Renal medüller karsinom, Xp11 translokasyon karsinomları, Nöroblastom ile birliktelik gösteren renal karsinom, Müsinöz tubuler ve iğsi hücreli karsinom, Sınıflandırılmayan
Nefroblastik Tümörler	Nefrojenik kalıntılar ve nefroblastomatozis, Nefroblastoma, Kistik parsiyel diferansiasyon gösteren Nefroblastoma
Metanefrik Tümörler	Metanefrik adenom, adenofibrom, stromal tümör
Erişkinde sık görülen mezenkimal tümörler	Leiomyosarkom, Anjiosarkom, Rhabdomyosarkom, Malign fibröz histiositom, Hemanjioperisitom, Osteosarkom, Anjiomyoliom, Leiomyom, Hemanjiom, Lenfanjiom, Jukstaglomerüler hücreli tümör, Schwannom, Soliter fibröz tümör, Renomedüller interstisyel hücreli tümör
Çocuklarda sık görülen mezenkimal tümörler	Konjenital mezoblastik nefrom, Şeffaf hücreli sarkom, Rhabdoid tümör
Miks mezenkimal ve epitelyal tümörler	Kistik nefroma, Mikst epitelyal ve stromal tümör, Sinovyal sarkom
Nöroendokrin tümörler	Karsinoid, Nöroendokrin karsinom, Primitif nöroektodermal tümör, Nöroblastom, Feokromositoma
Hematopoetik tümörler	Lösemi, Lenfoma, Plazmositom
Germ hücreli tümörler	Teratom, Koriokarsinom
Metastatik tümörler	

2.1. İnsidans:

Renal hücreli kanser tüm kanserlerin kadınlarda %3'ünü erkeklerde %4'ünü oluşturmaktadır. Erkek/Kadın görülme oranı 1,6'dır (11). Erkeklerde 7. kadınlarda ise 9. en sık gözlenen tümördür. Genellikle yaşlı hastalığı olup en çok 6. ve 7. dekatta görülmektedir (12,13). İnsidansı siyah ırkta %10-20 fazla olup bunun kesin sebebi bilinmemektedir (14). Avrupa'nın doğu, batı ve kuzeyinde, Kuzey Amerika ve Avustralya'da daha sık görülmektedir. Japonya hariç pasifik bölgeleri ve Afrika'da insidansı düşüktür (15). ABD'de her yıl rapor edilen 30.000 yeni vakadan 12.000'i bu hastalıktan ölmektedir (16).

Renal hücreli karsinom ürolojik kanserlerin en letal olanıdır. Bir genelleme yapacak olursak RHK'lu hastaların yaklaşık olarak %40'ı bu hastalıktan kaybedilir. İlk tanıda hastaların yaklaşık olarak 1/3'ü metastatik iken klinik lokalize renal hücreli kanser nedeniyle nefrektomi yapılan hastaların %30'unda daha sonradan metastaz gelişmektedir (17).

Çocukluk çağındaki tüm böbrek tümörlerinin sadece %2.3-6.6'sı RHK'dur ve ortalama görülme yaşı 8-9'dur (18,19,20,21). Erkek ve kız çocuklarında eşit oranda görülür. Evrelemelerine göre değerlendirildiğinde çocuklar erişkinlere oranla tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler.

2.2. Etyoloji:

Sigara kullanımının böbrek kanseri için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (22). Bu risk sigara kullanan kadınlarda %10-24 ve erkeklerde %27-37 arasında değişmektedir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre 1.6-2.3 kat daha fazla renal hücreli kanser gelişmektedir. Sigara içilen ortamlarda sigara dumanına maruz kalanlarda da aynı risk mevcuttur (22). Sigara içme süresi ile ilişkili olan artmış böbrek kanseri riski sigara bırakıldığında 10 yılın üzerindeki süreç içerisinde zamana bağımlı olarak azalma göstermektedir (23,24,25).

Obezite ile böbrek kanseri ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş olup vücut kitle indeksi fazla olanlarda böbrek kanseri riskinin yaklaşık 2 kat arttığı tespit edilmiştir. Genel olarak bu ilişki kadınlarda daha belirgin olup, obezitenin ciddiyeti ile doğru orantılıdır (13).

Beslenme alışkanlıklarında böbrek kanseri gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Et ve süt ürünlerinin fazla tüketimi böbrek kanseri riskini arttırırken (yaklaşık 1.5 kat), meyve ve sebze tüketiminin fazla olması böbrek kanseri riskini azaltmaktadır (26).

Sedanter yaşam tarzında böbrek kanseri gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (27). Hipertansiyon ve böbrek kanseri gelişimi arasındaki pozitif ilişki varlığı HT'nun etyolojide rol oynadığını düşündürmektedir (28). Asbest, kadmiyum, petrol ürünleri, organik çözücüler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalan meslek gruplarında risk artmaktadır (29,30).

İyonize radyasyon alan hastalar (30), kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ve böbreğin kazanılmış kistik hastalığı gelişen hastalarda (31), normal popülasyona göre böbrek kanseri gelişim riski artmıştır.

Son yıllarda RHK'un moleküler genetiği ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiş, bu hastalığın sporadik ve ailesel formları ile ilgili tümör supresor genler ve onkogenler tanımlanmıştır (32,33,34,35).

2.3. Patoloji:

RHK'lar genel olarak gros, yuvarlak ya da ovaloid yapıda tümörlerdir. Çevresinde baskı nedeniyle komprese olmuş parankim veya fibröz doku vardır (36). Kesit yüzeyinde sarı-kahverengi tümör dokusu ve buna eşlik eden hemorajik, nekrotik ya da fibrotik alanlar gözlenir. Olguların %10-20'sinde lineer veya plak şeklinde kalsifikasyon, %10-25'inde kistik dejenerasyon gözlenebilir. Tümör çapı ortalama 5-8 cm olmakla beraber; birkaç milimetreden tüm abdomeni dolduracak kadar büyük de olabilir.

Geçmiş yıllarda RHK geleneksel olarak 4 sınıfa ayrılırdı: Şeffaf hücreli, granüler hücreli, tubulopapiller ve sarkomatoid. Günümüzde RHK'daki moleküler genetik gelişmeler ve histolojik bulguların daha kapsamlı yorumlanmasına bağlı olarak bu sınıflama yeniden belirlenmiştir (37). (Tablo-2) Major değişiklikler; kromofob hücreli karsinom adıyla yeni bir subtip ortaya konulması, granüler hücreli tümörlerin yeniden sınıflanması ve sarkomatoid lezyonların ayrı bir türden ziyade diğer histolojik subtiplerden derive olan kötü diferansiye elemanlar olduğunun anlaşılmasıdır (37,38,39,40).

Tablo-2: Renal hücreli karsinomun sınıflaması

Subtip	İnsidans	Genetik alterasyon
Berrak hücreli	% 70-80	VHL gen kaybı
Papiller	% 10-15	Kromozom-3 delesyonu
Kromofobik	% 4-5	MET protoonkogen aktivasyonu
Toplayıcı kanal	<% 1	Tanımlanmamış
Medüller hücre	<% 1	Tanımlanmamış
Onkositom	% 3-7	1.ve Y kromozom kaybı

Geçmişte RHK'un proksimal tubul epitelinden kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak yapılan çalışmalar sadece berrak hücreli tipin proksimal tubul epitelinden köken aldığını, papiller ve kromofobik RHK'un nefronun daha distal kısımlarından geliştiğini ortaya koymuştur (37,38).

RHK sıklıkla unilateral ve sporadik olarak görülmekle birlikte olguların %3-25'i sporadik multifokal olarak görülmektedir (41,42,43). Bilateral tutulum oranı %2-4 arasında değişmekle beraber eş zamanlı veya farklı zamanlarda ortaya çıkabilir, VHL ve diğer familial formlarda daha sık görülür (39).

Satellit lezyonlar genellikle küçük olup preoperatif klinik ve radyolojik incelemelerde tespit edilmesi oldukça zordur. Bu lezyonlar parsiyel nefrektomi sonrasında lokal rekürrense neden olan en önemli faktördür (44).

Von-Hippel-Lindau Hastalığı: RHK'un en sık varyantı olan şeffaf hücreli kanserin en sık görülen familyal formu Von-Hippel-Lindau (VHL) hastalığıdır. Bu, popülasyonda 1/36.000 oranında görülen nadir bir otozomal dominant bozukluktur. Major özellikleri RHK gelişmesi, feokromasitoma, retinal anjiomlar ve beyin kökü, serebellum ve spinal kordtaki hemanjioblastomlardır (45,46,47,48). (Tablo-3)

Tablo-3: VHL sendromunun belirtileri

Organ-Sistem	Lezyon	İnsidans
Göz	Retinal anjiom	%49-59
SSS	Hemanjioblastoma	%42-72
Böbrek	Renal hücreli karsinom Renal kist	%24-70 %22-59
Adrenal gland	Feokromasitoma	%0-58
Pankreas	Adenokarsinoma Pankreatik kist	%0-12 %21-72
Epididim	Kistadenom	%0-32
Kulak	Endolenfatik kese tm	%0-0,5

Bu tümörlerin çoğu vaskülerdir ve belirgin morbiditeye neden olurlar. Özellikle santral sinir sistemi lezyonları paraliziyeye ve ölüme neden olabilir ya da retinal lezyonlar zamanında tedavi edilmezse körlükle sonuçlanabilir. VHL'nin diğer sık görülen patolojileri; renal ve pankreatik kistler, iç kulak tümörleri ve epididimin papiller kistadenomlarıdır (49). Ayrıca bu sendromda pankreas kanserlerinin arttığı rapor edilmiştir (50). Genetik geçiş her zaman tam değildir. O nedenle örneğin feokromasitoma bazı ailelerde sık görülürken, bazılarında hiç görülmez.

RHK, VHL'li hastaların %50'sinde vardır ve bu genellikle erken dönemde (3, 4 ve 5. dekadlarda) ve de özellikle multifokal ve bilateral olarak görülür (51,52). Santral sinir sistemi ile ilgili tedaviler geliştiği için RHK bu sendromdaki en sık ölüm sebebi haline gelmiştir.

VHL geninin 3 eksonu vardır ve 213 aminoasitli bir proteini kodlar. Bu gen üzerinde çok sayıda mutasyon ya da "sıcak nokta" bulunmuştur ve bazı vakalarda genotip ve fenotip arasında direkt bir korelasyon bulunmuştur (53,54,55). Diğer birçok tümör supresör gen gibi hastalığın gelişmesi için VHL geninin iki alleli de ya mutasyona uğramalı ya da inaktive olmalıdır. VHL geninin inaktivasyonu ya da mutasyonu; hipoksi, açlık ve diğer streslere olan hücrel cevabın düzenlenmesinde rol oynayan "hipoksi indüklenebilir faktör-1" isimli intrasellüler proteinin düzensiz ekspresyonuna yol açmaktadır (56). Bu da sonraki aşamada vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunun regülasyonunu sağlar. VEGF, renal hücreli karsinomdaki neovaskülariteye katkıda bulunan primer proangiogenik bir büyüme faktörüdür (57,58). VHL geni aynı zamanda RHK'a özgü tümöre bağlı antijen olan tümör büyüme faktörü (TGF) ve karbonik anhidraz-9'un ekspresyonunu da düzenler. Son olarak VHL proteini fibronektin gibi matris proteinlerinde hücrel başkalaşma ve intrasellüler resimlenmeyi etkiler.

2.4. Evreleme:

Flocks ve Kadesky tarafından 1958'de oluşturulan evreleme sisteminin Robson tarafından 1969'da yapılan modifikasyonu 1990'lara dek kullanılan evreleme sistemi olmuştur (59,60). Ancak bu sınıflamanın bazı yetersizlikleri mevcuttur. En önemli yetersizlik Evre 3 için gözlenmektedir. Çünkü bu evrede lenfatik metastaz gibi son derece kötü bir prognostik faktör ile venöz tutulum gibi cerrahi tedavi ile kür sağlanabilecek durumlar aynı evre içinde değerlendiriliyordu (61).

Geniş kullanım alanı bulan bu sınıflama yerini, 1990'da önerilen ve 1997'de modifiye edilen, anlamlı şekilde prognozu belirten ve sağkalım ile korelasyon gösteren TNM sınıflamasına bırakmıştır (62). Bu sınıflama venöz tutulum ile lenfatik metastazı birbirinden ayırıp anatomik sınırları daha ayrıntılı olarak belirlemiştir (63). Hastaları çok daha iyi bir şekilde sınıflandırarak değişen prognozlara göre etkili bir şekilde alt gruplar oluşturan TNM sınıflaması 2010 versiyonu Tablo-4'te, evrelemesi Tablo-5'te verilmiştir (64,65,66).



Tablo-4: 2010 TNM RHK Sınıflaması

• **T:Primer tümör**

- **Tx** Primer tümör saptamak için veriler yeterli değildir.
- **T0** Primer tümöre ait kanıt yok
- **T1** Tümör en büyük boyutu ≤ 7 cm , böbrek içinde sınırlı
 - **T1a** Tümör büyük çapı ≤ 4 cm
 - **T1b** Tümör büyük çapı >4 cm ama ≤ 7 cm
- **T2** Tümör en büyük boyutu >7 cm , böbrek içinde sınırlı
 - **T2a** Tümör büyük çapı >7 cm ama ≤ 10 cm
 - **T2b** Tümör büyük çapı >10 cm, böbrek içinde sınırlı
- **T3** Tümör major venlere yayılmış veya sürrenal bezi veya perinefrik dokuları tutmuş ancak gerota fasyasını aşmamıştır.
 - **T3a** Tümör renal ven veya segmental dallarını tutmuş veya perirenal ve/veya renal sinüs yağlı doku invazyonu mevcut
 - **T3b** Tümör V. Kava'yı diafragma altında gros olarak tutmuştur.
 - **T3c** Tümör V. Kava'yı diafragma üstünde gros olarak tutmuş veya V.Kava duvar invazyonu mevcuttur
- **T4** Tümör gerota fasyasını aşmıştır.(ipsilateral adrenal invazyonu)

• **N:Bölgesel Lenf Nodları**

- **Nx** Bölgesel lenf nodlarını saptamak için veriler yeterli değildir.
- **N0** Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.
- **N1** Tek bir lenf nodunda metastaz vardır.
- **N2** Birden fazla lenf nodunda metastaz vardır.

• **M:Uzak Metastaz**

- **Mx** Uzak metastazı saptamak için veriler yeterli değildir.
- **M0** Uzak metastaz yok.
- **M1** Uzak metastaz var.

Tablo-5: RHK Evre Gruplandırması

Evre 1	T1	N0	MO
Evre 2	T2	NO	MO
Evre 3	T1,T2,T3	N1	MO
	T3	NO	MO
Evre 4	T4	NO,N1	MO
	Herhangi bir T	N2	MO
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.5. Semptom ve bulgular:

Böbreklerin retroperitoneal bölgedeki yerleşimi nedeniyle birçok tümör ileri evreye gelene kadar semptomsuz ve nonpalpabl kalabilir. Bugün non-spesifik semptom komplekslerinin değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv görüntüleme yöntemleri sayesinde RHK'lerin yaklaşık %60'ı insidental olarak teşhis edilmektedir (67). Bir çok çalışma bunların böbreğe sınırlı ve prognozlarının iyi olduğunu göstermektedir (68,69,70).

RHK'daki semptomlar lokal tümör büyümesine, hemorajiye, paraneoplastik sendromlara ya da metastatik hastalığa bağlı olabilir. USG ve BT öncesinde hastalar genellikle klasik triad olan ağrı, makroskopik hematüri ve palpabl abdominal kitle'den en az biri ile başvururlarken günümüzde hastaların ancak %6-10'unda bu semptomlar görülmektedir (71). Bu durum aynı zamanda ileri hastalığı işaret eder. İleri hastalığın diğer belirtileri; kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, palpabl servikal lenfadenopati, varikozel ve bilateral alt ekstremite ödemidir. Ayrıca kemik ağrıları ve öksürük gibi metastatik bulgularda görülebilmektedir (67).

Paraneoplastik sendromlar RHK'lu hastaların %20'sinde görülür. Normalde böbrekten salgılanan 1,25 dihidrokolikalsiferol, renin, eritropoietin ve çeşitli prostoglandinlerin aşırı salgılanmasıyla veya böbrekte üretilmeyen parathormon, HCG, insülin ve çeşitli sitokinlerin salgılanmasıyla ortaya çıkarlar (72,73). RHK'la birlikte bulunabilen sistemik sendromlar ve görülme oranları Tablo-6'da verilmiştir.

Paraneoplastik sendromların en önemlilerinden bir tanesinde non-metastatik hepatik disfonksiyon (Stauffer Sendromu)dur. Bu olguların %3-20'sinde görülür (74,75). Hastalarda alkalin fosfataz yüksekliği, protrombin zamanı yükselmesi, hipoalbuminemi, bilirubin ya da transaminaz yüksekliği saptanır. Diğer sık görülen bulgular trombositopeni ve nötropenidir. Patolojik etkiyi sitokinlerin yaptığı düşünülmektedir (76).

Tablo-6: RHK'la birlikte bulunan sistemik sendromlar

SENDROM	YÜZDE
ESR artışı	%55.6
Hipertansiyon	%37.5
Anemi	%36.3
Kaşeksi, kilo kaybı	%34.5
Pireksi	%17.2
Anormal KC fonksiyonu	%14.4
Hiperkalsemi	%4.9
Polisitemi	%3.5
Nöromiyopati	%3.2
Amiloidozis	%2

2.6. Radyolojik değerlendirme:

Böbreğin benign ve malign tümörlerinin tanısında, evrelemesinde ve tedavinin takibinde radyolojik yöntemler çok önemli rol oynamaktadır. Son 20 yıldır kesitsel görüntüleme yöntemlerinin hızlı gelişimi ve yaygın kullanımıyla, artık asemptomatik hastalarda, erken dönem tümörlerin insidental olarak saptanma oranı %60'lara varmıştır. Bu nedenle artık bu hastalarda adrenal bez koruyucu radikal nefrektomi, laparoskopik radikal nefrektomi ve nefron koruyucu cerrahi gibi daha sınırlı cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir (77).

Geçmişte kullanılmakta olan konvansiyonel yöntemler yerlerini ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi yöntemlere terk etmişlerdir.

Non-invaziv olması, diğer görüntüleme yöntemlerine göre nispeten daha ucuz olması nedeniyle ultrasonografi (USG) hematüri ile gelen hastalarda ilk başvurulacak yöntemdir. Lezyonların büyük çoğunluğu izoekoik (%86), daha nadir olarak hipoeoik (%10) ve hiperekoik (%4) karakterdedir (78). USG ayrıca NKC esnasında intraoperatif olarak rezeksiyon sınırlarını, multisentrisiteyi, venöz tutulumları ve birlikte olan kitleleri göstermede oldukça duyarlıdır (79).

Yüksek kaliteli BT tarama, bir böbrek kitlesinin değerlendirilmesindeki en önemli görüntüleme metodudur (80). Spiral BT ve ardından çok hızlı ve volümetrik tarama yapabilen çok kanallı BT teknolojisinin ortaya çıkmasıyla küçük böbrek kitleleri bile karakterizasyon yapılarak görüntülenebilmektedir (81). BT ile kontralateral böbreğin morfoloji ve fonksiyonunun yanında, primer tümörün ekstrarenal uzanımları, venöz tutulumlar, reyonel lenf nodları ve sürrenal bez değerlendirilebilir (82). Multifazik helikal BT; dokuyu ve çevre dokuları üç boyutlu ve gerçeğe yakın olarak görüntüler ve günümüzde yüksek duyarlılıkla kullanılmaktadır (82).

Kontrast madde alerjisi ya da böbrek yetmezliği bulunan hastalarda öncelikle tercih edilmesi gereken yöntem ultrasonografi sonrası MRI'dır (83).

MRI günümüzde inferior vena kava tümör trombüsünü değerlendirmede en değerli test olarak kabul edilmektedir (84,85,86).

Renal arteriyografi, inferior venakavografi ya da ince iğne aspirasyon biyopsisinin klinik kullanımdaki yerleri seçilmiş vakalarla sınırlıdır (87,88).

2.7. Prognostik Faktörler:

Prognostik faktörler hastalık progresyonunu belirlemede kullanılabilen, tedaviden yarar göremeyecek olguları öngörmeye yarayan belirteçlerdir (89). Prognozu etkileyen faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler olarak sınıflandırılabilir. Tüm bu prognostik belirteçler Tablo-7’da gösterilmiştir.

Tablo-7: RHK’da prognostik faktörler

	Prognostik faktör
ANATOMİK	Tümör boyutu
	Tümörün çevre dokulara yayılımı
	Lenf nodu tutulumu
	Venöz tutulum
	Adrenal bez tutulumu
	Uzak metastaz
HİSTOLOJİK	Tümör derecesi
	Histolojik tip
	Histolojik nekroz
	Sarkomatoid komponent varlığı
	Toplayıcı sistem invazyonu
KLİNİK	Lokal semptomlar
	Kaşeksi
	Performans durumu
	Trombositoz
MOLEKÜLER	
• Hücre siklusu	p53, PTEN, p27, Bcl-2, Siklin-A
• Hücre adezyonu	EMA, E-cadherin, Cadherin-6, EpCAM, X-catenin
• Proliferasyon	Ki-67
• Hipoksi indüklenbilir yolak	CAIX, CAXII, CXCR4, VEGF, IGF-1
• Diğerleri	Ca-125, CD44, VEGFR, Gelsolin, Vimentin, Caveolin-1, Androjen reseptörleri

2.7.1. Anatomik prognostik faktörler:

Tümör evresi, tümörün anatomik yayılımını gösterir ve RHK'da en önemli prognostik belirteçtir (89). Nefron koruyucu cerrahi uygulanan böbrek tümörü olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ≤ 4 cm çaplı tümörler için %100, 4.1-7cm arasında çapa sahip tümörler için %90, >7 cm çaplı tümörler için %66 olarak saptanmıştır (90).

RHK, yeni tanı konulan olgularda %4-9 arasında venöz sistemi tutmaktadır (91,92). Çeşitli çalışmalarda renal ven ve inferior vena kava tutulumunun benzer prognozda olduğu fakat diyaframı aşan vena kava trombüslerinde prognozda belirgin kötüleşme olduğu saptanmıştır. 3 yıllık kansere özgü sağkalımın trombüs olmayanlarda, renal ven tutulumu olanlarda, diyafram altı vena kava trombüsü olan olgularda ve diyafram üstü vena kava trombüsü olan olgularda sırasıyla %89, %76, %63 ve %23 olduğu belirtilmektedir. Metastaz varlığında ise trombüs varlığı ya da yokluğu arasında sağkalım açısından bir fark bulunmamaktadır (93).

Klinik olarak lokalize hastalıkta LN tutulumu olma olasılığı %2-9 arasındadır (94). Buna karşın metastatik hastalık ve renal ven tutulumunda %45'e kadar çıktığı saptanmıştır. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda kanser spesifik sağkalım sadece %8-32 oranlarındadır (17,95). Lenf nodu tutulumunda immunoterapiye cevabın lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (96,97).

Adrenal bez tutulumu ile yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık arasında ilişki gözlenmişse de adrenal bez tutulumunun tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (98). TNM 2002 sınıflamasında T3a kategorisinde sınıflanan adrenal bez invazyonu 2010 TNM sınıflamasında T4 kategorisine alınmıştır. Adrenal tutulum olan olgularda ortanca sağkalımın 12.5 ay ve 5 yıllık kansere özgü sağkalımın %0 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Özellikle perinefrik veya renal sinüs yağ doku invazyonu organ sınırlı tümörlerle kıyaslandığında %15-20 oranında sağkalımda gerileme gözlenmektedir. Bu gruptaki hastaların 5 yıllık kanser-spesifik sağkalımları %51-68'e düşmektedir (99). Sinüs yağ doku invazyonu (5 yıllık kanser-spesifik sağkalım %25.9) perinefrik yağ doku invazyonundan (5 yıllık kanser-spesifik sağkalım %50.9) daha agresif seyirlidir (100).

Yağ doku tutulumu sıklıkla renal kapsül aracılığıyla (perirenal yağ doku, sadece perinefrik %79) nadiren de renal sinüs aracılığıyla (sinüs yağ doku; sadece sinüs yağ doku %7.8 ; sinüs ve perinefrik yağ doku %13.2) gerçekleşir (101). Büyüme esnasında tümör kendini bir psödokapsülle kapladığı için renal kapsülden kesin invazyonun belirlenmesinde sıklıkla zorluklar yaşanmaktadır. Yağ dokusuna uzanan gerçek bir invazyon ve penetrasyonun ayırımındaki güçlük nedeniyle tümör çapının renal kapsül invazyonundan daha önemli prediktif değeri olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (102,103).

RHK'da metastatik yayılım en kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Metastatik hastalıkta prognozu etkileyen faktörler olarak; performans durumu, metastazların yeri ve sayısı, metastaz oluşumuna kadar geçen süre, kilo kaybı, birinci basamak kemoterapi, anemi, hiperkalsemi, trombositoz sıralanabilir (104,105).

2.7.2. Histolojik prognostik faktörler:

Tümör derecesi için en çok Fuhrman sistemi kullanılmakta olup bu sistem çekirdek büyüklüğü, pleomorfizmi ve çekirdekçik belirginliğine dayanmaktadır (106). Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-8: Fuhrman nükleer derecelendirme sınıflaması

Grade	Nükleer çap	Nükleer çeper	Nükleolus
1	10 µm	Yuvarlak, uniform	Yok ya da silik
2	15 µm	Düzensiz	Küçük
3	20 µm	Düzensiz	Belirgin
4	>20 µm	Multilobule	Belirgin, yoğun kromatin demetleri

Berrak hücreli karsinom %70-80 oranıyla en sık gözlenen RHK alt tipidir. Papiller renal hücreli kanser histolojik özelliklerine göre Tip 1 ve Tip 2 alt gruplarına ayrılır. Tip 1 daha az agresif özellik göstermekte, Tip 2 varlığı ise bağımsız kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (107,108). Kromofob tip RHK'ların %5'lik kısmını oluşturmakta ve çeşitli çalışmalarda prognozu en iyi olan tip olarak gösterilmektedir (109,110). Renal medüller karsinom genç Afrika kökenli Amerikalılarda görülen ve çok kötü prognozu olan bir alt tiptir (99). Tüm RHK'ların %1'ini oluşturan ve erken dönemde metastaz yapan Bellini toplayıcı kanal karsinomu agresif ve kötü prognozlu bir histolojik alt tiptir (111).

Sarkomatoid elemanların varlığı RHK tipinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (112,113). Yapılan bir çalışmada sarkomatoid elemanlı RHK'da 5 ve 10 yıllık sağkalım %22 ve %13 olarak saptanmıştır (114).

Histolojik nekroz olan olgularda RHK'a bağlı ölüm oranının 3 kat fazla olduğu gösterilmiş olup , histolojik nekrozun lokalize hastalıkta bağımsız kötü prognostik faktör olduğu, metastatik hastalıkta ise önemi olmadığı belirlenmiştir (115).

Toplayıcı sistem invazyonunun T1-T2 tümörlerde kötü prognostik faktör olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (116).

2.7.3. Klinik prognostik faktörler:

Tanı aşamasında hastanın semptomatik ya da asemptomatik oluşu sağkalım ve metastaz riski açısından belirgin farklılık göstermektedir (117,118). Kişinin performans statüsü, kilo kaybı, kaşeksi, kırgınlık, anoreksi gibi semptomlarının varlığı kötü prognoz göstergesidir (119).

2.8. Lokalize Hastalıkta Tedavi:

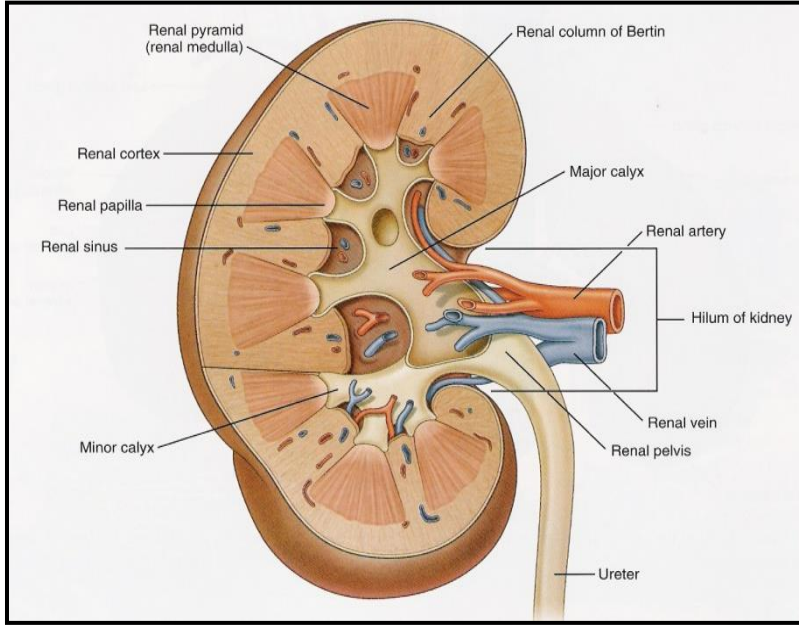
2.8.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler bir çift kırmızı kahverengi, spinal kolonun her iki tarafında ve retroperitonda yerleşmiş iyi korunan organlardır. İnsanlarda su-elektrolit ve asit-baz dengesinde merkez rol oynamalarının yanı sıra renin ve eritropoietin yapımı, D vitamini metabolizması gibi endokrin rol de oynarlar. Erişkin erkekte normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150gr'dır. Ortalama olarak kadınlarda biraz daha düşük olup yaklaşık 135gr'dır. Uzunluğu 10-12cm, eni 5-7cm ve kalınlığı 3cm'dir. Boyutları cinsiyete olduğu kadar genel vücut yapısına da bağlıdır.

Böbreğin medial kenarında renal hilum bulunur. Renal hilum, renal sinüse açılır. Burası böbreğin orta kısmı olup parankimle çevrilidir. Toplayıcı sistemler ve renal damarlar sinüsü işgal ederler ve böbreği hilumdan terk ederler. Renal sinüste bu yapıları değişik oranda yağ dokusu çevreler.

Renal parankim korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Açık renkli korteks daha koyu olan medulladan kesit yapılmış böbrekte çıplak gözle fark edilir. Medulla, renal piramid adı verilen multipl konik yapıda segmentler içerir. Her bir piramidin yuvarlak tepesi papilla adını alır ve minor kalikslere açılır. Renal korteks, piramidlerin hem aralarını hem de periferal olarak renal sinüse kadar sarar. Korteksin piramidler arasındaki bölümü renal kolonu (Bertini kolonu) oluşturur. Damarlar parankime buradan girer ve çıkarlar. (Resim-1)

Resim-1: Renal parankim yapısı



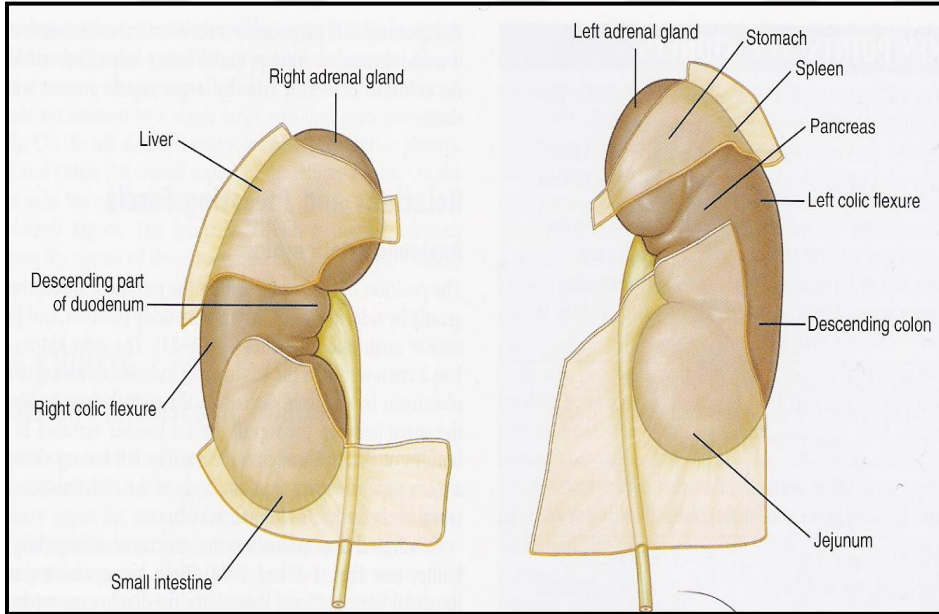
Karaciğer kitlesi nedeniyle çoğunlukla sağ böbrek sola göre 1-2cm daha aşağı yerleşimlidir. Sol böbrek üst kutbu tipik olarak 12. torokal vertebra düzeyinde, alt kutbu ise 3. lumbar vertebra düzeyindedir. Sağ böbrek genellikle 1. lumbar vertebranın tepesi ile 3. lumbar vertebranın alt kenarı arasında bulunur. Her iki tarafta 12. kot hemen hemen diyaframın alt kenarı hizasında böbreği çaprazlar. Sol böbrek üst kutbu sağdan daha yukarıda olduğundan üst sınırı 11. kot hizasındadır.

Böbreğin arka yüzünde medialden laterale doğru quadratus lumborum ve transversus abdominis aponevrozu bulunur. Psoas kasının konturuna, böbrek alt kutbu üst kutuptan daha uzaktır. Böylece üst kutup mediale doğru az bir açı yapar. Benzer olarak böbrek alt kutbu üst kutba göre daha öndedir. Böbreğin mediali longitudinal aksta öne doğru yaklaşık 30 derecelik açı yapar. Böylece damarlar ve pelvis görece olarak anterior konumdadır.

Ön yüzden, sağ ve sol böbreklerin intraperitoneal ve ekstraperitoneal komşulukları belirgin olarak farklıdır. Sağ böbrek karaciğerin arkasından uzanır ve karaciğerden periton refleksiyle ayrılır. Duodenum doğrudan medialdeki hiler yapıları örter.

Kolonun ekstrapéritoneal seyreden hepatik fleksurası sağ alt kutbu çaprazlar. Solda böbrek hilusu ve üst 2/3 bölümü retroperitoneal pankreas kuyruğu ve dalak damarlarıyla komşudur. Pankreas kuyruğunun üzerinde mide arka duvarı ile komşuluk yapar. Pankreas kuyruğunun altında, medialde büyükçe bir peritoneal kese içinde jejenum ile komşudur. Sol böbrek alt kutbu genellikle ekstrapéritoneal pozisyondaki splenik fleksura tarafından çaprazlanır. Dalak, sol böbrek üst kutbundan başlayarak peritoneal refleksiyonla ayrılır. Böbreğin komşulukları Resim-2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Resim-2: Böbreğin anatomik komşulukları

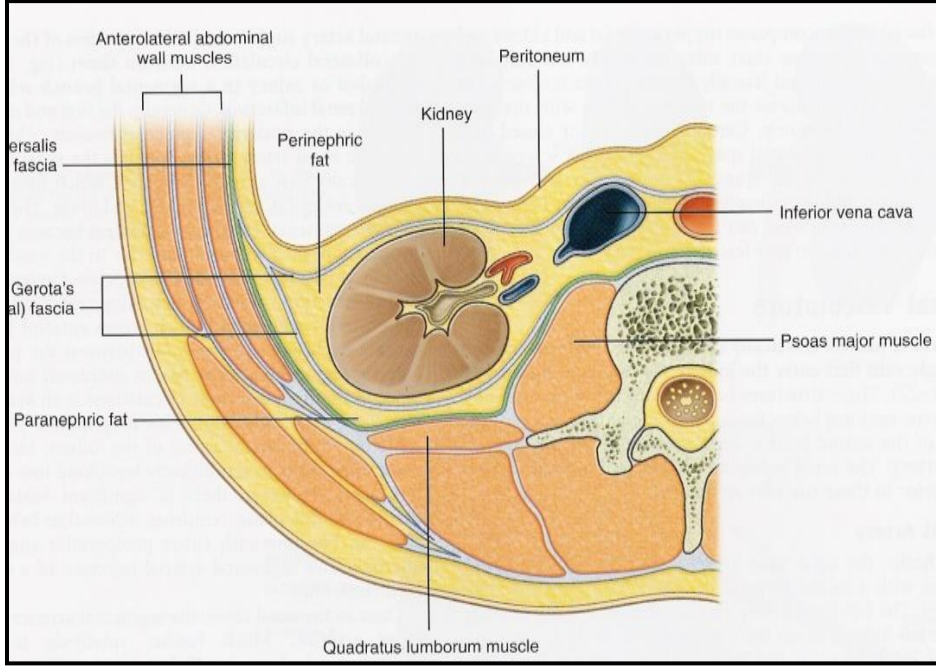


Böbrekler, adrenaller ve onları değişik derecelerde saran perinefrik ya da pararenal yağ dokusu Gerota fasyası denilen perirenal fasya tarafından gevşekçe sarılmıştır. Gerota fasyasının ön ve arka yaprakları ön ve arkadan böbreği çevreleyerek lateral, medial ve superior olarak 3 kenarda yapışır. (Resim-3) Superiorda Gerota fasyası birleştikten sonra incelenerek diaframın alt yüzünde kaybolur.

Medialde orta hattı geçerek karşı tarafın Gerota fasyasıyla birleşir. Altta Gerota fasyası gonodal damarları ve üreteri içine alan açık bir alan olarak kalır.

Gerota fasyasının dışında değişik kalınlıkta retroperitoneal yağ (pararenal ya da paranefrik) tabakası bulunur. Gerota fasyası böbreğin etrafında önemli bir anatomik bariyer oluşturduğu gibi, böbrek kaynaklı patolojik olguların yayılmasını da önler.

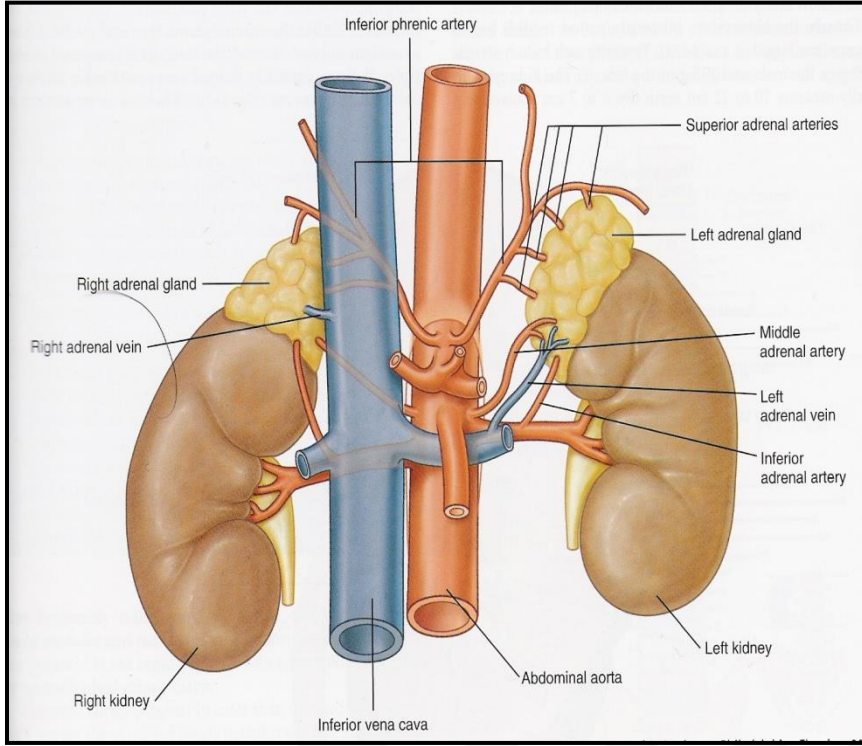
Resim-3: Böbreği çevreleyen yağ dokusu ve fasyaların yerleşimi



Böbrek damar pedikülü denilince, renal hilustan medial olarak böbreğe giren bir arter ve büyük ven anlaşılır. Böbrek veni daha önde, arter venin arkasındadır. En önde pelvis renalis vardır. Böbrek arterleri ve venleri 2.lumbar vertebra korpusu düzeyinde, superior mezenterik arterin altından, aort ve vena kava inferior'dan dallanır.

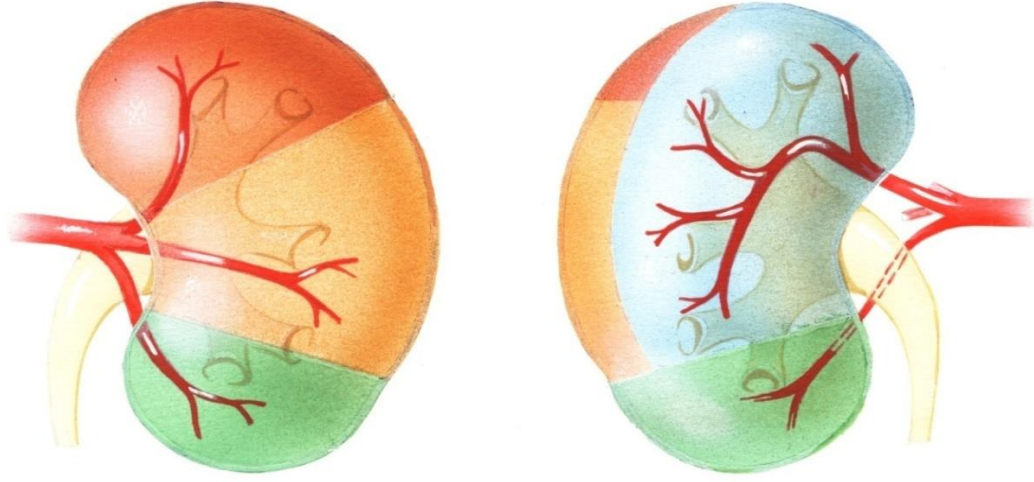
Sağ böbrek arteri sola göre hafifçe yüksek düzeyden, aortadan çıkar ve aşağı doğru uzanır. Sağ böbrek arteri, vena kava inferiorun arkasından geçer ve sol böbrek arterine göre daha uzundur. Kısa sol böbrek arteri horizontal planda seyreder, hafifçe yukarı uzanarak sol böbreğe ulaşır. Renal arterler yukarıya doğru küçük dallar, adrenal beze ve aşağı doğru pelvis renalis ve üst üretere dallar verirler. (Resim-4)

Resim-4: Renal pedikül



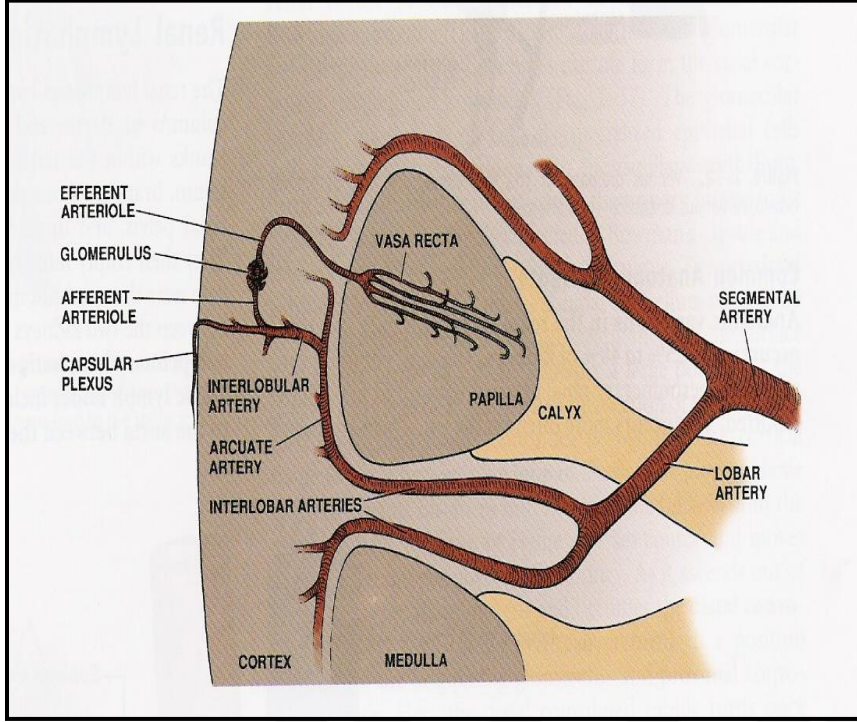
Ana renal arter, tipik olarak 4 ya da daha fazla segmental damarlara ayrılır. İlk ve en sabit segmental bölünme posterior daldır. Genellikle ana renal arterden renal hilus'a girmeden çıkar ve pelvis renalisin arkasından geçerek böbreğin büyük posterior segmentini besler. Apikal, üst, orta ve alt olmak üzere toplam 4 tane anterior segmental arter dalı tanımlanır. Ana renal arter ve segmental arterler ve onların dalları anastomoz yapmayan ve kollateral dolaşımı olmayan end arterlerdir. Bunlardan herhangi birinin oklüzyonunda beslediği böbrek parankiminde iskemi ve enfarktüs oluşur. Eğer ana renal arter dallarını vermeden yaralanırsa böbrek kaybedilir. (Resim-5)

Resim-5: Sağ böbreğin segmental dolaşımının şematik görünümü



Segmental arterler renal sinüsten sonra lobar arterleri oluşturur. Bunlar bölünerek renal parankime girer ve interlober arterleri oluşturur. Sonraki seyir, Bertini kolonları ve piramit arasında uzanarak ışınsal tarzdadır. Her bir piramit tabanında interlober arterler arkuat arter olarak devam eder ve kortikomedüller bileşke boyunca böbrek konturuna paralel seyrederek. Arkuat arterler dönerek multipl radyal arter dallar; interlobuler arterleri oluştururlar. Bu multipl yan dallar glomerülün afferent arteriollerini yapar. Kan glomerüller kapiller ağı efferent arteriol olarak afferent arteriolün girdiği yerin tam karşısından terk eder. Efferent arterioller, kortekste tubullerin etrafında ikincil kapiller ağ oluşturur ya da medullaya doğru uzun, düzgün vasküler yapıyı (vaza rekta) oluşturur. İntrarenal arteryel anatomi Resim-6'da gösterilmiştir.

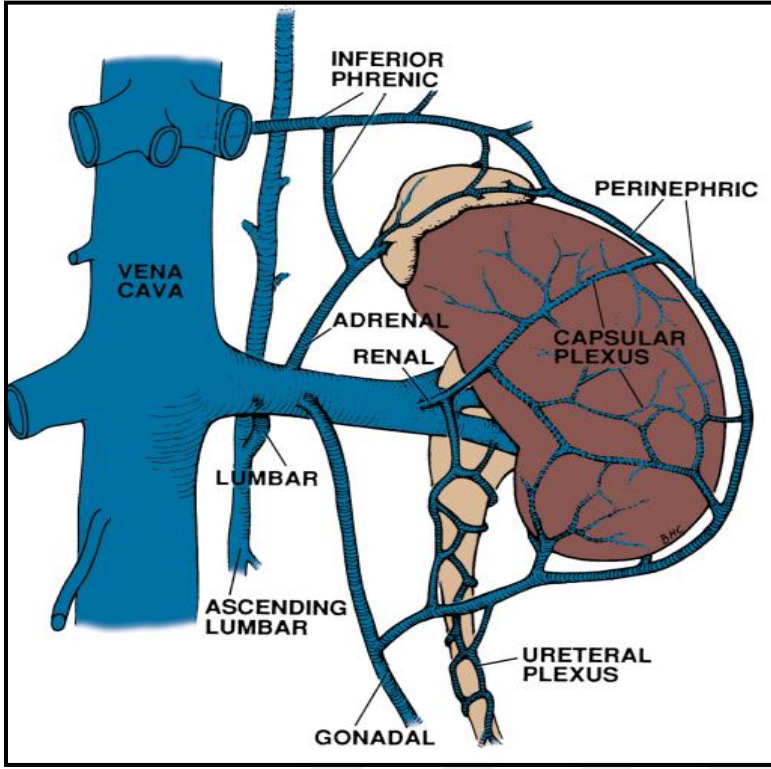
Resim-6: İnrarenal arteriyel anatomi



Post glomerüler kapillerler sonunda interlobuler venlere drene olurlar ve sırasıyla arkuat, interlobuler, lobar ve segmental venler olarak devam ederler. Bazen beş tane, genellikle üç büyük trunkus olarak sonunda ana vende birleşirler. Bu birleşme bazen böbrek içinde, çoğunlukla renal hilus dışında olur.

Birbiriyle ilişkisi olmayan renal arterlerden farklı olarak venler; renal parankimde, özellikle arkuat damarlar düzeyinde serbestçe anastomoz yaparlar. Sağ renal ven 2-4cm uzunluğundadır. Vena kava inferiora sağ yanda doğrudan girer (genellikle diğer venöz dalları almadan). Aortun önünden geçerek vena kava inferiorun sol yan tarafına ulaşır. Aortun lateralinde sol renal vene; yukarıdan sol adrenal ven, arkadan bir lumbar ven ve aşağıdan sol gonodal ven dökülür. Sol renal ven sağa göre vena kava inferiora biraz daha yüksek düzeyden ve anterolateral olarak açılır. (Resim-7)

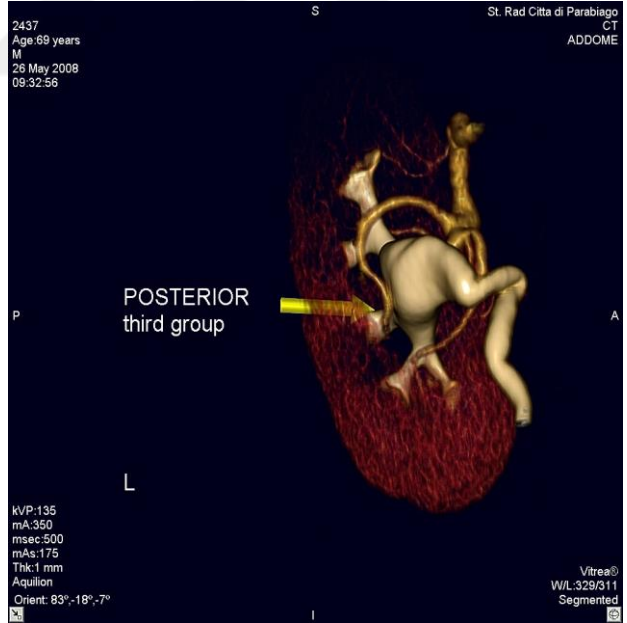
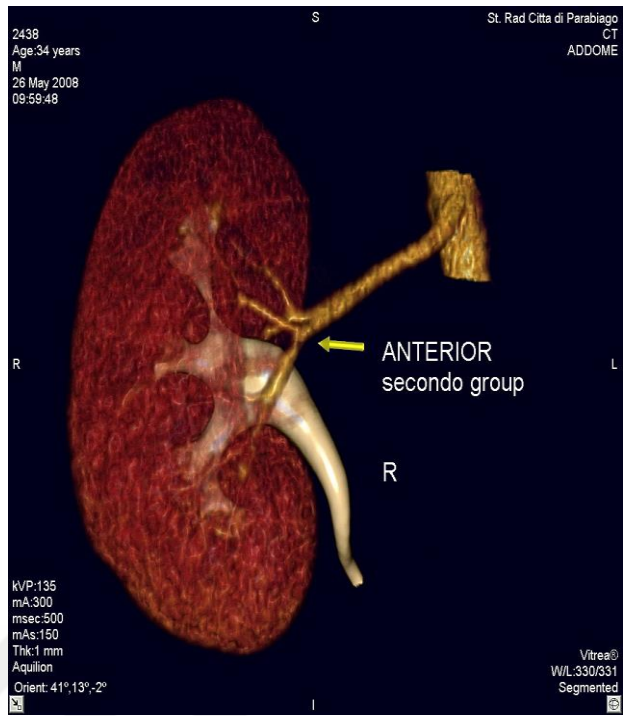
Resim-7: Sol böbreğin venöz drenajı ve kollateral dolaşımı



Ana renal arter ve venin varyasyonları oldukça sık olup %25-40 arasındadır. En sık görülen varyasyon çok sayıda renal arter olmasıdır. Bu arterler genellikle aortun lateralinden çıkarlar ve solda sağ taraftakinden daha sık görülürler. Renal hilustan parankime girdikleri gibi doğrudan böbrek kutuplarından birine de girebilirler. Multipl arterler ektopik böbreklerde daha sık görülür ve çöliak, superior, mezenterik ve iliak arterlerden çıkabilirler.

Böbreğin arteriyel dağılımının bilinmesi özellikle nefron koruyucu cerrahi yapılacak olgularda son derece önemlidir. Multi dedektör bilgisayarlı tomografi (MDCT) vasküler yapıların ortaya konulmasında yüksek sensitiviteye sahip noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. (Resim-8) Operasyon öncesinde böbreğin vasküler anatomisinin bilinmesi intraoperatif renal hasar riskini en aza indirmektedir (120).

Resim-8: Anterior ve posterior segmental arterlerin MDCT ile gösterilmesi (F.Rocco)



Multiple venler daha az görülür ve eğer görülürse sağ renal ven duplikasyonu olarak ortaya çıkar.

Böbreğin zengin bir lenfatik drenajı vardır. Sinüsten çıkan kan damarlarını izler ve renal sinüste birkaç büyük lenfatik grubu vardır. Renal kapsül ve perinefrik lenfatiklerle bağlantıları olan bu trunkuslar, hilusta kan damarlarına çok yakından eşlik eder.

Renal pelvis ve üst üreter trunkusları da bu lenfatiklerle birleşir. Renal vene, renal hilumda eşlik eden 2 yada 3 lenf nodu vardır. Böbrekten ilk metastatik yayılım yolu bunlardır.

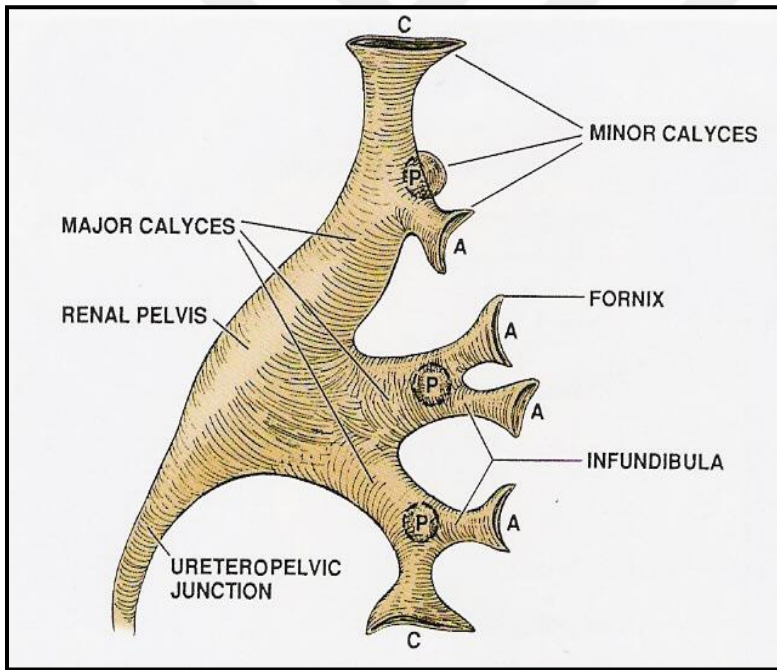
Sol böbrek lenf nodu drenajı öncelikle; sol lateral paraaortik lenf nodlarına olur. Bunlar inferior mezenterik arter düzeyinden daha aşağıdadır. Sol böbrekten çıkan bazı lenfatik kanallar retrokrural nodüllere ve/veya doğrudan diyafram üzerindeki torasik kanallara dökülebilir. Çok ilerlemiş hastalık durumları dışında sol böbrek lenfatikleri interaortakaval lenfatiklerine drene olmaz.

Sağ böbrek lenfatikleri interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına drene olur. Parakaval lenf nodları kommon iliac arterlerin altından, diyafragma üzerine kadar yayılan bölgedeki ön ve arka lenf nodlarında kapsar. Sağ böbrekten çıkan bazı lenfatik kanallar retrokrural nodlara ya da doğrudan torasik kanala drene olabilir. Yine sağ böbreğin bazı lenfatikleri sağdan sola uzanarak, sol renal hilus yakınındaki sol lateral paraaortik lenf nodlarına açılabilir.

Böbrek toplayıcı sistemin mikroskobik olarak başlangıcı renal korteksteki Bowman kapsülü ve glomerüldür. Sıvı Bowman kapsülünden proksimal tubuliye doğru akar. Proksimal tubul kalın düz bir inen dalla medullada uzanır ve Henle lupunun daha ince bir tubulisi ile birleşir. Henle lupunun çıkan kolu önce kalınlaşır sonra distal kontorti tubuli olur. Üriner filtrat en son kolektör tubulilere gelir. Kolektör tubuli tekrar renal medulla içine yönelerek, meduller piramidin apeksine “renal papilla” ya açılır.

Renal papilla sayıları 4-18 arasında değişebilir fakat tipik olarak her böbrekte 7-9 tane vardır. Her bir papilla minör kalikse açılır. Minör kaliksler renal toplayıcı sistemin ilk büyük yapısıdır. Minör kaliksler daralarak bir boyun ya da infundibulum oluşturarak diğer minör kalikslerle birleşir, 2 ya da 3 major kaliks oluşturarak bir renal pelvis ile sonuçlanır. Pelvis renalis, küçük ve tümüyle renal sinüs içinde ya da hacimli ve ekstrarenal olabilir. Renal pelvis üreteropelvik bileşke denilen bir bölgeden sonra üreter olarak devam eder. (121,122,123,124,125,126) (Resim-9)

Resim-9: Sol böbreğin toplayıcı sistemi



2.8.2. Radikal Nefrektomi

Radikal nefrektomi (RN) ilk kez 1963 yılında Robson tarafından tanımlanmıştır (4). Robson ve arkadaşları (1969), Evre1 ve Evre 2 hastalarda sırasıyla %66 ve %64 sağkalım elde etmişler ve bu cerrahiye “Altın standart” olarak kabul etmişlerdir. RN'nin prensibi; renal arter ve ven'in erken bağlanması, böbreğin gerota dışından çıkartılması, aynı taraf sürrenalın alınması ve diafragma krus'undan aort bifurkasyonuna kadar reyonel lenfadenektomi yapılmasıdır (127). Günümüzde RN; tümör boyutu büyük olan, nefron koruyucu cerrahi ya da laparoskopik cerrahi için uygun olmayan olgularda, vena kavaya uzanım gösteren komplike tümör trombusu varlığında, birlikte başka cerrahi girişimlerin de gerektiği (örneğin renal arter stenozu) ya da, tek organ metastazının olduğu ve metastazektomi planlanan olgularda yapılmaktadır (128).

Son yıllarda RN sırasında adrenaletominin gerekliliği konusu sorgulanmaktadır. Adrenal bez tutulum insidansı, artan tümör evresi ile birlikte ve tümörün böbrek üst polden köken alması durumlarında artmaktadır (129,130). RHK'da aynı taraf adrenal bez tutulumu %1.2-10 olarak bildirilmiştir (131). Günümüzde RN sırasında adrenaletomi; böbreğin üst polünden köken almış tümörlerde ve bilgisayarlı tomografide adrenalın izlenmediği, itilmiş ya da büyümüş olarak saptandığı olgularda önerilmektedir (132,133,134).

Sağ böbreğin lenfatik drenajı lateral, prekaval, postkaval ve interaortakaval lenf nodları yoluyla; sol böbreğin lenfatik drenajı ise sol paraaortik, preaortik ve postaortik lenf nodları yoluyla olmaktadır. RN sırasında lenfadenektomi yine günümüzde gerekliliği tartışılan bir konudur. Literatürdeki karşılaştırmalı çalışmalarda lenf nodu disseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastalar arasında belirgin bir sağkalım avantajı saptanmamıştır (135). Bundan dolayı radyolojik olarak saptanmayan ve palpe edilmeyen lenf nodu olan olgularda lenfadenektomi yapılması önerilmemektedir (136).

2.8.3. Nefron Koruyucu Cerrahi

Parsiyel nefrektomi ilk defa Czerny tarafından 1887 yılında tanımlanmıştır (137). USG ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı sonucu küçük boyutlu böbrek tümörlerinin erken evrede saptanma sıklığının artması, renal vasküler cerrahideki deneyimlerin artması, böbrekte meydana gelebilecek iskemik hasarın önlenmesi amacıyla kullanılan yöntemlerin gelişmesi ve uzun süreli kansersiz sağkalım elde edilmesi NKC'ye olan ilgiyi arttırmıştır. NKC'de renal tümörün tamamen rezeksiyonu ve geride mümkün olduğunca çok fonksiyonel parankimin bırakılması amaçlanır. Tümör ile birlikte çıkarılması gereken sağlam parankimal dokunun sınırları konusunda görüş ayrılıkları yaşanmıştır. En az 1cm sağlam dokunun tümörle birlikte eksize edilmesi gerekliliği vurgulanmış, daha sonra bu sınır 0,5cm'e çekilmiştir (138,139). Günümüzde standart PN'de, tümöre komşu en az 1-2mm'lik normal parankimin de spesimene dahil edilmesi önerilmektedir (140).

Parsiyel nefrektomi endikasyonları kesin, rölatif ve elektif endikasyonlar şeklinde sınıflandırılabilir (141).

Tablo-9: Nefron Koruyucu Cerrahi Endikasyonları

1-Kesin Endikasyonlar

- Soliter böbrekteki tümörler
- Bilateral tümörler
- Şiddetli böbrek yetmezliği

2-Rölatif Endikasyonlar

- Karşı böbrekte hastalık olması
 - Nefrolitiazis
 - Geçirilmiş rekürren piyelonefrit
 - Veziköüreteral reflü
 - Üreteropelvik bileşke darlığı
 - Hafif-Orta dereceli böbrek yetmezliği
- Böbrek yetmezliğine yol açabilen hastalık varlığı
 - Hipertansiyon
 - Diabetes Mellitus
- Multifokal hastalık ya da ailesel sendromlar
 - Papiller RHK
 - Von Hippel-Lindau hastalığı

3-Elektif Endikasyonlar

- 4 cm'den küçük boyutlu renal kitleler (daha büyük tümörlerde de uygulanabilir.)
- Genç, sağlıklı bireyler
- Periferik yerleşimli tümörler

Özellikle küçük boyutlu RHK'larda tümörü çevreleyen yalancı bir kapsül olması, NKC'yi çekici hale getirmektedir. Tümör boyutu 7cm'den küçük tümörlerin %80'inde bu yalancı kapsül intakt olarak saptanmaktadır ve böbrek tümörlerinin %90'ından fazlasında peritümöral infiltrasyon saptanmamaktadır (142). Son yıllarda NKC'nin güvenilirliğini ve etkinliğini gösteren geniş seriler yayınlanmıştır. Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları %97'lere kadar çıkabilmekte ve RN'den farklılık göstermemektedir (143,144,145,146,147).

Çoğu vakada parsiyel nefrektomi en etkili şekilde geçici olarak renal arter oklüzyonu (sıcak iskemi) sonrasında yapılmaktadır. Bu sadece intraoperatif kanamayı azaltmaz, aynı zamanda böbrek dokusunun turgorunu azaltarak intrarenal yapıya girişi kolaylaştırır. Renal venin klempe edilmemesi venöz geri akıma izin vererek intraoperatif renal iskemiye azaltmakta, geri akımla açılan küçük renal venlerin tanımlanmasını sağlayarak hemostazı kolaylaştırmaktadır. Uzun sıcak iskemi süresinin postoperatif böbrek hasarı ile ilişkili olduğu, bu yüzden 20dk yi aşmaması gerektiği çeşitli yayınlarla ortaya konulmuştur. Santral lokalize renal tümörlerde ise renal arterle birlikte renal veninde klempe edilmesi, kesilen büyük venöz dallardan intraoperatif kanamayı en aza indirmektedir.

Renal sirkülasyonun geçici olarak kesilmesi sırasında post-operatif renal hasardan korunmak için renal hipotermi yapılabilmektedir. Böbreğin buz çamuru ile yüzeyinin soğutulması (soğuk iskemi), 3 saate kadar kalıcı renal hasar oluşmadan güvenli iskemi sağlamaktadır. Diğer bir renal hipotermi yöntemi olan in situ soğuk perfüzyon uygulaması ilk olarak Marberger ve ark. tarafından 1978 yılında yapılmıştır. Femoral arterden balon kateterle girilerek renal artere ulaşıyor olması, girişimsel radyoloğa gereksinim duyulması bu yöntemin dezavantajlarıdır. Yakın geçmişte ise bu teknikte değişiklikler yapılmış, renal arter direk kanule edilerek soğuk perfüzyon uygulanmıştır (148,149,150).

Fonksiyonel parankimal dokunun korunmasına yönelik bir yöntem de tümör enükleorezeksiyonudur. Bu teknikte parankime çepeçevre bir insizyon yapılır, daha sonra tümörü saran pseudokapsül ile böbrek parankimi arasında bir plan oluşturulur. Bu plandan künt disseksiyon ile gidilerek tümör çıkarılır. Her ne kadar tümör enükleorezeksiyonu pozitif cerrahi sınır açısından artmış riske sahip olsa da yeni bulgular kanser kontrol oranları açısından enükleorezeksiyon ile PN arasında benzer sonuçlar elde edilebildiğini göstermektedir.

Enükleorezeksiyon tekniği sıklıkla von Hippel-Lindau hastalığında ve her iki böbreği içeren multiple tümörlerde kullanılmaktadır.

2.8.4. Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri

Özellikle cerrahiye uygun olmayan, herediter zemini olan, multipl cerrahi girişim aday hastalarda kullanılabilen nefron koruyucu doku ablasyon yöntemleridir. Bu amaçla kriyoablasyon, (151,152) radyofrekans ablasyon (153,154), mikrodalga ablasyon, laser ablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason dalgalarıyla (HIFU) (155) denemeler yapılmaktadır.

2.9. Metastatik Hastalıkta Tedavi:

2.9.1. Cerrahi tedavi

Metastatik hastalığın tedavisinde cerrahinin rolü iki boyutta değerlendirilebilir. Birincisi, nefrektomi sonrasında hastayı klinik olarak tüm metastazlarından kurtarmak olan *metastazektomi*; ikincisi ise, metastazları çıkarılamayacak durumda olan hastalarda sistemik tedavi öncesi primer tümörün çıkarılmasını ifade eden *sitoredüktif nefrektomi*'dir. Primer tümör kitlesi immun sistem üzerinde negatif bir etki yaratmakta ve kitlenin çıkarılması immunoterapötik potansiyeli arttırmaktadır (156).

Ayrıca tümöre bağlı lokal semptomları da ortadan kaldırdığından hastanın yaşam kalitesinde artış sağlanmaktadır. Literatürde; nefrektomi sonrası metastatik odaklarda (özellikle akciğer metastazlarında) spontan regresyon olan olgular bildirilmiştir ve spontan remisyon insidansı düşük olmasına rağmen, nefrektominin yapılması için oldukça objektif bir veri oluşturmaktadır (157,158).

2.9.2. Kemoterapi, İmmunoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Standart sitotoksik ilaçlar RHK'da etkisizdir ve Avrupa kılavuzunda monoterapi şeklinde kullanımı önerilmemektedir. En iyi cevap oranı %17'lerde olup Gemcitabin ve 5-florourasil kombinasyonu ile elde edilmiştir (159).

İmmunoterapi baskılanmış immün sistemin canlandırılması veya duyarlılaştırılmış hücrelerin konakçıya geri verilmesi şeklinde uygulanabilmektedir. Sitokinlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber kanser hücreleri üzerine indirek etkili (hücreler arası sinyal mekanizması üzerinden) oldukları düşünülmektedir. İnterferon-alfa (IFN-alfa) ile %10-25 oranlarında cevap alınırken, İnterlökin-2 (IL-2) ile %15 oranında cevap alınmıştır. IFN-alfa ve IL-2 kombinasyon tedavilerinde ise %30'a varan oranlarda cevap bildiren yayınlar mevcuttur (160).

Moleküler biyolojideki gelişmeler metastatik RHK tedavisinde ciddi ilerlemeler sağlamıştır. Anjiogenez inhibitörleri (tirozin kinaz inhibitörleri, monoklonal antikorlar, VEGFR inhibitörleri, mTOR inhibitörleri) günümüzde metastatik RHK'da en çok kullanılan ajanlardır. RHK'un yüksek derecede vaskülarize bir tümör olduğu bilinmektedir. Anjiogenez tümör hücrelerinin çoğalması ve yayılması için mutlaka gereklidir. Anjiogenezde kilit rol oynayan büyüme faktörü; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-A) olarak bilinmektedir. Tümör hücreleri tarafından üretilen VEGF-A'nın vasküler endotel üzerindeki reseptörlerine bağlanmasıyla ilk oluşan reaksiyon tirozin-kinaz fosforilasyonudur.

Sonrasında mikrovasküler permeabilite artması, gen ekspresyonunun yeniden programlanması, endotelial hücre ömrünün uzaması, hücre yaşlanmasının gecikmesi ve anjiogenezin uyarılması şeklinde bir dizi olay meydana gelmektedir. Bu özelliklerle VEGF-A, tümör biyolojisinde birincil etkiye sahip ve dolayısıyla kanser tedavisinde anlamlı bir hedef haline gelen en önemli anjiogenetik sitokindir.

Antianjiogenik etki konusunda en umut verici sonuçlar VEGF'ye karşı nötrölizan antikorlar ile VEGF ve tirozin kinaz inhibisyonu yapabilen küçük moleküllerle elde edilmiştir.

Sunitinib: Bu ajanlar sadece VEGF reseptörünü inhibe etmekle kalmayıp aynı zamanda "split kinaz" ailesindeki PDGFR gibi diğer tirozin kinaz reseptörlerini de inhibe ederler. PDGFR perisitlerde bulunan ve endotelial hücrelerin yapısal desteklenmesinde rol oynayan bir moleküldür. Sunitinib oral olarak kullanılabilen, anti-tümör ve antianjiogenik etkisini VEGFR, PDGFR ve FLT3R tirozin kinazların inhibisyonunu hedefleyerek gerçekleştiren bir moleküldür.

Sorafenib: Tümör hücre proliferasyonu ve anjiogenezde rol oynayan hücre içi sinyal iletim yollarından önemli bir tanesi de Ras ve Raf gen ailesini içermektedir. Ras aktive olduğunda Raf-kinaz stimülasyonu ile hücre proliferasyonu uyarılmaktadır. Oral olarak kullanılabilen bir Raf-kinaz inhibitörü olan sorafenib tümör hücre proliferasyonunu c-Raf ve b-Raf'ı bloke ederek inhibe eder. Sorafenib aynı zamanda VEGFR-2 ve PDGFR- β 'yı da bloke ederek anjiogenezisi inhibe etmektedir.

Bevacizumab: Bevacizumab VHL/HIF/VEGF yolaklarını hedefleyerek VEGF'in biyolojik olarak aktif olan izoformlarını nötrölye etme özelliğine sahip bir insan rekombinant monoklonal VEGF antikorudur. İyi risk grubunda bulunan berrak hücreli RHK'lu hastalarda, bevacizumab'ın IFN ve plasebo ile kombine edilerek kullanıldığı 2 adet randomize çalışmada, objektif yanıt ve progresyonsuz sağkalım oranlarının bevacizumab gruplarında anlamlı olarak daha iyi olduğu rapor edilmiştir.

mTOR inhibitörleri: Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan ve rapamisin tarafından inhibe edildiği için “mammalian target of rapamycin” (mTOR) olarak adlandırılan bu hücre içi yolak esas olarak bir serin-treonin kinazdır. Bir mTOR inhibitörü olan Temsirolimus ile tümör hücre proliferasyonu, sağkalımı ve motilitesi ile anjiogenez engellenebilmektedir. mTOR inhibitörlerinin anjiogenez inhibitörlerinden temel farkı, bu ajanların tümör hücresi üzerine direk etki gösteriyor olmalarıdır.

Avrupa 2010 tedavi kılavuzunun önerdiği (161) mRCC sistemik tedavi şeması Tablo-10’da verilmiştir.

Tablo-10: EAU 2010 Sistemik tedavi şeması

Tedavi	Risk veya önceki tedavi	Önerilen ajan	
1.basamak tedavi	Düşük / orta risk	Sunitinib	
		Bevacizumab+IFN-alfa	
		Pazopanib	
2.basamak tedavi	Yüksek risk	Temsirolimus	
		Sorafenib	
	Sitokine yanıtızsız	Pazopanib	
		VEGFR inh.e yanıtızsız	Everolimus
		mTOR inh.e yanıtızsız	Deneysel tedavi

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde, 2-6 cm kistik/solid renal kitle nedeniyle parsiyel nefrektomi uygulanan ve patoloji sonucu böbrek tümörü (benign+malign) olarak rapor edilen 75 hasta değerlendirildi. Ameliyat öncesi renal fonksiyon testleri normal değerlerin üzerinde olan 9 hasta ve takiplerinde lokal nüks saptanan 2 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak; parsiyel nefrektomi yapılan 64 hastanın preoperatif-peroperatif-postoperatif bulguları ve patoloji sonuçları incelendi.

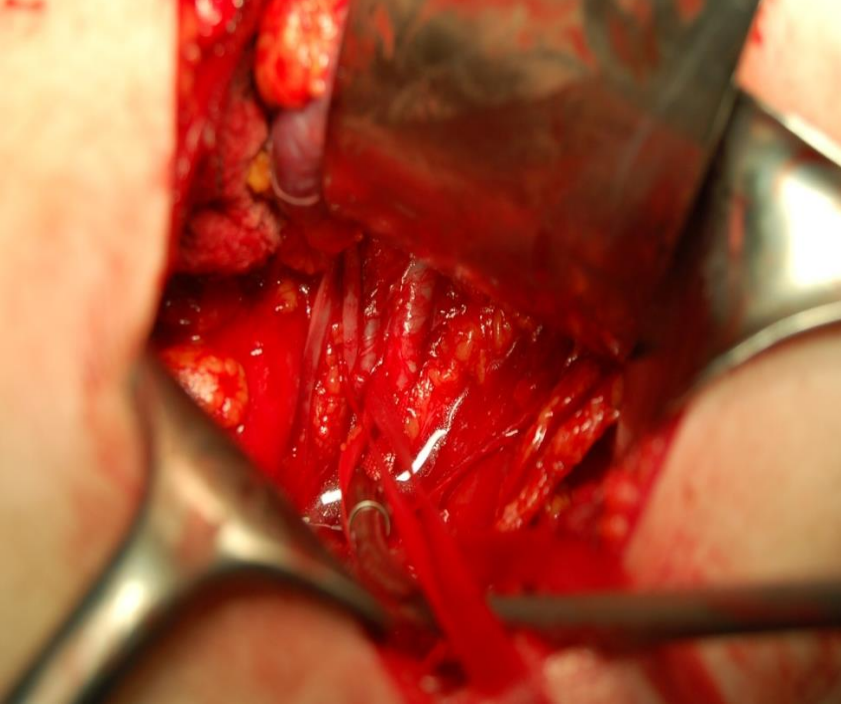
Hastaların tümü; ayrıntılı anamnez (cinsiyet, yaş, kilo, meslek, sigara, alkol, ilaç öyküsü), tam bir fizik muayene, tam idrar tahlili, hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ile değerlendirildi. Ameliyat öncesi tüm hastalara radyolojik inceleme (abdomen ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve akciğer grafisi) yapıldı. Gerekli olgularda ayırıcı tanı ve operasyon tekniğinin belirlenmesi amacıyla magnetik rezonans görüntüleme (MRI), Doppler USG ve MR anjiyografi yapıldı.

Operasyon başlangıcında hastalara 16-18 fr üretral kateter yerleştirildi. Pediküle çabuk ve kolay hakimiyet sağladığından, herhangi bir adele kesme işlemi gerektirmediğinden tüm hastalarda torakoabdominal insizyon tercih edildi, hiçbir vakada Chevron insizyonu kullanılmadı. Kitlenin lokalizasyonuna göre 9, 10, 11 veya 12. kosta çıkarılarak retroperitoneal bölgeye ulaşıldı. Vakaların tümünde böbreğe pedikülün üst kısmından yaklaşıldı.

Her ne kadar plevra koruyucu disseksiyon yapmaya gayret edilsede %30 vakada plevrada yırtılma meydana geldi. İatrojenik olarak açılan plevra eşzamanlı olarak diyafragma lifleri ile birlikte 2/0 monoflaman ile hava sızdırmaz şekilde onarıldı. Yalnızca 2 vakada göğüs tüpü-su altı drenajı gereksinimi oluştu.

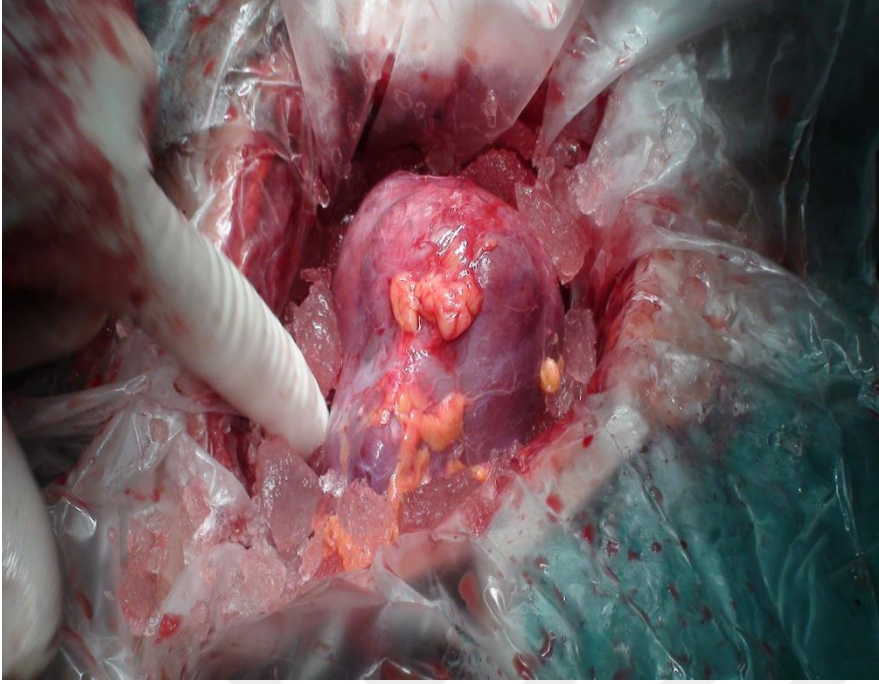
Gerota fasyası açılarak böbrek çevre dokulardan serbestleştirildi. Renal arter ve ven bulunarak serbestleştirildi, naylon tape ile askıya alındı. (Resim-10)

Resim-10: Renal arter ve ven'in askıya alınması



İntravenöz mannitol verilmesinin ardından tüm hastalara, (klempaj tipine bakılmaksızın) böbrek yüzeyi buz çamuru ile kaplanarak soğuk iskemi uygulandı. (Resim-11)

Resim-11: Soğuk iskemi için böbrek çevresinin buz ile kaplanması

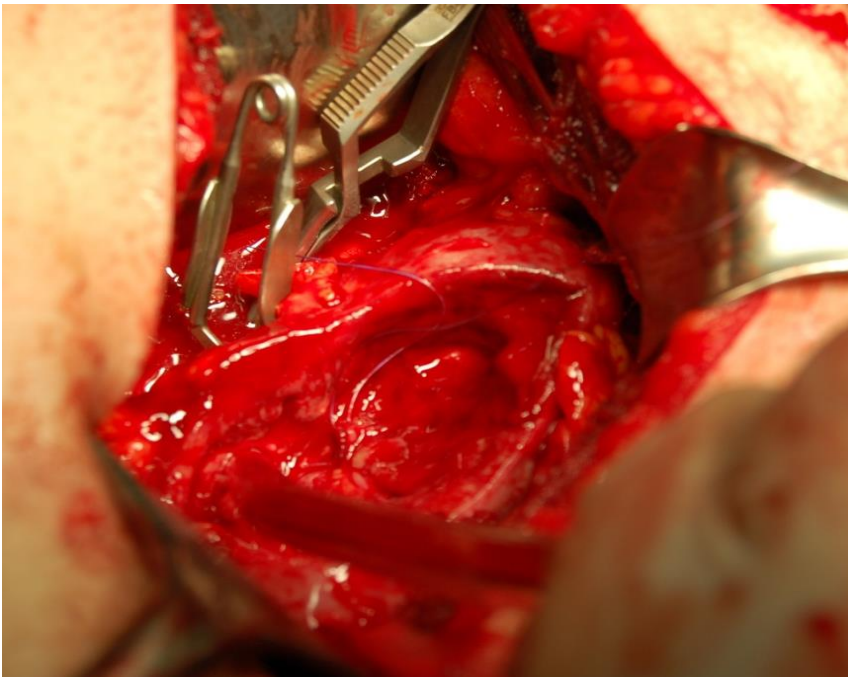


Parankimal klempaj yapılacak hastalarda barsak klempi ile kitlenin yaklaşık 1-2 cm altından (sağlam böbrek parenkimine bası hasarını en aza indirmek amacıyla metal kolları sarılarak) klempaj uygulandı. (Resim-12) Hiler klempaj yapılacak hastalarda renal arter bulldog klemp ile oklüde edildi. (Resim-13)

Resim-12: Parankimal klempaj

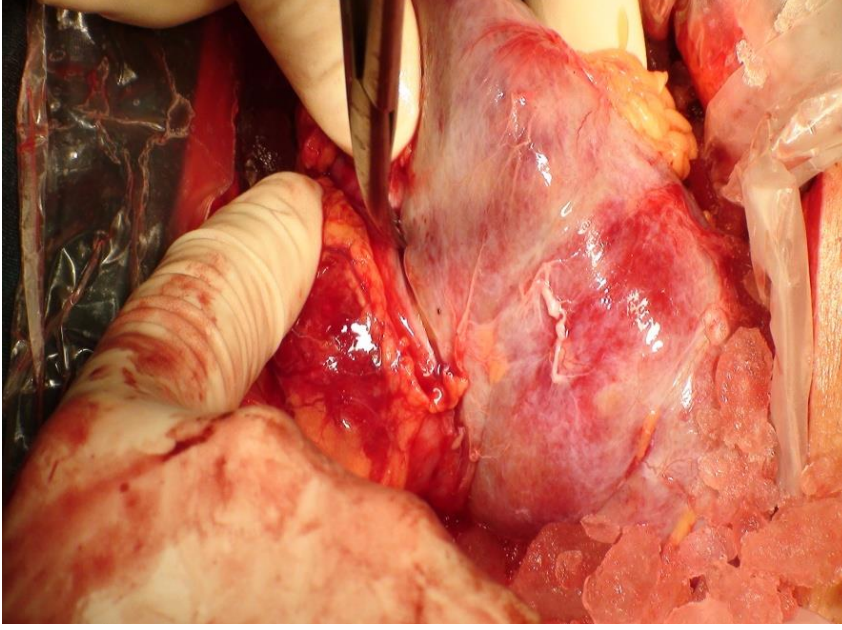


Resim-13: Renal arter ve ven'in bulldog klemp ile klempajı

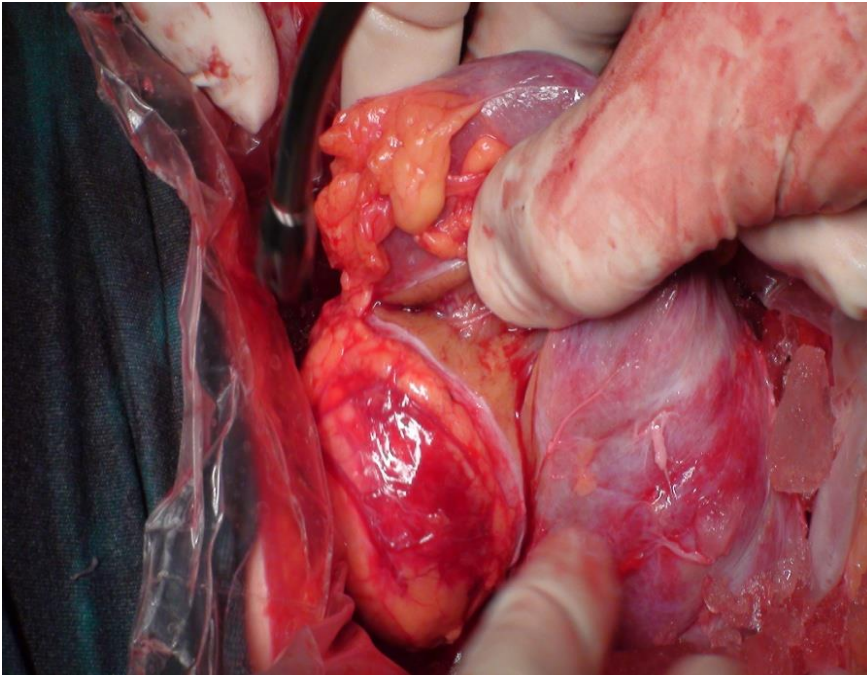


Bu aşamada, her iki klempaj tipinde iskemi süresini belirlemek için kronometre çalıştırıldı. Tüm vakalarda no:11 bistüri ile transparenkimal insizyon yapıldı. Kitle rezeksiyonu, çoğunlukla tırnak disseksiyonu kullanılarak küt makas disseksiyonu ile gerçekleştirildi. (Resim-14,15)

Resim-14: Cerrahi makas ile keskin ve küt disseksiyon

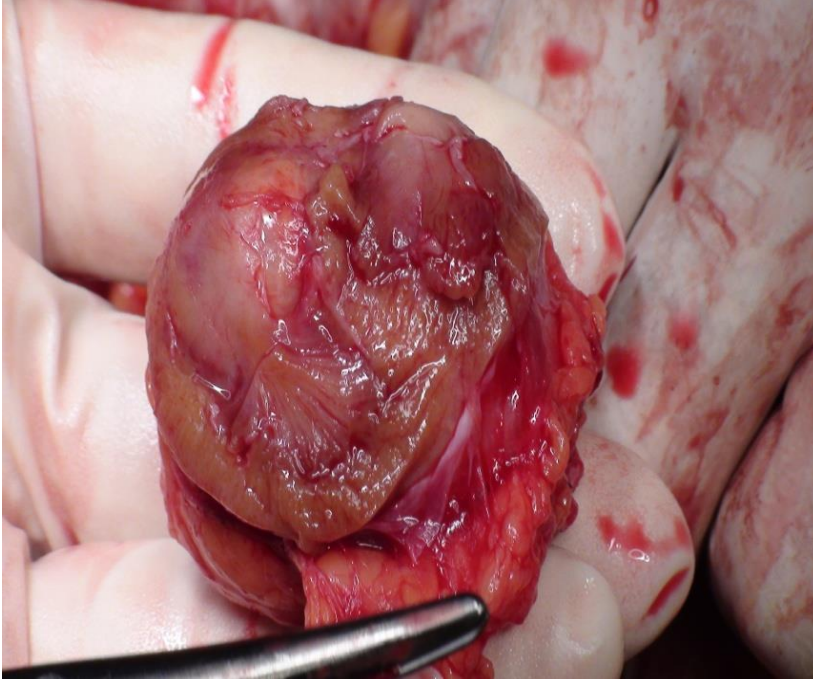


Resim-15: Tırnak yardımcı disseksiyon

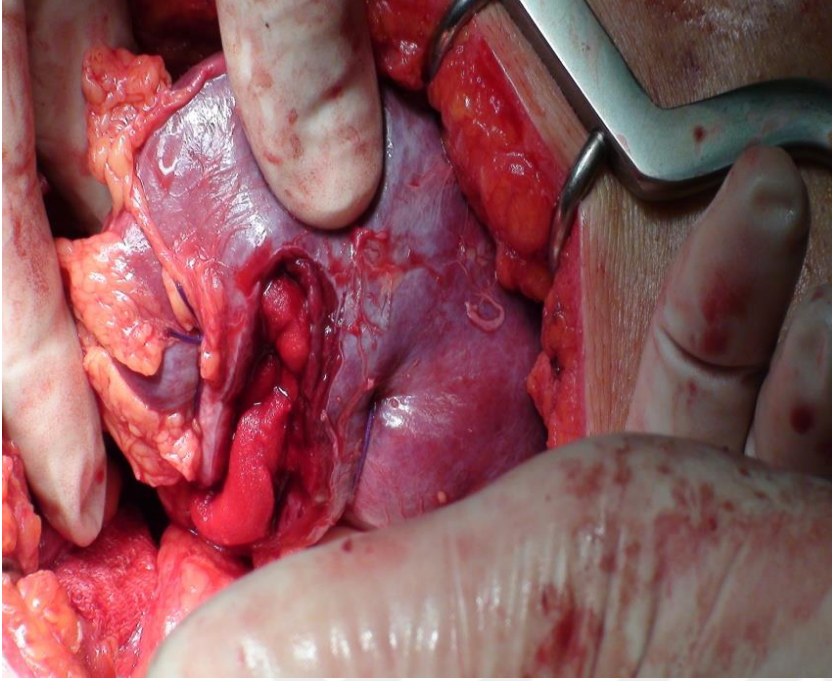


Kitlenin çıkarılmasından sonra tümör yatağından biyopsi almak yerine kitlenin direkt kendisinin gönderilmesi tercih edildi. (Resim-16) Ameliyat öncesi vaka hakkında bilgilendirilen patolog tarafından cerrahi sınır tespiti yapıldı. Yalnızca hemostatik ajanlarla yapılan kanama kontrolünün efektif olmadığını düşündüğümüzden disseksiyon esnasında açılan segmental arterler ve kalisyel yapılar 3/0 veya 4/0 monoflaman suture ile kapatıldı. Sonrasında parankimal klempaj yapılan vakalarda barsak klempaj, hiler klempaj yapılanlarda bulldog klemp çıkarılarak iskemi zamanları kaydedildi. Tümör yatağındaki kanama varlığı tekrar kontrol edilerek gerekli olgularda 4/0 monoflaman suture ile minor kanamalar durduruldu. Bir hemostatik ajan olan spongostan yerleştirilmesini takiben böbrek parenkimi 0 monoflaman suture ile kapatıldı. Olgu bazında değişiklik göstermekle birlikte en sık olarak devamlı ya da U suture teknikleri kullanıldı. (Resim-17)

Resim:16: Frozen section'a gönderilen materyal



Resim-17: Böbrek parankiminin kapatılması



Tüm hastalarda, retroperitoneal bölgeye silikon dren yerleştirildi. Katlar usulüne uygun biçimde kapatılarak operasyon sonlandırıldı. Operasyon süresi ve aspiratörde toplanan kan miktarı hesaplanarak kaydedildi. Hastaların postoperatif 6. ayda kreatinin değerleri ölçüldü ve lokal nüks açısından bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Modification of Diet in Renal Disease ($186 \times sCr^{-1.154} \times Yaş^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın}) \times (1.210 \text{ siyah ırk})$) formülü ile preoperatif ve postoperatif glomerüler filtrasyon oranları hesaplandı.

Patolojik değerlendirme:

Uygun fiksatif içerisinde patoloğa ulaştırılan spesmenler öncelikle makroskopik olarak tümör boyutu açısından incelendi. Cerrahi sınır kontrolünün ardından tümörün histolojik sınıflaması yapıldı. (Union Internationale Contre le Cancer(UICC) ve the American Joint Committee on Cancer'e (AJCC) göre) Tümörün histolojik değerlendirmesi ise Fuhrman derecelendirme sistemine göre yapıldı.

İstatiksel değerlendirme:

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS Windows 13 programı kullanıldı. Grupların cinsiyet, primer tümör evresi, klempaj tipi ve tümöt tipi dağılımını değerlendirilirken ki-kare testi uygulandı. İki grup arasında yaş, bazal metabolizma indeksi (BMI), tümör çapı, fuhrman derecesi, iskemi zamanı, operasyon süresi, kanama miktarı, preoperatif kreatinin, postoperatif kreatinin, preoperatif GFR, postoperatif GFR değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t-test kullanılırken, grupların kendi içerisinde preoperatif- postoperatif kreatinin ve preoperatif-postoperatif GFR ortalamalarını değerlendirmek için Paired samples T Testi kullanıldı. Testler %95 güven aralığında yapıldı ve $p<0,05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 64 hastanın 36'sı (%56,3) erkek, 28'i (%43,8) kadındı. Erkek hasta grubu 34-78 yaş aralığında olup ortalama yaş 56,08, kadın hasta grubu ise 33-71 yaş aralığında olup ortalama yaş 55,39 olarak tespit edildi. Genel olarak tüm hastaların ortalama yaşları ise 55,78 (25-78) idi.

Hastaların 24'ünde (%37,5) geçmiş ve/veya mevcut sigara kullanımı hikayesi vardı.

Ortalama bazal metabolizma indeksleri (BMI) $22,44 \pm 2,16$ (19-27) kg/m^2 olup hastaların %79,7'si normal kategorisinde, %20,3'ü toplu-overweight kategorisindeydi. Parankimal klempaj yapılanlarda BMI ortalaması $22,64 \pm 2,27$ kg/m^2 , hiler klempaj yapılanlarda $22,23 \pm 2,06$ kg/m^2 olarak bulundu.

Hastaların 42'sinde (%65,6) tümör sağ böbrekte tespit edilirken, 24'ünde (%34,4) sol böbrekte tespit edildi. Tümörün böbrekteki lokalizasyonu 38 hastada (%59,3) böbrek alt polde, 21 hastada (%32,8) üst polde ve 5 hastada (%7,8) orta polde şeklinde bulundu.

Çalışmaya alınma kriterlerinden birinin; tümör çapının $<7\text{cm}$ olmasından dolayı 64 hastanın tamamı TNM evrelemesine göre Evre1'di. Patolojik inceleme sonrasında hastaların 37'sinin (%57,8) pT1a, 27'sinin (%42,2) pT1b olduğu saptandı. Ortalama tümör çapı $4,1 \pm 0,9$ cm olup en büyük tümör çapı 6cm ve en küçük tümör çapı 2cm idi. Cinsiyet ile tümör çapı arasındaki ilişkiye bakıldığında erkek hastalarda ortalama tümör çapının 4,22 cm, kadın hastalarda 3,94 cm olduğu görüldü. (Şekil-1)

Parsiyel nefrektomi materyalleri histolojik olarak UICC ve AJCC sınıflandırma sistemi ile incelendiğinde 59 hasta (%92,2) berrak tip renal hücreli karsinom, 2 hasta (%3,1) papiller tip renal hücreli karsinom, 2 hasta (%3,1) onkositom ve 1 hasta (%1,6) anjiomyolipom olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalarda cerrahi sınırlar negatif olarak saptandı.

Cerrahi sınır ortalaması parankimal klempaj yapılan grupta $0,61\pm0,05$ (0,4-0,8) cm, hiler klempaj yapılan grupta $0,58\pm0,07$ (0,4-0,9) cm olarak bulundu.

Hastaların Fuhrman sistemine göre yapılan derecelendirmesinde 39 hasta (%63,9) Grade1, 21 hasta (%34,4) Grade2, 1 hasta da (%1,6) Grade3 olarak değerlendirildi. (Şekil-2) (Onkositom ve Anjiomyolipom Fuhrman sistemiyle değerlendirilemediğinden istatistiksel hesaplamalarda grade 0 olarak isimlendirildi ve karşılaştırmalı sonuçlarda dikkate alınmadı.)

Parankimal ve hiler klempaj yapılan tüm hastalar için ortalama iskemi zamanı $18,1\pm3,9$ (8-27) dk olarak bulunurken, bu süre parankimal klempaj yapılan hastalarda ortalama $18,42\pm4,06$ (8-27) dk, hiler klempaj yapılan hastalarda ortalama $17,94\pm3,89$ (8-27) dk olarak saptandı. Operasyon süresi parankimal klempaj yapılan hastalarda ortalama $87,73\pm13,56$ dk, hiler klempaj yapılan hastalarda ortalama $84,65\pm12,43$ dk olarak tespit edildi. Parankimal klempaj ile yapılan parsiyel nefrektomilerde en kısa ve en uzun operasyon süresi 65 ve 125 dk iken, hiler klempaj ile yapılanlarda 64 ve 110 dk idi.

Parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda klempaj tipine bakılmaksızın ortalama kanama miktarı $312,5\pm99,3$ (100-510) ml olarak bulundu. Parankimal klempaj uygulanan hastalarda ortalama $377,7\pm65,5$ (180-510) ml kan kaybı gözlenirken hiler klempaj uygulanan hastalarda $243,2\pm80,6$ (100-420) ml olarak tespit edildi.

Çalışmadaki tüm hastaların preoperatif kreatinin değerleri ortalama $0,80\pm0,05$ (0,69-0,98) mg/dl, postoperatif kreatinin değerleri ortalama $0,83\pm0,05$ (0,70-0,99) mg/dl, preoperatif GFR değerleri ortalama $94,4\pm14,2$ (70-117) ml/dk/1.73 m², postoperatif GFR değerleri ortalama $90,3\pm13,7$ (66-116) ml/dk/1.73 m² idi. Parankimal klempaj yapılanlarda preoperatif kreatinin değerleri ortalama $0,80\pm0,06$ (0,70-0,97) mg/dl, postoperatif kreatinin değerleri ortalama $0,83\pm0,05$ (0,75-0,98) mg/dl, preoperatif GFR değerleri ortalama $95,7\pm13,7$ (70-

117) ml/dk/1.73 m² , postoperatif GFR değerleri ortalama 91,8±13,2 (66-116) ml/dk/1.73 m² olarak bulundu.

Hiler klempaj yapılanlarda ise yapılanlarda preoperatif kreatinin değerleri ortalama 0,80±0,06 (0,69-0,98) mg/dl, postoperatif kreatinin değerleri ortalama 0,83±0,05 (0,70-0,99) mg/dl, preoperatif GFR değerleri ortalama 92,9±14,8 (72-116) ml/dk/1.73 m² , postoperatif GFR değerleri ortalama 88,7±14,3 (68-116) ml/dk/1.73 m² olarak bulundu. Hastaların uzun dönem takiplerinde lokal nüks ya da sistemik metastaz görülmedi.

Hastaların demografik, patolojik ve histolojik bulgularının tüm hasta grubuna ve klempaj tipine göre olan karşılaştırmalı sonuçları Tablo-11 ve 12’de özetlenmiştir. Klempaj tipine göre preop-postop kreatinin ve GFR değerleri de Şekil-3,4,5 ve 6’da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-11: Hastaların parametrelere göre dağılımı

	N	Ortalama	Std. Sap.	Min-Maks
Yaş	64	55,78	9,99	25-48
BMI	64	22,44	2,16	19-27
Tm çapı	64	4,10	0,97	2,0-6,0
Fuhrman	61	1,31	0,588	1-3
İskemi zamanı	64	18,19	3,96	8-27
Operasyon süresi	64	86,23	13,01	64-125
Kanama miktarı	64	312,58	99,34	100-510
Pre-op kreatinin	64	0,80	0,059	0,69-0,98
Post-op kreatinin	64	0,83	0,058	0,70-0,99
Pre-op GFR	64	94,41	14,29	70-117
Post-op GFR	64	90,34	13,79	66-116

Tablo-12: Klempaj tipine göre parametrelerin dağılımı

Klempaj tipi		N	Ortalama	Std. Sap.	P değeri
Yaş	Parankimal	33	55,33	10,549	0,714
	Hiler	31	56,26	9,508	
BMI	Parankimal	33	22,64	2,275	0,453
	Hiler	31	22,23	2,061	
Tm çapı	Parankimal	33	4,0	0,9763	0,393
	Hiler	31	4,2	0,9727	
Fuhrman	Parankimal	33	1,36	0,653	0,477
	Hiler	31	1,26	0,514	
İskemi zamanı	Parankimal	33	18,42	4,062	0,625
	Hiler	31	17,94	3,898	
Operasyon süresi	Parankimal	33	87,73	13,563	0,348
	Hiler	31	84,65	12,433	
Kanama miktarı	Parankimal	33	377,73	65,564	<0,001
	Hiler	31	243,23	80,639	
Pre-op Kreatinin	Parankimal	33	0,8052	0,6032	0,966
	Hiler	31	0,8058	0,6043	
Post-op Kreatinin	Parankimal	33	0,8358	0,5948	0,894
	Hiler	31	0,8377	0,5909	
Pre-op GFR	Parankimal	33	95,76	13,786	0,439
	Hiler	31	92,97	14,899	
Post-op GFR	Parankimal	33	91,85	13,281	0,372
	Hiler	31	88,74	14,355	

İki grup arasında (parankimal / hiler klempaj) cinsiyet, yaş, BMI, tümör çapı, evre, tümör tipi, fuhrman, iskemi zamanı, operasyon süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde postoperatif kreatinin artışları ve GFR azalışları açısından da iki klempaj tipi açısından istatistiki anlamlılık saptanmadı. Kanama miktarı açısından ise parankimal klempaj ile hiler klempaj arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi. (p<0,001)

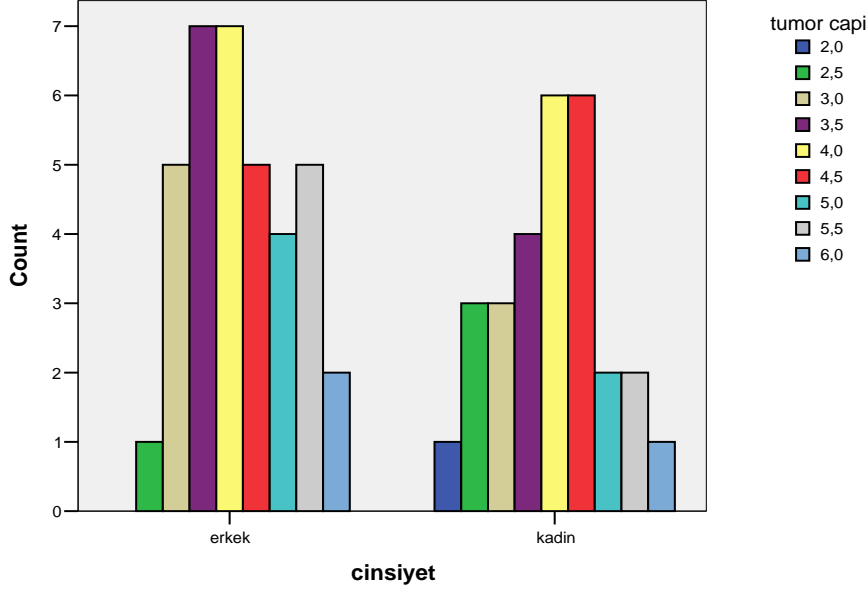
Parankimal ve hiler klempajın Paired samples T test ile yapılan karşılaştırmalı preop-postop kreatinin ve preop-postop GFR analizinde, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Klempaj tipinden bağımsız olarak parsiyel nefrektomi operasyonunun kreatinin düzeylerinde artışa, GFR düzeylerinde azalmaya yol açtığı görüldü. (Tablo-13)

Tablo-13: Preop-postop kreatinin/GFR değerlerinin karşılaştırılması

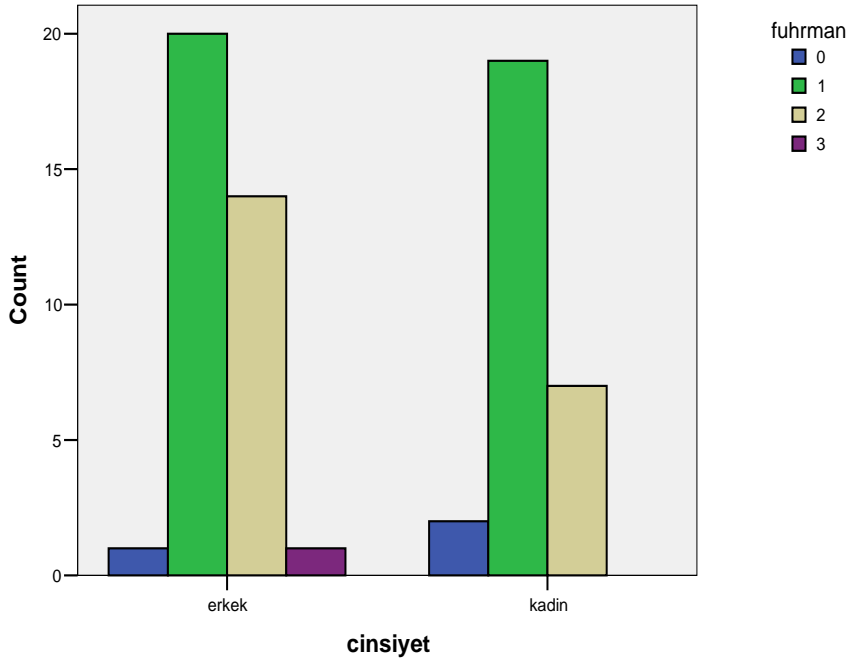
	Parankimal klempaj								P değeri
	Pre-operatif				Post-operatif				
	Ort	S.D	Min	Max	Ort	S.D	Min	Max	
Kreatinin	0,80	0,60	0,70	0,97	0,83	0,59	0,75	0,98	0,001
GFR	95,76	13,78	70	117	91,85	13,28	66	116	0,001

	Hiler klempaj								P değeri
	Pre-operatif				Post-operatif				
	Ort	S.D	Min	Max	Ort	S.D	Min	Max	
Kreatinin	0,80	0,60	0,69	0,98	0,83	0,59	0,70	0,99	0,001
GFR	92,97	14,89	72	116	88,74	14,35	68	116	0,001

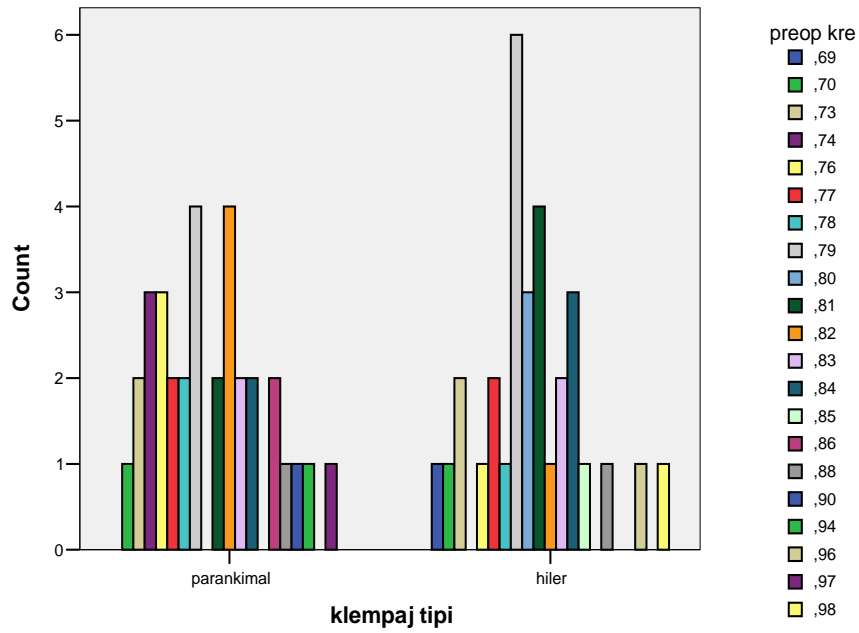
Şekil 1: Cinsiyet ile Tümör çapı ilişkisi



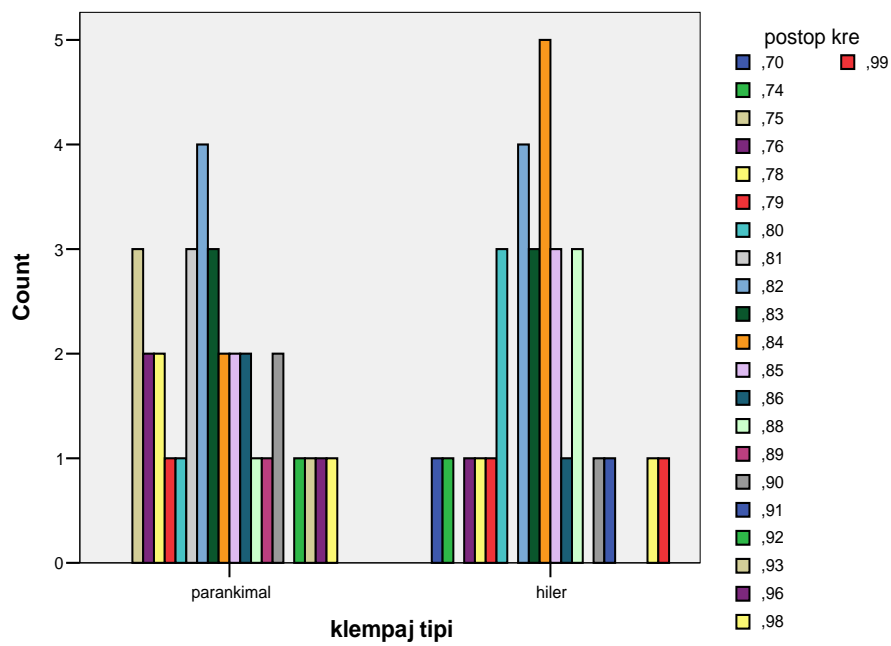
Şekil-2: Cinsiyet ile tümör derecesi arasındaki ilişki



Şekil-3: Klempaj tipi * pre-op kreatinin



Şekil-4: Klempaj tipi * post-op kreatinin



5. TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom için tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Parsiyel nefrektomi'nin 4cm'den küçük renal tümörlerde radikal nefrektomi ile benzer kanser kontrolü (5 yıllık hastalıksız sağkalım %97) sağladığının gösterilmesi (162) bu yöntemi cazip kılmıştır. Buna ek olarak karşı taraf böbrek fonksiyonu normal, 4-7cm arası tümörlerde yapılan nefron koruyucu cerrahilerde düşük rekürrens ve yüksek sağkalım elde edilmesi (163) bu yöntemin yayılmasını sağlamıştır.

Küçük ve periferik renal tümörler için gerekliliği tartışılrsa da, nefron koruyucu cerrahi sırasında kanamanın engellenmesi için farklı stratejiler uygulanmaktadır. Renal arterin oklüzyonu ve renal arter ve ven'in birlikte oklüzyonu en çok tercih edilen yöntemler olup; renal parankim'in klempajı veya parmaklarla kitlenin altında ki dokunun çevrelenip baskı uygulanması bazı cerrahlar için daha iyi yöntemler olarak kabul görmektedir.

Parsiyel nefrektomi yapılmasındaki amacın; "geriye kalan böbrek dokusunda hasar oluşturmadan hastalıklı dokunun çıkartılması" olmasına rağmen, vasküler oklüzyon yapılan hastalarda %14'lere varan postoperatif böbrek yetersizliği olduğu görülmektedir (164). Bu oran soliter böbreği olan hastalarda %20'lere çıkmaktadır (165,166). Tıbbi literatür incelendiğinde PN sonrasında renal yetmezlik için farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Pettus ve Russo'nun (167) yaptıkları çalışmada toplamda 581 böbrek tümürlü hastaya renal arter oklüzyonu ile parsiyel nefrektomi yapılmış, 1. ve 12. ay kontrollerinde, hastaların GFR oranlarında istatistiksel anlamlı düşüşler saptamışlardır. İnderbir Gill ve ark. (168) tarafından 7cm'den küçük tümörü olan hastalara vasküler klempaj yöntemi ile parsiyel nefrektomi yapılmış, hastaların preoperatif ve postoperatif GFR değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta preoperatif GFR'da ortalama %8,8 oranında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, düşük preoperatif GFR, soliter böbrek, tümör çapı ve iskemi süresinin; postoperatif GFR'yi etkileyen faktörler olduğu belirtilmiştir.

Diğer bir çalışmada ise Tanabe ve ark.nın (169) arteryel klempaj ve soğuk iskemi ile yaptıkları parsiyel nefrektomiler'de 1. yıldaki postoperatif GFR değerlerinin iskemi zamanı arttıkça düştüğünü göstermişlerdir. Ancak GFR'deki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, soğuk iskemi ve renal arter klempajı ile parsiyel nefrektomi yapılan hastalarının GFR'lerinde ortalama %4,5'lik bir azalma saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Literatüre bakıldığında parsiyel nefrektomilerin selektif parankimal klempaj ile yapıldığı çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Hemen hepsinde opere edilen hastaların tümör çapı ortalamasının 4 cm'den küçük olduğu görülmüştür. Covarrubias (170) ve Mejean'ın (171) De Bakey aortik klemp kullanılan parankimal klempajlı parsiyel nefrektomi serilerinde; hastaların kreatinin değerlerinde ameliyat öncesine göre artış görüldüğü bildirilmiştir. Aynı şekilde Simon ve ark. (172) toplam 12 hastayı Nussbaum klemp kullanarak opere etmişler, parsiyel nefrektomi sonrasında kreatinin değerlerinde %13 oranında artış olduğunu rapor etmişlerdir. Denardi ve ark.nın (165) Stinsky klemp kullandıkları, Selikowitz ve Curtis'in (173), Gill ve ark.nın (164) kendi tasarımları bir çeşit renal turnike kullandıkları serileri; parankimal klempaj yöntemiyle yapılan diğer çalışmalardır. Çalışma sonuçları incelendiğinde; bazılarında postoperatif renal fonksiyonda azalma görüldüğü bazılarında ise renal fonksiyonun etkilenmediği saptandı. Barsak klempini kullanarak yaptığımız 33 hastalık çalışmamızda, postoperatif kreatinin değerlerindeki yükselme ve GFR değerlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmalarda ortaya çıkan farklı postop kreatinin ve GFR değerlerinin olası nedeni; cerrahın parankimi klemp ederken uyguladığı basıncı aynı seviyede sürdürememesi ve buna bağlı perfüzyon/reperfüzyon hasarı meydana gelmesi olabilir. Bu risk iskemi süresinin fazla olduğu vakalarda daha yüksektir.

Parankimal klempajın kullanıldığı serilerde iskemi zamanlarının 19-27dk arasında, intraoperatif kanama miktarlarının 150-400ml ve operasyon sürelerinin ortalama 150dk olduğu görüldü. Vasküler klempaj tekniğinin kullanıldığı parsiyel nefrektomi serileriyle (168,169,174,175) karşılaştırıldığında iskemi zamanları ve operasyon sürelerinin benzer olduğu, kanama miktarlarının ise değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise her iki teknik karşılaştırıldığında kanama miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. (parankimal: ort 377, hiler: ort 243; $p<0,001$) Yapılan analizde tümör çapı artışı ile kanama miktarının arttığı görüldü. İskemi zamanı ve operasyon süresi açısından iki grup arasından bir fark gözlenmedi.

6. SONUÇ

Böbrek tümörü nedeniyle parsiyel nefrektomi yapılan 64 vakalık çalışmamızda vasküler klempaj ve parankimal klempaj teknilerinin arasında; hasta yaşı, bazal metabolizma indeksi, tümör çapı, fuhrman dercesi, cerrahi sınırı, postoperatif kreatinin değeri, postoperatif GFR değeri, iskemi zamanı ve operasyon süresi açısından bir farklılık saptanmadı. Kanama miktarı karşılaştırıldığında ise her iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. (parankimal: ort 377, hiler: ort 243; $p<0,001$) Kanama miktarı artışının her iki teknikte tümör çapı ile doğru orantılı olarak arttığı saptandı. Postoperatif klinik ve patolojik sonuçlarının hiler klempaj ile benzer olmasından, gereksiz renal pedikül disseksiyonu ve vasküler yaralanma ihtimalini ortadan kaldırdığından dolayı nefron koruyucu cerrahilerde parankimal klempajın uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

AMAÇ: Parsiyel nefrektomi operasyonu < 4cm, periferel tümörler için altın standart olmakla birlikte günümüzde 4-7cm arası tümörlerde de başarıyla uygulanmaktadır. Operasyon esnasında kanamanın önlenmesi için vasküler klempaj veya parankimal klempaj yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız her iki klempaj tekniğinin postoperatif sonuçlarını değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD: Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde, 2-6 cm kistik/solid renal kitle nedeniyle parsiyel nefrektomi uygulanan ve patoloji sonucu böbrek tümörü (benign+malign) olarak rapor edilen 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyon aşamaları: 1- Torakoabdominal insizyon ve kitlenin lokalizasyonuna göre 9, 10, 11 veya 12. kostanın çıkarılması, 2- Gerota fasyası açılarak böbreğin çevre dokulardan serbestleştirilmesi, 3- Parankimal klempaj yapılan hastalarda barsak klempisi ile kitlenin yaklaşık 1-2 cm altından klempaj uygulanması, hiler klempaj yapılan hastalarda renal arterin bulldog klemp ile oklüde edilmesi, 4- Tümör rezeksiyonu sonrasında açılan damarlar ve kalisyel yapıların kapatılması, 5- Bir hemostatik ajan olan spongostan yerleştirilmesini takiben böbrek parenkiminin sütüre edilmesi. Per-operatif iskemi süreleri, kanama miktarları, operasyon süreleri, postoperatif kreatinin ve GFR değerleri kaydedilen parankimal ve hiler klempaj uygulanan hastaların sonuçları karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 64 hastanın 36'sı (%56,3) erkek, 28'i (%43,8) kadındı. Tüm hastaların ortalama yaşları 55,78 (25-78), ortalama BMI'ları $22,44 \pm 2,16$ (19-27) kg/m². ortalama tümör çapları $4,1 \pm 0,9$ cm'di.

İskemi süresi parankimal klempaj yapılanlarda ortalama $18,42 \pm 4,06$ (8-27) dk, hiler klempaj yapılanlarda ortalama $17,94 \pm 3,89$ (8-27) dk., operasyon süresi $87,73 \pm 13,56$ dk ya $84,65 \pm 12,43$ dk olarak tespit edildi. Parankimal klempaj yapılanlarda kanama miktarı $377,7 \pm 65,5$ (180-510) ml iken hiler klempaj uygulanan hastalarda $243,2 \pm 80,6$ (100-420) ml olarak bulundu. Pre-op/post-op ortalama kreatinin ve pre-op/post-op ortalama GFR değerleri parankimal klempaj yapılanlarda sırasıyla $0,80 \pm 0,06$ (0,70-0,97) mg/dl, $0,83 \pm 0,05$ (0,75-0,98) mg/dl, $95,7 \pm 13,7$ (70-117) ml/dk/1.73m² ve $91,8 \pm 13,2$ (66-116) ml/dk/1.73 m² olarak bulundu. Hiler klempaj yapılanlarda ise $0,80 \pm 0,06$ (0,69-0,98) mg/dl, $0,83 \pm 0,05$ (0,70-0,99) mg/dl, $92,9 \pm 14,8$ (72-116) ml/dk/1.73 m², $88,7 \pm 14,3$ (68-116) ml/dk/1.73 m² olarak bulundu. Hastaların uzun dönem takiplerinde lokal nüks ya da sistemik metastaz görülmedi.

SONUÇ: İki klempaj tekniği arasında; hasta yaşı, bazal metabolizma indeksi, tümör çapı, cerrahi sınırı, postoperatif kreatinin değeri, postoperatif GFR değeri, iskemi zamanı ve operasyon süresi açısından bir farklılık saptanmadı. Kanama miktarı karşılaştırıldığında ise her iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi.

8. SUMMARY

OBJECTIVE: Although partial nephrectomy is the gold standard for <4cm and peripheral tumors, today between 4-7cm in the tumor successfully implemented. Vascular or parenchymal clamping techniques can be performed to decrease bleeding during partial nephrectomy. Our aim is to evaluate the postoperative results of both clamping techniques.

MATERIAL AND METHODS : 64 patients with 2-6cm renal mass underwent partial nephrectomy at our institution. Thoracoabdominal incision was made over the 9, 10, 11 or 12. ribs according to the localization of the mass and than rib was removed to get into retroperitoneal space. After Gerota's fascia was opened kidney freed from surrounding tissues. Selective renal parenchymal clamping was performed around the tumor, 1 to 2 cm proximal to the line of resection, using a large bowel clamp. In the other group, a bulldog clamp was placed to renal arteries to control intraoperative bleeding. The prominent intrarenal vessels within the transected parenchyma were suture ligated and when it was entered, the collecting system was closed with continuous sutures. The renal defect was closed on itself using absorbable sutures. All data concerning ischemia time, operative time, estimated blood loss, postoperative serum creatinine and GFR levels were recorded and compared.

RESULTS: The study included 64 patients 36 (56.3%) males and 28 (43.8%) were women. The average age of all patients was 55,78 (25-78), the average BMI is 22,44±2,16 (19-27) kg/m² and the mean tumor diameter is 4.1±0.9cm. The median time of selective clamping was 18,42 ±4,06 (8-27)minutes and vascular clamping was 17,94±3,89minutes (8-27).

The median operating time and intraoperative blood loss were $87,73 \pm 13,56$ minutes and $377,7 \pm 65,5$ ml (180-510) in parenchymal clamping group, $84,65 \pm 12,43$ minutes and $243,2 \pm 80,6$ ml (100-420) in vascular clamping group.

The median pre-op/post-op creatinine and GFR values were $0,80 \pm 0,06$ mg/dl (0,70-0,97), $0,83 \pm 0,05$ mg/dl (0,75-0,98), $95,7 \pm 13,7$ ml/dk/1.73m² (70-117), $91,8 \pm 13,2$ ml/dk/1.73 m² (66-116) in parenchymal clamping group and $0,80 \pm 0,06$ mg/dl (0,69-0,98), $0,83 \pm 0,05$ mg/dl (0,70-0,99), $92,9 \pm 14,8$ ml/dk/1.73 m² (72-116) , $88,7 \pm 14,3$ ml/dk/1.73m² (68-116) in vascular clamping group. In the long term follow up of patients with lokal recurrence or systemic metastases were not observed.

CONCLUSION: There were no statistically significant differences between the two groups regarding age, BMI, tumor size, surgical margin, postoperative creatinine and GFR, ischemia time and operation time. There was a significantly higher mean blood loss in patients without vascular occlusion.

KAYNAKLAR

- 1) Carson WJ: Tumors of the kidney: Histologic study. Trans Sec. Urol. AMA, 1928.
- 2) Jean B de Kernion, Arie B : Renal tumors. Campbell's Urology, 1998;1053-1055.
- 3) Glenn JF, Gitters R.F.: Campbell's Urology: Renal tumors in Harrison, ed: Philadelphia W.B. Saunders co, 1980.
- 4) Robson, CJ: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol, 1963;89:37.
- 5) Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health related quality of life. Eur Urol 2007;51:614-20.
- 6) Uzzo RG, Novick AC. Nepron sparing surgery for renal tumors indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;166:6-18.
- 7) Deming CL, Harvard BM: Tumors of the kidney. In Campbell MF, Harrison JH (eds): Urology, vol 2, 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders. 1970.
- 8) Glenn JF: Renal tumors. In Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, et al (eds): Campbell's Urology, 4th ed. Philadelphia. WB Saunders. pp 967-1009, 1980.
- 9) Barbaric ZL: Principles of Genitourinary Radiology, 2nd ed. New York, Thieme Medical, 1994, p 154.
- 10) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA: World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon 2004
- 11) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer istatistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
- 12) Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93:88-96.

- 13) Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118:728-38.
- 14) Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE and Zincke H: 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.
- 15) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- 16) Landis SH, Murray T, Bolden S et al: Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 49:8, 1999.
- 17) Lam JS, Svartz O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS 2005. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173:1853-1862.
- 18) Castellanos RD, Aron BS, Evans AT: Renal adenocarcinoma in children: Incidence, therapy and prognosis. *J. Urol.* 1974; 11:534-537.
- 19) Chan HSL, Daneman A, Gribbin M, Martin DJ: Renal cell carcinoma in the first two decades of life. *Pediatr Radiol* 1983; 13:324-328.
- 20) Freedman AL, Vats TS, Stewart T., et al: Renal cell carcinoma in children: The Detroit experience. *J. Urol.* 1996; 155:1708-1710.
- 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) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005;114:101-108
- 23) Kantor AF: Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. *J Urol.* 1977;117:415-417.

- 24) La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1990;50:5231-5233
- 25) McLaughlin JK, Linblad P, Mellemegaard A, et al.: International renal cell cancer cancer study: Tobacco use. *Int J Cancer* 1995b;60:194-198.
- 26) Hu J, Mao Y, White K, et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control.* 2003;14:705-714.
- 27) Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N, et al. Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2003;107:642-646.
- 28) Grossman E, Messerli FH, Boyko V, et al. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med.* 2002;112:479-486
- 29) Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37:1782-1787.
- 30) Rubagotti A, Martorana G, Boccardo FM. Epidemiology of kidney cancer. *Eur Urol.* 2006;50(suppl 5):558-565.
- 31) Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol.* 2003;59:153-159.
- 32) Linehan WM, Lerman MI, Zbar B: Identification of the Von Hippel Lindau (VHL) gene: Its role in renal cancer. *JAMA* 1995; 273:564-570.
- 33) Schmidt L, Duh FM, Kishida T, et al: Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat. Genet.* 1997; 16:68-73.
- 34) Weirich G, Glenn G, Junker K, et al: Familial renal oncocytoma: Clinico-pathological study of families. *J. Urol.* 1998;160:335-340.
- 35) Zbar B: Von Hippel Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma. *Cancer Surv.* 1995; 25:219-232.

- 36) McLaughlin JK, Linblad P, Mellemgard A, et al.:International renal cell cancer cancer study: Tobacco use.Int J Cancer 1995b;60:194-198.
- 37) Storkel S, Ebie JN, Adlakha K, et al:Classification of renal cell carcinoma: Workgroup no.1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCc). Cancer1997;80:987-989.
- 38) Oyasu RM:Renal cancer:Histologic classification update. Int. J. Clin. Oncol. 1998; 3:125-133.
- 39) Farrow GM: Diseases of the kidney. In Murphy WM (ed):Urological Pathology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 464-470.
- 40) Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ:Adult renal epithelial neoplasms. Am J Clin Pathol 1995; 103:624-635.
- 41) Dimarco DS, Lohse CM, Zincek H, Cheville JC, Blute ML.Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to hisyologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy.Urology 2004 Sepr;64(3):462-467.
- 42) Lang H, Lindler V, Martin M, Letourneaux H, Roy C, Saussine C, et al. Prognostic value of multifocality on progression survival in localized renal cell carcinoma. Eur Urol 2004June; 45(6):749-753.
- 43) Richstone L, Scherr DS, Reuter VR, Synder ME, Rabbani F, Kattan MW, et al. Multifocal renal cortical tumors:Frequency associated clinicopathological features and impact on survival. J Urol 2004 Feb;171(2Pt1):615-620.
- 44) Campbell SC, Fichter J, Novick AC, et al:Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma:A prospective study of the roles of ultrasonography and histopathological frozen sections. J UroI1996a;155:1191-1195.

- 45) Horton WA, Wong V, Eldridge R: Von-Hippel-Lindau disease: Clinical and pathological manifestations in nine families with 50 affected members. *Arch Intern Med* 1976;136:769-777
- 46) Go RC, Lamiell JM, Hsia YE, et al: Segregation and linkage analysis of von Hippel-Lindau disease among 220 descendants from one kindred. *Hum Genet* 1984; 36:131-142.
- 47) Green JS: von Hippel-Lindau disease in a Newfoundland kindred. *Can Med Assoc J* 1986; 134:133-138.
- 48) Jennings AM, Smith C, Cole R, et al: von Hippel-Lindau disease in a large British family: Clinicopathological features and recommendations for screening and follow-up. *Q J Med* 1988; 66:233-249.
- 49) Neumann HP, Zbar B: Renal cysts, renal cancer, and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1997; 51:16-26.
- 50) Zbar B, Kaelin W, Maher E, Richard S: Third International Meeting on von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res* 1999; 59:2251-2253.
- 51) Lamiell JM, Salazar FG, Hsia E: von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68:1-29.
- 52) Maher ER, Yates JR, Harries R, et al: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990; 283:1151-1163.
- 53) Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al: Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994; 7:85-90.
- 54) Linehan WM, Lerman MI, Zbar B: Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene: Its role in renal cancer. *JAMA* 1995; 273:564-570.
- 55) Zbar B, Glenn G, Lubensky I, et al: Hereditary papillary renal cell carcinoma: Clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995; 153:907-912.

- 56) Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399:271-275.
- 57) Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, et al: Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel–Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10595-10599.
- 58) Gnarr JR, Zhou S, Merrill MJ, et al: Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10589-10594.
- 59) Flocks RH, Kadeky MC. Malignant neoplasms of the kidney:an analysis of 353 patients followed five years or more.*J Urol* 1958;79:196-201.
- 60) Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.
- 61) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al:Diagnosis and management of renal cell carcinoma:A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28:1165-1177.
- 62) Harmer M.TNM classification of malignant tumors.ed.3.Geneve:International Union Against Cancer ; 1974.
- 63) Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH:American Joint Committee on Cancer Manual for' Staging of Cancer, 3rd ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1988.
- 64) Hermanek P, Sobin LH. TNM classification malignant tumours. Ed.4.Berlin:Springer-Verlag; 1987.
- 65) Sobin LH, Fleming ID. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer.TNM classification of malignant tumors, fifth edition.*Cancer* 1997;80:1803-4.
- 66) Greene FL, Page D, Morrow M, editors.AJCC cancer staging manuel ed. 6. New York: Springer 2002.

- 67) Novick AC, Campbell SC:Renal Tumors. In: WalshPC, Retik AB,Vaughan ED,Wein AJ, editors.Campbell's urology.Philadelphia:WB Saunders;2002. p2672-731.
- 68) Konnak JW, Grossman HB:Renal cell carcinoma as an incidental finding. J. UroI 1985;134:1094-1096.
- 69) Thompson IM, Peek M:Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma:The role of the serendipitously detected tumor. J UroI 1988; 140 :487-490.
- 70) Kessler O, Mukamel E, Hadar H, et al:Effect of improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. J Surg Oncol 1994;57:210.
- 71) Jayson M, Sanders H:Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1994;51:203-205.
- 72) Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP:Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. Semin Urol 1989;7:158-171.
- 73) Gold PJ, Fefer A, Thompson JA:Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 1996; 14:216-222.
- 74) Stauffer MH:Nephrogenic hepatosplenomegaly. Gastroenterology 1961; 40:694.
- 75) Rosenblum SL:Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma. J. S. C. Med. Assoc. 1987;83:375-378.
- 76) Blay IY, Rossi JF, Eijdenes J, et al:Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal cell carcinoma. Int J. Cancer 1997; 72:424-430.
- 77) Russo P:Renal cell carcinoma:presentation,staging and surgical teatment.Semin Onco.2007;27:160-176.
- 78) Charboneau JW, Hattery RR, Ernst EC, et al.Spectrum of sonographic findings in 125 renal massesother than benign simple cyst.Am J Roentgenol 1983;140:87-94.
- 79) Heidenreich A,Ravery V:European society of oncological Urology.Preoperative imaging in renal cell cancer.World J Urol 2004;22:307-315.

- 80) Bechtod RE, Zagoria RI:Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1997;24:507-522.
- 81) Catalona C, Fraioli F, Laghi A, et al.High resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma.Am J Roentgenol.2003;180(5):1271-1277.
- 82) Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Fishman EK:current concepts in the diagnosis and manegement of renal cell carcinoma:role of multidetector CT and three-dimensional CT.Radiographics 2001;21:237-254.
- 83) Hricak H. Demas BE, Williams RD, McNamara ML Hedgcock MW, Amparo EG. Tanagho EA:Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. Radiology 1985;154:709-715.
- 84) Goldfarb DA, Navick AC, Long R et al:Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venacavography and computerized tomography scanning. J Urol 1990;144:1100-1104.
- 85) Kallman DA, King BF, Hattery RR, et al:Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI, and venacavography. J Comput Assist Tomogr 1992; 16:240-247.
- 86) Choyke PL:Detection and staging of renal cancer. Magn. Reson. Imaging Clin N Am 1997;5:29-47.
- 87) Brierly RO, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JO, Ashton-Key M: Evaluatian of fine-needle aspiration cytology for renal masses. BJU Int 2000;85:14-18.
- 88) Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, Blute ML:Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. J UroI 2003;169:71-74.
- 89) Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. JUrol.2003;169:821-827

- 90) Beldegrun A, Tsui KH, deKernion JB, Smith RB. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2868-75
- 91) Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension: Is all T3b the same? *J Urol* 2004;171:598-601.
- 92) Kim HL, Zisman A, Han KR, et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol.* 2004;171:588-591
- 93) Glazer AA and Novick AC. Long term follow up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol.* 1996;155:448-450
- 94) Terrone C, Guercio S, De Luca S, et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;91:37-40
- 95) Karakiewicz PI, Trinh Q-D, Bhojani N, et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *Eur Urol.* In pres. doi:10.1016/j.eururo.2006.12.015.
- 96) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169:2076-83.
- 97) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003;97:2995-3002.
- 98) Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003;169:899-903.
- 99) Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30:467-80.

- 100) Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway:a prospective study of 100 renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1594-600.
- 101) Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al.Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005;174:1218-21.
- 102) Murphy AM, Gilbert SM, Katz AE, et al.Re-evaluation of the tumournode-metastasis staging of locally advanced renal cortical tumours:absolute size (T2) is more significant than renal capsular invasion (T3a). *BJU Int* 2005;95:27-30.
- 103) Siemer S, Lehmann J, Loch A, et al.Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005;173:33-7.
- 104) Elson PJ, Witte RS and Trump D L. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1988;48:7310-7313
- 105) Fossa SD, Kramar A and Droz JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. *Eur J Cancer* 1994;30:1310-14
- 106) Fuhrman SA, Lasky LC and Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:655-63
- 107) Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE, Barr FG.Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma.*Am J Pathol* 2002;161:997-1005.
- 108) Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al.Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma : comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases.*Hum Pathol.*2001;32:590-5.
- 109) Amin MB, Tamboli P, Javidan J, et al.Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases.*Am J Surg Pathol* 2002;26:281-91.

- 110) Moch M, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604-14.
- 111) Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol*. 2002;167:71-4.
- 112) 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;17:523-8.
- 113) Goldenstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer* 1997;80:977-80.
- 114) de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:275-84
- 115) Lam JS, Shvarts O, Said JV, et al. Clinical pathological and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:416.
- 116) Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol* 2003;170:768-72.
- 117) Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, et al. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1995;27:319-23
- 118) Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163:426-30.
- 119) Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003;170:1742-46
- 120) Rocco F, Cozzi L, Cozzi G. Study of the renal segmentary arterial anatomy with MDCT

- 121) Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al: *Gray's Anatomy*, 38th ed.. New York, Churchill Livingstone, 1995.
- 122) Hinman F, Stempen PH: *Atlas of Urosurgical Anatomy*, Philadelphia, WB Saunders, 1993.
- 123) Pick JW, Anson BJ: The renal vascular pedicle: An anatomical study of 430 body-halves. *J Urol* 1940; 44:411-449.
- 124) Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM: *Gray's Anatomy for Students*, Philadelphia, Elsevier, 2005.
- 125) Parker AE: Studies on the main posterior lymph channels of the abdomen and their connections with the lymphatics of the genitourinary system. *Am J Anat* 1935; 56:409-443.
- 126) Kaye KW, Reinke DB: Detailed caliceal anatomy for endourology. *J Urol* 1984; 132:1085-1088.
- 127) Kirkali Z, Van Poppel H. Developments in organ preserving treatments for renal cell cancer: Open Surgery. *Eur Urol*. 2004;3:9-13.
- 128) Kirkali Z. Limits of cure by surgery in renal cell carcinoma. In Kurth KH, Mickisch GH, Schoeder FH eds, *Renal, Bladder and Prostate Cancer, an Update*. Bath: Parthenon Publishing Group, 1999:15-22.
- 129) Campbell CM, Middleton RG, Rigby OF. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1983;21:403-5.
- 130) Shalev M, Cipolla B, Gtille F, et al. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 1995;153:1445-17.
- 131) Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol*. 2000;163:437-41.
- 132) Kuczyk M, Munch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002;89:517-22.

- 133) Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol* 2005;48:252-7.
- 134) Kirkali Z, Van Poppel H, Tuzel E, et al. A prospective survey of surgical approaches in clinically localized renal cell carcinoma preliminary attempt at surgical quality control. *Urooncology* 2002;2(4):169-74.
- 135) Blom JHM, Van Poppel H, Marechal JM et al: Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomised phase 3 protocol 30881. *Eur. Urol.*, 36:570-575, 1999.
- 136) Minervini A, Lilas H, Morelli G, et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int.* 2001;88(3):169-72.
- 137) Czerny HE (cited by Herczel E): Ueber Nierenextirpation. *Klinisches-kaia Khirurgia* 1890;6:484-486
- 138) Novick AC, Strem SB. Surgery of the kidney. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 2973-2974.
- 139) Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Costantini E, Vivacqua C, Porena M. Renal cell carcinoma: histological findings on surgical margins after nephron sparing surgery. *J Urol* 2003;169: 905-908.
- 140) Piper NY, Bishoff JT, Magee C, Haffron JM, Flanigan RC, Mintiens A, et al. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology* 2001; 58: 849-852.
- 141) Nieder AM, Taneja SS. The role of partial nephrectomy for renal cell carcinoma in contemporary practice. *Urol Clin North Am.* 2003;30:529-42
- 142) Costantini E, Mearini E, Ficola F, et al. Renal cell carcinoma: histological findings in peritumoral tissue after organ preserving surgery. *Eur Urol.* 1996;29:279-83

- 143) Uzzo RG, Wei JT, Hafez K, Kay R, Novick AC: Comparison of direct hospital costs and length of stay for radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery in the management of localized renal cell carcinoma. *Urology*. 1999;54(6):994-8.
- 144) Barbalias GA, Liatsikos EN, Tsintavis A, Nikiforidis G: Adenocarcinoma of the kidney: nephron-sparing surgical approach vs. radical nephrectomy. *J Surg Oncol*. 1999 ;72(3):156-61.
- 145) Van Ophoven A, Tsui KH, Shvarts O, Laifer-Narin S, Belldegrun AS: Current Status of Partial Nephrectomy in the Management of Kidney Cancer. *Cancer Control*. 1999 ;6(6):560-570.
- 146) Van Poppel H, Bamelis B, Oyen R, Baert L: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. *J Urol*. 1998 ;160(3 Pt 1):674-8.
- 147) Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Belldegrun AS: Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2181-5.
- 148) Gschwend JE, de Petriconi R, Maier S, Kleinschmidt K, Hautmann RE (1995) Continuous in situ cold perfusion with histidine tryptophan ketoglutarate solution in nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol* 154(4):1307–1311
- 149) de Petriconi R, Gschwend JE, Maier S, Hautmann RE (1995) Continuous in situ cold perfusion with HTK solution in conservative surgery of kidney tumor. *Urologe A* 34(6):449–456
- 150) Steffens J, Humke U, Ziegler M, Siemer S (2005) Partial nephrectomy with perfusion cooling for imperative indications: a 24-year experience. *BJU Int* 96(4):608–611

- 151) Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC:Renal cryoablation: outcome at 3 years. J Urol 2005;173:1903-1907.
- 152) Hegarty N, Gill I, Kaouk JH, Spaliviero M, Desai M, Novick AC, Remer E. Renal cryoablation: 5-year outcomes. J urol 2006;175;351.
- 153) Lui KW, Gervais DA, Mueller PR :Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. Chang Gung Med J 2004;27:618-623.
- 154) Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick Mi, Haaga JR:Phase 2 clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. Radiology 2004;232:835-845.
- 155) Lin CH, Moinzadeh A, Ramani Ap, Gill IS :Histopathologic confirmation of complete cancer-cell kill in excised specimens after renal cryotherapy. Urology 2004;64:590.
- 156) Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI:Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy.Scand J Urol Nephrol 2000;34:246-251.
- 157) Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. J Urol.1977;118(4):538-542
- 158) Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. J Urol.1993;150(2):463-466
- 159) Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ:Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J UroI2003;170:141-1145.

160) Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard YJ, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa 2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Eng J Med* 1998;338:1272-1278.

161) EAU Guideline 2010

162) Roupret M, Hopirtean V, Mejean A, Thiounn N, Dufour B, Chretien Y, Chauveau D, Richard S. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von Hippel–Lindau's disease: a single center experience. *J Urol* 2003;170(5):1752–1755

163) Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, *et al*: Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 171;2004: 1066-1070.

164) Gill IS, Munch LC, Clayman RV, McRoberts JW, Nickless B, Roemer FD. A new renal tourniquet for open and laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 1995;154(3):1113–1136

165) Denardi F, Borges GM, Silva W Jr, Stopiglia RM, Ferreira U, Billis A, Netto NR Jr Nephron sparing surgery for renal tumours using selective renal parenchymal clamping. *BJU Int* 2005; 96(7):1036–1039

166) Saranchuk JW, Touijer AK, Hakimian P, Snyder ME, Russo P. Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney: the Memorial Sloan-Kettering experience. *BJU Int* 2004; 94(9):1323–1328

167) Joseph A. Pettus, Davis S. Sharp, Ofer Yossepowitch, Lee R. Schacter, Michael N. Ferrandino, Mark E. Snyder, Ariadne M. Bach and Paul Russo. Tumor location does not affect long-term renal function after partial nephrectomy. *Urology* 69.2007:1059-1063

168) Brian R. Lane, Denise C. Babineau, Emilio D. Poggio, Christopher J. Weight, Benjamin T. Larson, Inderbir S. Gill and C. Novick. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;180:2363-2369

- 169) Lida S, Kondo T, Amano H, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, and Tanabe K. Urology 72; 2008:1083-1089
- 170) Covarrubias F, Gabilondo B, Borgen J, Gabilondo F. Partial nephrectomy of renal tumors using selective parenchymal clamping. Int Urol Nephrol 2007;39:43-46
- 171) Mejean A, Vogt B, Cazin S, et al: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma using selective renal parenchymal clamping. J Urol 2002;167: 234–235.
- 172) Simon J, dePetroni R, Rinnab L, Hautmann R, and Kurtz F. Optimizing selective renal clamping in nephron-sparing surgery using the Nussbaum clamp. Urology 2008;71:1196-1198
- 173) Selikowitz SM: A simple partial nephrectomy clamp. J Urol 1995;154: 489–490.
- 174) Yossepowitch O, Eggener S, Serio A, Huang W, Snyder M, Vickers A and Russo P. Temporary renal ischemia during nephron sparing surgery is associated with short-term but not long-term impairment in renal function. J Urol 2006;176:1339-1343
- 175) Song C, Bang K, Park H and Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. J Urol 2009;181:48-54