



Ürolojik Onkoloji Bülteni

BÖBREK KANSERİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Asif Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 1
SAYI 2

2017
Ekim

Yayınevi

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ. Millet Cad. No: 111 Çapa/İstanbul

Dizgi/Sayfa Düzenlemesi: Nobel Tıp Kitabevleri, Tel: 0212 632 83 33, E-posta: dizgi@nobeltip.com

Baskı Tarihi: Ekim 2017 Baskı: Nobel Matbaacılık



Ürolojik Onkoloji Bülteni



BÖBREK KANSERİ

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Ürolojik Onkoloji Bülteni - Böbrek Kanseri” kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Cerrahi Güncelleme”, “Uretra Darlığı Tedavi Güncelleme”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Nöroürolojide “Pratik Ürodinami El Kitabı”, Androlojide “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, TÜAK / Türkiye ESRU “Asistan El Kitabı” ve “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, 2016 EAU Güncelleme Kılavuzu ve 2017 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur.

“Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Pediatrik Ürolojide “Pediatrik Üroloji Güncelleme”, Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme”, “Üroonkoloji El Kitabı” eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

Ürolojik Onkoloji Bülteni - Böbrek Kanseri, Prof. Dr. Asif Yıldırım ve Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup on dört bölümden oluşmaktadır. Bültene katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken bültenin meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. M. Önder YAMAN

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



BÖBREK KANSERİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından yayınlanmaya başlayan "Ürolojik Onkoloji Bülteni" Prostat Kanseri içerikli ilk sayısı ile Mart 2017'de yayın hayatına başlamıştı. Bültenimizin Böbrek Kanseri içerikli 2. sayısını da sizlerle buluşturduğumuz için büyük mutluluk duymaktayız. Bu sayımızda; renal hücreli karsinomların cerrahi tedavisine ait iki operatif teknik, pediatrik renal tümörleri de içeren 6 derleme, 2 olgu sunumu ve güncel 4 makale özeti bulunmaktadır.

Böbrek sayımızın yazımında emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür eder, bültenimizin Üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Ürolojik Onkoloji Bülten Sorumlusu

Prof. Dr. Asif YILDIRIM
TÜAK Üroonkoloji Sekreteri



Ürolojik Onkoloji Bülteni



BÖBREK KANSERİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Laparoskopik Radikal Nefrektomi 93
Meftun Çulpan, Turhan Çaşkurlu
2. Robotik Parsiyel Nefrektomi 101
Muhammed Ersagun Arslan, Ali Fuat Atmaca

Derlemeler

3. Küçük Böbrek Kitlelerinde Lokal Tedaviler Parsiyel Nefrektominin Alternatifi Olabilir Mi? 107
Sakıp Erturhan
4. Böbrek Kanseri Cerrahisinde Kullanılan Nefrometrik Skorlar 112
İsmail Ulus, Asif Yıldırım
5. Parsiyel Nefrektomi Komplikasyonlarından Kaçınmanın Yolları ve Komplikasyona Yaklaşım 119
Yaşar Bozkurt
6. İleri Evre Renal Hücreli Karsinomlarda Hedefe Yönelik Tedaviler 127
Evren Süer, Barış Esen
7. Berrak Hücreli Renal Kanserde Prognostik Biyobelirteçler 133
Reha Girgin, Bülent Akduman
8. Pediatrik Renal Tümörler 138
Mesur Selçuk Sılay

Olgu Sunumu

9. Böbrek Kanserini Taklit Eden Retroperitoneal Ewing Sarkomu Olgu Sunumu 142
Orhan Koca, Emrah Özsoy, Pembegül Güneş, Metin Öztürk
10. Bilateral Böbrek Tümörü Vakası 146
Uğur Boylu, Abdurrahman İnkaya

Makale Özetleri

11. Metastatik Renal Hücreli Kanserde Hedefe Yönelik Terapi İle Komplet Yanıt Alınan Hastalarda Tedavi İlişkili Sonuçlar: Veri Tabanı Analizi 149
Çeviri: İsmail Ulus
12. Klinik T1b Böbrek Tümörlerinde Parsiyel Nefrektomi: Çok Merkezli Olarak Açık, Laparoskopik ve Robotik Yaklaşımların Karşılaştırılması (the RECORd Project) 151
Çeviri: Sarp Korcan Keskin
13. Metastatik Böbrek Hücreli Kanserin Hedefe yönelik Tedavisinde Değişen Nötrofil-Lenfosit Oranına Etkinliğinde Prognostik Faktör ve Biyomarker Olarak Kullanımı 159
Çeviri: Yiğit Akın, Osman Köse, Enis Mert Yorulmaz
14. İnfirior Vena Kava Tümör Trombektomisi ile Birlikte Robotik Nefrektomi: Çok Merkezli Deneyim 161
Çeviri: Ferhat Ateş

Laparoskopik Radikal Nefrektomi

Meftun Çulpan¹, Turhan Çaşkurlu²

¹Şırnak Silopi Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) ilk olarak Clayman ve ark. tarafından 1991 yılında tanımlandığından beri her geçen gün uygulanabilirliği artmakta ve açık cerrahinin yerini almaktadır (1). Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar açık ve LRN yöntemlerinin onkolojik bulgular ve komplikasyonlar açısından benzer sonuçlara sahip olduğunu ancak laparoskopik yöntemin daha kısa hastanede kalışı ve iyileşme süresi, daha az analjezik ihtiyacı ve kanama miktarı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (2,3). T1 tümörlerde (parsiyel nefrektomi uygulanamıyorsa) artık standart yaklaşım haline gelmiş olan laparoskopik yaklaşım günümüzde deneyimli ellerde \geq T2 tümörlerde de açık nefrektomi ile benzer onkolojik sonuçlar ve komplikasyon oranları ile uygulanır duruma gelmiştir (4,5). Transperitoneal ya da retroperitoneal yaklaşımla yapılabilen LRN'de her iki yaklaşımın sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (6).

Transperitoneal Laparoskopik Radikal Nefrektomi

Transperitoneal yaklaşım daha geniş alanda çalışma fırsatı vermesi, kolay tanınabilen anatomik belirleyici

ci noktaların varlığı, laparoskopik trokarların yerleşiminde geniş alan sayesinde daha fazla seçenek sunması gibi sebeplerle en sık uygulanan yöntemdir.

Ekipman ve ameliyathane düzeni

LRN'de kullanılacak cerrahi ekipmanlar **Tablo 1**'de belirtilmiştir. Ancak her laparoskopik vaka öncesinde tüm açık cerrahi ekipmanların hemşire

TABLO 1. LRN için gerekli cerrahi ekipmanlar

- Laparoskopi ünitesi
 - Monitör
 - Işık kaynağı
 - Kamera sistemi
 - İnsüflatör
 - Aspiratör
- Bistüri
- Langenbeck ekartörler
- Veres iğnesi
- 0° ve 30° 10 mm optik
- Damar mühürleme ve kesme aletleri
- Laparoskopik disektör
- Laparoskopik makas
- Metal ve Hem-o-lok klipler
- Laparoskopik aspiratör
- Laparoskopik iğne tutucular
- Organ torbası

masasında hazır durumda bekletilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ameliyathane düzeninde LRN transabdominal yapılacaksa ameliyatı yapacak olan cerrah ve asistanı hastanın karın kısmında iken, laparoskopi ünitesi (monitör vs) hastanın sırt kısmında bulunmalıdır. Anestezi ekibi ve ekipmanları hastanın baş kısmında, hemşire masası hastanın ayak ucunda ve hemşire, hastanın arkasında ayak ucuna doğru cerrah ile monitör arasına girmeyecek şekilde durmalıdır.

Hasta hazırlığı ve pozisyon

Hastaya ilk olarak supin pozisyonunda anestezi induksiyonu ve endotrakeal entübasyonu takiben mesane ve midenin boşaltılması amacıyla 16 fr foley üretral kateter ve naso/orogastrik tüp takılmalıdır. Böylece hastada anestezi süresince idrar çıkışı takibi yapılabilecek ve veres iğnesi ile giriş, trokar yerleşimi gibi aşamalarda organ yaralanmalarının önüne geçilebilecektir. Derin ven trombozunu önlemek için hastaya aralıklı kompresyon çorapları giydirilir. Transperitoneal yaklaşım için hasta modifiye lateral dekübit pozisyonuna alınır. İhtiyaç halinde masa fleksiyon pozisyonuna alınabileceğinden hastanın umblikus hizasının masasının kırılma noktasına gelmesine ve/veya hastanın lomber bölgesinin altına şişirilebilir yastık konulmasına özen gösterilmelidir. Hastanın sırt ve kalça kısmına destek konularak has-

ta bantlar ya da sabitleyiciler ile masaya sabitlenmeli, bunun dışında tüm bası noktaları nöropraksiyi önlemek amacıyla yastıklar ile desteklenmelidir (**Şekil 1**).

Trokar yerleşimi

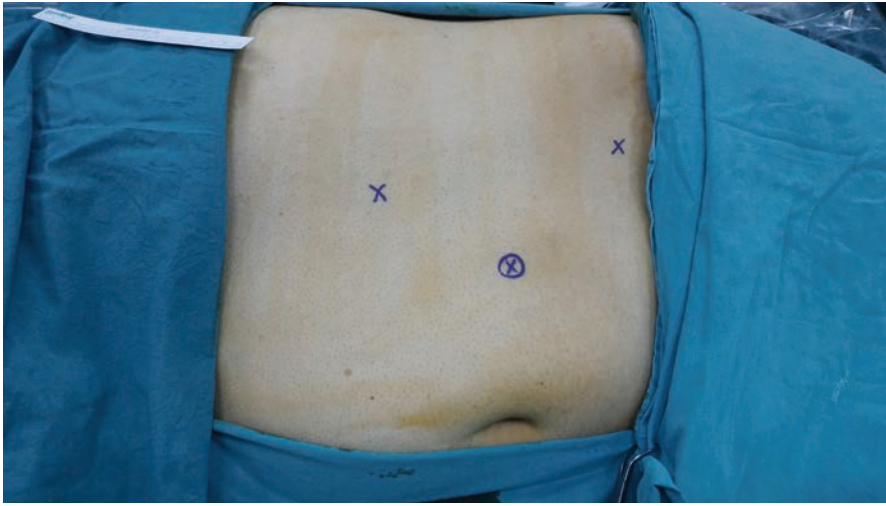
LRN için genellikle 3 port yeterli olmakla birlikte özellikle sağ nefrektomilerde karaciğer ekartasyonu amacıyla 4. port gerekebilmektedir. Trokar yerleşimi açık yöntemle (Hasson Tekniği) ya da veres iğnesi ile pnömoperitoneum oluşturularak yapılabilir. Açık yöntem özellikle geçirilmiş batın içi cerrahi öyküsü olan hastalarda kullanılmalıdır. Veres iğnesi ile girişte ilk olarak iğne ile periton içine giriş sağlanmalıdır. Bu ponksiyonun yapılabileceği noktalar **tablo 2**'de belirtilmiştir. Ponksiyonun yapılacağı nokta belirlendiğinde cilt kesisi yapılır ve subkutan yağlı doku bir klemp yardımıyla fasya görülüne kadar aralanır. Veres iğnesi ile girilerek direnç oluşturan fasya ve

TABLO 2. Veres iğnesi ponksiyon noktaları

1. Umblikus laterali
2. Umblikus hizasında rektus kasi laterali (özellikle obez hastalarda)
3. Anterior süperior iliak çıkıntının iki parmak üstü ve iki parmak mediali
4. Sol tarafta kostal yayın 2 cm altında rektus kasının lateral sınırı ile birleştiği yer (Palmer noktası)



Şekil 1. Hasta pozisyonu.



Şekil 2. Örnek trokar yerleşimi.

periton dokuları geçilir ve bu esnada iki adet klik sesi duyulur. Bu noktada enjektör ile aspirasyon yapılır ve gelen bir materyal (kan, gaita gibi) yoksa veres iğnesi içerisinden sıvı verilir. Bu sıvı yerçeki-mine bırakıldığında rahatça batına düşüyor ise periton içerisinde olduğu düşünülür ve insüflatör tüp iğneye bağlanır. İnsüflatör bağlandığında batın içi basınç yüksek olmamalıdır, yüksek ise iğne repozisyonu yapılarak doğru boşlukta bulunduğu anlaşılmalıdır. Verilen gazın batın içerisinde simetrik dağıldığı, cilt altında krepatasyon olmadığı ve basıncın yavaş yavaş artarak 10 mmHg üzerine çıktığı durumlarda pnömoperitoneumun başarıyla sağlandığı düşünülür.

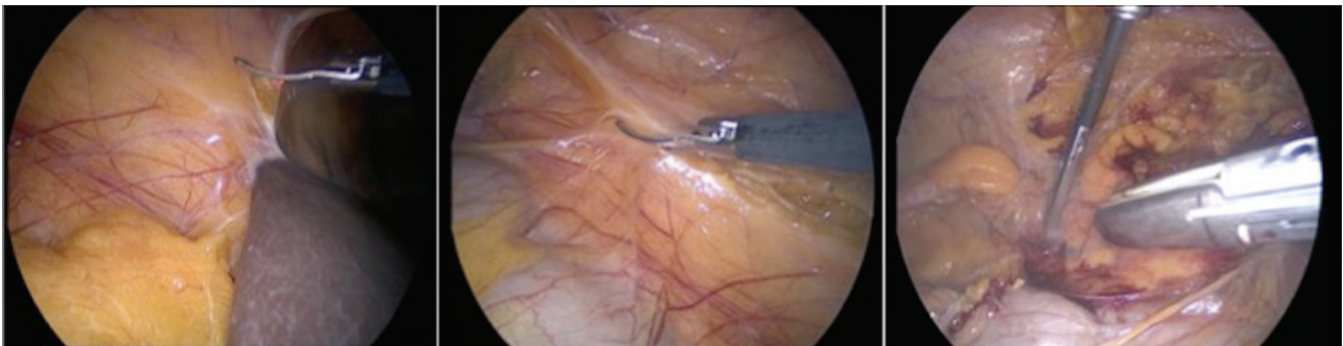
Pnömoperitoneum sağlandıktan sonra ilk olarak kamera portu umblikus lateralinden ya da obez hastalarda rektus kası laterali umblikus hizasından yerleştirilir. Her hastanın vücut ölçüleri ve kompozisyonu farklı olduğundan çalışma trokarları için

kesin yer belirtmek her zaman doğru sonuç veremeyeceğinden bu durumlarda triangulasyon kuralı uygulanır. Bu kuralda optik trokar ile çalışma trokarları arasında dört parmak ve iki çalışma trokarı arasında 5 parmak mesafe bırakılır. Bu kural gözetilerek bir yer belirlemek gerekirse 12mm'lik port anterior superior iliak çıkıntının iki parmak üstü ve iki parmak medialinden, 5 mm'lik port ise orta klavikula hattında kostanın 2 cm altına yerleştirilebilir (Şekil 2).

Cerrahi Teknik

Toldt hattının insizyonu ve kolonun medialize edilmesi

Operasyona başlarken ilk olarak toldt hattı koter ve makas yardımıyla insize edilerek kolon medialize edilmelidir. Bunun için sağda toldt hattı çıkan kolona paralel olarak insize edilir ve bu insizyon sü-



Şekil 3. Toldt hattının insizyonu ve kolon medializasyonu

periorda karaciğer alt yüzeyi boyunca mediale doğru devam ettirilir. Çıkan kolon, hepatik fleksura ve duodenum vena kava inferiorun açığına çıkarılması amacıyla künt diseksiyonla mediale doğru dikkatlice mobilize edilir. Bu esnada kolon ve barsak yaralanmalarından korunmak amacıyla özellikle organ yakınlarında enerji kullanımında çok dikkatli olunmalıdır. Mezenter yağlı dokusunun, gerotanın yağlı dokusuna oranla daha parlak olan dokusu tanınmalı ve bu hat özenle künt şekilde diseke edilerek, gerota ile komşu yapılar birbirinden ayrılmalıdır. Solda ise yine toldt hattı inen kolona paralel şekilde insize edilir ve bu insizyona splenokolik, splenorenal ve splenofrenik ligamanlar da dahil edilir. Bu tarafta da kolon ve pankreas dokusu gerota fasyasından ayrılarak dikkatli diseksiyon ile mediale mobilize edilir (**Şekil 3**).

Üreterin tanımlanması

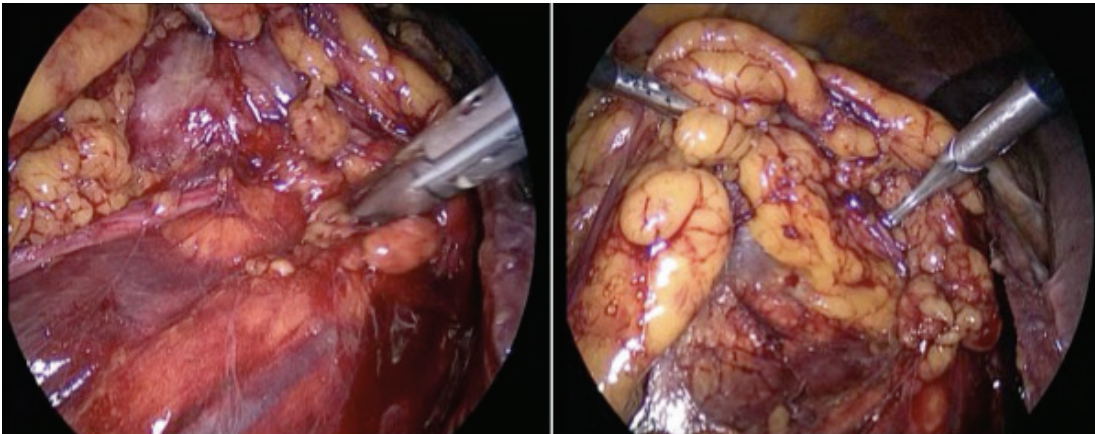
Kolonun uygun şekilde mediale mobilizasyonu sonrasında psoas kası ve tendonu böbrek alt polü inferiorunda tanımlanmalıdır. Bu aşamada ilk olarak gonadal ven görünür hale gelir. Bu noktada gonadal venin hemen lateralinde ve hafifçe derininde üreter bulunur. Üreter bulunduğu laparoskopik aletler yardımıyla asılır ve inferiorda iliak çaprazına kadar üreter serbestlenir. Süperiorda ise aynı diseksiyon böbrek hilusuna kadar devam eder. Böbreği eleve etmemize yardımcı olacağından üreter bu aşamada kesilmemelidir. Bu diseksiyon esnasında

üreteri asan sol el yavaş yavaş hilusa doğru kaydırılır ve hafifçe traksiyon uygulanır, böylece lenfatik ve damarsal yapılar daha iyi tanımlanabilir (**Şekil 4**).

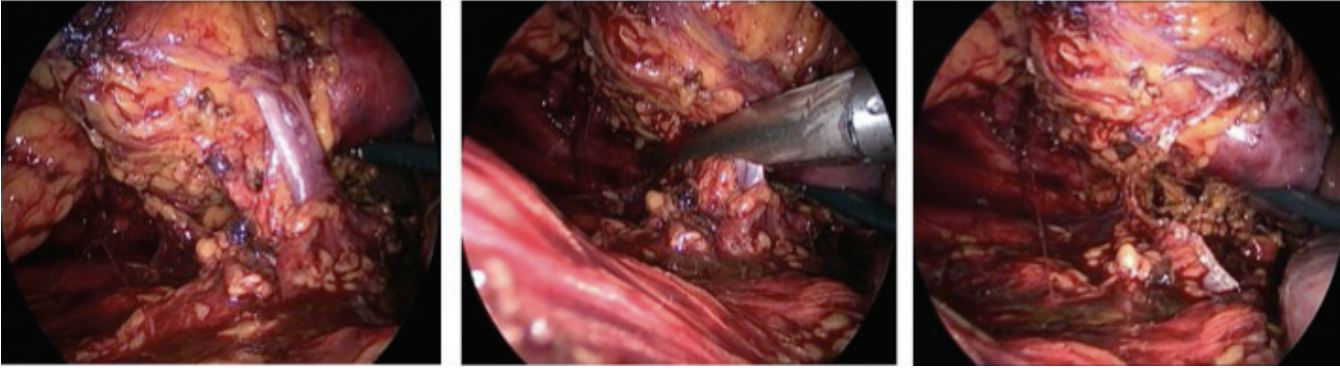
Renal pedikülün serbestlenmesi ve damarsal yapıların kontrolü

Renal pedikülün güvenli bir şekilde diseksiyonu kolon ve barsakların uygun şekilde medializasyonunu ve böbreğin anterolateral planda retrakte edilmesine dayanır. Üreter ve böbrek alt polü nazikçe asıldığında renal hilusa giren damarsal yapılar tanımlanabilir ve künt-keskin diseksiyonla açığa çıkarılabilir.

Solda gonadal ven renal vene döküleceğinden takip edildiğinde renal vene ulaşılabilir. Bu aşamada renal ven ve onun hemen posteriorunda bulunan renal arter ayrı ayrı dikkatlice diseke edilir. Diseksiyon aspiratör ucu ile künt bir şekilde yapılabileceği gibi harmonik kesiciler ya da hook elektrod koter yardımıyla da yapılabilir. Renal venin diseksiyonu esnasında posteriorunda bulunan lumbar venlere dikkat edilmelidir. Arter ve venin diseksiyonu sonrasında öncelikle renal arter sonrasında ise renal ven endovasküler gastrointestinal anastomoz (endo GIA) stapleri uygulanarak bağlanır ve kesilir. Renal arter ve venin ayrılmasının zor olduğu durumlarda damarsal yapıların çevresi diseke edilebilir ve posterioru boşaltılabilirse her iki damar birlikte endo GIA stapler ile kapatılır ve kesilir (**Şekil 5**).



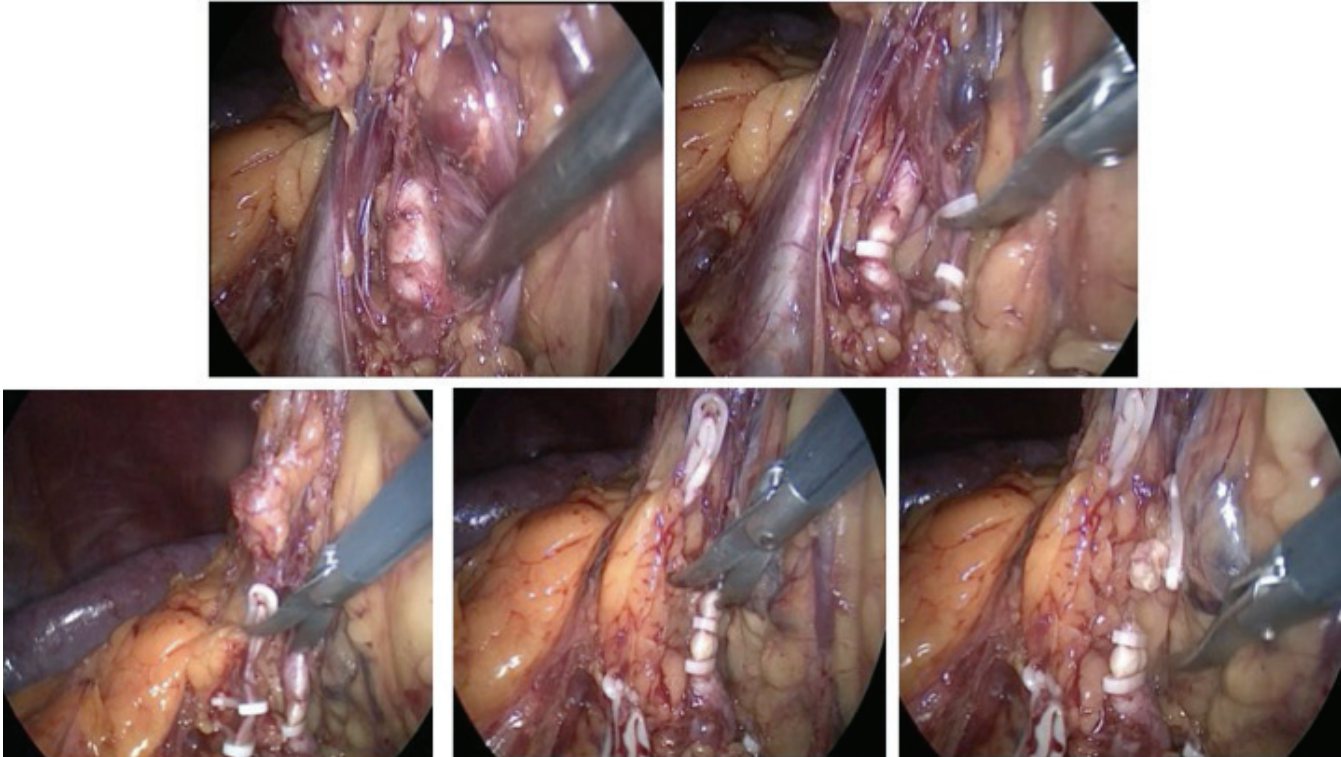
Şekil 4. Üreterin tanımlanması



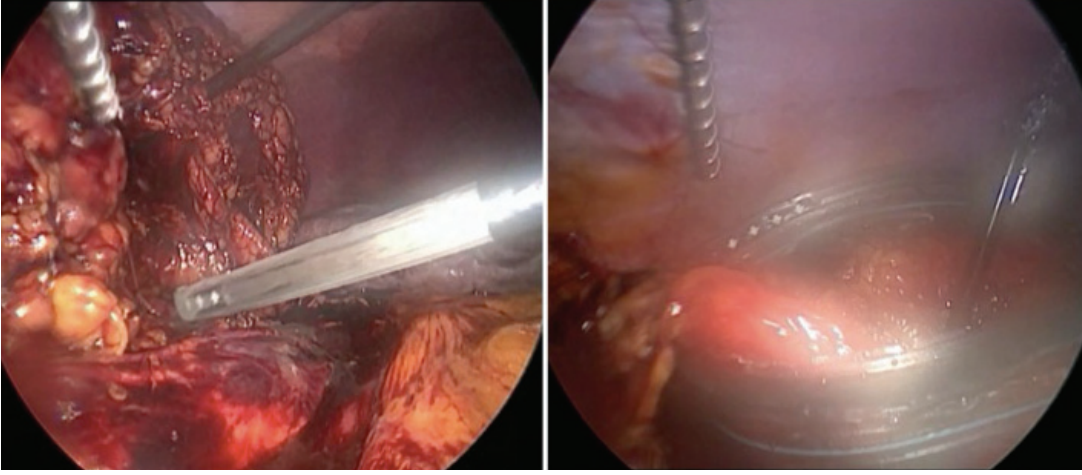
Şekil 5. Endo GIA stapler ile damar kontrolü.

Endo GIA bulunmadığı durumlarda ya da tercihen hem-o-lok klipsler de damar kontrolü amacıyla kullanılabilir. Öncelikle uygun boyuttaki (tercihen large) Hem-o-lok klipsler ile renal arter 3 noktadan kapatılır. Ardından renal venin söndüğü ve düz bir hale geldiği kontrol edilmelidir. Eğer renal ven halen doluyor ise başka bir arter varlığından şüphelenilmeli ve dikkatli diseksiyona devam edilmelidir. Arter ligasyonunun ardından vene de yine 3 adet

(tercihen x-large) Hem-o-lok klips konur ve damarsal yapılar 2'şer Hem-o-lok hasta tarafında kalacak şekilde kesilerek ayrılır. Renal arterin anatomik pozisyonunun 3 adet Hem-o-lok konulmasına izin vermediği durumlarda öncelikle arter 1 adet Hem-o-lok ile kapatılır, ardından ven 3 adet Hem-o-lok ile kontrol edilip kesildikten sonra artere 2 adet daha Hem-o-lok konulup kesilerek pedikül serbestlenmesi sağlanabilir (**Şekil 6**).



Şekil 6. Renal pedikülün serbestlenmesi ve Hem-o-lok yardımıyla damarsal yapıların kontrolü.



Şekil 7. Spesmenin organ torbasına alınması.

Böbreğin serbestleştirilmesi ve çıkarılması

Renal pedikülün ayrılmasını takiben diseksiyona böbrek posterior ve süperioruna doğru devam edilir. Böbrek çevre dokudan künt ve keskin diseksiyonlar yardımıyla çepeçevre ayrılır. Bu aşamada eğer tümör üst polde değilse ve sürrenalın korunması düşünülüyorsa gerota fasyası anteriordan açılır ve sürrenal dokusu keskin ve künt diseksiyonla dikkatlice ayrılır. Özellikle sağ nefrektomilerde kısa olan ve posterolateralden vena kavaya dökülen adrenal vene dikkat edilmelidir. Son olarak üretere de metalik klips konularak kesilir ve böbrek tüm çevre dokudan serbestlenir.

Çıkartılacak böbreğin boyutuna uygun laparoskopik organ torbası ilioinguinal bölgeye yakın trokar insizyonundan batına gönderilir. Böbreğin tamamı organ torbasına alındıktan sonra insizyon Gibson insizyona uygun şekilde büyütülür ve spesmen dışarıya alınır. Uygun şekilde dren yerleştirilir. Açılan insizyon uygun şekilde kapatılarak işlem sonlandırılır (**Şekil 7**).

Retroperitoneal Laparoskopik Radikal Nefrektomi

Periton içerisine girilmediği için retroperitoneal yaklaşım açık radikal nefrektominin birebir taklidi gibidir. Bu yaklaşım peritonit ya da çoklu batın içi

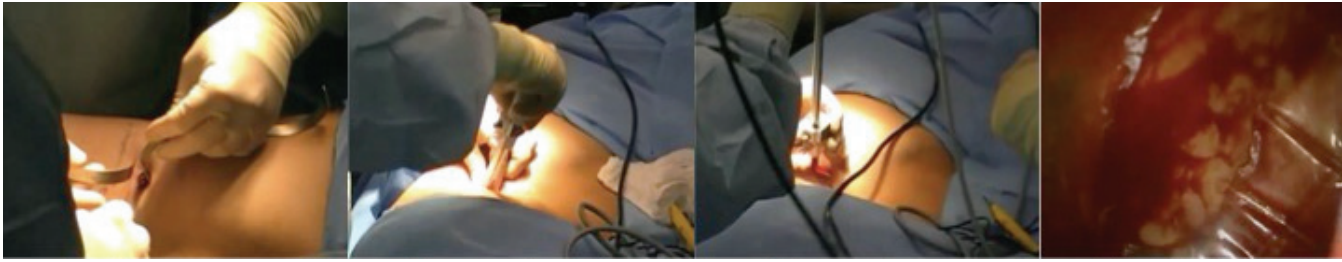
cerrahi öyküsü olanlarda tercih edilebilecek bir yöntemdir, ancak dar bir alanda çalışılması gerekliliği mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Hasta pozisyonu ve ilk hazırlık

Bu yaklaşımda hasta tam flank pozisyonuna alınmalıdır. Hastanın lomber bölgesinin altına şişirilebilir yastık konulması ve masanın fleksiyona alınması kostalar ile iliak kanatlar arasındaki mesafenin açılmasını sağlayarak trokar yerleşimi ve operasyon için gerekli alanı sağlayacaktır. Transperitoneal yaklaşımdan farklı olarak retroperitoneal yaklaşımda cerrah ve asistanı hastanın sırt kısmında; monitör ve hemşire ise hastanın ön kısmında yer alır.

Trokarların yerleştirilmesi

Retroperitoneal yaklaşımda ilk trokarın yerleştirilmesi için açık yöntem (Hasson Tekniği) kullanılmaktadır. On ikinci kosta ucundan yaklaşık 1,5 cm'lik transvers bir insizyon yapılır. Cilt altı dokuları ve kaslar geçilerek lumbodorsal fasyaya ulaşılır. Bu fasya bir klemp yardımıyla açılarak retroperitoneal alana girilir ve sonrasında parmak diseksiyonu yardımıyla psoas kası ile gerota arasında bir alan yaratılır. Bu aşamadan sonra alanın genişletilmesi için balon dilatatörler kullanılmalıdır. Dilatatör retroperitoneal alana yerleştirilerek yaklaşık 150 cc şişirilir ve aynı işlem sağ ve sol tarafa doğru yönlendirilerek tekrarlanır; bu sırada balonlu dilatatör içine sokulan op-



Şekil 8. Hasson tekniği ile ilk trokarın yerleştirilmesi ve balon dilatatör içerisinde retroperitoneal alanın gözlenmesi

tikle içeriği gözlenebilir. Bu manevra tüm peritoneal yapılar ile birlikte böbreğin mediale mobilizasyonunu ve trokar yerleşimi için yeterli alanın açılmasını sağlar. Yeterli alan oluşturulduktan sonra bu alana, hava kaçışını engelleyecek (tercihen balonlu) bir trokar konur ve kamera bu port içerisinden ilerletilir ve gaz girişi sağlanarak retroperitoneal alan dikkatlice gözlenir. İkinci ve 3. trokarlar direkt görüş altında tercihen anterior aksiller hatta iliak kanadın 3-4 cm yukarısına ve spinal kaslarla 12. kostanın birleşim yerine yerleştirilir (**Şekil 8**).

Üreterin tanımlanması

Periton içi yapıların uygun şekilde mediale ve süperiora mobilizasyonu sonrasında altta psoas kası ve tendonu böbrek alt polü inferiorunda tanımlanmalıdır. Retroperitoneal bakışta genelde ilk olarak üreter görünür hale gelir. Ardından gonadal ven de tanımlanır.

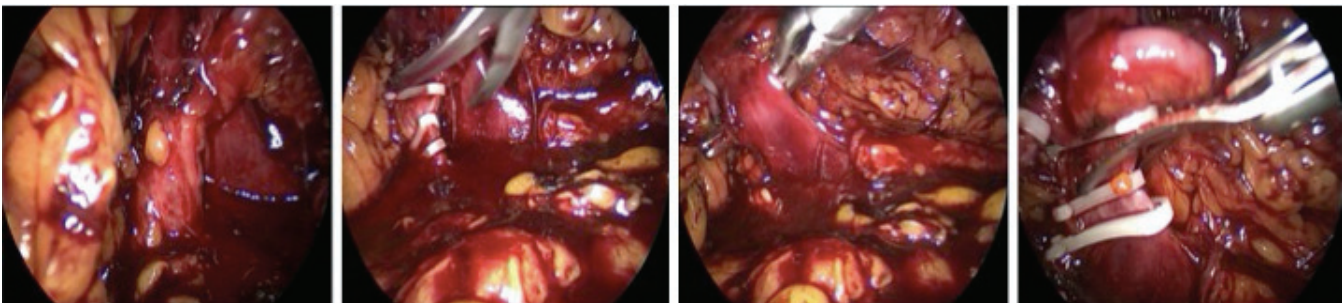
Damar Kontrolü, böbrek mobilizasyonu ve spesmenin çıkarılması

Dikkatli bir inspeksiyon ile transvers şekilde lokalize aort ve vena kava inferior, vertikal düzlemde ise

muhtemel yağlı dokunun arasında renal arter pulsasyonu tanımlanabilir. Bu pulsasyon takip edilerek yağlı doku dikkatlice diseke edilmeli ve renal arter açığa çıkarılmalıdır. Bu yapılırken dominant olmayan elin böbreği anteriora doğru retrakte etmesi oldukça önemlidir. Hilus seviyesi genellikle en sabit bölgededir ve karşımıza ilk olarak renal arter çıkar. Bu yaklaşımda renal arter kesilmeden renal vene ulaşmak daha zordur. Renal arter ve ven çepeçevre açığa çıkarıldıktan sonra önce renal arter, sonra renal ven bağlanır ve kesilir (**Şekil 9**). Ardından böbrek çepeçevre serbestlenir, üreter bağlanır ve kesilir ve spesmen laparoskopik organ torbası yardımıyla ve tercihen spina iliaca anterior superior yakınındaki trokar yeri büyütülerek dışarıya alınır. Organ dışarı alınmadan önce basınç düşürülerek kanama kontrolü yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol. 1991; 146: 278-82.
2. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int. 2009; 104(4): 470-5.



Şekil 9. Retroperitoneal yaklaşımda damar kontrolü.

3. Wang L, Wang L, Yang Q, Xiao C, Sun Y. Retroperitoneal laparoscopic and open radical nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. *J Endourol.* 2009; 23(9): 1509-12.
4. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long term prospective comparison. *J Urol.* 2007; 177(3): 862-6.
5. Laird A, Choy KC, Delaney H, Cutress ML, O'connor KM, Tolley DA, et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2015; 33(1): 25-32.
6. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Mera-ney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005; 173(1): 38-41.

Robotik Parsiyel Nefrektomi

Muhammed Ersagun Arslan¹, Ali Fuat Atmaca²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

1. Giriş

Renal hücreli kanser (RHK) yetişkinlerde saptanan tüm malign tümörlerin yaklaşık %2-3'ünü oluşturan ve ciddi mortalite sebebi olan bir kanser türüdür. Hastalığın insidansı görüntüleme tekniklerinin (özellikle de ultrasonun) kullanım sıklığının artması ile giderek artmaktadır. Günümüzde hala hayatı tehdit eden ve organ kaybı ile ciddi morbiditeye sebep olabilen önemli bir ürolojik kanser türüdür. Ultrason ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanımı hastalığın yakalanma sıklığını arttırmanın yanında aynı zamanda daha erken yakalanmasına da olanak vermektedir. Bu sayede hastaların bir kısmında organ kaybına yol açmadan parsiyel nefrektomi uygulayarak hastalığı eradike etme şansımız bulunmaktadır. Günümüzde lokalize RHK'lerin tedavisinde, sağlam karşı böbrekli hastalarda dahi T1a klinik evredeki (< 4 cm) altın standart tedavi parsiyel nefrektomi (PN)'dir. Hatta lokalize tümör olması şartı ile T1b-T2 kitlelerde de şartlar uygunsa PN'nin öncelikli olarak uygulanması önerilmektedir. RHK ile ilgili güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu, tümör lokalize olduğu süre-

ce, eğer hasta ve tümörün nitelikleri müsaade ediyorsa radikal nefrektomi (RN) yerine PN'nin tercih edilmesini önermektedir. PN açık, laparoskopik veya robotik olarak uygulanabilir. Bu tekniklerin birbirine anlamlı bir üstünlüğü bulunmasa da EAU kılavuzları önemli olanın nefron koruyucu cerrahi uygulamak olduğunu vurgulamakta; cerrahın kendisi için en uygun, en başarılı olabileceği yöntemi seçmesinin uygun olacağını belirtmektedir.

2. Radikal nefrektomi ile parsiyel nefrektominin karşılaştırılması

Lokalize böbrek tümörlerin tedavisinde PN ve RN onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından karşılaştırıldığında PN en azından benzer sonuçlar vermektedir. Hatta bazı sonuçlar açısından daha üstün bulunmuştur. Zorunlu endikasyonlarla yapılan PN'lerde lokal rekürrens oranı %3-5 arasında iken, T1a RHK'lerde elektif yapılan PN'de lokal rekürrens oranı %1-2 civarında ve kansersiz sağkalım oranı %90'ın üzerinde bulunmuştur. Lokal nükslerin birçoğunun tümör yatağından uzak olduğu, çoğunlukla tespit edilememiş mikroskopik multifokal RHK'e

bağlı olduğu saptanmıştır. Parsiyel nefrektomi sonrası %1-2 ihtimalle karşı böbrekte RHK ortaya çıkabilir. Bu sebeple PN yapılmış olması aslında bu hasta grubunun avantajı olur. Huang ve ark. 2009'daki çalışmasında T1-2 evre, <5 cm böbrek kitlesi saptanan ve karşı böbreğin normal olduğu hastalarda ortalama 9,3 yıllık takipte RN ve PN sonrası kanser spesifik sağkalım (KSS) oranları sırasıyla %98,5 ve %97 olarak bulunmuştur. Yine Van Popel ve ark. 2011 tarihli prospektif ve randomize faz 3 çalışmasında <5cm RHK'lerde RN ve PN karşılaştırılmış ve genel sağkalım açısından fark bulunmamıştır. KSS sağkalım bakımından 4-7 cm çaplı tümörlerde de RN ve PN arasında fark bulunmamıştır. Laparoskopik cerrahi için yapılmış çalışmalarda da laparoskopik RN ve laparoskopik PN arasında genel sağkalım, KSS ve nüksüz sağkalım açısından fark bulunmamıştır. Yani açık ya da minimal invaziv olmasına bakılmadan PN, RN ile benzer ve oldukça iyi onkolojik sonuçlar sağlamaktadır. Onkolojik sonuçlarda denk olmalarına rağmen böbrek fonksiyonlarının korunması adına PN'nin çok açık ve anlaşılabilir olarak daha üstün fonksiyonel sonuçlar sunduğu ortadadır. 4-7 cm çaplı RHK'lerde açık PN ve laparoskopik RN'yi karşılaştıran bir çalışmada cerrahiden 3 ay sonra serum kreatinin seviyelerindeki artış PN'de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diğer peroperatif sonuçlara bakıldığında, PN ile RN arasında hastanede kalış süresi, kan transfüzyonları ve ortalama kan kaybı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur. Operasyon süresini açık PN için RN'ye göre daha uzun bulan çalışmalar olsa da benzer bulunan çalışmalar da mevcuttur.

3. Robotik parsiyel nefrektomi

Robotik cerrahi günümüzde giderek yaygınlaşan, laparoskopik cerrahiye kolaylaştırıp geliştirmeyi amaçlayan bir tekniktir. Robotun konsol ve robotik kolların bağlı olduğu iki ayrı parçası vardır. Operasyonu uygulayan cerrah konsol kısmında oturur, el ve ayak kontrol kumandalarını kullanarak robotik enstrümanların hareketini sağlar ve operasyonu gerçekleştirir. Ameliyata hasta başı asistanı olarak



Resim 1. Sağ Transperitoneal RPN trokar pozisyonları (da Vinci Xi® için (Intuitive Surgical®, Sunnyvale, California))

müdahil olan birkaç kişi daha olabilir. Parsiyel nefrektomide genelde bir tane hasta başı asistanı bulunur ve asistans için açılan ayrı bir trokarı kullanarak konsol cerrahına yardımcı olur.

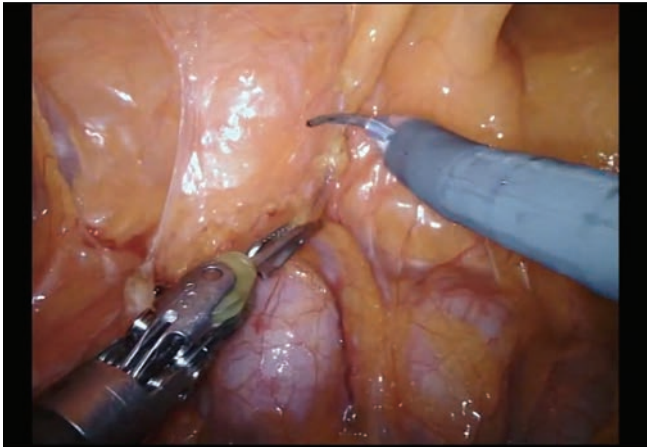
Deneyimli cerrahlar için laparoskopik parsiyel nefrektomi açık cerrahi ile benzer sonuçlar sağlayabilmektedir. Ancak laparoskopik parsiyel nefrektomi zorluk katsayısı yüksek bir operasyondur ve tecrübesi nispeten az cerrahlar için çok uygun gözükmemektedir. Robotik cerrahi laparoskopi deneyiminin fazla olmadığı durumlarda da minimal invaziv cerrahi uygulayabilme şansı verir. Böylece laparoskopi konusunda uzmanlaşmamış cerrahlar da minimal invaziv cerrahinin avantajlarını hastalarına sunabilmektedir. Bunun yanında yetkin laparoskopik cerrahlar da özellikle renal arter dallarının selektif klempenmesini kolaylaştırmak adına robotik cerrahi kullanabilmektedir. Laparoskopik cerrahide en önemli sorunlardan biri sütür atılmasıdır. Bu da kısıtlı bir sürede hemostaz sağlanması ve gerekli hallerde toplayıcı sistemin onarılması işlemlerini zorlaştırmaktadır. Robotun gelişmiş görüntü teknolojisi ve intrakorporeal yüksek hareket kabiliyeti bu dezavantajları ortadan kaldırmaktadır. Robotik Parsiyel Nefrektomi (RPN) işlem basamakları açısından laparoskopik cerrahi ile benzerdir. Hasta pozisyonu benzer şekildedir ancak trokar pozisyonları farklılık arz eder (Resim 1). RPN transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımla yapılabilir.

3.1 Transperitoneal Robotik Parsiyel Nefrektomi

Hastaya opere edilecek taraf üstte kalacak şekilde 45° operasyon olacak tarafa doğru eğim verilir, bel ve sırttan destek konulur ve hasta masaya sabitlenir (45° modifiye flank pozisyonu). Hastanın dizüstü emboli çoraplarını giymiş olması emboli profilaksisi açısından önerilir. Ayrıca medikal profilaksi olarak günlük 4000 anti-Xa IU/0.4 mL (40 mg enoksaparin sodyum "Clexane") subkutan enjeksiyonu veya eşdeğer başka düşük molekül ağırlıklı heparin içeren ilaçlar uygulanabilir. Cerrahi saha temizliği ve örtünme uygun şekilde yapılır. Basınç 15-18 mm Hg olarak ayarlanır. 30° robotik lens ile batına girilerek eksplorasyon yapılır. Veress iğnesi kullanıldıysa giriş bölgesi olası yaralanmalar açısından incelenmelidir.

3.1.1 Pnömooperitoneum, trokarların yerleştirilmesi ve docking

Umblikus hizasında rektus kasının lateralinden Veress iğnesi ile girip pnömooperitoneum sağlanır ve 8 mm trokar yerleştirilir veya açık giriş (Hasson) tekniği ile 8 mm trokar yerleştirilerek pnömooperitoneum sağlanır. Ardından direk görüş altında diğer trokarlar yerleştirilir. Bir adet 8 mm trokar umblikusun 4 cm inferioruna (batın alt kadrana doğru) ve 2 adet



Resim 2. Toldt hattının insizyonu ve kolonun medialize edilmesi.

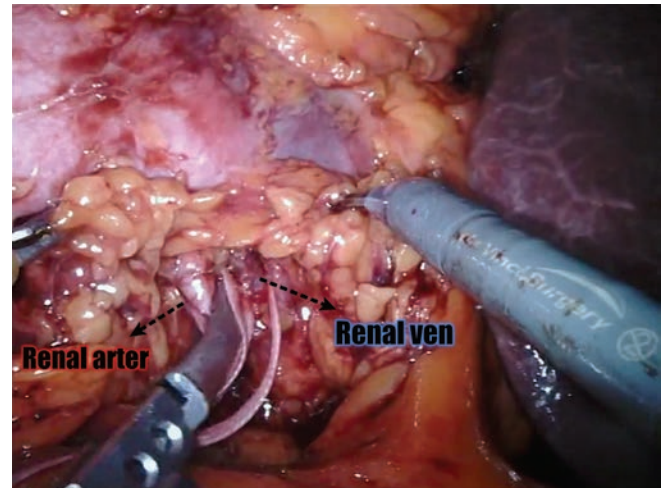
8 mm port da kamera trokarının süperioruna (batın üst kadrana doğru) 4 cm arayla olmak üzere toplam 4 adet 8 mm port yerleştirilmiş olur. En son bir adet 12 mm port da kamera trokarı ile alt kadrana tarafındaki trokarın ortasında ancak kolların arasına sıkışmamak için bir miktar mediale kayarak yerleştirilir. Robot hastaya yanaştırılarak kollar trokarlara bağlanır (docking). Robotik enstrümanlar yerleştirilir. Enstrüman olarak Maryland bipolar forseps, monopolar makas, prograsp forseps ve sütür için robotik portegü kullanılır.

3.1.2 Kolonun medialize edilmesi

Enstrümanların yerleştirilmesinin ardından işleme başlanır ve daha önce transperitoneal LPN anlatıldığı gibi kolon medialize edilerek böbrek açığa çıkarılır ve instestinal yapılar uzaklaştırılır (Resim 2).

3.1.3 Renal hilusun hazırlanması ve üreter diseksiyonu

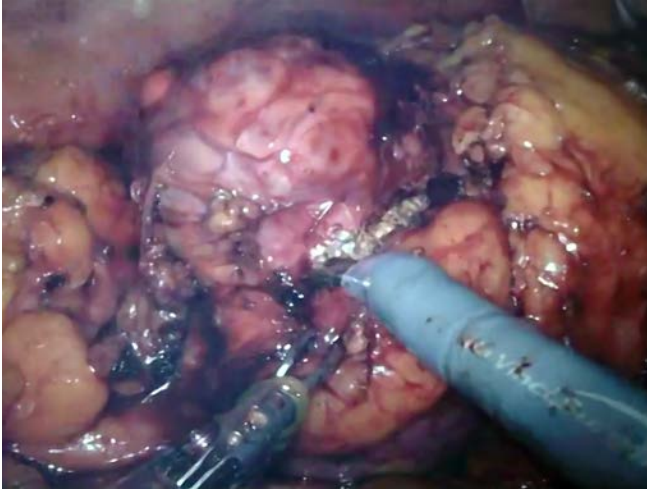
Psoas kası anteriorunda üreter bulunur, serbestlenir ve renal pediküle dek takip edilir. Bu esnada gonadal ven diseksiyona mani oluyorsa kliplenerek ya da koagüle edilerek kesilebilir. Renal arter ve ven bulunarak serbestlenir, yalınlaştırılır. Renal arter ve ven vasküler teyp ile asılır (Resim 3).



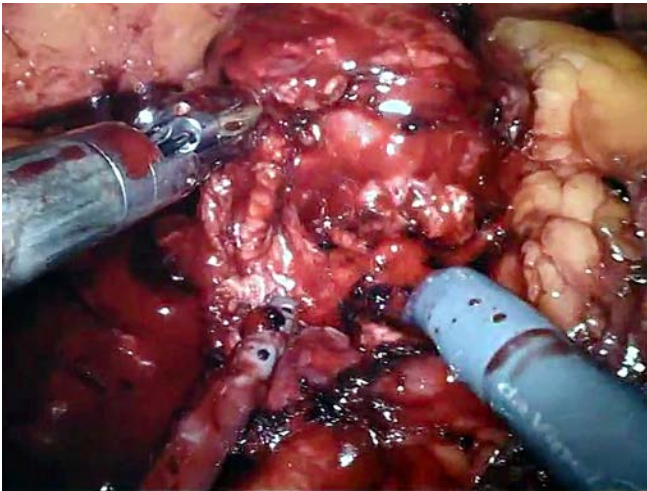
Resim 3. Skeletize edilmiş renal arter ve venin vasküler teyp ile asılması.

3.1.4 Tümörün tanımlanması ve eksize edilmesi

Pedikülün hazırlanmasının ardından Gerota fasyası açılır ve tümör bulunur. Gerota yalnızca kitlenin üzerinde kalacak şekilde böbrekten ayrılır. Tüm böbrek yüzeyleri olası bir başka tümör açısından gözden geçirilmelidir. Tümörün tespit edilmesi ve fark edilmemiş başka tümörleri tanımlayabilmek için intraoperatif olarak laparoskopik prob ile ultrason yapılabilir. Tümörün etrafı 0,5 cm sağlam parankim bırakılacak şekilde monopolar makas ile kesintili olarak işaretlenir. Bu şekilde eksizyonun uygulanacağı hattı takip etmek kolaylaşır. Renal pediküle Satinsky klemp veya renal arter ve vene ayrı



Resim 4. Kitlenin çevresinin koter ile işaretlenmesi.



Resim 5. Kitlenin eksize edilmesi.



Resim 6. Kitlenin endobag içine alınması.

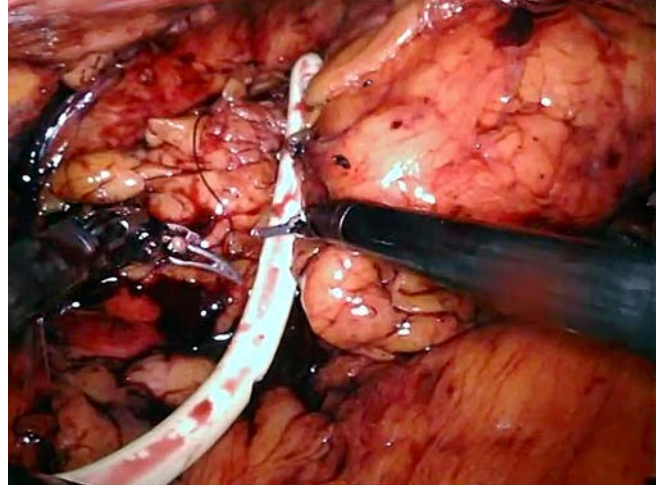
ayrı Bulldog klempler yerleştirilebilir. Vasküler yapıların klemplenmesinden önce intravenöz mannitol uygulaması yapılması önerilir. Soğuk veya sıcak iskemi uygulanabilir. Ancak iskemi süresi çoğunlukla 20 dk'yı geçmediği için soğuk uygulaması genelde tercih edilmez. Renal arter dalları da diseke edilerek selektif klempleme uygulanabilir; böylece sadece lokal iskemi uygulanarak böbrek total iskemiden korunmuş olur. İskemi sağlandıktan sonra artık soğuk makas kullanarak kitle işaretlenen alan takip edilerek eksize edilir. Hasta başı asistanı aspiratör ile kanı uzaklaştırarak ve kitleyi ekarte ederek iyi bir görüş sağlanması açısından katkı sağlar. Kitle son olarak spesimen torbasına yerleştirilir (Resim 4-5-6).

3.1.5 Hemostaz ve toplayıcı sistemin onarılması

Kitle çıkarıldıktan sonra eksizyon alanında hemostaz sağlanır. Hemostaz için sütür atılabilir, kanama durdurucu materyaller ve doku yapıştırıcıları kullanılabilir. Kanama kontrolünün sağlanmasının ardından pelvikaliksiyel sistem emilebilir materyalle devamlı ya da kesintili sütür atılarak onarılabilir. Pelvikaliksiyel sistemin açıldığı düşünülüyorsa kaçığın kontrolü açısından retrograd üreteral veya intravenöz yolla indigo-karmin boyası verilerek kontrol edilebilir. Daha sonra damarlardaki klempler açılır, basınç 5-7 mm Hg düzeyine getirilerek kanama



Resim 7. Renorafî sonrası parankimal defektin kapatılması



Resim 8. Loja dren yerleştirilmesi.

kontrolü yapılır. Renorafî ve pelvikaliksiyel sistemin onarımı bittikten sonra defektin içerisine rulo haline getirilmiş hemostat tampon koyularak parankimal defekt emilebilir sütürlü ile kapatılır (Resim 7). Loja dren yerleştirilir (Resim 8). Spesimen torbası kamera portu genişletilerek çıkarılır.

3.2 Retroperitoneal Robotik Parsiyel Nefrektomi

Retroperitoneal yaklaşım RPN'de kullanılan bir başka tekniktir. Retroperitoneal yaklaşımın transperitoneal yaklaşıma kıyasla hastanede kalış süresi ve operasyon süresi ve komplikasyonlar (özellikle batına ürine kaçağı gibi) açılardan üstün olduğunu gösteren yayınlar mevcut olsa da bu konuda kesin görüş bildirmeye yetecek veri yoktur. Retroperitoneal yaklaşım özellikle abdominal cerrahi geçirmiş hastalarda ve posterior tümörlerde uygun bir alternatiftir. Sonuçta literatürde iki tekniği biribiri üzerine anlamlı bir şekilde üstün kılacak yeterli veri yoktur.

Retroperitoneal yaklaşımda trokar yerleşimi lateral karın duvarı ve flank bölgededir. 8 mm kamera portu mid-aksiller hatta iliak krest ile kostal marjinin tam orta noktasına yerleştirilerek retroperiton görüntülenir. Ardından balon dilatörle çalışma alanı genişletilerek direk görüş altında diğer trokarlar yerleştirilir. 2 adet 8 mm port daha kamera portu hizasında anterior ve posterior aksiller çizgi üzerine

yerleştirilir. Ardından periton karın duvarından sıyrılarak paramedian bölgeye uzaklaştırılır. Anterior aksiller çizgi üzerindeki porttan 8 cm medial ve 2 cm inferiora 4. kol yerleştirilir. Anterior aksiller çizgi ile kamera portunun ortasında 3-4 cm inferiora 12 mm asistan portu yerleştirilir. Böbrek psoas kasından ayrılarak havalandırılır böylece renal arter ortaya çıkar. Renal hilus diseksiyonu bu planda yapılarak damarlar klemplenir. Tümörün bulunması ve eksizyonu, hemostaz ve pelvikaliksiyel sistem onarımı gibi aşamalar daha önce ayrıntılı tariflenen transperitoneal yaklaşımla benzerdir.

4. Sonuç

Parsiyel nefrektomi teknikleri karşılaştırıldığında birinin diğerine net bir üstünlüğü bulunmamıştır. Ortalama kan kaybı laparoskopik ve robotik yöntemde, ortalama cerrahi süresi ve sıcak iskemi süresi açık cerrahi teknikte üstün bulunmuştur. Tecrübeli merkezlerde yapılan laparoskopik ve açık cerrahi yöntemlerde progresyonsuz sağkalım veya genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Robotik cerrahi de sağkalım açısından değerlendirildiğinde bu iki teknikle benzerdir. Komplikasyonlar değerlendirildiğinde de postoperatif mortalite, derin ven trombozu ve pulmoner emboli açısından saptanan sonuçlar robotik, laparoskopik ve açık teknik için benzerdir. Yine postoperatif serum kreatininin

düzelelerine etkileri açısından karşılaştırıldığında herhangi bir tekniğin bir diğerine anlamlı bir üstünlüğü bulunmamıştır. RPN açık cerrahiye kıyasla özellikle kanama miktarının az olması ve kısa hastanede kalış süreleri ile üstünlük göstermektedir. Ancak her tekniğin kendine has avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuz'larında da belirtildiği üzere mevcut şartlarda en iyi yapılabilecek ve en tecrübeli olunan yöntemin uygulanmasında fayda vardır. Adından da anlaşılacağı üzere amaç "Nefron Koruyucu Cerrahi" uygulamak; mümkün olan en az sağlam parankim kaybı ile sağlam cerrahi sınırlara ulaşmaktır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015) Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66(1):7–30.
2. Cohen HT, McGovern FJ (2005) Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2477–2490.
3. Plante K, Stewart TM, Wang D, Bratslavsky G, Formica M. Treatment trends, determinants, and survival of partial and radical nephrectomy for stage I renal cell carcinoma: results from the National Cancer Data Base, 2004-2013. *Int Urol Nephrol*. 2017 Aug;49(8):1375-1381.
4. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182(4):1271–1279.
5. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015; 67(5):913-924.
6. Campbell SC. A nonischemic approach to partial nephrectomy is optimal. *No. J Urol* 2012;187(2):388–390.
7. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):635–643.
8. Van Poppel H, Joniau S, Goethuys H. Open partial nephrectomy for complex tumours and >4 cm: Is it still the gold standard technique in the minimally invasive era? *Arch Esp Urol*. 2013; 66(1):129-138.
9. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008;179(2):468–473.
10. Masson-Lecomte A, Bensalah K, Seringe E, Vaessen C, de la Taille A, Doumerc N. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2013; 31(6): 924-929.
11. Malkoc E, Ramirez D, Kara O, Maurice MJ, Nelson RJ, Caputo PA et al. Robotic and open partial nephrectomy for localized renal tumors larger than 7 cm: a single-center experience. *World J Urol*. 2017 May;35(5):781-787.
12. Rogers CG, Singh A, Blatt AM, Linehan WM, Pinto PA. Robotic partial nephrectomy for complex renal tumors: surgical technique. *Eur Urol* 2008;53(3):514–521.
13. Ener K, Canda AE, Altınova S, Atmaca AF, Alkan E, Asil E et al. Impact of robotic partial nephrectomy with and without ischemia on renal functions: experience in 34 cases. *Turk J Urol*. 2016 Dec;42(4):272-277.
14. Kaul S, Laungani R, Sarle R, Stricker H, Peabody J, Littleton R, Menon M. da Vinci-assisted robotic partial nephrectomy: technique and results at a mean of 15 months of follow-up. *Eur Urol* 2007; 51(1):186–191.
15. Novara G, La Falce S, Kungulli A, Gandaglia G, Ficarra V, Motturie A. Robot-assisted partial nephrectomy. *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt C):554-559. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.05.073. Epub 2016 Aug 5. Review.
16. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181(1):55–62.
17. Maurice MJ, Ramirez D, Kara Ö, Malkoç E, Nelson RJ, Fareed K et al. Optimum outcome achievement in partial nephrectomy for T1 renal masses: a contemporary analysis of open and robot-assisted cases. *BJU Int*. 2017 Apr 24. doi: 10.1111/bju.13888.
18. Takagi T, Kondo T, Tachibana H, Iizuka J, Omae K, Kobayashi et al. Robot-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with chronic kidney disease: A propensity score-matched comparative analysis of surgical outcomes. *Int J Urol*. 2017 Jul;24(7):505-510.
19. Wang Y, Shao J, Ma X, Du Q, Gong H, Zhang X. Robotic and open partial nephrectomy for complex renal tumors: a matched-pair comparison with a long-term follow-up. *World J Urol*. 2017 Jan;35(1):73-80.
20. Feliciano J, Stifelman M. Robotic Retroperitoneal Partial Nephrectomy: A Four-Arm Approach. *JSL* 2012; 16(2): 208–211.
21. Anderson BG, Wright AJ, Potretzke AM, Figenshau RS. Retroperitoneal access for robotic renal surgery. *Int Braz J Urol*. 2017 Jul 20;43. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0633.
22. Stroup SP, Hamilton ZA, Marshall MT, Lee HJ, Berquist SW et al. Comparison of retroperitoneal and transperitoneal robotic partial nephrectomy for Pentafecta perioperative and renal functional outcomes. *World J Urol*. 2017 Jun 27. doi: 10.1007/s00345-017-2062-0. [Epub ahead of print]
23. Maurice MJ, Kaouk JH, Ramirez D, Bhayani SB, Allaf ME, Rogers CG et al. Robotic Partial Nephrectomy for Posterior Tumors Through a Retroperitoneal Approach Offers Decreased Length of Stay Compared with the Transperitoneal Approach: A Propensity-Matched Analysis. *J Endourol*. 2017 Feb;31(2):158-162.

Küçük Böbrek Kitlelerinde Lokal Tedaviler Parsiyel Nefrektominin Alternatifi Olabilir Mi?

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Son dekatta, radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve daha fazla oranda radyolojik tanı yöntemlerine başvurulması neticesinde, daha yüksek oranda rastlantısal küçük renal kitle (KRK)'lere tanı konulmaktadır. TNM evreleme sistemine göre, böbreğe sınırlı ve <4 cm tümörler (cT1a), KRK olarak tanımlanmaktadır. Daha büyük kitleler veya küçük olmasına karşın lokal invazyon ve/veya lenf nodu pozitifliği gösteren kitleler bu tanımlama dışında kalmaktadır. KRK'si olan hastalarda parsiyel nefrektomi (PN) standart yaklaşım olup cerrahın deneyimine göre retroperitonoskopik veya laparoskopik yapılabileceği gibi, açık PN diğer bir seçenek olarak uygulanabilmektedir. Bununla birlikte PN'de; teknik olarak özellikle laparoskopik yöntemlerin yüksek oranda cerrahi deneyim gerektirmesi, major bir cerrahi olması ve buna bağlı komorbiditesi düşük hasta gerektirmesi, radikal nefrektomi (RN) ile kıyaslandığında; kanama, üriner kaçak gibi komplikasyonların daha sık görülmesi, PN'ye alternatif yöntemlerin arayışını doğurmuştur.

Bu derlemede, KRK'lerde PN'ye alternatif olarak gösterilen ablatif yöntemlere (kryoablasyon ve radyofrekans ablasyon) ait onkolojik ve fonksiyonel sonuçların paylaşılması ve PN sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

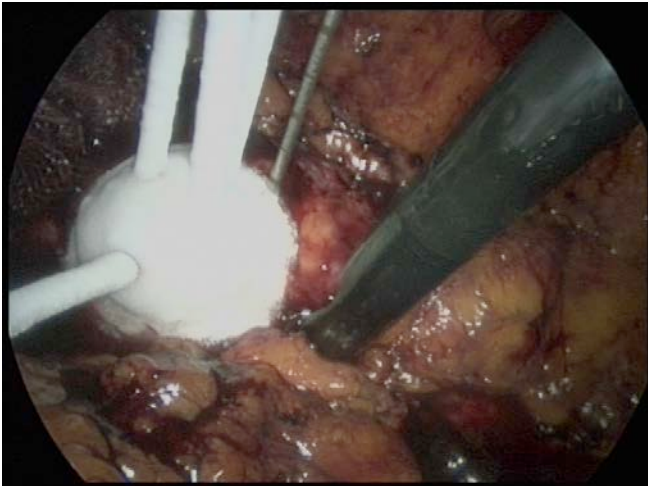
Ablatif Yöntemler İçin Hasta Seçimi

American Urological Association (AUA) ve European Association of Urology (EAU) kılavuzlarında cT1a hastalarda altın standart yöntemin PN olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte ablatif yöntemlerde; öğrenme eğrisinin daha kısa ve uygulamanın kolay olması, daha az komplikasyon riski olması ve daha kısa hastanede kalış ve iyileşme süresi olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle termal ablatif yöntemler; cerrahi için ciddi komorbiditesi olan, yaşlı ve cerrahi yöntemleri istemeyen hastalarda tercih edilebilir. Ayrıca; renal yetmezlikli, soliter böbrekli, transplant böbrekli, multifokal veya rekürren tümörü olan hastalarda da ablatif yöntemler iyi bir seçenek olabilmektedir (1). Ancak tüm hastalarda uygulama öncesi renal biyopsi ile patolojik tanı gerektiği akılda tutulmalıdır.

Kryoablasyon

Kryoablasyon amaçlı ilk geliştirilen problemler, 1960'ların ortasında kullanıma giren likit nitrojen problemlerdir. Ancak düşük sıcaklıklara inme potansiyeli düşük olan bu problemlerden sonra 1990'larda argon problemleri geliştirilmiştir. -19.4 °C ile -50 °C arasında sıcaklıklara inebilen 14-18 G problemler ile daha etkili kryoablasyon yapılabilmektedir. Etki mekanizması; ilk etapta -40°C'ye kadar dondurma işlemi yaparak tümörün beslenmesini bozup koagülasyon nekrozu oluşturma ve ardından ısının artırılıp iskemi-reperfüzyon hasarını tetiklemek şeklinde kısaca özetlenebilir. Her biri en fazla 8-10 dk olacak şekilde (daha fazla uzatılırsa tümörde kırılma ve dağılım riski oluşmaktadır) iki ardışık uygulama yapılmaktadır. Proben tümör kitlesi içerisinde etkisi 3.1 mm'e kadar uzanmakta olup 5-10 mm normal doku sınırından marjin belirlenmesi gerekmektedir. Oluşan buz topu ile bunu sağlamak zor olmamaktadır (**Resim 1**). İşlem, USG, MR veya CT kılavuzluğunda yapılabileceği gibi laparoskopik olarak da uygulanabilmektedir. Nitekim literatürdeki yayınların da büyük çoğunluğu laparoskopik yapılan uygulamalara aittir. Burada belirleyici faktörler; tümörün lokalizasyonunun yanı sıra hasta anatomisi ve kilosu olmaktadır (2).

Kryoablasyonla ilgili literatür verileri incelendiğinde, orta ve uzun takip dönemli çalışmalarda yük-



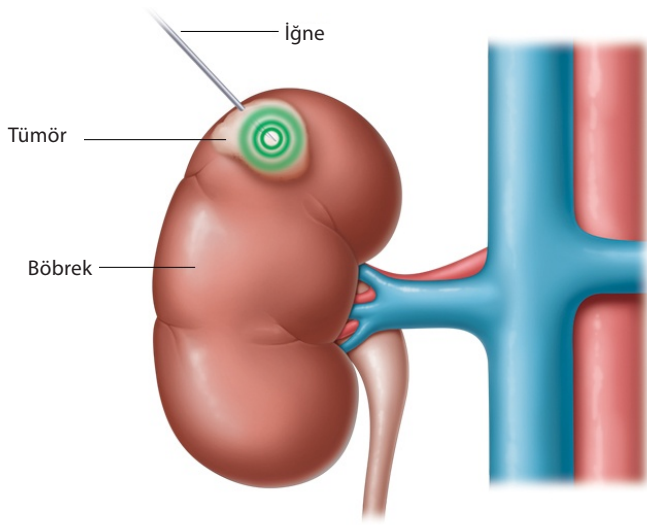
Resim 1. Laparoskopik cryoablasyon uygulaması.

sek etkinliğin yanı sıra düşük morbiditesi olduğu görülmektedir. Berger ve ark.'nın çalışmasında 5 ve 10 yıllık kanser spesifik sağkalım (KSS) oranları sırasıyla %93 ve %81 olarak bulunmuştur (3). Johnson ve ark.'nın 112 hastalık serisinde 5 yıllık takipte KSS, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım sırasıyla; %98.5, %91 ve %78 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada genel sağkalımın göreceli olarak düşük olmasına sebep olarak da ileri yaş ve komorbiditesi yüksek hastaların seçilmiş olması gösterilmiştir (4). EuRECA grubuna ait 650 hastalık seride de; 3, 5 ve 8 yıllık KSS oranları; %99.4, %98.9 ve %98.9 olarak bulunurken, genel sağkalım; %93.5, %86.3 ve %66.5 olarak rapor edilmiştir (5).

Radyofrekans Ablasyon (RFA)

Bu teknikte; monopolar elektrot içeren problemlerle direkt termal hasar ve moleküler sürtünmeye yol açan iyon titreşimi oluşturarak tümör hasarı sağlanmaktadır. Hedef ısı, hücre ölümünün başladığı +70°C'den az olmamak kaydı ile +105°C'ye kadar ulaşmaktadır (**Resim 2**). Kryoablasyon ile kıyaslandığında, buz topuna benzer normal parankim sınırını belirleyecek görünüm olmaması dezavantaj olarak sayılabilir. Uygulama açısından, kryoablasyona benzer şekilde perkütan ya da laparoskopik teknikler mevcut olmakla birlikte literatürdeki yayınların büyük çoğunluğu kryoablasyonun tersine perkütan teknikle yapılan çalışmalardır. Ancak laparoskopik yöntemde komşu organ hasarından kaçınmanın ve daha iyi bir görüş alanı sağlamanın daha mümkün olduğu ifade edilmektedir (6).

RFA'nın ilk olarak karaciğerdeki lezyonlarda kullanılmaya başlandığı ve ilk böbrek uygulamasının 1997'de olduğu göz önüne alındığında, yayınlar görece olarak daha az ve takip süreleri kısadır. Tracey ve ark.'nın geniş serili (n=243) çalışmasında 5 yıllık RFS %90 olarak bildirilmiştir (7). Ramirez ve ark. ise 79 hastada 111 renal tümöre RFA uygulaması sonucu 5 yıllık RFS oranını %93.3 olarak saptarken, %8.8 komplikasyon, %3.8' de major komplikasyon rapor etmişlerdir (8). Psutka ve ark. ise 143 T1a, 42 T1b tümöre RFA uygulamışlar, median



Resim 2. RFA'nun şematik görünümü.

6.4 yıllık takipte T1a ve T1b tümörler için sırasıyla %93 ve %76 hastalısız sağkalım elde ederken, T1a grubunda %4.2, T1b grubunda da %14.3 rekürrens bildirmişlerdir (9).

PN ile Karşılaştırmalı Çalışmalar

Literatürde PN ile ablatif yöntemleri karşılaştıran prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan retrospektif çalışmalarda ise genelde uygulanan ablatif yöntemlere ait sonuçlar aynı klinikten, benzer hasta gruplarına ve tümörlere uygulanan PN'ler ile karşılaştırılmıştır. EAU kılavuzuna da girmiş olan, sırasıyla 14 ve 20 hastayı içeren retrospektif iki çalışmada, PN ile kryoablasyon karşılaştırılmış ve benzer rekürrensiz sağkalım (RFS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım oranları tespit edilmiştir (10,11). Buna karşın pek çok diğer çalışmada PN lehine sonuçlar ortaya çıkmıştır. Haber ve ark.'nın soliter böbrekli toplam 78 hastayı içeren serilerinde (n=48; PN, n=30; kryoablasyon), benzer genel sağkalım oranları tespit edilmesine rağmen, PN kolunda KSS ve RFS daha yüksek tespit edilmiştir (12). Bu konuda yapılmış en yüksek hasta sayısını içeren çalışmada, Guillotreau ve ark, 210 robotik (Ro) PN ile 226 lap kryoablasyon olgusunu karşılaştırmışlardır. Her ne kadar PN kolunda tümör çapı daha büyük (2.4 vs 2.2 cm) ve

takip süresi daha uzun (44.5 vs 4.8 ay) olsa da izlemede PN kolunda daha yüksek oranda lokal rekürrens (%11 vs %0) bildirilmiştir (13). 2014 yılında yayınlanan sistematik derleme ve metaanalizde ise, lap/ Ro PN ile lap kryoablasyonu karşılaştıran 13 retrospektif çalışmaya ait veriler toplanmış ve lap kryoablasyon yapılan hastalarda; daha kısa operasyon süresi, daha az operatif kan kaybı, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az ürolojik-non ürolojik komplikasyon oranları tespit edilmiştir. Buna karşın lap kryoablasyon kolunda PN ile kıyaslandığında lokal rekürrens ve metastatik tümör progresyon riski yüksek bulunmuştur (RR sırasıyla, %9.39 ve %4.68) (14). Mayo klinik verilerinin paylaşıldığı geniş serili (n=1424, cT1a tümör) diğer bir retrospektif çalışmada ise PN (n=1057), RFA (n=180) ve kryoablasyonu (n=187) yöntemleri karşılaştırılmıştır. Lokal rekürrensiz sağkalım her 3 yöntemde de benzer bulunmakla birlikte, metastazsız sağkalım, RFA kolunda PN ve kryoablasyonu ile karşılaştırıldığında daha kötü saptanmıştır (p=0,005). Aynı çalışmada cT1b patolojili 379 hastaya uygulanan PN (n=326) ve kryoablasyonu (n=53) yöntemleri de karşılaştırılmış, her iki grup arasında lokal RFS ve metastazsız sağkalım oranları benzer bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.081 ve 0.045) (15). Ancak çalışmada, PN kolundaki hastaların daha genç ve daha iyi performans statüsündeki hastalar olduğu belirtilmektedir.

SEER database kullanılarak <3cm tümörü olan 17.716 hastada uygulanan PN, RN ve ablatif yöntemlere ait sonuçların derlendiği çalışmada; KSS, kardiyovasküler sağkalım ve genel sağkalım, PN ve ablatif yöntemlerde RN'ye göre daha üstün bulunmuştur. Ayrıca <2 cm tümörlerde PN ile ablatif yöntemlerin eşdeğer etkinlikte olduğu, buna karşın 2.1 ile 3 cm arası tümörlerde PN'nin daha avantajlı olduğu rapor edilmiştir (16).

Kryoablasyonu ile RFA'ü Karşılaştıran Çalışmalar

Bu konuda da maalesef literatürde prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. 2008 yılında yayınlanan metaanalizde, kryoablasyon ile karşılaştırıldığında lokal tümör progresyonu (%12.9 vs %5.2)

ve tekrarlayan ablasyon ihtiyacı (%8.5 vs %1.3) RFA kolunda daha yüksek bulunmuştur (17). Atwell ve ark'nın retrospektif serisinde; <3cm, 256 tümöre RFA (n=256) ve kryoablasyonu (n= 189) uygulanmıştır. 1, 3 ve 5 yıllık lokal RFS oranları RFA için sırasıyla %100, %98.1 ve %98.1 olarak bildirilirken, kryoablasyonu kolunda aynı değerler sırasıyla; %97.3, %90.6 ve %90.6 olarak saptanmış, ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Her iki grup arasında komplikasyon oranları da benzer saptanmıştır (%4.3 vs %4.5) (18). Samarasekera ve ark'nın çalışmasında da 138 hastaya ait 160 tümör kitlesine uygulanan kryoablasyonu ile 96 hastada 121 tümöre uygulanan RFA karşılaştırılmıştır. Kryoablasyonu kolunda anlamlı oranda daha yüksek 5 yıllık lokal RFS saptanırken (%85.1 vs %60.4)(p=0.02) 5 yıllık KSS (%98.8 vs %93.2) ve genel sağkalım (%69.4 vs %66.9) açısından farklılık saptanmamıştır (19).

Sonuç

Malign böbrek tümörleri erken dönemde çok belirgin bulgu vermemekle birlikte, artan radyolojik görüntülemelere bağlı olarak ilk başvuruda olguların yaklaşık %60'ı organa sınırlı evrede saptanmaktadır. Cerrahiye giden hastaların yaklaşık %20'sinde benign patoloji rapor edilmektedir (20). Malign patolojiye ait tümörlerdeki heterojeniteden dolayı, tümörün ne hızla büyüyeceğini tahmin etmek, klinik olarak agresif seyredecek tümör tanımı yapmak veya pre-operatif benign tümörlerin net ayrımını yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu konuda geliştirilen renal nefrometri skorları ile ilgili detaylı bilgiler bu bültende ayrı bir başlık olarak verilmiştir.

Chawla ve ark'nın metaanalizinde renal hücreli karsinomların büyüme hızı 0.28 mm/yıl olarak bildirilmiştir (21). Bu rakam yoruma açık olmakla birlikte tümörün parsiyel rezeksiyonunu haklı kılmaktadır. Öte yandan, ileri yaş ve komorbiditesi fazla olan hastalarda ablatif yöntemleri de akla getirmektedir. Ablatif yöntemlerle PN'yi bire bir karşılaştıran prospektif randomize çalışma olmaması, bu konuda net cümleler kurmamıza engel olmak-

tadır. Retrospektif çalışmalarda ise, PN kolunda çok net olmamakla birlikte avantajlı sonuçlar göze çarpmaktadır. Ancak akılda tutulması gereken, ablatif yöntemlerin ağırlıklı olarak yaşlı, komorbiditesi fazla, renal yetmezlikli, soliter böbrekli, transplant böbrekli, multifokal veya rekürren tümörü olan hastalarda tercih edildiğidir. Bir başka deyişle; ablatif yöntemler, PN ile %100 aynı hasta grubuna hitap etmemektedir.

Sonuç olarak; KRK'lerde ablatif yöntemlere ait sonuçlar tatminkar olup yukarıda bahsedilen hasta grubunda, düşük morbiditesi, kısa öğrenme eğrisi, daha kısa hastanede kalış süresi ve iyileşme süresi gibi avantajları ile uygulanabilmektedir. Ancak eldeki veriler, bu hasta grubunda ablatif yöntemlerin standart yaklaşım olan PN'nin yerine geçebilecek seviyede olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, de la Rosette JJ, Janetschek G, Kaouk JH et al. Cryoablation for small renal masses: selection criteria, complications, and functional and oncologic results. *Eur Urol* 2016;69(1):116–28.
2. Woolley ML, Schulsinger DA, Durand DB, et al. Effect of freezing parameters (freeze cycle and thaw process) on tissue destruction following renal cryoablation. *J Endourol* 2002;16(7):519–22.
3. Berger A, Kamoi K, Gill IS, Aron M. Cryoablation for renal tumors: current status. *Curr Opin Urol* 2009;19(2):138–142.
4. Johnson S, Pham KN, See W, Begun FP, Langenstroer P. Laparoscopic cryoablation for clinical stage T1 renal masses: long-term oncologic outcomes at the Medical College of Wisconsin. *Urology* 2014; 84(3):613–618.
5. Nielsen TK, Lagerveld BW, Keeley F, Lughezzani G, Sriprasad S, Barber NJ et al. Oncological outcomes and complication rates after laparoscopic-assisted cryoablation: a European Registry for Renal Cryoablation (EuRECA) multi-institutional study. *BJU Int.* 2017;119(3):390-395.
6. Walsh LP, Anderson JK, Baker MR, Han B, Hsieh JT, Lotan Y et al. In vitro assessment of the efficacy of thermal therapy in human renal cell carcinoma. *Urology* 2007;70(2):380–4.
7. Tracy CR, Raman JD, Donnally C, Trimmer CK, Cadeddu JA. Durable oncologic outcomes after radiofrequency ablation. *Cancer* 2010;116(13):3135–3142
8. Ramirez D, Ma YB, Bedir S, Antonelli JA, Cadeddu JA, Gahan JC. Laparoscopic radiofrequency ablation of small renal tumors: long-term oncologic outcomes. *J Endourol* 2014;28(3):330–334
9. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;63(3):486–492
10. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic

- cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 2007; 99: 395-398.
11. Ko, Y.H., Park HS, Moon du G, Lee JG, Kim JJ, Yoon DK, Kang SH, Cheon J.. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2008; 40: 184-189.
 12. Haber GP, Lee MC, Crouzet S, Kamoi K, Gill IS. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int* 2012;109(1):118-24.
 13. Guillotreau J, Haber G-P, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol* 2012;61(5):899-904.
 14. Klatte T, Shariat SF, Remzi M. Systematic review and meta-analysis of perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal tumors. *J Urol* 2014;191(5):1209-17.
 15. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 2015;67(2):252-9.
 16. Moskowitz D, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H, Clayman RV. Treatment for T1a Renal Cancer Substratified by Size: "Less is More". *J Urol* 2016 ;196(4):1000-7.
 17. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass a meta-analysis. *Cancer* 2008;113(10):2671-80.
 18. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(2):461-6.
 19. Samarasekera D, Khalifeh A, Autorino R, et al. 1795 Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol* 2013;189(4):e737-8.
 20. Pahernik S, Ziegler S, Roos F, Melchior SW, Thüroff JW. Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol* 2007;178(2):414-7
 21. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175(2):425-431.

Böbrek Kanseri Cerrahisinde Kullanılan Nefrometrik Skorlar

İsmail Ulus¹, Asif Yıldırım²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı

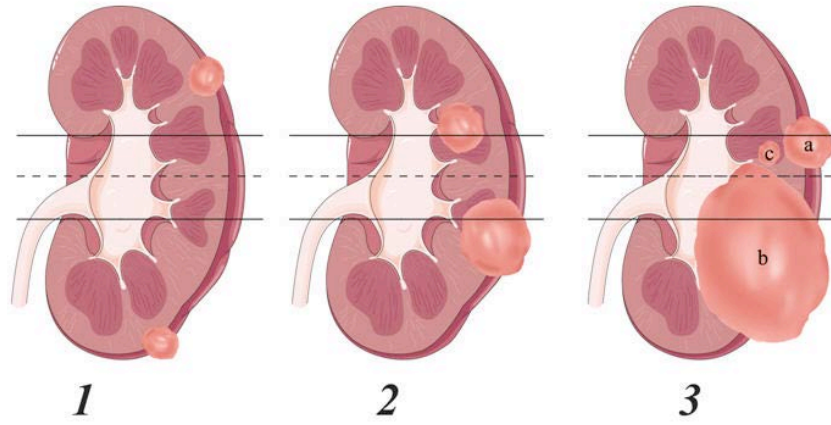
Giriş

Günümüzde ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi teknolojisindeki gelişmeler ve bu görüntüleme yöntemlerinin rutin tanı yöntemleri içerisinde yer almasıyla renal tümörlerin %60'ından daha fazlası insidental olarak tespit edilmektedir. İnsidental tespit edilen renal kitleler genellikle daha küçük boyutta ve metastaz riski daha düşük olan tümörlerdir. Küçük renal kitleler nedeniyle tedavi edilecek hastalarda renal fonksiyonların korunması açısından nefron koruyucu cerrahinin önemine giderek daha fazla vurgu yapılmaktadır. Hastanın yaşı, kilosu, eşlik eden morbiditeleri ve var olan renal bozukluğu cerrahi kararını etkileyen önemli faktörlerdendir. En az bu faktörler kadar önemli bir diğer parametre ise tümör karakteristikleridir.

Bu karakteristikler içerisinde tümör boyutu ve tümör yerleşimi postoperatif sonuçları belirlemesi açısından en çok rapor edilen parametrelerdir (1,2).

Özellikle gelişen ve yaygınlaşan minimal invaziv cerrahi teknikler ile tümör karakteristiklerini daha iyi tanımlayan ve postoperatif cerrahi-onkolojik sonuçları öngörebilecek sistemlerin geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu anlamda tümör anatomik kompleksitesini ölçen ilk nefrometri skorlama sistemi, Kutikov ve Uzzo tarafından 2009 yılında yayınlanmıştır (3). Takiben PADUA, C-index, arterial-based complexity, diameter-axial-polar ve contact surface area skorlamaları da çalışmalarda yer almıştır.

Bu skorlama sistemlerinin standardize olması ve kullanımlarının yaygınlaşması ile gözlemciler arası değişkenliğin azalması ve sonuçların raporlanmasında ortak bir dilin kullanımı beklenmektedir. Nefrometri skorlarının güncel literatürde değerlendirildiği alanlar; cerrahi riskin ortaya konması, vaka ve operatif teknik seçimi yanında iskemi süresi, postoperatif komplikasyonlar, aktif izlem için hasta seçimi ve patolojik evrenin öngörülmesidir. Bu derleme ile



Resim 1. Düz çizgiler polar çizgiler, aralıklı çizgi ise aksiyal renal orta hattı göstermektedir.

TABLO 1. RENAL nefrometri skoru			
	1 puan	2 puan	3 puan
Maksimum çap (cm)	≥4	>4-<7	≥7
Ekzofitik/Endofitik özellik (%)	≥50	<50	Tamamen endofitik
Tümörün toplayıcı sisteme yakınlığı (mm)	≥7	>4-<7	≤4
Anterior/Posterior	Puan verilmemektedir. Kitle a, p veya x ile tanımlanmaktadır.		
Polar çizgiye göre yerleşimi ^a	Tamamen üst polar çizginin üzerinde veya alt polar çizginin altında	Polar çizgiyi geçmesi	Kitlenin %50'den fazlasının polar çizgiyi geçmesi (a) veya kitlenin aksiyal renal orta hattı geçmesi (b) veya kitlenini tamamen polar çizgilerin arasında olması (c)

^aTümör ana renal artere veya vene temas ediyor ise "h" son eki ile gösterilmektedir.

Tablo 1 ve Resim 1 "Fox Chase Cancer Center RENAL nephrometry scoring system" web sayfasından alınmıştır. Erişim tarihi: 15.06.2017, www.nephrometry.com

güncel literatür ışığında renal nefrometri skorlarının detaylı bir şekilde anlatılması amaçlanmıştır.

RENAL Nefrometri Skoru

RENAL nefrometri skoru tümör kompleksitesini objektif olarak değerlendiren ilk skora sistemidir. Bu sistemde tümörün 5 özelliği olan; (R) tümör boyutu, (E) endofitik/ekzofitik yerleşimi, (N) renal sinüse yakınlığı, (A) anterior/posterior pozisyonu ve (L) polar çizgilere göre yerleşimi değerlendirilerek skora yapılmaktadır (**Tablo 1, Resim 1**). Toplam puanı 4-6 olan kitleler düşük, 7-9 olanlar orta, 10-12 olanlar ise yüksek kompleksiteye sahip olarak tanımlanır.

Literatürde RENAL nefrometri skorunun parsiyel nefrektomi ve ablasyon tedavisi sonrası komplikasyonlar, sıcak iskemide zamanı, kanama riski, patolojik evreleme ve hastalısız/genel sağkalım açısından belirleyici olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Simhan ve ark.'ları cerrah ve merkezden bağımsız olarak yüksek kompleks kitlelerin tedavisinde majör komplikasyon (**Clavien 3-4**) gelişme riskini yüksek bulmuşlardır (4). Shin ve ark.'ları tek merkezde 1000'den fazla hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, parsiyel nefrektomi oranlarının %21,5'den %66,5'e yükseldiğini ve bu yükselişin yüksek kompleksiteye sahip hastalarda daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (5). Bir diğer çalışma-

da ise hekimlerin daha düşük kompleksiteye sahip hastaları aktif izleme alma oranlarının arttığı gösterilmiştir (6). RENAL nefrometri skorunun patolojik evre ile korele olduğunu gösteren çalışmalar yanında; robot yardımlı laparoskopik parsiyel nefrektomi sonrası upgrading ve minimal invaziv cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır için belirleyici olduğunu bildiren çalışmalar da dikkat çekicidir (7,8,9,10).

PADUA Klasifikasyonu

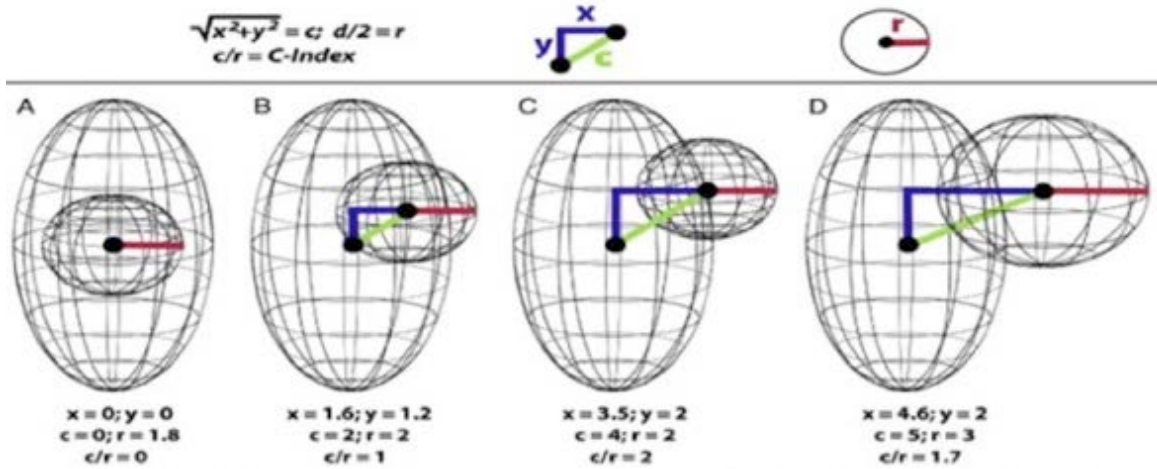
Padua Üniversitesinden Ficarra ve ark.'ları tarafından 2009 yılında yayınlanmıştır (11). PADUA (Pre-operative Aspects and Dimensions Used for Anatomical Classification) sistemi RENAL nefrometri skorlaması ile benzerlikler içermekte olup, bu sistemde tümörün 7 karakteristiği olan; anterior/posterior yerleşimi, longitudinal yerleşimi, medial/lateral yerleşimi, sinüs ile ilişkisi, toplayıcı sistem ile ilişkisi, endofitik/ekzofitik komponenti ve maksimal çapı değerlendirilerek skorlama yapılır (**Tablo 2**). Toplam skoru 6-7 olan kitleler düşük, 8-9 olan kitleler orta ve 10-14 olan kitleler yüksek kompleks olarak değerlendirilir. PADUA skoru ≥ 8 olan hastalarda 20 kata kadar artmış komplikasyon riskini ve PADUA skoru ile operasyon süresi, sıcak iskemik zamanı ve kanama miktarı ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (12,13).

TABLO 2. PADUA skorlaması




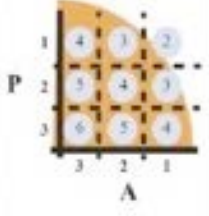




Anatomik özellikler	Skor
Longitudinal (polar) yerleşim	
Süperior/inferior	1
Orta	2
Ekzofitik oranı	
$\geq 50\%$	1
$< 50\%$	2
Endofitik	3
Renal kenarlar	
Lateral	1
Medial	2
Renal sinüs	
Tutulmamış	1
Tutulmuş	2
Üriner toplayıcı sistem	
Tutulmamış	1
Yerdeğiştirmiş/infiltrate etmiş	2
Tümör boyutu (cm)	
≤ 4	1
4,1 - 7	2
> 7	3

C-Index

İlk olarak 2010 yılında Simmons ve ark.'ları tarafından tanımlanmış olup, kesitsel görüntülemelerde, iki farklı boyutta tümör çapını ve merkezi yerleşimi temel alır. Gözlemciler arası uyum oranı %93 seviyesindedir (14). Tümör merkezinin böbrek merkezine olan uzaklığının, tümör yarı çapına bölünmesi ile hesaplanır (**Resim 2**). C-index arttıkça tümör daha



Resim 2. C-İndeks. Böbrek merkezine göre konsentrik tümör yerleşimi (A). Artarak periferal tümör yerleşimi, C-İndeks > 1 (B-D) (14).

(D)iameter Scoring	(A)xial Distance Scoring:	(P)olar Distance Scoring:	
 <2.4 cm = 1	 >1.5 cm = 1	 >2 cm = 1	
 2.4 - 4.4 cm = 2	 ≤ 1.5 cm = 2	 ≤ 2 cm = 2	
 >4.4cm = 3	Overlap = 3	Overlap = 3	

Resim 3. DAP nefrometri skoru (17).

periferik nitelik kazanmakta ve nefron koruyucu cerrahi için daha uygun hale gelmektedir. Çalışmalarda özellikle C-index <2 olan hastalarda iskemi süresi, operasyon süresi ve kanama miktarının arttığı belirtilmiştir; C-index ile iskemi süresi ve postoperatif glomerüler filtrasyon oranı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (14,15).

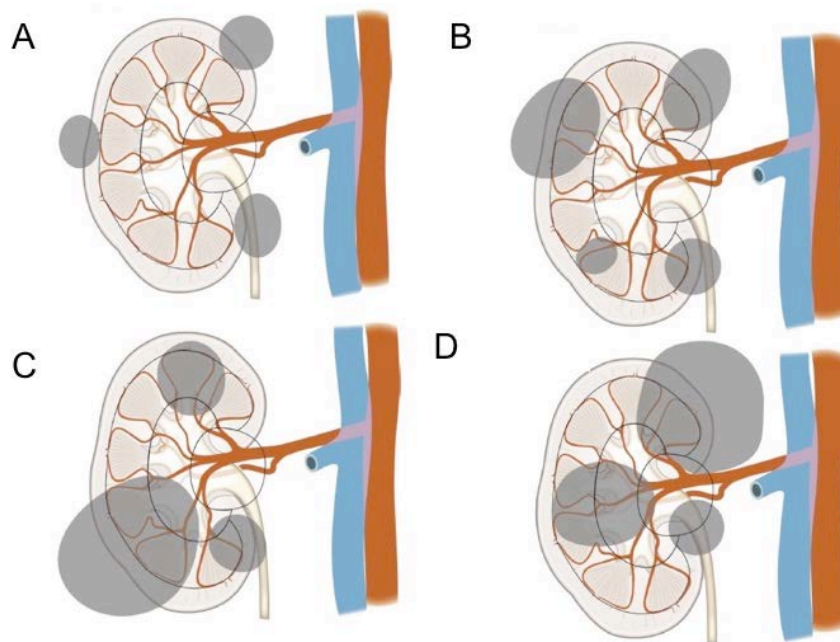
Diameter-Axial-Polar Skoru

Simmons ve ark.'ları tarafından 2012 yılında RENAL ve C-index skorlamalarının integrasyonu ve optimizasyonu ile oluşturulmuştur (16). Üç bağımsız değişken, en geniş aksiyel tümör çapı, böbrek merkezi ile tümör sınırı arasındaki aksiyel uzaklık ve tümör sınırının böbrek ekvatoryal planına olan uzaklığı temel alınarak hesaplanır (**Resim 3**). Laparoskopik parsiyel nefrektomi kararı açısından RENAL nefro-

metri skoruna minimal üstünlüğünü gösteren bir çalışma da mevcuttur (17).

Arterial-Based Complexity Skoru

Parsiyel nefrektomi ile tümörün çıkarılabilmesi için transekte edilecek damarların belirlenmesini temel olarak hastaları sınıflandıran bu sistem, ilk olarak parsiyel nefrektomi uygulanan 179 hastanın yer aldığı bir çalışmada yayınlanmıştır (18). Arkuat ve interlobüler arter tutulumu olan hastaların kategori 1, interlober arter tutulumu olanların kategori 2, segmental arter tutulumu olanların kategori 3s ve renal hiler yapılarında sınırı veya tutulumu olanların 3h olarak sınıflandırıldığı çalışmada; Arterial-Based Complexity skorunun kanama miktarı, iskemi süresi ve parsiyel nefrektomiye takiben üriner ekstravazasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (**Resim 4**).



Resim 4. A. **Kategori 1:** Sadece renal korteksin tutulması, B. **Kategori 2:** Renal medulladan orijin alan veya renal medullaya doğru uzanan ve renal papilla uç kısımlarını birleştiren çizgiye ulaşan kitle, C. **Kategori 3S:** Renal sinüs ve merkezi toplayıcı sisteme doğru uzanım gösteren ve segmental arter veya dallarını tutan kitle, D. **Kategori 3H:** Renal hilusa yakınlık veya tutulum (18).

Kontakt yüzey alanı (Contact Surface Area)

Leslie ve ark.'ları tarafından 2014 yılında tanımlanan kontakt yüzey alanı skorumda, üç boyutlu görüntüleme yazılımları ile toplam tümör yüzey alanı ve tümörün intraparakimal komponent yüzdesi hesaplanır. Retrospektif, 162 hastalık çalışmada özellikle Contact Surface Area skoru $>20 \text{ cm}^2$ olan hastalarda bu skorun; $>500 \text{ ml}$ kanama miktarı, ≥ 4 gün hastane yatışı ve postoperatif komplikasyonlar açısından belirleyici olduğu saptanmıştır (19).

Renal Pelvis Skoru

Parsiyel nefrektomi sonrası üriner ekstrevasasyon riski olan hastaların belirlenmesi için renal pelvis anatomisinin sınıflandırıldığı, tümör ilişkili olmayan skorumdur (20). Parsiyel nefrektomi uygulanan 255 hastanın değerlendirildiği kohort analizinde, Renal Pelvik skoru orta ve yüksek kompleksitede olan hastalarda üriner ekstrevasasyon geliştirme ihtimalinin, ekstrevasasyon süresinin ve ekstrevasasyonun çözümü için ikinci bir girişim gerekliliğinin arttığı gösterilmiştir (21). Bu skorumda cerrahi yöntemin tercihinden ziyade preoperatif dönemde üreteral stent yerleştirilmesi kararı için kullanılabilir (Resim 5).

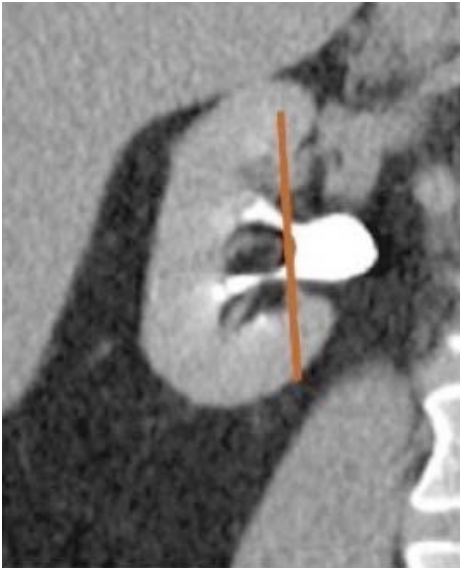
Mayo Adhesive Probability Skoru

Parsiyel nefrektomi uygulayan birçok cerrah için perinefrik yapışkan yağ dokusu ciddi teknik zorluk oluşturmaktadır. Bu yapışkan yağlı dokunun preoperatif tespiti için geliştirilen sistemlerden biri de Mayo Adhesive Probability skorumdur (22). Bu skorumu temel alarak perinefrik yağ dokusu kalınlığı ve perinefrik yağ dokusunda kirlenme değerlendirilen ve robot yardımlı parsiyel nefrektomi uygulanan 100 hastada, bu skorumun intraoperatif gerçek yapışkan yağlı doku ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Artmış Mayo Adhesive Probability skoru olan hastalarda parsiyel nefrektomi sonrası azalmış progresyonsuz sağkalımın gösterildiği çalışmaların ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir (23).

Diğer Skorlamalar

Lokalize renal kitlelerin yönetiminde risk belirleme stratejileri ve öngörülse belirteçler, araştırmaların odak noktası haline gelmiş olup; özellikle 2009 yılından sonra geliştirilen nefrometri sistemleri ile renal kitlelerin cerrahi kompleksitesi daha objektif bir şekilde ortaya konulabilmiştir. Yazımızda başlıklar altında bahsi geçmeyen; Renal Tumor Invasion Index,

Ekstrarenal pelvis



İntrarenal pelvis



Resim 5. Renal pelvis skoru (RPS) renal parankim içerisinde kalan renal pelvis yüzdesi ile hesaplanmaktadır. Renal pelvis intrarenal (RPS $>50\%$) veya ekstrarenal (RPS $<50\%$) olarak tanımlanmaktadır (21).

Resected and Ischemized Volume, Zonal Nephro Score ve Surgical Approach Renal Ranking sistemlerinin ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir (24,25,26,27).

Daha yaygın kullanılan ve daha güçlü validasyona sahip olan üç nefrometri skoru; RENAL, PADUA ve C-index, Bylund ve ark.'ları tarafından perioperatif parametrelerin değerlendirildiği, 162 hastanın dahil edildiği çalışmada karşılaştırılmıştır (28). Her üç sistem de sıcak iske mi süresi ile ilişkili saptanırken, PADUA skoru operasyon süresi ve glomerüler filtrasyon oranlarında değişimi belirleme açısından minimal üstün bulunmuştur. Khunov ve ark.'ları laparoskopik parsiyel nefrektomi uygulanan 101 hasta ile yaptıkları analizde, üç skorlama sisteminde de gözlemciler arası uyumluluğunun mükemmel olduğunu, yine her üç sistemin sıcak iske mi zamanı ve kreatinin değişim oranı ile istatistiksel anlamlı ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (29).

Nefrometri skorlarının robot yardımcı nefron koruyucu cerrahide kullanılabilirliğini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Mufarrij ve ark.'ları robot yardımcı nefron koruyucu cerrahi uyguladıkları 95 hastanın analizinde, RENAL nefrometri sistemini perioperatif bulgular ile ilişkili bulunmazken; Png ve ark.'ları 83 hastalık çalışmasında RENAL skor, sıcak iske mi süresi ve operasyon süresi ile ilişkili bulunmuştur (30,31).

Sonuç

Tümör kompleksitesini ortaya koyan nefrometri sistemleri ile oluşan ortak dil ve bilgi birikimi, raporlama ve kıyaslama mekanizmalarının standardını oluşturarak, bu sistemlerin renal kitlelerin yönetimindeki yerini kuvvetlendirecektir. Neredeyse tümü retrospektif datalara dayanan bu sistemlerin kıyaslamalı, prospektif validasyona ihtiyacı bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Leibovich BC, Blute M, 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* 2004; 171: 1066-70.

2. Pahernik S, Roos F, Reohrig B, et al. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2008; 179: 71-74.
3. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182: 844-53.
4. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur Urol* 2011; 60: 724-30.
5. Shin SJ, Ko KJ, Kim TS, et al. Trends in the use of nephron-sparing surgery over 7 years: an analysis using the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system. *PLoS One* 2015;10: e0141709.
6. Tomaszewski JJ, UzzoRG, Kocher N, et al. Patients with anatomically "simple" renal masses are more likely to be placed on active surveillance than those with anatomically "complex" lesions. *Urol Oncol* 2014;32: 1267-71.
7. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL nephrometry score. *Eur Urol* 2011;60: 241-8.
8. Satasivam P, Sengupta S, Rajarubendra N, et al. Renal lesions with low R.E.N.A.L nephrometry score are associated with more indolent renal cell carcinomas (RCCs) or benign histology: findings in an Australian cohort. *BJU Int* 2012;109(Suppl 3): 44-7.
9. Gorin MA, Ball MW, Pierorazio PM, et al. Outcomes and predictors of clinical T1 to pathological T3a tumor up-staging after robotic partial nephrectomy: a multi-institutional analysis. *J Urol* 2013;190: 1907-11.
10. Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol* 2013;189: 1236-42.
11. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2009;56: 786-793.
12. Tyrizis SI, Papadoukakis S, Katafigiotis I, et al. Implementation and external validation of Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) score for predicting complications in 74 consecutive partial nephrectomies. *BJU Int*. 2012;109: 1813-8.
13. Kong W, Zhang J, Dong B, et al. Application of a standardized anatomical classification in a Chinese partial nephrectomy series. *Int J Urol*. 2012;19: 551-8.
14. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol*. 2010;183: 1708-13.
15. Samplaski MK, Hernandez A, Gill IS, et al. C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2010;184: 2259-63.
16. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, et al. Diameteraxial- polar nephrometry: integration and optimization of R.E.N.A.L. and centrality index scoring systems. *J Urol* 2012;188: 384-90.
17. Naya Y, Kawauchi A, Oishi M, et al. Comparison of diameter axial-polar nephrometry and RENAL nephrometry score for treatment decision-making in patients with small renal mass. *Int J Clin Oncol*. 2015;20: 358-61.
18. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, et al. An arterial based complexity (ABC) scoring system to assess the morbidity profile of partial nephrectomy. *Eur Urol* 2016;69: 72-9.

19. Leslie S, Gill IS, de Castro Abreu AL, et al. Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2014;66: 884-93.
20. Tomaszewski JJ, Smaldone MC, Cung B, et al. Internal validation of the renal pelvic score: a novel marker of renal pelvic anatomy that predicts urine leak after partial nephrectomy. *Urology* 2014;84: 351-7.
21. Tomaszewski JJ, Cung B, Smaldone MC, et al. Renal pelvic anatomy is associated with incidence, grade, and need for intervention for urine leak following partial nephrectomy. *Eur Urol* 2014;66: 949-55.
22. Davidiuk AJ, Parker AS, Thomas CS, et al. Mayo adhesive probability score: an accurate image-based scoring system to predict adherent perinephric fat in partial nephrectomy. *Eur Urol* 2014;66: 1165-71.
23. Thiel DD, Davidiuk AJ, Meschia C, et al. Mayo adhesive probability score is associated with localized renal cell carcinoma progression-free survival. *Urology* 2016;89: 54-62.
24. Nisen H, Ruutu M, Glucker E, et al. Renal tumour invasion index as a novel anatomical classification predicting urological complications after partial nephrectomy. *Scand J Urol*. 2014;48: 41-51.
25. Shin TY, Komninos C, Kim DW, et al. A novel mathematical model to predict severity of postoperative functional reduction before partial nephrectomy: the importance of calculating resected and ischemized volume (RAIV). *J Urol*. 2015;193: 423-9.
26. Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12: e13-18.
27. Tannus M, Goldman SM, Andreoni C. Practical and intuitive surgical approach renal ranking to predict outcomes in the management of renal tumors: a novel score tool. *J Endourol*. 2014;28: 487-92.
28. Bylund JR, Gayheart D, Fleming T, et al. Association of tumor size, location, R. E. N. A. L., PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and postoperative renal function. *J Urol* 2012;188: 1684-9.
29. Okhunov Z, Rais-Bahrami S, George AK, et al. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P. A. D. U. A., and R. E. N. A. L. nephrometry scores. *J Endourol* 2011; 25: 1921-4.
30. Mufarrij PW, Krane LS, Rajamahanty S, Hemal AK. Does nephrometry scoring of renal tumors predict outcomes in patients selected for robot-assisted partial nephrectomy? *J Endourol* 2011; 25: 1649-53.
31. Png KS, Bahler CD, Milgrom DP, et al. The role of R. E. N. A. L. nephrometry score in the era of robot-assisted partial nephrectomy. *J Endourol* 2013; 27: 304-8.

Parsiyel Nefrektomi Komplikasyonlarından Kaçınmanın Yolları ve Komplikasyona Yaklaşım

Yaşar Bozkurt

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Geçmişte parsiyel nefrektomi (PN) cerrahisi bilateral tümör varlığında, soliter böbrek tümörlerinde, 4 cm'den küçük tümörlerde ve karşı tarafta ileri derecede böbrek hastalığı olanlarda uygulanmaktaydı. Günümüzde ise, endikasyonu genişlemiş bulunmakta ve çoğu ülkede standart tedavi olarak kabul edilmektedir. PN yapılan hastalarda görülen komplikasyon oranları, radikal nefrektomi yapılanlardan daha yüksektir. Çünkü, PN seçeneklerini düşündüğümüzde, daha düşük kronik böbrek hastalığı insidansı karşılığında daha yüksek bir komplikasyon oranını peşinen kabul etmiş oluyoruz. Açık yaklaşımlı PN yöntemi, nefron koruyucu cerrahi için altın standart tedavidir. Fakat son zamanlarda laparoskopik ve robotik yöntemler de açık cerrahiye alternatif teşkil etmektedir. Laparoskopik cerrahinin hem onkolojik sonuçları hem de komplikasyon oranlarının açık cerrahiye benzer olduğu görülmüştür. Düşük morbidite ve kozmetik avantajından dolayı laparoskopik/robotik cerrahi, hastalar tarafından tercih edilmektedir. PN'nin komplikasyon oranları %4,1 ile

%35 arasında bildirilmiştir (1). Özellikle transfüzyon gerektiren kanama, idrar kaçağı ve pozitif cerrahi sınır PN'nin en sık karşılaşılan komplikasyonlarıdır (Tablo 1).

A. Pozisyon yaralanmaları

PN yapılan hastalarda muhtemelen pozisyonel yaralanmalar yaygındır, fakat az rapor edilmekte ve bildirilmektedir. Hastaya doğru pozisyon verilmediği takdirde, yumuşak doku, sinir ve vasküler hasarlar görülebilir. PN cerrahisinde en çok lateral dekubitis pozisyonu tercih edilmektedir. Basınç noktalarına, özellikle de alt ekstremitelere ped konması, yumuşak doku hasarını önleyecektir (2). Hastalar açısından en sıkıntılı olanı brakial pleksus nöropraksisidir (3). Nöropraksi gerilme, sıkıştırma veya iskemi ile ortaya çıkabilen sinirsel bir yaralanmadır. Lateral dekubitis pozisyonunun kendisi de bu olaya sebep olabilir. Pozisyona bağlı, kola binen hasta ağırlığı, alttaki brakial pleksusa bası yapabilir. Aksiller bölgeye bir yumuşak rulonun yerleştirilmesi ile bu hasar önlenir. Karşı brakial pleksusun sinir hasarı da,

TABLO 1. Parsiyel nefrektomi komplikasyonları

Pozisyon Yaralanmaları	İntraoperatif Komplikasyonlar	Postoperatif Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Yumuşak doku hasarı • Nöropraksi • Vasküler 	<ul style="list-style-type: none"> • Kanama • İskemik böbrek (Enfarktüs) • Komşu organ yaralanmaları • Tromboemboli ve mortalite 	<ul style="list-style-type: none"> • Kanama ve hematoma • Psödoanevrizma ve arteriovenöz fistül • Toplayıcı sistem komplikasyonları (üriner fistül, ürinom, hematüri) • Renal yetmezlik • Cerrahi sınır pozitifliği • Hiperfiltrasyon hasarı • Yara yeri enfeksiyonu • İnsizyonel herni

kolun gerilmesi veya kafanın desteklenmemesinden kaynaklanabilir (4). Karşı taraf kol pozisyonu, radial pleksusa bası yapmayacak ve torakstan 90 derecelik bir açı oluşturacak şekilde uygun olmalıdır. Nöropraksi uyuşma, ağrı, karıncalanma, yanma, zayıflık veya felç ile kendini gösterebilir. Tanı konusunda fizik tedavi ile koordineli bir şekilde tedavi edilmelidir.

B. İntraoperatif komplikasyonlar

İntraoperatif kanama: Robot yardımlı PN'de intraoperatif kanama oranı %1 olarak rapor edilmiştir (5). Metodik ve rutin bir yaklaşım bu kanamayı azaltabilir. İşlem öncesi kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) çekilirse renal hiler yapılar hakkında bilgi elde edilmiş olur. Vasküler klempe rağmen bazen PN esnasında kanama olabilir. Genelde gözden kaçan anormal veya erken dallanma gösteren renal arter varlığı buna sebep olur. Atlanan arterin izolasyonunda zorluk yaşıyorsa, renal iskemiye sağlamak için tüm renal hilum klemlenebilir. Alternatif olarak hem renal ven, hem de renal arter klemlenebilir. Bazen renal venin klemlenmesi de dönüşü kapattığı için kanamayı arttırabilir. Bu durumda, renal vendeki klempin açılması, arteryel klempin yerinde bırakılması kanamayı durdurmaya yardımcı olabilir.

Enfarktüs: Enfarktüsün önlenmesinde renorafinin önemli bir rol aldığı akılda tutulmalıdır. Renal parankime yerleştirilen derin ve geniş sütürler rezeksiyon alanına girmeyen segmental arterlerin daraltılmasına ve enfarktüsün oluşmasına sebep olabilir. Renal

enfarktüsün önemi tam olarak bilinmemekte ve PN sonrası genelde konservatif yaklaşım gerektirmektedir. Teorik olarak geniş alanlı enfarktüs renin aracılığı hipertansiyona (HT) neden olabilir. Enfarktüslü renal dokudan kaynaklandığı düşünülen şiddetli ve kontrolsüz HT varlığı, nefrektomi için endikasyon oluşturur.

Komşu organ yaralanmaları: Cerrahi esnasında böbreğe komşu organ yaralanmaları görülebilir. Karaciğer, çıkan kolon, safra kesesi ve duodenum sağ böbreğe komşulukları nedeni ile bu tarafa yapılacak müdahale esnasında yaralanabilir. Dalak, inen kolon ve pankreas ise sol böbreğe olan komşulukları nedeni ile yaralanabilir. Yine her iki tarafta büyük damarlar, mezenter, omentum ve pelvik vasküler yaralanmalar görülebilir.

Karaciğer: Karaciğer parankim laserasyonu daha seyrek görülür ve genellikle aşırı traksiyon sonucunda oluşur. En sık karşılaşılan karaciğer hasarı termal yaralanmadır. Termal hasarda intraoperatif müdahale genelde gerekmez. Laserasyonda aşırı bir kanama varsa müdahale edilmelidir. Elektrokoter, argon lazer ve hemostatik ajanlarla kanama durdurulabilir. Safra kaçağından şüphelenilen büyük bir hepatik laserasyonda, ihtiyaten bir drenin yerleştirilmesi gerekebilir. Safra kesesi hasarlarında kolesistektomi yapılmalıdır.

Dalak: Splenik ligamentlerin aşırı traksiyonu ile suprakapsuler yırtılmalar olabilir. Splenik yaralanmaların sol taraf renal cerrahilerin %1,3-%24 ünde geliştiği

bildirilmiştir (6). Robotik PN sırasındaki splenik hasarın %1'den az olduğu bildirilmiştir (7). Küçük dalak yaralanmalarında kanamanın durdurulmasında elektrokoter veya hemostatik ajanlarla yapılabilir. Müdehaleye rağmen kanama durmazsa splenektomi yapılmalıdır.

Bağırsak: Bağırsak hasarının önüne geçmek için, manipülasyon esnasında dikkatli olunmalıdır. Çünkü fark edilmeyen bir bağırsak yaralanması postoperatif dönemde çok ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Ürolojik literatürde laparoskopik cerrahi esnasında kombine bağırsak yaralanma sıklığı %0,8 civarında olduğu bildirilmiştir. Bu yaralanma genelde diseksiyon esnasında herhangi bir noktada meydana gelebilir (8). Kolon veya duodenuma yakın çalışırken termal enerji kullanmamak gerekir. Tanınmayan yaralanmaların en sık sebebi budur ve ameliyattan sonra 3-5. güne kadar tanı konamayabilir. Peroperatif fark edilen küçük bağırsak kesileri iki kat olacak şekilde kapatılmalı ve gerekirse omentum ile takviye edilmelidir. Beklenmedik kolonik içerik ortama döküldüyse, boşluğa dren konmalı ve anaerobik mikroorganizmalara da yönelik geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Büyük laserasyon varlığında ya da postoperatif tanı konanlarda bağırsak rezeksiyonu gerekebilir. Laparoskopik cerrahinin en önemli komplikasyonlarından biri, farkedilmeyen bağırsak yaralanmalarıdır. Laparoskopik cerrahi esnasında aletlerin yalnızca küçük bir kısmı görme alanında bulunur, bu nedenle çoğu yaralanma görüş alanı dışında aletlerin girişi veya traksiyon esnasında oluşur. Robotik ve laparoskopik PN'de bağırsak yaralanma oranları sırasıyla %0,25 ve %0,31 olarak bildirilmiştir (7). Bu yaralanmaların çoğunluğunun (%60) künt, keskin veya kotere bağlı olduğu rapor edilmiştir. Oysa port girişleri ile ilişkili yaralanmaların çok daha az (%6) olduğu görülmüştür. Özellikle fark edilmeyen bağırsak yaralanmalarının %100'nün yüksek gradeli komplikasyonlarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Laparoskopik cerrahi yapılan hastalarda tanınmayan bağırsak yaralanmalarının, açık cerrahi esnasında fark edilen yaralanmalardan çok farklı olabileceği bilinmelidir.

Genelde lokalize karın ağrısı (çoğunlukla yaralanmaya en yakın trokar bölgesinde), hafif ileus ve ateş ile karakterizedir. Bunun dışında mide bulantısı, diyare, iştahsızlık, artmış bağırsak sesleri görülebilir. Tanı ve tedavisi gecikirse hasta hemodinamisi hızlı bir şekilde bozulup mortalite ile sonuçlanabilir. Fark edilmeyen bağırsak yaralanmalarından şüpheleniliyorsa ilk yapılacak tetkik oral kontrastlı bilgisayarlı tomografidir. Tanı konduktan sonra ise acil eksplozasyon yaparak gerekli bağırsak tamiri yapılmalıdır. Unutulmamalı ki bu yaralanmalarda barsak rezeksiyonu yapmak gerekebilir. Bu durumda genel cerrahi uzmanı ile birlikte hareket edilmelidir.

Pankreas: Pankreas yaralanmaları nadir olup genelde sol taraf renal cerrahi müdahalelerinde görülür. Laparoskopik sol radikal nefrektomi veya adrenalektomi sırasında pankreas hasarı %0,4 olarak bildirilmiştir (9). Yaralanma nedeni genelde direk laserasyondur. Pankreatik kapsüler yaralanmalar, genelde emilmeyen sütürlerle tamir edilir. Geniş yaralanmalarda ve pankreas kanalını ilgilendiren durumlarda pankreatik sıvı sızıntısı oluşabilir. Kanal yaralanmaları çoğunlukla distalden olur ve pankreatik rezeksiyon gerektirir. Postoperatif dönemde pankreatit takibi açısından; serum amilaz ve lipaz düzeyleri ile klinik takip gerektirir. Ciddi pankreatit parenteral beslenme gerektirebilir. Pankreatik nekroz açısından gerekli görüntüleme yapılmalıdır.

Vasküler yaralanma: Vasküler hasar, laparoskopik böbrek cerrahisinde en sık görülen komplikasyon olup hayatı tehdit edici kanamalara neden olabilir. Abdominal duvar, özellikle epigastrik damarlar, trokar yerleştirilmesi esnasında kanayabilir. Damar onarılıncaya kadar kanama trokar manipülasyonu ile önlenemez. Gerekirse sütür veya endoclose cihazlar kullanılarak durdurulabilir. Bunda da başarılı olunmazsa damar bağlanabilir. Laparoskopik esnasında renal damarlar, aorta ve vena kava inferior gibi büyük damarlar da yaralanabilir. Laparoskopik veya robotik cerrahi esnasında olan düşük volümlü kanamalar basıncın artırılması veya direk görüş altında gerekli manipülasyonlar ile durdurulabilir.

Eğer laparoskopik olarak kontrolü mümkün değilse açık cerrahiye geçilerek gerekli tamir yapılmalıdır. Minimal invaziv PN olgularında acil durumlar için her zaman masada sütür (4-0 prolén veya benzeri) ve açık cerrahi seti bulunmalıdır.

Diyafram: Diyafram ve plevral yaralanmalar, açık cerrahide özellikle 12. kotun üstündeki flank kesilerde, laparoskopik cerrahide ise üst pol tümörlerinde, karaciğer, dalak ve kolonun mobilizasyonu esnasında gelişebilir. Açık PN ameliyatlarında plevral yaralanma oranları %11,5 olarak rapor edilmiştir (10). Laparoskopik renal cerrahide ise plevra hasarı ve pnömotoraks %0,75 oranında bildirilmiştir (11). Özellikle laparoskopik cerrahi esnasında yaralanma olduysa, pnömotoraksın gelişmesini önlemek için acil müdahale ve tedavi gereklidir. Plevral yaralanmalarında yaralanma yerinden toraksa elastik bir tüp yerleştirilir ve emilmeyen sütürlerle plevra dikiilir. Anestezi hastaya derin bir inspiyum yaptırırken tüp çıkartılarak insizyon tam olarak kapatılır. Küçük bir pnömotoraks durumunda oksijen desteği ve solunum tedavisi ile konservatif yaklaşılabilir. Daha büyük ve ciddi pnömotoraks vakalarında torakostomi tüpü yerleştirilmelidir.

Tromboemboli ve mortalite: Böbrek kanserinin önemli bir özelliği da damarsal yapılara uzanım göstermesidir. Vena kava inferior (VCI)'da tümör trombüsü olma ihtimali %5-10 civarında olup, %1 kadarında da tümör trombüsü sağ atriüma kadar uzanım göstermektedir. VCI trombüsü olan olguların yaklaşık %50'sinde vena kava duvarının tutulumu da söz konusudur. Preoperatif değerlendirilmede renal kitle ile birlikte trombüsün kesin tanısı ve seviyesinin belirlenmesi çok önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (US) tanıda yeterli olmasına karşın, trombüsün uzantısını ve vena kava duvar invazyonunu belirlemede bazen yetersiz kalabilmektedir. Manyetik rezonans inceleme (MR) son zamanlarda tercih edilen ve önerilen bir tetkik olmuştur. Trombüsün tam yerini belirlemek amacıyla transözofajiyal ekokardiografi de yapılabilir. Trombüs mevcudiyetinde parsiyel nefrektomi

kontrendikedir. Dolayısıyla PN endikasyonu olan bir hastada tarama sonucu trombüs tespit edilmişse, PN yerine radikal nefrektomi/trombektomi yapmak gerekir ve bu da multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Metastatik olmayan hastalarda başarılı bir trombektomi, kür imkânı sağlayabilir. Genellikle trombüsün seviyesine göre cerrahi yöneme karar verilir. Preoperatif dönemde sistemik antikoagülan tedavi başlanabilir. VCI trombüsü olan hastalarda geçici VCI filtreleri uygulanabilir. Bu işlemde cerrahi esnasında ortaya çıkabilecek olası bir pulmoner emboli engellenmiş olur (12). Nefrektomi ve trombektomiye ilaveten, eğer vena kava invazyonu saptanmışsa rezeksiyon ve kaval greft gerekebilir. Eğer kardiyopulmoner by-pass uygulanacak ise insizyon ona göre seçilmeli ve kalp damar cerrahisi ile birlikte vakaya girilmelidir. VCI trombüsü olan tümörlerde perioperatif mortalite oranları %3 ile %10 arasında değişmektedir (13-15).

C. Postoperatif komplikasyonlar

Kanama ve hematoma: Retroperitoneal veya perinefritik hematoma şeklinde olabilir. Genelde venöz sızıntı veya operasyon esnasında gözden kaçan arteriyel sızıntılara bağlı olabilir. Küçük hematomlar genelde sorun oluşturmaz ve klinik izlem yeterlidir. Fakat büyük hematomlar; enfekte olabilir, ileusa sebep olabilir veya hastanın hemodinamisini bozabilir. Ciddi olmayan hematomlarda konservatif izlem temel prensiptir. Kanaması devam eden hastalarda hematokrit takibi ve gerekirse kan transfüzyonu yapılmalıdır. Sürekli ve ciddi kanaması olan hastalarda selektif arteriyel embolizasyon gibi endovasküler girişimler akılda tutulmalıdır. Embolizasyonun yetersiz olduğu veya hemodinamik instabilite durumunda cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır. Kanama kontrolü sağlanamıyorsa gerekirse nefrektomi akılda tutulmalıdır. Hemostaz sağlandıktan sonra retroperitonea bir dren yerleştirilmesi uygun olacaktır.

Psödoanevrizma ve arteriovenöz fistül: Geç kanama veya gros hematüri psödoanevrizma, arteriovenöz fistül veya arteriovenöz fistülün tipik bir

bulgusu olabilir. Minimal invaziv PN' den sonra psödoanevrizma ve arteriovenöz fistül oranı %2 olarak bildirilmiştir (16). Psödoanevrizma veya arteriyovenöz fistülden şüpheleniliyorsa anjiyografi ve endovasküler embolizasyon yapılmalıdır. Bu komplikasyonlar cerrahi esnasında toplayıcı sistem ve sinüsün titizlikle kapatılması ile önlenebilir.

Toplayıcı sistem komplikasyonları: Toplayıcı sistemin içine tanımadan yapılan girişimler, genelde PN sonrası idrar kaçağına sebep olur. Toplayıcı sistem tanındığı zaman, emilebilir bir sütür ile kapatılması genelde idrar kaçağını önler. Robotik PN sonrası idrar kaçağı oranı %0,6 ile %2, açık ve laparoskopik yöntemlerde ise %4 civarında bildirilmiştir (1, 17). Tümör boyutu kan kaybı ve iskemi süresi ile üriner fistül arasında pozitif ilişki bulunmuştur (18). Çoğu üriner fistüller postoperatif dönemde bir hafta içinde kendini gösterir. Bu nedenle özellikle derin böbrek rezeksiyonu yapılmışsa, dreninin 7-10 gün tutulması önerilir. Fistülden şüphelenildiği zaman tanı amacıyla drenin gelen içerikten kreatinin bakılabilir ki bu serumdan çok daha yüksek seviyelerdedir. Alternatif olarak, intravenöz veya oral verildiğinde idrarla atılan bazı renkli maddelerle de tanı kesinleştirilebilir. Üriner fistül tedavisi üç ana prensibe dayanmaktadır; yeterli drenaj, idrar çıkışının engellenmeden akışının sağlanması, enfeksiyonun önlenmesi veya tedavisi. Ürinomu engellemek için retroperitoneal alana bir dren koymak, retrograd piyelografi sonrası double J stent (DJS) yerleştirmek ve toplayıcı sistem basıncını en düşük seviyede tutmak için foley kateter takmak, çoğu fistül için yeterli bir tedavi imkânı sağlar. Genelde 4-6 hafta içinde çoğu fistül kendiliğinden kapanır.

Böbrek yetmezliği (BY): Genelde soliter böbrek, bilateral tümör varlığında veya böbrek fonksiyonları sınırda olan hastalarda görülür. PN'den sonra uzun takiplerde böbrek yetmezliği gelişmesi son derece azdır. Bir çalışmada PN den sonra böbrek yetmezliği insidansının %6,2 olduğu rapor edilmiştir (19). Başka bir çalışmada da minimal invazif parsiyel nefrektomi sonrası uzun dönem takiplerde, hastaların

%20'sinde kronik BY geliştiği fakat hiçbir hastada diyaliz ihtiyacının olmadığı rapor edilmiştir (11). Bununla birlikte PN sonrası böbreğin sağlam parankimindeki değişiklikler nedeni ile postoperatif erken dönemde akut BY gelişebilir. PN sonrası akut BY, tüm böbreğin iskemiye maruz kalmasına bağlı gelişen akut tübüler nekrozdan kaynaklanabilir. PN sonrası postoperatif dönemde akut BY insidansı tam olarak rapor edilmese de, diyaliz gerektiren şiddetli akut BY insidansı %0,2 ile %0,9 civarındadır (1, 20, 21). Bunun önüne geçmenin en iyi yolu ise, iskemisiz, selektif iskemi veya iskemi süresini en aza indirecek teknikler uygulamaktır.

İskemi süresinin azaltılmasına yönelik bazı yöntemler vardır. Bunlardan biri renal hiluma konan klempin erken açılmasıdır (22). Bu, daha kısa bir iskemi süresine izin verir, fakat renorafi kanamalı bir ortamda gerçekleşmiş olur. Bir çalışmada; iskemi süresi 25 dakikanın altında olan hastalarda akut BY görülme oranının anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (23). Kırk dakikanın altındaki sıcak iskemi ile böbrek parankiminin %90 dan fazla korunduğunu gösteren çalışmaya karşın, başka bir çalışma ise 28 dakikalık sıcak iskemiyle GFR'nin %30 düştüğünü bildirmiştir (24, 25). Zargar ve ark. yaptıkları çalışmada, ameliyat sonrası 1 yıl süreyle sıfır iskemi, 30 dakikanın altında iskemi ve 30 dakikanın üstünde iskemi uygulanan hastalarda böbrek fonksiyonlarını karşılaştırmışlardır (26). Böbrek fonksiyonlarında korunma sırasıyla %93, %89 ve %83 olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla iskemi süresi ne kadar kısa tutulursa böbrek fonksiyonları o kadar korunmaktadır.

İskemi süresini azaltan diğer bir yöntem ise, özellikle açık PN'de, artere klemp koyma yerine elle böbrek parankimine kompresyon uygulayarak kanamayı kontrol etmektir. Tartışmalı olmasına rağmen bir başka yöntem ise, arteryal klempleme öncesinde ve hemen sonrasında mannitol uygulamasıdır. Burada amaç böbrek kan akışını artırmak, iskemik renal dokuda serbest oksijen radikallerini temizlemek ve oksidatif stresin azalmasına yardımcı olmaktır (27). İskemiye bağlı böbrek hasarını aza indirmenin başka bir yolu da soğuk iskemidir. İster açık ister

laparoskopik/robotik cerrahi olsun bu yöntemle, böbrek etrafına kırılmış buz uygulanması veya üreter kateterinden 4°C derecede serum fizyolojik ile yıkama yapılır. Burada amaç renal fonksiyon kaybını minimumda tutmaktır. Özellikle iskemi süresi 25 dakikayı aşacaksa bu yöntem önerilir. Postoperatif dönemde böbreği korumak da önemlidir. Özellikle hipotansiyonu önlemek, hipovoleminin önüne geçmek ve nefrotoksik ajanlardan kaçınmak gerekir.

Cerrahi sınır pozitifliği: PN'de cerrahi sınır pozitifliği oranları, açık PN'de %0-%7, laparoskopik cerrahide %1-%4 ve robotik cerrahide %4-%6 arasında değişmektedir. Klempsiz PN'de cerrahi sınır pozitifliğini karşılaştıran bir çalışmada; açık, laparoskopik ve robotik cerrahide sırasıyla %11,2, %7,5 ve %6,4 olarak tespit edilmiştir. Fakat gruplar arasında cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (28). Cerrahi sınır pozitifliği, rekürrens olacağının kesin göstergesi değildir. Bin üçyüz kırkdört hastayı içeren bir çalışmada PN sonrası hastaların %5,5 inde cerrahi sınır pozitifliği tespit edilmiş (29). Cerrahi sınır pozitif olan hastalarla, negatif olan hastalar karşılaştırıldığında uzun dönem lokal nüks ve hastalısız sağ kalımları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer bir çalışmada ise cerrahi sınır pozitifliği %7,8 olarak rapor edilmiş ve cerrahi sınır pozitifli olan yüksek riskli hastalarda (patolojik T2-T3a veya Fuhrman grade III-IV), yüksek risk taşımayan ve/veya cerrahi sınır negatif gelen hastalara göre daha çok lokal nüks olduğu görülmüştür (30). Burada teknikten çok cerrahin tecrübesi önemlidir. Bunun dışında tümörün boyutu ve yerleşimi de cerrahi sınır pozitifliği açısından önemlidir. Karşı böbreği sağlam olan hastalarda, 7 cm'den büyük ve santal yerleşimli tümörlerde PN yerine radikal nefrektomiye düşünmek daha uygun olacaktır. Cerrahi sınır pozitifliğinden kaçınmak için, kitleyi eksize ederken enükleasyondan kaçınmak, mümkünse peroperatif ultrason kullanmak ve soğuk bıçak ile eksizyon yapmak gerekir. PN sonrası lokal rekürrens nadir olduğu için, cerrahi sınır pozitifliğine bakmaksızın tüm hastaları takip etmek daha uygun olacaktır. Diğer

seçenekler, tekrar eksizyon, radikal nefrektomi veya termal ablasyondur.

Hiperfiltrasyon hasarı: PN sırasında böbrek parankiminin önemli bir kısmı alındığında, böbrek kan akımı az kalan parankime yönelmiş olur. Bu da glomerüller kapiller perfuzyon basıncını arttırarak hiperfiltrasyona neden olur (31). Hiperfiltrasyon yıllar içinde, kalan nefronlara zarar verebilir. Bu da fokal segmental glomeruloskleroz, proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliğinin klinik bulguları ile sonuçlanabilir. Hiperfiltrasyon hasarı, genelde her iki böbrekte toplam nefron kaybı %80'in üzerinde olduğunda görülür.

Yara yeri enfeksiyonu: Laparoskopik cerrahide yara yeri enfeksiyonu açık cerrahiye göre daha azdır (32). Peri-insizyonel eritem, yara yeri akıntısı ve ateş mevcudiyeti, nekrotizan fasyal enfeksiyonun göstergesi olabilir (33). Laparoskopik cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonunun %3,5 civarında olduğu rapor edilmiş (34). Yara yeri enfeksiyonu el yardımcı laparoskopik cerrahide, standart laparoskopik cerrahiye göre daha fazla görülür. Trokar yeri enfeksiyonu açısından umbilikus, diğer trokar bölgelerine göre daha sık enfekte olur. Bunun nedeni genelde spesmenin buradan çıkarılıyor olmasıdır (35). Uygun profilaktik antibiyotiklerin kullanımı, steril teknikle çalışma ve numune çıkarma sırasında bag kullanımı ile yara yeri enfeksiyonu en aza indirgenbilir. Tanı konduktan sonra, drenaj ve uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir.

İnsizyonel herni/ port hernisi: Laparoskopik cerrahilerden sonrası görülen port hernisi, açık ameliyattan sonra oluşan insizyonel hernilerden daha az sıklıktadır. Operasyonlardan 5 yıl sonra herni oranlarına bakıldığında, açık cerrahilerde %12, laparoskopik cerrahilerde ise %3,2 oranında olduğu görülmüş (36). El yardımcı laparoskopik böbrek cerrahisinden sonra ise %2,2 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda 12 mm den büyük port kullanımı, zımbalama cihazlarının kullanımı ve tek port

cerrahisinin yapılmış olmasının herni riskini arttırdığı görülmüştür. Ayrıca spesmenin çıkarıldığı yerden de herni oluşma riski vardır. Port yeri hernisini önlemek için; uygun portların kullanılması, 10 mm'den büyük port yerlerinin açık bırakılmayıp fasyaların sütür ile kapatılması ve mümkünse kapatma esnasında peritonun da dâhil edilmesi gerekir.

Sonuç

PN komplikasyonları uygulama şekline bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Önemli olan gerekli ve yeterli eğitimi/tecrübeyi edinerek bu komplikasyon oranlarını en aza indirmektir. Birçok komplikasyon preoperatif kapsamlı değerlendirme ve her hasta ve tümör için spesifik tedavi modalitesi seçimi ile azaltılabilir veya önlenir. Komplikasyon geliştiğinde ise hasta morbiditesini en aza indirmek için erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Caputo PA, Kaouk J. Management of complications arising from the treatment of small renal masses. *International journal of surgery*. 2016;36(Pt C):583-7.
2. Akhavan A, Gainsburg DM, Stock JA. Complications associated with patient positioning in urologic surgery. *Urology*. 2010;76(6):1309-16.
3. Sukhu T, Krupski TL. Patient positioning and prevention of injuries in patients undergoing laparoscopic and robot-assisted urologic procedures. *Curr Urol Rep*. 2014;15(4):398.
4. Ngamprasertwong P, Phupong V, Uerpaiojkit K. Brachial plexus injury related to improper positioning during general anesthesia. *J Anesth*. 2004;18(2):132-4.
5. Goldfarb R, Adejoro O, Lane B, Kim SP, Weight C. Re: positive surgical margins in robot-assisted partial nephrectomy: a multi-institutional analysis of oncologic outcomes (leave no tumor behind): A. Khalifeh, J. H. Kaouk, S. Bhayani, C. Rogers, m. Stifelman, Y. S. Tanagho, R. Kumar, M. A. Gorin, G. Sivarajan, D. Samarasekera and M. E. Allaf *J Urol* 2013;190:1674-1679. *J Urol*. 2014;192(1):278-9.
6. Tan K, Lewis GR, Chahal R, Browning AJ, Sundaram SK, Weston PM, et al. Iatrogenic splenectomy during left nephrectomy: a single-institution experience of eight years. *Urol Int*. 2011;87(1):59-63.
7. Zargar H, Allaf ME, Bhayani S, Stifelman M, Rogers C, Ball MW, et al. Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study. *BJU Int*. 2015;116(3):407-14.
8. Schwartz MJ, Faiena I, Cinman N, Kucharczyk J, Meriggi JS, Waingankar N, et al. Laparoscopic bowel injury in retroperitoneal surgery: current incidence and outcomes. *J Urol*. 2010;184(2):589-94.
9. Varkarakis IM, Allaf ME, Bhayani SB, Inagaki T, Su LM, Kavoussi LR, et al. Pancreatic injuries during laparoscopic urologic surgery. *Urology*. 2004;64(6):1089-93.
10. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007;51(6):1606-15.
11. Khalifeh A, Autorino R, Eyraud R, Samarasekera D, Laydner H, Panumatrasamee K, et al. Three-year oncologic and renal functional outcomes after robot-assisted partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2013;64(5):744-50.
12. Wellons E, Rosenthal D, Schoborg T, Shuler F, Levitt A. Renal cell carcinoma invading the inferior vena cava: use of a "temporary" vena cava filter to prevent tumor emboli during nephrectomy. *Urology*. 2004;63(2):380-2.
13. Zini L, Haulon S, Leroy X, Christophe D, Koussa M, Biserte J, et al. Endoluminal occlusion of the inferior vena cava in renal cell carcinoma with retro- or suprahepatic caval thrombus. *BJU Int*. 2006;97(6):1216-20.
14. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*. 2004;94(1):33-41.
15. Shuch B, Larochelle JC, Onyia T, Vallera C, Margulis D, Pantuck AJ, et al. Intraoperative thrombus embolization during nephrectomy and tumor thrombectomy: critical analysis of the University of California-Los Angeles experience. *J Urol*. 2009;181(2):492-8; discussion 8-9.
16. Hyams ES, Pierorazio P, Proteek O, Sukumar S, Wagner AA, Mechaber JL, et al. Iatrogenic vascular lesions after minimally invasive partial nephrectomy: a multi-institutional study of clinical and renal functional outcomes. *Urology*. 2011;78(4):820-6.
17. Scoll BJ, Uzzo RG, Chen DY, Boorjian SA, Kutikov A, Manley BJ, et al. Robot-assisted partial nephrectomy: a large single-institutional experience. *Urology*. 2010;75(6):1328-34.
18. Kundu SD, Thompson RH, Kallingal GJ, Cambareri G, Russo P. Urinary fistulae after partial nephrectomy. *BJU Int*. 2010;106(7):1042-4.
19. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW. Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC Nephrol*. 2014;15:181.
20. Spana G, Haber GP, Dulabon LM, Petros F, Rogers CG, Bhayani SB, et al. Complications after robotic partial nephrectomy at centers of excellence: multi-institutional analysis of 450 cases. *J Urol*. 2011;186(2):417-21.
21. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007;178(1):41-6.
22. Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;179(2):627-32; discussion 32.
23. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur Urol*. 2010;58(3):331-6.
24. Simmons MN, Lieser GC, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Association between warm ischemia time and renal parenchymal atrophy after partial nephrectomy. *J Urol*. 2013;189(5):1638-42.

25. Choi JD, Park JW, Lee SY, Jeong BC, Jeon SS, Lee HM, et al. Does prolonged warm ischemia after partial nephrectomy under pneumoperitoneum cause irreversible damage to the affected kidney? *J Urol*. 2012;187(3):802-6.
26. Zargar H, Akca O, Ramirez D, Brandao LF, Laydner H, Krishnan J, et al. The impact of extended warm ischemia time on late renal function after robotic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2015;29(4):444-8.
27. Shilliday I, Allison ME. Diuretics in acute renal failure. *Ren Fail*. 1994;16(1):3-17.
28. Mearini L, Nunzi E, Vianello A, Di Biase M, Porena M. Margin and complication rates in clampless partial nephrectomy: a comparison of open, laparoscopic and robotic surgeries. *J Robotic Surg*. 2016;10(2):135-44.
29. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol*. 2008;179(6):2158-63.
30. Shah PH, Moreira DM, Okhunov Z, Patel VR, Chopra S, Razmaria AA, et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *J Urol*. 2016;196(2):327-34.
31. Goldfarb DA. Preservation of renal function and the risk of hyperfiltration nephropathy. *Seminars in urologic oncology*. 1995;13(4):292-5.
32. Chen LF, Anderson DJ, Hartwig MG, Kaye KS, Sexton DJ. Surgical site infections after laparoscopic and open cholecystectomies in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(1):92-4; author reply 4-5.
33. Bharathan R, Hanson M. Diagnostic laparoscopy complicated by group A streptococcal necrotizing fasciitis. *JMIG*. 2010;17(1):121-3.
34. Moore NW, Nakada SY, Hedican SP, Moon TD. Complications of hand-assisted laparoscopic renal surgery: single-center ten-year experience. *Urology*. 2011;77(6):1353-8.
35. Voitk AJ, Tsao SG. The umbilicus in laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2001;15(8):878-81.
36. Bensley RP, Schermerhorn ML, Hurks R, Sachs T, Boyd CA, O'Malley AJ, et al. Risk of late-onset adhesions and incisional hernia repairs after surgery. *J Am Coll Surg*. 2013;216(6):1159-67, 67 e1-12.

İleri Evre Renal Hücreli Karsinomlarda Hedefe Yönelik Tedaviler

Evren Süer, Barış Esen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Son 10 yılda metastatik Renal Hücreli Kanser(RHK) tedavisinde sitokin bazlı immünoterapiler yerini Hedefe Yönelik Tedavi (HYT)'lere bırakmış olup, bu yeni tedaviler hastalığın prognozunu önemli ölçüde düzeltmiştir. Günümüzde kullanılan HYT'ler TirozinKinaz İnhibitörleri (TKİ), mammalian target of Rapamycin (mTOR) inhibitörleri ve VEGF (VascularEndothelialGrowthFactor) monoklonal antikoları olarak 3 ana sınıfta toplanmaktadır. Bu ajanların klinik etkinliklerini değerlendiren çalışmalarda hastalar Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risk modeline göre hastalar iyi, orta ve yüksek risk gruplarında değerlendirilmiştir. Kılavuzlar da bu çalışmaların sonuçlarına göre tedavilerin hangi basamaklarda kullanılması gerektiğini belirtmektedir. HYT neoadjuvan ve adjuvan kullanımı ile ilgili veriler gelse de rutin pratikte kullanımı için ileri kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli olmayan RHK tedavisinde kullanılan HYT ajanları kılavuzlara uygun şekilde risk gruplarına göre birinci basamak ve ikinci basamak tedaviler şeklinde sınıflandırılmış ve sırası ile değerlendirilmiştir.

Giriş

Renal hücreli kanser (RHK) ABD`de 9. sıklıkta izlenen kanser tipi olup yılda 60000`in üzerinde hastada görülmektedir (1). Hastaların yaklaşık olarak %25`i ileri evrede başvurmakta, lokal tanı alan hastaların ise %30`unda metastatik hastalık gelişmektedir. Bu hastalarda nadir de olsa spontan regresyon izlenebilir. Özellikle pulmoner metastazları olan hastalarda izlenen bu fenomen nedeniyle RHK patogenezinde immün sistemin etkili olduğu düşünülmüştür (2). 1992 yılında ilk olarak İnterlökin 2 (IL-2) FDA onayını aldı. Onay alınmasını sağlayan hastaların yaklaşık %5`inde görülen uzun dönem hastaliksız sağkalımdır (3). İnterferon (IFN) ve IL-2 uzun bir süre metastatik RHK tedavisinde standart yaklaşım olarak kalmıştır. Bu tedaviler ile hastaların %5-20`inde yanıt elde edilmiş olsa da ciddi derecede yan etki de buna eşlik etmektedir (4,5).

2005 ve 2006 yılında sırasıyla Sorafenib ve Sunitinib FDA`den metastatik RHK kullanımında onay olarak hedefe yönelik tedavinin (HYT) önünü açmış oldu. Özellikle son dekatta birçok tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) ve mammalian target of rapamycin (mTOR)

inhibitörü FDA'den kullanım için onay almıştır. Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Temsirolimus, Everolimus ve IFN eşliğinde Bevacuzimab FDA onayı alan ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımında prognostik modelleme ve nefrektomi veya biyopsi ile elde edilen patoloji neticesi belirleyici olmaktadır. Bu değerlendirmede metastatik RHK tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği, kullanım alanları ve cerrahi ile birlikteliği üzerinde durulacaktır.

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

Sunitinib

Sunitinib TKİ olup platelet kökenli büyüme faktör reseptörü (PDGFR), vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR) ve FLT 3 inhibitörüdür. Sunitinib üzerine gerçekleştirilen faz III randomize çalışmada toplam 750 metastatik, tedavi almamış RHK hastası 4/2 hafta (4 hafta tedavi, 2 hafta ara) 50 mg oral sunitinib veya haftada 3 gün 9 MU IFN olacak şekilde randomize edilmiştir (6). Progresyonsuz sağkalım (PS) sunitinib alanlarda 11 ay, IFN alanlarda ise 5 ay olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Objektif yanıt (OY) oranı ise sırasıyla %27 vs %5 olarak tespit edilmiştir. 2009 yılında yapılan güncellemede ortalama genel sağkalım (GS) sırasıyla 26 ay vs 21 ay olarak bildirilmiştir ($p = 0,051$) (7). Bu çalışmada hastaların çoğunluğu iyi ve orta prognoz grubunda olup %90'a yakın hastaya nefrektomi yapılmıştır. Bu nedenle ideal bir metastatik RHK hasta grubu üzerinde çalışılmıştır. En sık izlenen yan etkiler ishal, yorgunluk, bulantı, hipertansiyon, periferik ödem, hipotiroidi, anemi, nötropeni, trombositopeni, saç depigmentasyonu ve el-ayak sendromu olarak sıralanabilir (8). Nadir de olsa karaciğer enzimlerinde ciddi düzeyde artış ve sol kalp yetmezliği de görülebilecek yan etkilerdendir. EFFECT çalışmasında 50 mg sunitinib ile görülen yan etkilerin önüne geçmek üzere devamlı olacak şekilde 37,5 mg sunitinib ile standart rejim olan 4/2 hafta 50 mg sunitinib ile bir karşılaştırma yapılmıştır (9). Bu çalışmanın sonucunda GS değişirse de PS standart rejim ile daha yüksek bulunmuştur (9,9 vs 7,1 ay). Yan etkiler açısından gruplar birbirine benzer olarak bulunmuştur. Günümüzde hem NCCN hem de EAU kılavuzları birinci basamak tedavide kullanımını önermektedir.

Pazopanib

Pazopanib VEGFR1-3, PDGFR c-kit blokajı yapan bir oral TKİ olarak sunulmuş, 2009 yılında ise metastatik RHK hastalarında kullanım onayı almıştır. Randomize Faz III çalışmasında 435 sitokin tedavisi almış veya primer hasta, plasebo vs 800 mg oral pazopanib olacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmada ortalama PS sırasıyla 4,2 vs 9,2 ay ($p < 0,001$), primer hastalarda ise ortalama PS süresi 2,8 vs 11 ay olarak bulunmuştur (10). OY oranı pazopanib ile %30 olarak tespit edilmiştir. En sık izlenen yan etkiler ishal (%52), hipertansiyon (%40), saç renk değişimi, bulantı (%26), halsizlik (%19), karın ağrısı (%11) ve karaciğer enzimlerinde yükselme (%30 hastada ALT artışı) olarak sıralanabilir. Son olarak yapılan güncel analizde GS açısından gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilememiştir (20,5 vs 22,9 ay, $p = 0,224$) (11). Sunitinib gibi pazopanib, EAU ve NCCN kılavuzları tarafından birinci basamak tedavide önerilmektedir.

Sunitinib ve Pazopanib, bir non-inferiority çalışmada (COMPARZ çalışması) karşılaştırılmıştır (12). Toplam 1110 şeffaf hücreli metastatik RHK hastası sunitinib ve pazopanib olacak şekilde randomize edilmiştir. Sırasıyla ortalama PS süresi 9,5 ay vs 8,4 ay, OY oranları %25 vs %31 ve ortalama GS ise 29 vs 28 ay olarak bulunmuştur. Tedavi etkinliği benzer olan her iki ilacın yan etkileri karşılaştırıldığında ise ibre pazopanibi göstermektedir. Pazopanib ile daha az oranda yorgunluk (%55 vs %63), el-ayak sendromu (%29 vs %50) ve trombositopeni (%10 vs %34) izlenmiş, sadece karaciğer enzim yüksekliği anlamlı olarak fazla tespit edilmiştir (%31 vs %18). PISCES çalışması ile bu sonuçlar doğrulanmıştır (13).

Bevacizumab+IFN

IFN hiçbir zaman metastatik RHK hastalarında monoterapi olarak FDA onayı almamıştır. Bevacizumab ise VEGF blokajı yapan bir IgG-1 antikoru olup angiogenez üzerine etkilidir. Bu kombinasyon iki tane randomize faz III çalışmanın sonucu olarak 2009 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (14,15). AVOREN çalışmasında 327 hasta bevacizumab+IFN, 322 hasta ise plasebo+IFN tedavisi olacak şekilde randomize edilmiştir (14). IFN çalışmada 52 hafta boyunca kul-

lanılmış, bevacizumab ise hasta fayda gördüğü sürece devam edilmiştir. Hastalarda GS benzer olarak bulunmuş (23 vs 21 ay, $p=0,13$), ortanca PS ise bevacizumab grubunda daha fazla izlenmiştir (10,2 vs 5,4 ay, $p<0,0001$). CALGB 9020 çalışmasında ise hastalar bevacizumab+IFN ile sadece IFN alacak şekilde randomize edilmişlerdir (15). Benzer şekilde GS benzeri iken (18,3 vs 17,4 ay), PS bevacizumab grubunda daha iyi bulunmuştur (9,6 vs 5,5 ay). Yan etki olarak kombinasyon grubunda en çok yorgunluk (%13), proteinüri (%7), hipertansiyon (%6) ve hemoraji (%3) olarak sıralanabilir. Bevacizumab + IFN kombinasyonu hem NCCN hem de EAU kılavuzları tarafından birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Ancak özellikle oral TKİ seçeneklerinin yaygın olması nedeniyle kullanımı sınırlı olarak kalmıştır.

Temsirolimus

Temsirolimus bir mTOR inhibitörü olup 2007 yılında FDA onayı almıştır. Yapılan randomize faz III çalışmada (ARCC trial) daha önceden tedavi almamış, 626 kötü prognoz sahibi hasta (en az 3 risk faktörü) 3 kola randomize edilmiştir; Temsirolimus, IFN ve Temsirolimus+IFN (16). OY açısından temsirolimus ile IFN grubu benzer olsa da (%8,6 vs %4,8), GS ve PS temsirolimus grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur (GS; 10,9 ay vs 7,3 ay, $p=0,007$ ve PS; 5,5 vs 3,1 ay, $p=0,0001$). En sık izlenen yan etkiler ise halsizlik (%11), dispne (%9), periferik ödem (%3), kızarıklık (%5), hiperglisemi (%16) ve hiperlipidemi (%44) olarak sıralanabilir. Günümüzde kötü prognozlu, primer hastalara EAU ve NCCN kılavuzları tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Sorafenib

Sorafenib VEGFR 1-2-3, PDGFR, c-kit, FLT-3 gibi, RAF ve serin/treonin kinaz gibi birçok tirozin kinaz reseptörünü bloke eden bir TKİ'dür. Yapılan bir randomize faz II çalışmada 400 mg 2x1 oral sorafenib, IFN ile karşılaştırılmıştır (17). Bu çalışmada gerekli durumlarda sorafenibin dozu 600 mg'a kadar yükseltilmiş, IFN grubunda progrese olan hastalara sorafenib tedavisine geçilmiştir. Çalışmada ana kriter PS olarak alınmış,

IFN ile herhangi bir fark tespit edilmemiştir (5,7 vs 5,6 ay). Kızarıklık, el-ayak sendromu ve ishal sorafenib ile daha çok izlenirken, grip benzeri sendrom ise IFN grubunda daha sık olarak izlenmiştir. OY oranı sorafenib grubunda daha sık olarak görülmüştür (%68 vs %39). Hayat kalitesi sorafenib alan hastalarda daha iyi olarak izlenmiştir. EAU kılavuzlarında birinci basamakta önerilmemekte, NCCN ise birinci basamak tedavide kategori 2A derecesinde önermektedir.

Axitinib

Axitinib şeffaf hücreli metastatik RHK hastalarında PS ve OY açısından sorafenibe göre daha üstün bulunmuş bir moleküldür. Bunun birinci basamakta da geçerli olup olmadığı yeni tanı almış hastaların olduğu bir randomize Faz III çalışmada değerlendirilmiştir (18). Hastalar 2:1 oranında günde axitinib 5mg 2x1 veya sorafenib 400 mg 2x1 alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Ortanca PFS axitinib ile 10,1 ay, sorafenib ile 6,5 ay olarak bulunmuştur. Günümüzde EAU kılavuzları tarafından birinci basamakta önerilmemekte, NCCN kılavuzları ise birinci basamak tedavide kategori 2A derecesinde önermektedir.

İKİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

Sorafenib

Sorafenib metastatik RHK hastalarda esas yerini ikinci basamakta almıştır. TARGET çalışmasında daha önceden sitokinlerle tedavi edilmiş 769 hasta sorafenib veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir (19). Çalışmanın sonucunda ortanca PS, sorafenib grubunda 5,5 ay, plasebo grubunda ise 2,8 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0,0001$). En sık grade 3-4 yan etkiler yorgunluk (%5), ishal (%2), el-ayak sendromu (%6), hipertansiyon (%3), hipofosfatemi (%13), lipaz artışı (%12) ve nötropeni (%5) olarak belirtilmiştir. Çalışmada herhangi bir sağkalım farkı gösterilememişse de bunun nedeni sorafenib grubuna geçiş olabileceği düşünülmüş, bu hastalar çıkarıldığında GS 17,8 vs 14,3 ay ile sorafenib lehine bulunmuştur ($p=0,028$). Bu sonuçlar ışığında daha önceden sitokinlerle tedavi edilmiş hastalarda 2005 yılında FDA

onayı almıştır. EAU kılavuzları tarafından ikinci basamakta önerilmekte, NCCN kılavuzları ise bu hasta grubunda Kategori 2A derecesinde önermektedir.

Everolimus

Everolimus oral bir mTOR inhibitörüdür. RECORD-1 çalışmasında daha önce sunitinib veya sorafenib alıp progrese olan 410 hasta 10 mg everolimus veya plasebo alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir (20). Ortanca PS everolimus grubunda 4 ay, plasebo grubunda ise 1,9 ay olarak tespit edilmiştir. Yan etki açısından plasebo ile karşılaştırıldığında stomatit (%40 vs %8), kızarıklık (%25 vs %4) ve yorgunluk (%20 vs %16) ön plana çıkmaktadır. Everolimus bu çalışmadan sonra Nivolumab ve Cabozantinib ile aynı hasta grubunda karşılaştırılmıştır. Checkmate 025 çalışmasında GS Nivolumab ile daha yüksek bulunmuş, METEOR çalışmasında ise hem PS hem de GS Cabozantinib ile anlamlı yüksek olarak bildirilmiştir (21,22). Bu nedenle hem NCCN hem de EAU kılavuzları daha üstün ajanların mevcut olduğu durumlarda Everolimus'u önermemektedir.

Axitinib

İkinci nesil bir TKİ olup VEGFR 1-2-3 üzerine etki göstermektedir. AXIS çalışmasında daha önceden sitokin veya sunitinib almış 723 hasta axitinib 5 mg 2x1 veya sorafenib 400 mg 2x1 alacak şekilde randomize edilmişlerdir (23). Ortanca PS ve OY oranı axitinib grubunda daha yüksek bulunmuştur (6,7 vs 4,7 ay ile %19 vs %9, p<0,001). Hem sitokin hem sunitinib almış hastalarda sonuçlar axitinibi desteklemekte ancak genel sağkalım açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark gösterilememiştir. NCCN ikinci basamakta Kategori 1 derecesinde Axitinibi önermekte, EAU kılavuzları da bu hasta grubunda ana seçeneklerden biri olarak öneride bulunmaktadır.

Cabozantinib

Cabozantinib multi kinaz inhibitörü olup VEGFR, MET, RET ve AXL reseptörleri üzerinden etkinliğini gösterir. Daha önceden medüller tiroid kanseri için

FDA onayı almış olan bu ilaç için TKİ ile tedavi edilmiş 658 metastatik RHK hastasının dahil edildiği faz III METEOR çalışması gerçekleştirilmiştir (21). Bu çalışmada hastalar 60 mg Cabozantinib ile 10 mg Everolimus alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Ortanca PS Cabozantinib alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (7,4 vs 3,8 ay, p<0,0001). OY oranı yine Cabozantinib lehine (%21 vs %5) olacak şekilde tespit edilmiştir. Güncellenen analizde GS avantajı da gösterilmiştir (21 vs 16 ay, p=0,00026). Grade 3-4 yan etkiler ise hipertansiyon (%16), ishal (%11), bulantı (%4), ve anemidir (%5). Hastaların %60'ında doz azaltımına gidilmiştir. FDA tarafından 2016 yılında kullanım onayı almıştır. Bu sonuçlarla birlikte hem EAU kullanımını önermekte hem de NCCN ikinci basamakta Kategori 1 sınıfında bu ilacı önermektedir.

Nivolumab

Nivolumab programmed death 1 reseptörünü (PD-1) hedef alan bir antikor olarak ortaya çıkmıştır. CheckMate 025 faz III çalışmasında bir veya daha fazla TKİ ile tedavi edilmiş 821 hastada everolimus ile birlikte randomize edilmiştir (her 2 haftada bir nivolumab 3mg/kg veya everolimus 10 mg). Bu çalışmada ortanca PS benzer olsa da (4,6 vs 4,4 ay), OY ve GS nivolumab lehine bulunmuştur (%25 vs %5 ve 25 vs 19 ay, p<0,05). Grade 3-4 yan etkiler nivolumab alan hastaların %56'sında gösterilmiştir. Bu yan etkiler dispne (%3), ishal (%2,2), kızarıklık (%1,5), anemi (%8), lenfopeni (%6) ve hiponatremi (%7) olarak sıralanabilir. Bu sonuçlarla 2016 yılında Nivolumab FDA onayı almıştır. Hem EAU hem de kategori 1 sınıfında NCCN bu ilacı ikinci basamakta önermektedir.

Lenvatinib+Everolimus

Bu hasta grubunda en son güncelleme bu kombinasyondan gelmiştir. Lenvatinib FGFR-1-2-3-4, VEGFR1-2-3, PDGFR, RET ve KIT blokajı yapmaktadır. Yapılan bir faz II çalışmada daha önceden TKİ almış 153 hasta, lenvatinib 24 mg, lenvatinib 18 mg+everolimus 5mg ve everolimus 10 mg alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada kom-

binasyon ile 14,6 ay, everolimus ile 5,5 aylık bir PS elde edilmiştir (24). Bu kombinasyon 2016 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

ADJUVAN TEDAVİ

Lokal RHK hastaların %30'u takiplerde metastatik hale gelmektedir. Bu hastalar için prognostik modeller olsa da tam bir öngörü modeli bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda adjuvan tedavi seçeneği akla gelmiş ancak HYT'nin herhangi bir kitlesi olmayan hastada kullanımı tam olarak kabul görmemiştir. Bu konuda yapılmış iki faz III çalışma mevcuttur (25,26). Bu çalışmalarda takip süresi ortalama 5-6 yıl civarında olduğu için uzun dönem sonuçlar gelene kadar net bir yorum yapılamayacaktır.

ASSURE çalışması bu konuda bir ilk olup hastalara adjuvan olarak sunitinib ve sorafenib verilmiştir (25). Ancak hasta grubu ideal olmayıp %10 evre 1 ve %21 şeffaf hücreli olmayan RHK hastası içermektedir. Bu çalışmanın sonucuna göre hastalısız sağkalım (HS) açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. S-TRAC çalışmasında ise sadece şeffaf hücreli RHK ve evre 3-4 hasta değerlendirilmeye alınmış, ortalama HS sunitinib grubunda 6,8 yıl, plasebo grubunda ise 5,6 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu olumlu etkinin erken dönemde başlayıp takiplerde de devam ettiği gözlenmiştir. GS verisi şu an tam olgunlaşmasa da herhangi bir sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir. Bu sonuçlara göre adjuvan tedaviyi rutin olarak önermek çok mümkün gözükmemekte, uzun dönem sonuçlar ve daha spesifik bir hasta grubundaki (N1 gibi) veriler beklenmelidir.

NEOADJUVAN TEDAVİ

Şu an için RHK de yeri belirsiz bir tedavidir. Bilindiği gibi birçok RHK hastası çevre organlara invaze, büyük lenf nodları ve atrium'a kadar uzanabilecek trombüs kliniği ile tanı alabilmektedir. Bu hastalarda cerrahi morbiditeyi azaltmak ve olası mikro metastazları tedavi etmek için kullanılması önerilmiştir. Ancak eldeki çalışmalar retrospektif çalışmalar olmaktan öteye geçmemektedir.

En çok merak edilen sorulardan bir tanesi primer tümör boyutunun küçülmesi ile ilgiliydi. Yapılan retrospektif çalışmalarda (az sayıda hasta içeren) HYT ile maksimal olarak elde edilen yanıtının %30'u geçmediği bildirilmiştir (27-29). Elde edilen veriler bu hasta grubunda %70'e yakın hastada ortalama %10-30 oranında tümör boyutunda küçülme olabileceği şeklindedir. Sonuç olarak neoadjuvan tedavi umut verici görünse de çalışmaların sonucu çıkmadan net bir yorum yapılamayacaktır.

ŞEFFAF HÜCRELİ DIŞI RENAL HÜCRELİ KANSER

Eldeki verilerin kısıtlı olduğu konulardan biri de şeffaf hücreli dışı RHK olanlarda verilecek HYT ile ilgilidir. Bu konuda herhangi bir faz III çalışma bulunmamakta, 2 tane faz II çalışma eldeki en yüksek kanıt düzeyi içermektedir (30,31). ASPEN çalışmasında sunitinib ve everolimus 108 tedavi edilmemiş hastada karşılaştırılmış, iyi ve orta risk grubunda ortalama PS sunitinib lehine bulunmuştur (14 vs 5,7 ay ve 6,5 vs 4,9 ay). Kötü risk grubunda ise sonuç everolimus lehine bulunmuştur (6,1 vs 4 ay). ESPN çalışmasında ise toplam 68 hasta sunitinib ve everolimus alacak şekilde randomize edilmiş, GS grupları arasında benzer bulunmuş ancak sarkomatid differansiyasyon olmayanlarda sunitinibin etkisi daha üstün bulunmuştur. Sonuç olarak bu hasta grubunda sunitinib daha ön plana çıksa da TKI ve mTOR inhibitörlerinden herhangi biri de kullanılabilir.

SONUÇ

İyi ve orta risk grubunda sunitinib ve pazopanib, oral tedavi seçenekleri olarak ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Sunitinib ile GİS yan etkiler ve sitopeni daha çok izlenmekte, saç renk değişimleri alopesi ve karaciğer enzim artışı pazopanib ile daha fazladır. Bevacizumab +IFN iyi ve orta risk grubunda parenteral bir seçenek olarak düşünülebilir. Kötü risk grubunda ilk sırada temsirolimus bulunmaktadır. HYT sonrası cabozantinib ve nivolumab tercih edilmelidir. HYT sonrası ise axitinib ve everolimus

eğer nivolumab ve cabozantinib uygun değilse akılda bulundurulmalıdır. Elimizdeki veriler ışığında HYT adjuvan tedavi seçeneği olarak önerilmemelidir. Neoadjuvan HYT ile tümör boyutunda küçülme gösterilse de randomize faz III çalışmaların sonucu beklenmelidir. Şeffaf hücreli dışı RHK hastalarında sunitinib ilk seçenek olarak düşünülebilir

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
2. Uygur MC, Usubutun A, Ozen H, Ayhan A, Kendi S. Prognostic factors and the role of nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 1999;18(3):397–401.
3. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J ClinOncol* 2005; 23:133-41.
4. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J ClinOncol* 2003; 21:3127-32.
5. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998; 338:1272-8.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115–24.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J ClinOncol.* 2009;27(22):3584–90.
8. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8): 757–63.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J ClinOncol.* 2012 Apr 20;30(12):1371-7.
10. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J ClinOncol* 2010;28:1061-8.
11. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49:1287-96.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31.
13. Escudier BJ, Porta C, Bono P, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)--PISCES study, NCT 01064310 [abstract]. *J ClinOncol* 2012;30:Abstract CRA4502.
14. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
15. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J ClinOncol* 2010;28:2137-43.
16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
17. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J ClinOncol* 2009;27: 1280-9.
18. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1287-94.
19. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J ClinOncol* 2009;27:3312-8.
20. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-65.
21. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
22. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
23. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. *LancetOncol* 2013;14:552-62.
24. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17:e4-5.
25. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008-16.
26. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2246-54.
27. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59(1):10–5.
28. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4076–81.
29. Lane BR, Derweesh IH, Kim HL, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33(3):112.e15–21.
30. Armstrong AJ, Broderick S, Eisen T, et al. Final clinical results of a randomized phase II international trial of everolimus vs. sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:4507.
31. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69:866-74.

Berrak Hücreli Renal Kanserde Prognostik Biyobelirteçler

Reha Girgin, Bülent Akduman

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Özet

Yetişkin kanserlerinin %2-%3'lük kısmını oluşturan renal hücreli kanser (RCC) erkeklerde yedinci, kadınlarda dokuzuncu sırada yer almaktadır. Berrak hücreli RCC (bh-RCC) %70-%85 ile en sık tespit edilen histolojik alt tiptir. Lokalize RCC'nin asıl tedavisi radikal nefrektomidir. Buna rağmen olguların %20-%30 kadarı ya rekürens gösterir ya da metastaz yapar. Hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler ileri evre kanserlerde çığır açmıştır. Ancak bh-RCC biyolojik yolaklarındaki farklılıklar nedeni ile kişiler arasında anlamlı sağ kalım farklılıkları görülmektedir. Bu nedenledir ki, bu biyolojik yolaklardaki farklılıkları tespit edebilecek prognostik biyobelirteçlerin tanımlanması tedavi seçiminde bireyselleşmeyi, ampirik uygulamalardan uzaklaşmayı ve özellikle küçük renal kitlelerden alınacak biopsi örnekleriyle cerrahi kararını kolaylıkla verebilmeyi sağlayacaktır.

Giriş

Renal hücreli kanser (RCC) yetişkin kanserlerinin %2-%3'lük kısmını oluşturmakla beraber erkekler-

de yedinci, kadınlarda dokuzuncu sırada yer almaktadır (1). Berrak hücreli RCC (bh-RCC) %70-%85 ile en sık tespit edilen histolojik alt tiptir (2). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve bu yöntemlerin günümüzdeki etkin kullanımı ile erken evre RCC tanısında artış izlenmektedir (3). Radikal nefrektomi, lokalize RCC ana tedavisidir. Ama bilinmelidir ki buna rağmen olguların %20-%30 kadarı ya rekürens gösterir ya da metastaz yapar (4). Hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler sayesinde ileri evre bh-RCC prognozunda tatminkar sonuçlar elde edilebilmektedir. Bh-RCC biyolojik yolaklarındaki farklılıklar nedeni ile kişiler arasında anlamlı sağ kalım farklılıkları izlenebilmektedir (5-9). Bu nedenledir ki, bu biyolojik yolaklardaki farklılıkları tespit edebilecek prognostik biyobelirteçlerin tanımlanması hasta bazlı tedavi şeması oluşturma imkanı sağlayacaktır (10). Küçük renal kitlelerden alınacak biyopsi örneklerinde bu belirteçlerin tanımlanmasıyla cerrahi kararını almak kolaylaşacaktır.

Bh-RCC oluşumunda kromatin yeniden-modelleme kompleksinde görevli Von Hippel-Lindau (VHL) tümör supressör geni, polibromo1 (PBRM1)

geni, histonmetiltransferaz (SETD2), lizin (K)-spesifik demetilazlar (KDM6A, KDM5C) genlerindeki değişikliklerin rol aldığı bilinmektedir (11). Hakimi ve ark. yaptığı bir çalışmada PBRM1, SETD2 ve BRCA ilişkili-protein 1 (BAP1) genlerini tümörün evresi, derecesi ve invazifliği ile ilişkilendirilmiştir (12). Küratif cerrahi uygulanmış lokalize RCC'li hastalarda, BAP1 mutasyonu taşıyanlarda medyan sağkalım yaklaşık 4,6 yıldır. Bu süre, PBRM1 mutasyonlu taşıyanlarda ise 10,6 yıl olarak bulunmuştur (13). BAP1 geninde mutasyon bulunan bh-RCC, kötü prognozla ve metastatik hastalıkla ilişkilidir (12,14). Kapur ve ark. tarafından yapılmış çalışmada, BAP1 ve PBRM1 mutasyonunun her ikisini birden taşıyan hastaların genel sağkalımlarında, sadece PBRM1 mutasyonu taşıyanlara göre anlamlı düzeyde azalma bulunmuştur. PBRM1 mutasyonu taşıyan küçük tümörler (<4 cm) yüksek tümör evresi, BAP1 mutasyonu taşıyanlar ise kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (13).

Yakın zamanda ilgi mikro RNA (miRs) dizeleri üzerinde yoğunlaşmıştır (15). miRs, mRNA fonksiyonlarını etkileyerek gen ekspresyonunu düzenleyen, kodlama yapmayan RNA dizeleridir (15). Fizyolojik olarak iyon transportu, elektrolit, asid-baz dengesi ve kan basıncı düzenlenmesi gibi renal fonksiyonlarda rol almaktadır (16-18). Patolojik olarak ise, bh-RCC dahil birçok kanser oluşumunda rol almaktadır (19). Asıl ilgi çekici konu ise miRs dizelerinin bh-RCC prognozunu belirlemede biyobelirteç olarak kullanılabilir olmalarıdır. Bu amaçla birçok miRs tanımlanmıştır (**Tablo 1**).

Neoplastik sürecin, immünolojik savunmadan kaçınmasının anlaşılması dikkatleri çekmeyi başarmıştır (20). Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4 (CTLA4) ve programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1), bu savunmayı kırmada rol alan önemli moleküllerdir (21). Erlmeierve arkadaşlarının PD-1 molekülünün prognostik etkisini araştıran çalışmaları incelediği derlemede, PD-1 molekülünün aşırı

Tablo1: Berrak hücreli renal hücreli kanserolgularında biyobelirteçler

miR	miR-378	RHK'lu hastalarda artış	Diagnostik biyobelirteçler
	miR451	RHK'lu hastalarda azalış	
	miR-378 ve miR-451	%81 sensitivite, %83 spesifisite(42)	
	miR-1233	RHK'lu hastalarda artış	
	miR-10b	Metastatik evrede %76 sensitivite ve %100 spesifisite(43)	Prognostik biyobelirteçler
	miR-139-5p		
	miR-130b		
	miR-199b-5p		
	miR-193b-3p	RHK'lu hastalarda artış	
	miR-501-5p	RHK'lu hastalarda artış	
miR-194	RHK'lu hastalarda artış		
PD-1	programlanmış hücre ölüm proteini 1	Hücre yüzey reseptörü	immünolojik savunmaya
RET	Nörotrofik faktör reseptörü	tirosinkinaz reseptörü	Hücre büyümesi ve farklılaşması
DNA topo	DNA topoizomeraz		DNA metabolizması
ST3GAL-1	β -galaktozid α -2,3 sialiltransferaz -1		hücreler arası sinyal iletimini
Alfa-Klotho proteini		anti-aging protein	oksidatif stres, fibrosiz ve apoptosize direnç
PAK-1	P21-active edilmiş kinaz 1	serin/treoninkinaz	Onkogenik aktivitede artış
IL-4 ve IL-13	İnterlökin 4 ve 13	sitokin	Anti-inflamatuarimmünomodülasyon
PCD-17	Protokaterin 17	katerin ailesi	Tümör supresör geni aktivitesi
PBRM1	polibromo1	kromatin yeniden-modelleme kompleksi	DNA metabolizması
SETD2	histonmetiltransferaz		
BAP1	BRCAilişkili-protein 1		

eksprese edildiği doku örneklerine sahip özellikle bh-RCC olgularında kanser spesifik sağ kalım, progresiyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımın anlamlı derecede daha az olduğunu bildirmişlerdir (22).

Nörotrofik faktör reseptörü (RET), hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen bir tirozin kinaz reseptörüdür. RET, in vivo ve in vitro şartlarda onkojenik aktivasyona uğrayabilmektedir (23). RET, birçok kanser türünde prognostik değeri gösterilmiş bir moleküldür. Wang ve arkadaşları tarafından bh-RCC patolojisine sahip ve RET molekülünün prognostik etkisini değerlendirdiği 273 hastalık çalışmasında, patolojik örneklerinde immünohistokimyasal olarak nükleer ve sitoplazmik RET molekülünün aşırı boyanan hastalarında kısa ortalama progresiyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalıma sahip olduğu gösterilmiştir (23).

DNA topoizomeraz (DNA topo), DNA metabolik reaksiyonlarında rol oynayan en önemli enzimlerden biridir (24-26). Bazı tümörlerde, DNA topo enziminin aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (27-29). Parkera ve arkadaşlarının böbrek tümörlerinde yaptığı çalışmada ise kanserli dokuda DNA topo enziminin tip IIa alt varyantının aşırı boyanması özellikle düşük riskli bh-RCC olgularının metastatik hastalığa ilerleme ihtimalinin %5-10 arttırdığı gösterilmiştir (30).

İmmünohistokimyasal olarak gösterilebilen β -galaktozid α -2,3sialiltransferaz -1 (ST3GAL-1) ki yüzey glikozaminoglikan tabakasına sialik asit katkısı yapmaktadır, hücreler arası sinyal iletimini ve hücre davranışını etkileyebilmektedir. Anormal ST3GAL-1 aktivitesinin kolorektal, meme ve mesane tümörlerinde kötü prognoz göstergesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (31). Bai ve arkadaşları ST3GAL-1 aktivitesinin bh-RCC olgularında kötü genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım göstergesi olabileceğini bildirmiş olmalarına rağmen biyobelirteç olarak kullanımı için daha geniş serilere ihtiyaç vardır (31).

Alfa-Klothoproteini, vücutta oksitatif stres, fibrosiz ve apoptosize karşı vücut direncini korumakla görevli anti-aging proteindir. En önemli üretim ve yıkım yeri böbreklerdir. Margherita ve arkadaşları

hem doku içine hem de kan dolaşımında alfa-Klotho protein miktarının azalmasının kansere özgü sağ kalımda yaklaşık %60 bir azalma ve progresiyonsuz sağ kalımda ise yaklaşık %40 azalma görmüşlerdir ve biyobelirteç olarak kullanıldığında takiplerinde alfa-Klotho protein seviyesinde azalmanın gözlenmesinin metastatik hastalığa işaret edebileceğini bildirmişlerdir (32).

P21-active edilmiş kinaz 1 (PAK1), bir serin/treonin kinaz ailesi üyesidir. Hücre çoğalmasını uyarılması, apoptozun düzenlenmesi, mitotik aktivitenin hızlandırılması gibi onkojenik görevleri vardır (33). PAK1 molekülünün bh-RCC patolojilerinde arttığı gösterilmesiyle biyobelirteç olarak kullanılma fikri doğmuştur. Zhu ve ark. çalışmaları sonrasında metastazı olmayan, erken evre bh-RCC vakalarında artmış PAK1 seviyesinin rekürensiz sağ kalım ve genel sağ kalımı anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir (33).

İnterlökin-4 (IL-4) ve IL-13, sitotoksik T2 hücrelerince salınan iki sitokindir. Anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkinliği olan bu iki peptidin, kanser hücrelerinin immün sisteme karşı direncini ve kanser metastazındaki rollerini gösteren çalışmalar mevcuttur (34-36). İlk defa Chang ve ark. IL-4 ve IL-13'ün biyobelirteç etkinliğini araştırmışlardır (37). Düşük riskli bh-RCC olgularının 5 yıllık rekürensiz sağ kalım oranları her iki peptidin düşük olduğu vakalarda %89.5, en az birinin yüksek olduğu vakalarda %80.5 ve her ikisinin yüksek olduğu vakalarda %70.1 olarak bulmuşlardır. Genel sağ kalım oranlarını iki peptidin düşük olduğu vakalarda %95.3, en az birinin yüksek olduğu vakalarda %95.1 ve her ikisinin yüksek olduğu vakalarda %77.6 olarak bulmuşlardır (37). Aynı çalışmada orta ve yüksek riskli olgularında her iki sitokin de biyobelirteç olarak etkin bulunmamışlardır (37).

DNA metilasyonu, kanser gelişim sürecinde rol aldığı ve prognostik önemi birçok çalışmada gösterilmişken önemli epigenetik değişikliklerden biridir (38). Protokaterin17 (PCD-17) gen ürünü, katerin ailesinin bir üyesi olup hücre adezyonu, çoğalması, migrasyonu ve sinyal iletimi gibi yaşamsal fonksiyonları vardır (39). Mesane, prostat ve mide

tümörlerinde tümör supresör geni gibi davrandığı bilinmektedir (40). Bu bilgiler ışığında Lin ve arkadaşlarının bh-RCC dokusunda yaptıkları değerlendirmeler sonucunda PCD-17 metilasyon hızı yüksek olgularda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım ve 5 yıllık genel sağ kalım tahmininde prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini öngörmüşlerdir (38).

Bilinmelidir ki bu biyobelirteçlerin tespitinde yüksek teknolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Ancak halen bu belirteçlerin rutin klinik kullanımı bulunmamaktadır. Küçük böbrek tümörlerinde olası agresif yapıyı tanımada, cerrahi sonrası rekürensiz öngörmede ve metastatik olgularda hedefe yönelik tedavi programını planlamada klinisyene yardımcı olarak kullanılmaktadırlar (41).

Sonuç olarak, bh-RCC patofizyolojisinin genetik kodunun çözülmesi, hücreler arası iletişim yollarının daha iyi anlaşılması, hücrelerin vücut savunmasıyla ilişkisinin ortaya konmasıyla hastalar için tedavi seçiminde bireyselleşmeyi ve ampirik yaklaşımdan uzaklaşmayı beraberinde getirecektir.

KAYNAKLAR

- Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119-1132.
- Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2763-2771.
- Chiong E, Tay MH, Tan MH, et al. Management of kidney cancer in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2012. *Lancet Oncol* 2012; 13: e482-491.
- Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 2008; 15: 3954-3966.
- Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:2765-72.
- Larkin J, Paine A, Foley G, et al. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1915-27.
- Heng DY, Signorovitch J, Swallow E, et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world observational studies. *PLoS One* 2014;9(12):e114264.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2016) 17:917-27.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
- Modi PK, Farber NJ, Singer EA. Precision oncology: identifying predictive biomarkers for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Transl Cancer Res* 2016;5:576-80.
- Maher ER. Genomics and epigenomics of renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2013;23:10-17.
- Hakimi AA, Chen YB, Wren J, et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;63:848-854.
- Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol* 2013;14:159-167.
- Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 2013;19:3259-3267.
- Redova M, Svoboda M, Yang X, Slaby O. Micro RNA and their target gene networks in renal cell carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2011);405,153-156.
- Elvira-Matelot E, Zhou XO, Farman N, et al. Regulation of WNK1 expression by miR-192 and aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10): 1724-1731.
- Mladinov D, Liu Y, Mattson DL, Liang M. MicroRNAs contribute to the maintenance of cell-type-specific physiological characteristics: miR192 targets Na⁺/K⁺-ATPase beta1. *Nucleic Acids Res* 2013; 41(2): 1273-1283.
- Trionfi P, Benigni A, Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(1): 23-33.
- White NM, Bao TT, Grigull J, et al. MiRNA profiling for clear cell renal cell carcinoma: biomarker discovery and identification of potential controls and consequences of miRNA dysregulation. *J Urol.* 2011;186:1077-1083.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144:646-74.
- Ichikawa M, Chen L. Role of B7-H1 and B7-H4 molecules in down regulating effect or phase of T-cell immunity: novel cancer escaping mechanisms. *Front Biosci.* 2005;10:2856-2860.
- Erlmeier F, Weichert W, Schrader AJ, et al. Prognostic impact of PD-1 and its ligands in renal cell carcinoma. *Med Oncol.* 2017 Jun;34(6):99.
- Wang L, Zhang Y, Gao Y, et al. Prognostic and Predictive Values of Subcellular Localisation of RET in Renal Clear-Cell Carcinoma. *Dis Markers* 2016;8.
- Deweese JE, Osheroff N. The DNA cleavage reaction of topoisomerase II: wolf in sheep's clothing. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37:738-48.
- Nitiss JL. DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9:327-37.
- Bakshi RP, Galande S, Muniyappa K. Functional and regulatory characteristics of eukaryotic type II DNA topoisomerase. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2001; 36:1-37.
- Depowski PL, Rosenthal SI, Brien TP, et al. Topoisomerase II alpha expression in breast cancer: correlation without common variables. *Mod Pathol.* 2000; 13:542-7.
- Erguden HÇ, Koksall D, Demirag F, et al. The association of topoisomerase 2a expression with prognosis in surgically resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Thorac Dis.* 2012; 4:352-7.
- de Resende MF, Vieira S, Chinen LT, et al. Prognostication of prostate cancer based on TOP2A protein and gene assessment: TOP2A in prostate cancer. *J Transl Med.* 2013; 11:36.

30. Parkera AS, Eckel-Passowb JE, Seriea D, et al. Higher Expression of Topoisomerase II Alpha Is an Independent Marker of Increased Risk of Cancer-specific Death in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*.2014; 66(5): 929–935.
31. Qi B, Li L, Yu X, et al. Prognostic significance of ST3GAL-1 expression in patients with clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:880.
32. Gigante M, Lucarelli G, Divella C, et al. Soluble Serum α Klotho Is a Potential Predictive Marker of Disease Progression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1917.
33. Zhu Y, Xu L, An H, et al. p21-activated kinase1 predicts recurrence and survival in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*2015;22, 447–453.
34. Hallett MA, Venmar KT, Fingleton B. Cytokine stimulation of epithelial cancer cells: the similar and divergent functions of IL-4 and IL-13. *Cancer Res*. 2012;72:6338–6343.
35. Li Z, Jiang J, Wang Z, et al. Endogenous interleukin-4 promotes tumor development by increasing tumor cell resistance to apoptosis. *Cancer Res* 2008;68:8687–8694.
36. Prokopchuk O, Liu Y, Henne-Bruns D, Kornmann M. Interleukin-4 enhances proliferation of human pancreatic cancer cells: evidence for autocrine and paracrine actions. *Br J Cancer*. 2005;92:921–928.
37. Chang Y, Xu L, An H, et al. Expression of IL-4 and IL-13 predicts recurrence and survival in localized clear-cell renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(2):1594-1603.
38. Ying-Li Lin, Shi-Liang Gui, Hong Guo, et al. Protocadherin17 Promoter Methylation is a Potential Predictive Biomarker in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Med Sci Monit*, 2015; 21: 2870-2876.
39. Kim SY, Yasuda S, Tanaka H et al. Non-clustered protocadherin. *Cell Adh Migr*, 2011; 5(2): 97–105.
40. Costa VL, Henrique R, Danielsen SA et al. TCF21 and PCDH17 methylation: An innovative panel of biomarkers for a simultaneous detection of urological cancers. *Epigenetics*, 2011; 6(9): 1120–30.
41. Ngo TC, Wood CG, Karam JA. Biomarkers of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014;32:243-251.
42. Redova M, Poprach A, Nekvindova J, et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J Transl Med* 2012;10:55.
43. Wu X, Weng L, Li X, et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis. *PLoS One* 2012;7(5):e35661.

Pediyatrik Renal Tümörler

Mesrur Selçuk Sılay

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

GİRİŞ

Çocukluk çağında ürolojik tümörler nadir olarak görülse de beklenen yaşam süresinin uzun olması ve tedaviye çoğu zaman iyi yanıt vermesi nedeniyle teşhisin erken konulması ve multidisipliner bir yaklaşımla derhal tedaviye geçilmesini gerektirmektedir. Özellikle böbrek ve testis tümörlerinde tedaviye yanıtın yüksek olması ve erken teşhis olanaklarının artması nedeniyle organ koruyucu yaklaşımlar da gündeme gelmiştir. Bu bölümde pediyatrik renal tümörler tanı ve tedavileri irdelenecektir.

1. BÖBREK TÜMÖRLERİ: WILMS TÜMÖRÜ

Çocuklarda böbrekten kaynaklanan en sık tümördür. Pediyatrik böbrek tümörlerinin yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Diğer adı 'Nefroblastoma'dır. Tüm Çocukluk çağı kanserlerinin %6-7'sini oluşturur. 15 yaş altında 7-10/1 milyon oranında izlenmektedir. Tümörün görüldüğü ortanca yaş '3' olarak belirlenmiştir. Siyah ırkta beyaz ırka göre daha sık bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Wilm's tümörü görülme sıklığı pediyatrik kanserler içerisinde 6.

sıradadır. Türkiye'de ise 2002-2008 yılları arasındaki pediyatrik kanser kayıtlarında yapılan döküme göre böbrek tümörleri %5,5 oranında olup (655 olgu), çocukluk çağı kanser sıralamasında 7. sıradadır.

Daha önceleri 'fatal' olarak tanımlanan bu tümör, özellikle multimodal tedavilerin ortaya çıkması ve multidisipliner çalışma gruplarının oluşturulması sayesinde daha etkin bir şekilde tedavi edilmeye başlanmış ve %90'a yakın sağkalım oranları bildirilmiştir. Özellikle batında şişlik şikayeti ile gelen çocuklarda kitle palpe edilmesi halinde hastanın yaşı da gözönüne alınarak 'Wilms tümörü' mutlaka akla getirilmelidir. Olguların %93'ü unilateraldir.

5 yaş altında tespit edilen Wilms tümöründe olguların çoğu sporadiktir. Öte yandan birçok genetik hastalık ve sendromlarla ilişkilendirilmiştir. WAGR (Wilms tm, Aniridi, Genital anomaliler, mental Retardasyon) sendromu, Denys-Drash ve Beckwith

TABLO 1. Artmış Wilms tümörü riski ile ilintili anomaliler

	Anomaliler
Düşük Risk	İzole hemihipertrofi, Li Fraumeni
Orta Risk	Beckwith Wiedemann, Simpson-Golabi-Behmel
Yüksek risk	Denys-Drash, WAGR sendromu, Perlman, Ailesel Wilms tm, Fankoni anemisi

Wiedemann bunlardan bazılarıdır. **Tablo 1'de** sendromlar ve risk grupları gösterilmektedir. Bu sendromların tanısı konulmuş hastalarda 'Wilms tümörü' riskinin daha fazla olacağı öngörülerek buna yönelik görüntüleme yapılmalı (genellikle USG) ve erken tanı konulmaya çalışılmalıdır.

Semptomlar: Hastalar tipik olarak asemptomatik batında şişkinlik şikayeti ile başvururlar. Çoğu zaman aile çocuğunu yıkarken veya üstünü değiştirirken çocuğunun karnında asimetrik bir şişlik fark eder. Bulantı-kusma, karın ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, mikroskopik veya makroskopik hematüri hastaların ancak %20'sinde mevcuttur. Karın ağrısının nedeni genellikle böbrekte subkapsüler hematomun mevcut olmasıdır.

Bulgular: En önemli ve en sık belirlenen bulgu, fizik muayenede batında ele gelen kitle tespit edilmesidir. Kitlenin nedeni tümörün büyük olmasına bağlıdır. Hipertansiyon, çocukların yaklaşık %25'inde mevcuttur ve muhtemelen renin aktivitesinin artışına bağlıdır. Öte yandan hastaların bazılarında anemi de tespit edilebilmektedir. Aneminin nedeni malignitenin kendisine veya hematüriye bağlı olabilir. Kitlenin gonadal vene basısına bağlı erkek çocuklarda varikosel tespit edilebilir.

Laboratuvar: Wilms tümörünün tanısına yönelik tipik bir laboratuvar tetkiki yoktur. Yapılan tetkiklerin çoğu normal sınırlarda tespit edilmektedir. Öte yandan eşlik eden bulgularını belirlemeye yönelik ve ayırıcı tanıyı ortaya koymak açısından tetkikler yapılabilir. Yapılması önerilen tetkikler;

1. Tam idrar tetkiki
2. Hemogram
3. Biyokimyasal analiz
4. Koagülasyon profili
5. İdrarda katekolaminler (VMA)
6. Metanefrin, normetanefrin

Görüntüleme: Batında kitle tespit edilen bir çocukta görüntüleme yöntemlerine sistematik olarak

başlanmalıdır. Bu nedenle ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (USG). USG ile kitlenin intrarenal veya ekstrarenal olduğu, kistik veya solid olduğu belirlenebilir. USG sonrası tümör düşünülen olgularda Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmesi ikinci aşamadır. BT ile beraber hem ipsilateral hem de kontralateral böbrekte kitle araştırması daha detaylı olarak yapılabilmektedir.

Wilms tm tespit edilen çocukların %11'inde renal vende ve %6'sında ise inferior vena cava'da trombus tespit edilmektedir. Bunun tespiti Doppler USG veya kontrastlı BT ile yapılabilmektedir. MR görüntüleme, yine tümör yayılımını ve trombus varlığını net bir şekilde gösterebilmektedir. Öte yandan küçük çocuklarda MR çekilmesi için sedasyon veya anestezi gerekebileceği de akılda tutulmalıdır.

Wilms tümörü en sık metastazı akciğerlere yaptığından hastalarda evrelemenin doğru yapılması açısından Toraks BT yapılması da önerilmektedir.

Evreleme:

Evrelemede görüntüleme yöntemleri ile birlikte nefrektominin hem cerrahi hem de patolojik özellikleri kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan evreleme sistemi "National Wilms' Tumor Study Group" (NWTSG) olarak belirlenmiştir.

Evre 1: Tümör böbreğe sınırlıdır, renal kapsül sağlamdır ve rüptüre olmadan tam olarak çıkarılmıştır. Hastaların %43'ünü oluşturur.

Evre 2: Tümör perirenal kapsüle doğru uzanır, ancak tam olarak çıkarılabilir. Tümör rüptüre olmuş ya da biyopsi nedeniyle tümörün kapsül bütünlüğü bozulmuş olabilir. Ekstrarenal damarlarda tümör trombusu ya da invazyon olabilir. Hastaların %23'ü bu evrededir.

Evre 3: Tümör makroskopik veya mikroskopik olarak cerrahi sınır dışındadır, tamamen çıkarılamaz. Batına sınırlı non-hematojen yayılım vardır. Hastaların %23'üdür.

Evre 4: Hematojen yolla akciğer, karaciğer, kemik ya da beyin tutulumu vardır. Hastaların %10'unu oluşturmaktadır.

Evre 5: Tanı anında iki taraflı böbrek tutulumu vardır. Hastaların sadece %5'i bu evrededir.

Tanı konduğundaki tümör evresi ve histopatoloji prognozun en iyi belirteçlerindedir. Bilateral tümörü olanlarda prognozu ileri evredeki böbrek belirler.

Ayırıcı tanı: Çoğu zaman görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanı yapmakta bizlere yardımcı olsa da hastanın diğer bulguları, yaşı, risk faktörleri ve laboratuvar tetkikleri ayırıcı tanıda kullanılabilir. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar:

- Nöroblastoma'dır. Nöroblastoma aslında böbrek kaynaklı olmasa da büyük tümörlerde Wilms ile karışabilmekte ve orijini net olarak belirlenemeyebilmektedir.
- Böbreğin bazı benign lezyonları (multikistik böbrek, hematoma),
- Diğer böbrek tümörleri (renal hücreli karsinom, rabdoid tümör, mezoblastik nefroma)
- Batın orta hat tümörleri (lenfoma, teratoma) ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi:

Wilms tümürlü çocuklarda ana hedef tümürlü dokunun çıkarılmasıdır. Bu nedenle ilk tedavi radikal nefrektomidir. Ancak bilateral tutulumu olan hastalar, suprahepatik vena kava tutulumu olan hastalar ve cerrahi eksplorasyonda çıkarılamayacağı düşünülen hastalarda ameliyat öncesi kemoterapi önerilmektedir. Bu nedenle Wilms tümürlü hastaların teşhisi konulduğunda mutlaka çocuk onkolojisi ile ortak olarak çalışılmalı ve tedaviye geçmeden önce ortak karar verilerek harekete geçilmesi uygun olacaktır.

Radikal nefrektomi esnasında dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. Öncelikle tümör görüntüleme yöntemlerinde tek taraflı da olsa gerektiğinde her iki böbreğe ulaşabilecek şekilde transperitoneal yaklaşım tercih edilmelidir. Palpe edilen lenf nodları varsa çıkarılmalıdır, ancak standart bir lenfadenektomi yapılmaz. İşlem esnasında vena

kava palpe edilmeli ve trombüs ekarte edilmelidir. Tümörün çıkarılırken rüptüre edilmemesine azami dikkat edilmelidir. Son olarak ise kitle çıkarıldıktan sonra gerekebileceği akılda tutularak postoperatif radyoterapiye yardımcı olması açısından opak klipslerle operasyon bölgesi işaretlenmelidir.

WILMS DIŞI BÖBREK TÜMÖRLERİ

Wilms dışı renal tümörler (WDRT), çocukluk çağı primer renal neoplazilerin %10'undan daha az kısmını oluşturmaktadırlar¹. Çocuklarda görülen Wilms dışı tümörler; konjenital mezoblastik nefroma, şeffaf hücreli karsinom, renal hücreli karsinom, intrarenal nöroblastom, lenfoma, anjiyomiyolipom, teratom, hemanjiyom, malign rabdoid tümör ve renal epitelyal tümörler olarak sınıflandırılabilir. Wilms tümörleri en sık 4 yaş civarında izlenirken, non-Wilms tümörleri ise 1 yaşında pik yapmaktadırlar. WDRT'lerin, Wilms tümörlerine kıyasla mortalite oranları daha yüksektir. Değişken malignite potansiyelleri, tedaviye yanıtları ve mortalite oranları ile WDRT'ler heterojen bir grubu oluşturmaktadır.

Literatürde yeterli sayıda çalışma olmadığından ve Wilms tümörlerine oranla daha nadir görülmelelerinden dolayı farklı insidans oranları rapor edilmiştir. Zhuge ve ark.ları, 1973-1005 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 349 WDRT vakasını sınıflandırmışlar ve buna göre en yaygın histolojik tipleri, renal

Tablo 2. Çocukluk çağı Non-Wilms tm patolojik bulguları ve insidansı (%)

Tümör tipi	Tüm renal tm. (%)	Non-Wilm's tm. (%)
Konjenital mezoblastik nefroma	5.4	21
Renal hc.li karsinom	4.3	17
Şeffaf hc.li sarkom	4.3	17
Nöroblastom	4.3	17
Lenfoma	2.2	8
Anjiyomiyolipom	2.2	8
Teratom	1.1	4
Hemanjiyom	1.1	4
Renal epitelyal tm	1.1	4

hücreli karsinom (%44), şeffaf hücreli sarkom (%17), malign rabdoid tümör (%12) olarak bildirmişlerdir². Bir başka insidans çalışmasında ise Miniati ve ark.³ toplam 92 çocuk hastayı değerlendirmiş ve en sık karşılaşılan WDRT grubunu konjenital mezoblastik nefroma (%21) olarak tespit etmişlerdir (**Tablo-2**).

KAYNAKLAR

1. Broecker B. Non-Wilms renal tumors in children. Urol Clin North Am. 2000 Aug;27(3):463-469.
2. Zhuge Y, Cheung MC, Yang R, Ogilvie MP, Koniaris LG, Rodríguez MM, Sola JE. Pediatric non-wilms renal tumors: subtypes, survival and prognostic indicators. J Surg Res. 2010 Oct;163(2):282-9.
3. Ritchey M. Pediatric urologic oncology. In: Campbell's Urology. Walsh PC., Retik AB., Vaughan ED., 1. Wein AJ (Eds). Eight Edition. s:2469-507, 2003.
4. Makari JH, Ramachandra P, Ferrer FA Jr. Pediatric urologic oncology: organ-sparing surgery in kidney and testis. Urol Clin North Am. 2010 May;37(2):287-98.
5. Driscoll K, Isakoff M, Ferrer F. Update on pediatric genitourinary oncology. Curr Opin Urol 17: 281-6, 2. 2007.
6. Wu HY, Snyder III HM, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. Curr Opin Urol 15: 273, 2005.3.
7. Irkılata C, Türk Üroloji Yeterlilik Kurulu Kitabı 2012; 309-314.

Böbrek Kanserini Taklit Eden Retroperitoneal Ewing Sarkomu Olgusu Sunumu

Orhan Koca¹, Emrah Özsoy¹, Pembegül Güneş², Metin Öztürk¹

¹SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

²SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

Özet

Retroperitoneal Ewing Sarkomu/Primitif Nöroektodermal Tümör (ES/PNET) nadir görülen antite-lerden biridir ve agresif seyrederek. Çoğu kez metastatik semptomlar ile tanı konulur. Lokal hastalık ve metastaza bağlı semptomları bulunan 33 yaşındaki retroperitoneal ES/PNET'ü bulunan olguyu sunmaktayız.

Giriş

Retroperitoneal kitleler nadir görülen lezyonlardır. Lokal hastalığın kontrolünde cerrahi tedavi oldukça önemli yer tutar. Oldukça geniş patolojik bir spektruma sahiptirler. Kemik dışı Ewing Sarkomu/Primitif Nöroektodermal Tümör (ES/PNET) bu kitlelerin nadir görülen formlarından biridir.

Ewing Sarkomu/Primitif Nöroektodermal Tümör genellikle santral sinir sisteminde görülmesine karşın vücudun farklı bölümlerinde de gözlenebilir.

Ewing sarkomu ailesine ait kanserlerdir (1). Patogene- zinde 22. kromozom üzerinde bulunan Ewing Sarkom genindeki translokasyon bulunmaktadır. Retroperitoneal kaviteden kaynaklanan PNET'ler oldukça nadir görülürler ve oldukça agresif tümörlerdir (2). Multimodal tedaviye rağmen kötü seyirlidir. Burada 33 yaşında retroperitoneal ES/PNET olgusunu sunmaktayız.

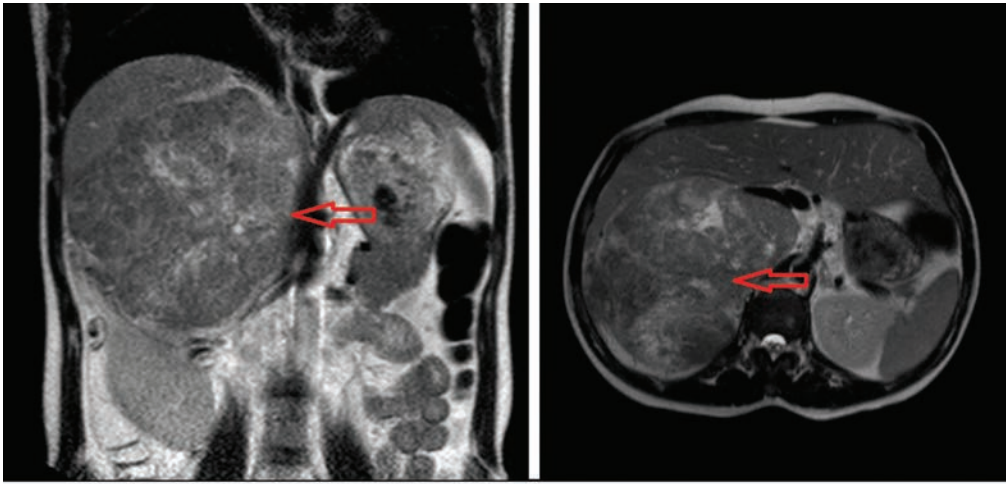
Olgusu Sunumu:

Otuz üç yaşında erkek hasta yüksek ateş, bulantı- kusma, karında şişlik ve sağ kalçada ağrı şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde karın sağ üst bölgesinde ele gelen kitle mevcuttu. Hastanın laboratuvar testlerinde beyaz küre $18.6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, sedimentasyon 105 mm/s idi. Hastanın batin ultrasonografik incelemesinde sağ böbrek ile karaciğer arasında uzanan, böbrekten ayrımı net olarak yapılamayan $20 \cdot 12 \cdot 14$ cm boyunda solid kitle gözlemlendi. Bu bulgu batin MRI ile teyit

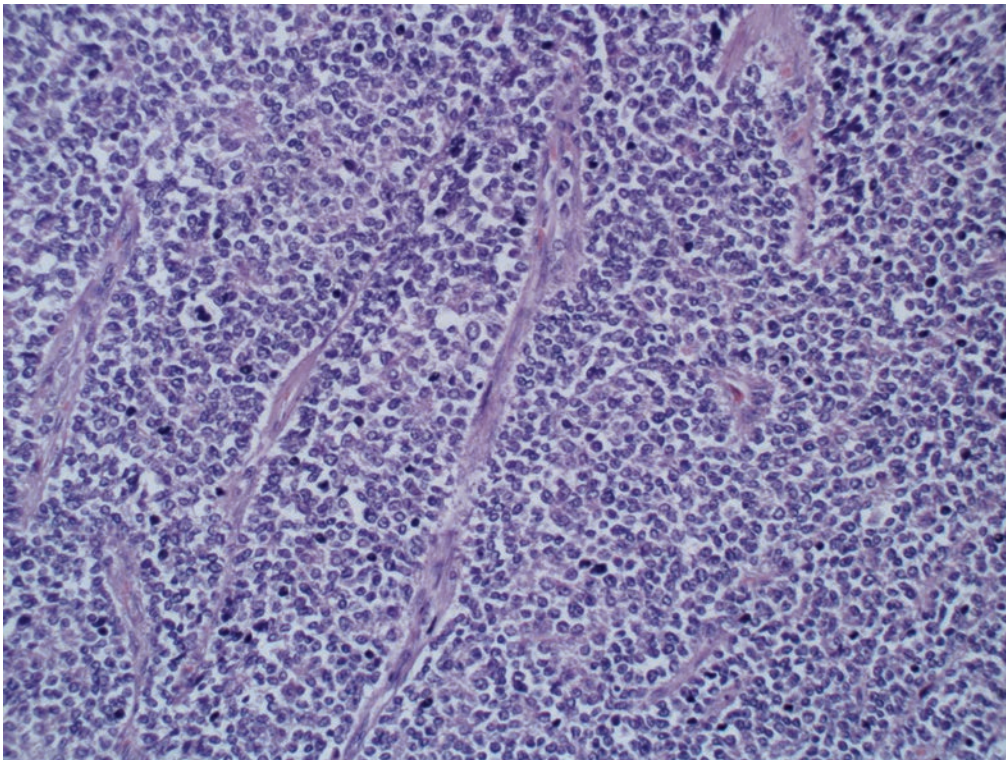
edildi (Resim 1). Kalça ağrısına yönelik yapılan MRI incelemede sakrum sağ yarımında patolojik sinyal değişikliği, ilk planda metastaz lehine değerlendirildi. Toraks BT incelemede herhangi bir metastatik odak tespit edilmedi.

Hastaya renal hücreli kanser ön tanısı ile sağ radikal nefrektomi+adrenelektomi+lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Kitle patolojisi Primitif Nöroektodermal

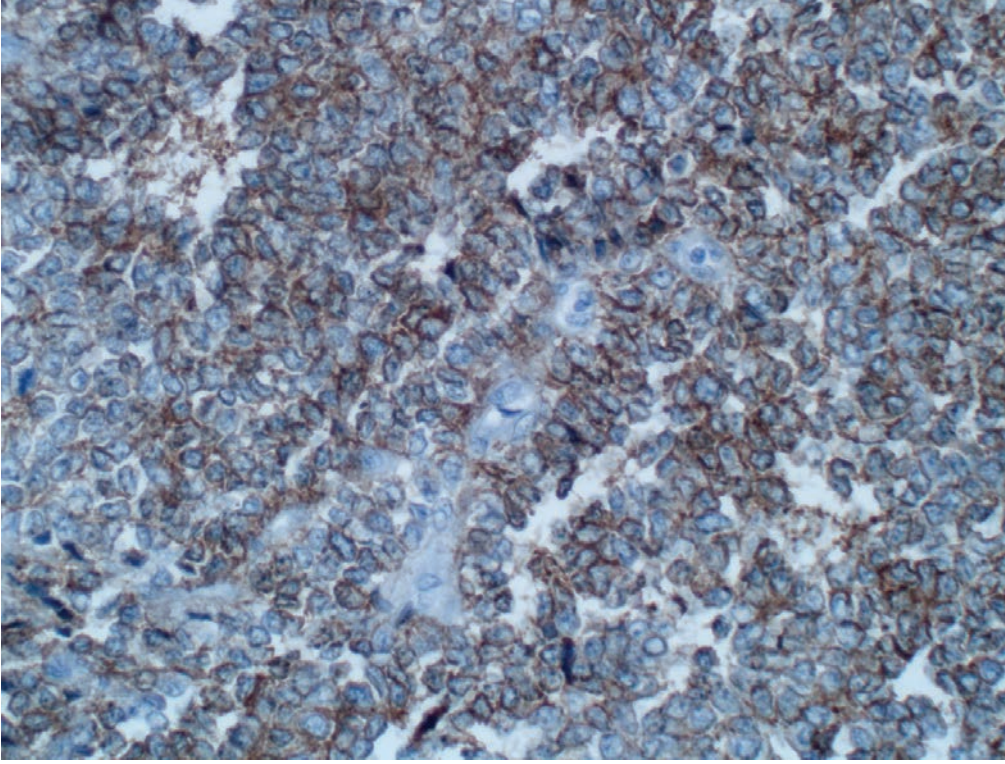
Tümör/Ewing Sarkomu olarak raporlandırıldı (Resim 2-3). Cerrahi sınırlar negatif ancak alınan 13 lenf düğümünün 1 tanesinde metastaz tespit edildi. Postoperatif 5. günde hasta taburcu edilerek tıbbi onkoloji bölümüne yönlendirildi. Hastaya vinkristin, doksorubisin ve siklofosfamid (VAC) tedavisi başlandı. Takiplerde metastazlara bağlı komplikasyonlar nedeni ile cerrahiden sonra 26. ayda exitus gelişti.



Resim 1. Batın kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü. Ok: Retroperitonda heterojen kontrast tutulumu olan kitlesel lezyon.



Resim 2. Dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu tümör hücrelerinin oluşturduğu solid tabakalar (HEx200).



Resim 3. İmmünohistokimyasal inceleme: cd 99 ile tümör hücrelerinde pozitif boyanma (CD 99 X200)

Tartışma

Ewing Sarkomu/Primitif Nöroektodermal Tümör (ES/PNET) bütün sarkomların %1'ini oluşturmaktadır ve böbrekte ve retroperitonda oldukça nadir görülür (3). Genellikle renal hücreli kanserler ile karışır ve nefrektomi sonrasında tanı konulur. Diğer organ ES/PNET'lerine göre daha fazla metastaz yapma eğilimindedir (4). Ortalama tanı yaşı 20-27 yıl olarak bildirilmiştir (5, 6). Erkeklerde daha sık gözlenir (3:1). Böbrekte ES/PNET gelişen hastaların yaklaşık yarısında tümör trombusları bulunmaktadır (5).

Tanı esnasında genellikle 10 cm'den büyük olma eğilimindedirler (1). Kemik ve diğer organ ES/PNET'lerinde tedaviye çoğunlukla neo-adjuvan kemoterapi ile başlanırken, böbrek ES/PNET'lerinde total rezeksiyon ile başlanmaktadır. Bunun nedeni olarak renal hücreli kanser ile benzer semptom ve görüntüleme bulgularının olmasıdır. Tanısında herhangi bir tümör markırı bulunmamaktadır. Radyolojik görüntülemelerde nonspesifik özellikle kontrast tutan hipo ve hiperdens alanların olduğu büyük kitleler olarak görülürler. Olgumuzda da literatüre benzer şekilde 10 cm'den büyük retroperito-

neal kitle mevcuttu. Operasyon öncesinde patolojik tanı olmaması nedeniyle neo-adjuvan tedavi planlanmamıştı.

Oldukça agresif olan böbreğin ES/PNET'leri bölgesel lenf nodları, kemik, kemik iliği, akciğer ve karaciğere yayılma eğilimindedirler. Beş yıllık sağkalım %45-55 arasındadır (1). Olguların yarısı tanı anında metastatiktir (6). Bu olgular genellikle bir yıldan daha az yaşam şansına sahiptirler. Bizim olgumuzda da tanı esnasında sakrumda metastatik odak bulunmaktaydı. Hastamızın hastaneye başvurusunda metastaza ait şikayetler mevcuttu. Cerrahi tedaviyi takiben KT alan hasta 26 ay yaşama şansı buldu.

Ewing Sarkomu/Primitif Nöroektodermal Tümör hastalarına multimodal yaklaşımlar uygulanır. Bu hastaların tedavisinde vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid ve ifosfamid gibi kemoterapötikler kullanılır. Adjuvan radyoterapi inkomplet rezeksiyon, cerrahi sınır pozitifliği ve nükslerde uygulanır (6). Komplet cerrahi rezeksiyon multimodal tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Bizim olgumuzda komplet rezeksiyon yapıldığı ve cerrahi sınır negatif olduğu için adjuvan radyoterapi düşünülmemiştir.

Retroperitoneal kaviteden gelişen ES/PNET oldukça nadir görülür. Tedavisi multimodaldır ve en önemli basamağını cerrahi eksizyon oluşturmaktadır. Agresif tedavilere rağmen ortalama sağkalımın 2 yıl civarında olduğu bilinmelidir.

Kaynaklar

1. Abolhasani M, Salarinejad S, Moslemi MK. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: A report of three cases. *Int J Surg Case Rep.* 2016;28:330-334.
2. Sadiq M, Ahmad I, Shuja J, Ahmad K. Primary Ewing sarcoma

of the kidney: a case report and treatment review. *CEN Case Rep.* 2017 Apr 21. [Epub ahead of print].

3. Yoshihara H, Kamiya T, Hosoya Y, Hasegawa D, Ogawa C, Asanuma H et al. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney treated with chemotherapy including ifosfamide. *Pediatr Int.* 2016 Aug;58(8):766-9.
4. Rowe RG, Thomas DG, Schuetze SM, Hafez KS, Lawlor ER, Chugh R. Ewing sarcoma of the kidney: case series and literature review of an often overlooked entity in the diagnosis of primary renal tumors. *Urology.* 2013 Feb;81(2):347-53.
5. Zöllner S, Dirksen U, Jürgens H, Ranft A. Renal Ewing tumors. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2455-61.
6. Khandakar B, Maiti M, Dey S, Ray PS, Bhattacharyya P, Sarkar R. Primary Paediatric Renal Primitive Neuroectodermal Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *Turk Patoloji Derg.* 2017 Feb 4. [Epub ahead of print].

Bilateral Böbrek Tümörü Vakası A Bilateral Kidney Cancer Case

Uğur Boylu, Abdurrahman İnkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Özet

Böbrek hücreli karsinom (BHK) renal epitelyumdan köken alan, böbrek kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturan tümörlerdir. Hastalığın 10'dan fazla moleküler ve histolojik alt tipi varken, en sık saptanan ve kanser ile ilgili ölümlere sebep olan alt tipi berak hücreli böbrek karsinomudur. Görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın kullanılması nedeniyle asemptomatik böbrek kitleleri daha erken evrede ve daha küçük boyutlarda tanı almaktadır. Nefron koruyucu cerrahi (NKC) endikasyonları tarihsel olarak soliter böbrekli olgularda veya bilateral böbrek tümörleri ile sınırlıydı. Daha sonraları NKC; <4 cm böbrek kitleleri için uygulanmış ve günümüzde cerrahi olarak uygun ise 7 cm'e kadar olan kitlelerde parsiyel rezeksiyon önerilmektedir. NKC'nin renal fonksiyonları korurken, metabolik ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltarak genel sağkalım avantajı sağladığını bildiren birçok çalışma mevcuttur.

Giriş

Radikal nefrektomi Robson tarafından 1969 yılında tanımlandığından itibaren normal kontralateral

böbreği olan renal hücreli karsinomda standart tedavi olarak yıllarca uygulanmıştır (1). Son dönemlerde ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasıyla birlikte böbrek tümörleri daha erken evrede ve daha küçük boyutlarda tanı almaktadır. Günümüzdeki kılavuzlar, T1a renal tümörlerde parsiyel nefrektomi (PN) standart tedavi olarak, T1b tümörlerde ise teknik olarak uygunsa radikal nefrektomi yerine tercih edilmesini önermektedir (2-3).

Literatürde PN'nin RN'ye göre renal fonksiyonu daha iyi koruduğu, metabolik ve kardiyovasküler morbiditeyi azalttığı ve sonuç olarak genel sağkalım avantajı sağladığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (4-6). Fakat 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) 30904 randomize kontrollü çalışması PN'nin RN üzerine avantajını açıkça gösterememiştir (7).

Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar gösterilmiş olsa da tecrübenin artması ile birlikte küçük tümörlerde (<7cm) PN onkolojik olarak etkin ve güvenli şekilde uygulanmaktadır. RN'nin PN'ye karşı avantajlı görüldüğü durum ise perioperatif komplikasyonların RN'de daha az görülüyor olmasıdır (3).

Olgu Sunumu

59 yaşında erkek hasta, dispeptik yakınmaları nedeniyle istenen ultrasonografisinde sol böbrekte 6,5x6 cm bir adet, sağ böbrekte en büyüğü 7x6 cm olan 4 adet kitlesel lezyon ve çok sayıda basit kistik lezyonlar mevcut idi. Akciğer grafisi doğal, laboratuvar değerleri normal olarak değerlendirildi. Dinamik üst batın MRI'da sol böbrek alt polde 7,5x7cm heterojen kontrast tutan kistik nekrotik komponentleri içeren kitlesel lezyon, sağ böbrek üst polde 6,5x6 cm, üst pol lateralde 4,5x4 cm, üst pol anteriorda 4,5x4cm, sağ böbrek alt polde 5x3,5 ve 5x4,5 cm heterojen kontrast tutan kistik ve nekrotik komponentler içeren kitlesel lezyon mevcut olup RCC/Onkositom ayırımı net yapılamadığı şeklinde raporlandı (Şekil 1).

Bilateral renal tru-cut biyopsi yapıldı ve berrak hücreli böbrek karsinom olarak raporlandı. Öncelikle tümör yükü az olan sol böbreğe açık eksplorasyon planlandı. On-altı dakika sıcak iskemi süresiyle sol alt poldeki 7cm'lik kitle enükleasyon tekniği ile çıkarıldı. Patolojisi berrak hücreli karsinom, Furhman Grade II/I-IV pT1b,Nx,Mx,R0,V0,L0 olarak raporlandı.

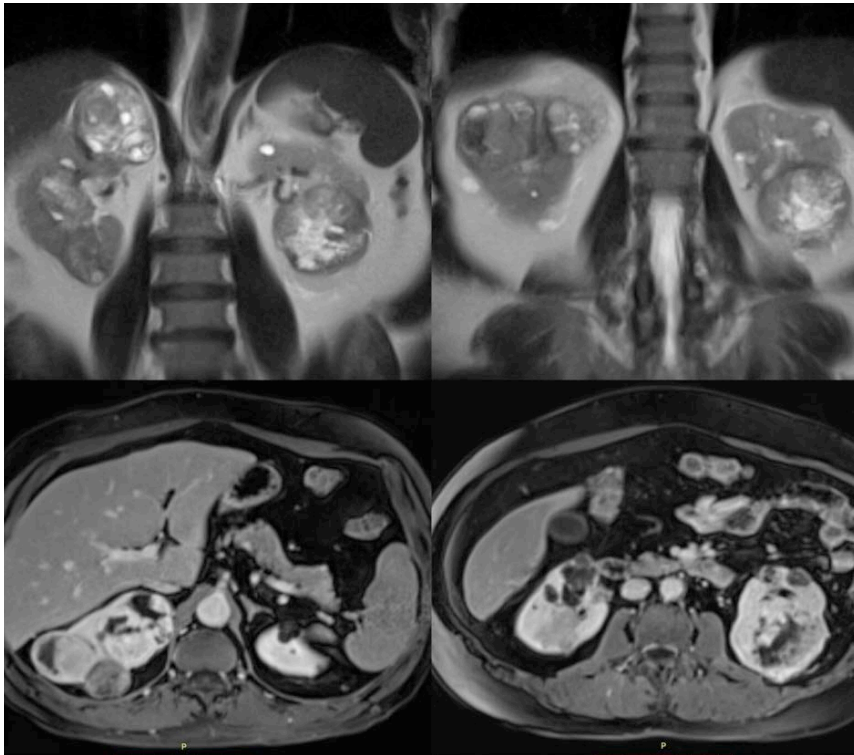
Açık parsiyel nefrektomi sonrası 1. ayda tüm batın tomografide sol böbrek normal ve sağ böbrek orta

üst seviyede 8x11 cm ve alt polde 4x4,5cm heterojen yoğun kontrast tutulumu da izlenen multifokal multiple kompleks kitlesel lezyonlar izlendi. Hastaya sağ laparoskopik radikal nefrektomi uygulandı. Patolojisi mikst tipte renal hücreli karsinom (%70 berrak hücreli tip, %30 papiller karsinom) Furhman Grade III/I-IV, pT3a,Nx,Mx,R0,V1,L0 olarak raporlandı.

Başlangıç kreatinin değeri 1,02 mg/dl (e-GFR: 104 ml/dk) olan hastanın operasyonlar sonrası kreatinin değeri 2,05 mg/dl (e-GFR: 42mL/dak) olup, takibi kliniğimiz ve nefroloji polikliniği tarafından sürdürülmektedir.

Tartışma

Renal hücreli kanserlerin bilateral görülme insidansı %1,8 ile %11 arasında bildirilmiştir. Böbrek hücreli kanserlerin %1-4 arası kalıtsal olduğu düşünülmektedir (8). Çok sayıda risk faktörü olsa da en önemlisi erken yaşta (<40) tanı almasıdır (9). Bilateral tümörlerde uzun vadede böbrek fonksiyonlarının korunması ve onkolojik kontrolün sağlanması amaçlandığından yönetiminde zorluklar yaşanmaktadır. Mükemmel onkolojik kontrol ve optimum renal fonksiyonun korunması için en uygun tedavi yak-



Şekil 1. Bilateral böbrek tümörlerini gösteren koronal ve aksiyel MRI kesitleri

laşımı incelenmektedir. Bilateral tümörlerde, soliter böbrekte, zayıf böbrek fonksiyonları ve karşı böbreği tehdit edecek kalıtsal ve medikal durumlarda nefron koruyucu cerrahi endikasyonları daha ayrıntılı değerlendirilmelidir. Bu hasta popülasyonunu yöneten klinisyenler Von Hippel-Lindau (VHL), Birt-Hogg-Dube (BHD), Herediter Leiomyomatosis ve Renal hücreli kanser, Herediter Papiller Renal hücreli kanser, Suksinat Dehidrogenaz B eksikliği, Tuberoz Skleroz 1 ve 2, Ailesel Renal Onkositom/Bilateral Multifokal Onkositom, İdyopatik Bilateral/Multifokal ve Ailesel Renal kanser gibi herediter sendromları ve bunlarla ilgili genetik testleri bilmelidir (10).

Böbrek kitlelerine biyopsi uygulanması geleneksel olarak tanısal değerinin düşük olması, tümör ekilme riski, yanlış negatiflik ihtimalinin yüksek olması ve kontrast tutan kitlelerin yaklaşık %80'nin malign olma ihtimalinden dolayı standart hale gelmemiştir (11). Günümüzde renal biyopsi; başka bir primer karsinom varlığında, rezeke edilemeyecek kitlelerde veya ciddi komorbid hastalarda hedefe yönelik tedavi öncesi, enfeksiyona bağlı apse olabilecek kitleler, <3 cm homojen kontrast tutan lezyonlarda, perkütan ablasyon gibi tedavi planlanan ve multiple renal kitleleri olan hastalarda komplikasyon oranlarının oldukça düşük olması nedeniyle uygulanabilir (12).

Cerrahi yönetimde hedef ve prensip onkolojik kür elde etmek ve maksimum renal fonksiyonu korumak olmalıdır. Diğer böbrek radyolojik olarak normal görülen ileri yaştaki bir hastada geniş bir güvenlik sınırı bırakılarak parsiyel nefrektomi uygulanabilir. Bilateral multifokal ve herediter tümörlere yaklaşım daha farklıdır. Bu hastalar genellikle genç yaşta tanı aldığından klinisyen mevcut durumla birlikte ileride gelişebilecek tümörleri de düşünmelidir. Mümkün olduğunca parsiyel nefrektomi uygulanarak hemodiyalizden kaçınmak hedeflenmelidir. Çünkü renal replasman tedavisinin neden olduğu kardiovasküler morbidite ve mortalite genellikle böbrek malignensinden daha fazladır (13). Bilateral renal tümörlerde MAG-3 renogramı da içeren nükleer sintigrafi ile bazal renal fonksiyonlar belirlenerek cerrahi yaklaşım değiştirilebilir. Senkron bilateral böbrek kitlelerinde, eş seansta bilateral parsiyel nefrektomi, ilk aşamada daha büyük/kompleks

tarafa parsiyel nefrektomi veya ilk aşamada küçük/daha az kompleks tarafa parsiyel nefrektomi olmak üzere 3 ana cerrahi seçenek bulunmaktadır.

Açık parsiyel nefrektomi orta hat, chevron, thoracoabdominal, flank/retroperitoneal insizyonlarla uygulanabilir. Robotik ve laparoskopik parsiyel nefrektomi gibi minimal invaziv teknikler tanımlanmış ve deneyimli cerrahlar tarafından uygulanmaktadır (14-15). Hedef hiler klemp süresini minimize etmek hatta mümkünse kaçınmaktır (16).

KAYNAKLAR

1. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963; 89:37-42.
2. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015; 67:913-24.
3. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182:1271-9.
4. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol* 2015; 67:683-9.
5. Forbes CM, Rendon RA, Finelli A, Kapoor A, Moore RB, Breaux RH, et al. Disease progression and kidney function after partial vs. radical nephrectomy for T1 renal cancer. *Urol Oncol*. 2016; 34:486 e17- e23.
6. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012; 188:51-7.
7. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eu rUrol* 2014; 65:372-7.
8. Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 100:476-9.
9. Cheng WS, Farrow GM, Zincke H. The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 146:1221-3.
10. Brian Shuch, Eric A. Singer, Gennady Bratslavsky. The Surgical Approach To Multifocal Renal Cancers: Hereditary Syndromes, Ipsilateral Multifocality, and Bilateral Tumors *Urol Clin North Am* 2012; 39:133-48.
11. Haifler M, Kutikov A. Current Role of Renal Biopsy in Urologic Practice. *Urol Clin North Am*. 2017;44:203-211.
12. Sahni VA, Silverman SG. Biopsy of renal masses: when and why. *Cancer Imaging*. 2009;9:44-55.
13. U S Renal Data System (USRDS). USRDS 2010 Annual data report. Minneapolis (MN): USRDS; 2010.
14. Boris R, Proano M, Linehan WM, et al. Initial experience with robot assisted partial nephrectomy for multiple renal masses. *J Urol* 2009; 182:1280-6.
15. Flum AS, Wolf JS Jr. Laparoscopic partial nephrectomy for multiple ipsilateral renal tumors using a tailored surgical approach. *J Endourol* 2010; 24:557-61.
16. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur Urol* 2010; 58(3):331-6.

Metastatik Renal Hücreli Kanserde Hedefe Yönelik Terapi İle Komplet Yanıt Alınan Hastalarda Tedavi İlişkili Sonuçlar: Veri Tabanı Analizi

Çeviri: İsmail Ulus

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Outcomes for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Achieving a Complete Response on Targeted Therapy: A Registry-based Analysis

Tomas Buchler, Zbynek Bortlicek, Alexandr Poprachs, et al.

EUROPEAN UROLOGY 2016; 70 :469–475.

Giriş

Hedefe yönelik tedaviler, metastatik renal hücreli kanser (mRCC) yönetiminin temelini oluşturmaktadır. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) kriterlerine göre iyi ve orta prognoz grubunda yer alan mRCC hastalarında güncel birinci basamak tedaviler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve onun reseptör yolağını hedef alan ajanları içermektedir. Yüksek maliyetler ve tedavi ilişkili toksisitenin yanı sıra; mRCC, sistemik tedaviler ve uzun süreli anti-VEGF ajanlar ile kür sağlanabilen

bir hastalık değildir. Hangi hasta gruplarında komplet yanıt sonrası tedaviye ara verilip verilemeyeceği ile ilgili de konsensüs oluşmamıştır.

Çalışmanın amacı birinci basamakta anti-VEGF tedavi ile tam yanıt alınan hastalarda sonuçların değerlendirilmesi ve özellikle komplet yanıt sonrası devam edilen tedavinin progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım üzerine katkısının araştırılmasıdır.

HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmaya 31 Ekim 2014 itibarıyla RENIS veri tabanına kayıtlı birinci basamakta anti-VEGF tedavi alan 2803 hastadan, komplet yanıt sağlanan 100 hasta dahil edildi. Daha öncesinde sitokin tedavisi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, metastazektomi sonrası komplet yanıt ulaşılan hastalar çalışmadan dışlandı.

Görüntüleme yöntemi ve sıklığı önceden tanımlanmamakla birlikte, sigorta şirketlerinin politikaları doğrultusunda ve ulusal kılavuzlara uygun olarak 3-4 aylık periodlarda görüntüleme yapıldı. Komplet yanıt tarihi, komplet yanıt saptanan ilk görüntüle-

me tarihi olarak belirlendi. Sonlanım noktaları olarak toplam sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) tercih edildi.

BULGULAR

Komplet yanıt elde edilen hastaların 84'ü Sunitinib, 9'u Sorafenib, 4'ü Pazopanib ve 3'ü Bevacizumab+IFNalfa tedavisi aldı. Tedavi başlangıcını takiben median takip süresi 3,3 yıl olarak saptandı. Yalnızca akciğer metastazı bulunan, yalnızca lenf nodu metastazı bulunan, akciğer ve lenf nodu metastazı birarada olan hasta sayısı sırasıyla 26,9 ve 11'di.

Tedavi başlangıcından komplet yanıtı kadar geçen süre median 10,1 ay, tedavi başlangıcını takiben PFS, median 45,1 ay ve tedavi başlangıcını takip eden 5 yıllık sağkalım %80 olarak tespit edildi. Komplet yanıt, daha iyi OS ve PFS ile ilişkili bulundu.

Komplet yanıt tarihinden itibaren median PFS 2,3 yıl, 5 yıllık sağkalım %71 olarak belirlendi ve komplet yanıtı kadar geçen sürenin PFS ile ilişkili olmadığı görüldü. İleri evre ve metastatik hastalık için 31, adjuvant tedavi olarak 5; toplamda 36 hastaya hedefe yönelik tedavi öncesi sitokin verildi. Toplam sağkalım ve komplet yanıtı kadar geçen sürenin, önceden sitokin tedavisi almış olmakla ilişkili olmadığı saptandı.

Komplet yanıtı erken ulaşan hastaların geç yanıt alan hastalara göre tedaviye daha uzun süre devam ettiği gözlemlendi. Tedaviye en az 1 ay devam eden (n=70) ve 1 ay içerisinde bırakan (n=30) hastalar kıyaslandığında temel karakteristikler açısından 2 grup arasında fark saptanmadı. Komplet yanıt sonrası tedaviye edilen ve edilmeyen hastalar arasında OS ve PFS açısından fark saptanmazken, başlangıç MKSCC skorları ile komplet yanıt sonrası sağkalım arasında da ilişki bulunmamıştır.

1. ay sonrası vefat eden, progresse olan ve takipsiz kalan hastaların dışlanması sonrası yapılan 3. ay ve 6. ay analizlerinde de ilaca devam eden ve etmeyen 3. ayda sırasıyla 56 ve 36, 6. ayda 43 ve 34 hasta arasında OS açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Kohort dahilinde 65 hasta, 57'si hasta seçimi ve 8'i toksisite nedeniyle, tedaviyi terketmiştir. Komplet yanıt sonrası ilk 1 ay içerisinde tedaviyi terketen

14 hastada progresyon saptanmış olup, PFS 14,5 ay olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmada komplet yanıtın uzamış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda metastazektomi sonrası kanser spesifik sağkalım oranlarının arttığı ve yine yüksek doz IL-2 alan hastalarda uzun dönem hastaliksız sağkalımın elde edilebildiği gösterilmiştir. Hedefe yönelik tedaviler sonrası komplet yanıt alınan hastalarda ise sağkalım ile ilgili bilgi oldukça azdır.

Çalışmalarda hedefe yönelik tedavi alan mRCC hastalarında komplet yanıt oranı oldukça düşük olup, %0-3.4 aralığındadır. Birinci basamakta anti-VEGF tedavi alan 331 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %2,7'sinde komplet yanıt alınmış olup, parsiyel yanıt alınan hastalarda OS 37 ay iken komplet yanıt alınan hastalarda OS 63 ay olarak hesaplanmıştır. Komplet yanıt mükemmel sağkalım ile ilişkili iken uzun dönem tedavi alan hastaların çok kısıtlı bir kesimi bu gruba dahil olabilmektedir. Bu çalışmada komplet yanıtı ulaşma oranı (%3,6) önceki çalışmalar ile benzer düzeydedir.

Lokal tedavi uygulanan veya uygulanmayan 64 hastanın yer aldığı, Sorafenib veya Sunitinib tedavisinin uygulandığı çok merkezli retrospektif analizde; komplet yanıtı ulaşılan 28 hastanın 17'sinde yanıt sonrası tedavi durdurulmuş olup bu grupta ortanca sağkalım 255 gün olarak hesaplanmıştır.

Sadeghi ve ark. çalışmasında en azından stabil hastalık sağlandıktan sonra 30 aylık takipte progresyon dışı nedenlerle tedaviyi bırakan hastaların %63'ü ortanca 10 aylık PFS'yi takiben progresse olmuştur. Bu çalışma tedavi bırakılmasından önce komplet yanıtı ulaşmanın artmış PFS ile ilişkisini göstermektedir.

SONUÇ

Komplet yanıtı ulaşılan mRCC hastalarında tedaviye ara verilebilir mi sorusuna ancak prospektif bir çalışma ile yanıt verilebilir, ancak bu nadir hasta grubunda mevcut çalışmamız göstermiştir ki, komplet yanıtı ulaştıktan sonra tedavi bırakılan hastalarda da iyi sağkalım sonuçları elde edilebilir.

Klinik T1b Böbrek Tümörlerinde Parsiyel Nefrektomi: Çok Merkezli Olarak Açık, Laparoskopik ve Robotik Yaklaşımların Karşılaştırılması (the RECORD Project)

Çeviri: Sarp Korcan Keskin

Medikal Park Göztepe Hastanesi, Üroloji Kliniği

Partial Nephrectomy in Clinical T1b Renal Tumors: Multicenter Comparative Study of Open, Laparoscopic and Robot-assisted Approach (the RECORD Project).

Porpiglia F, Mari A, Bertolo R et al. Urology. 2016 Mar;89:45-51

AMAÇ

Açık (APN), Laparoskopik (LPN) ve Robot Yardımlı (RPN) parsiyel nefrektominin perioperatif sonuçlarının karşılaştırılması, Trifecta başarısını öngörmede kullanılabilecek faktörlerin çok merkezli bir veri tabanı kullanılarak araştırılması.

YÖNTEMLER

Klinik T1b tümörlü 285 hastanın [APN(133), LPN(57) ve RPN(95)] verileri RECORD projesinden kaydedildi. Yılda 50'den fazla parsiyel nefrektomi uygulanan merkezler yüksek hacimli olarak kabul edildi. Trifecta; sıcak iskemik süresi 25 dakikadan az, negatif cerrahi sınırlar ve perioperatif komplikasyonsuzluk eşzamanlı olarak gerçekleşmiş ise başarılı sayıldı.

BULGULAR

Gruplar vücut kitle indeksi, preoperatif hemoglobin, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, klinik tümör çapı ve büyüme paterni açısından karşılaştırılabilir hastalardan oluşturuldu. RPN ve LPN sıklıkla yüksek hacimli merkezlerde uygulandı. RPN ile intraoperatif kan kaybının anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Trifecta başarısı APN, LPN ve RPN için sırasıyla %62.5, %63.2 ve %69.5 oranlarında elde edildi.

RPN'deki iskemi süresinin LPN'den düşük olduğu ancak APN'nin bu iki gruba göre belirgin şekilde daha kısa iskemi süresi sağladığı gösterildi. RPN'nin intraoperatif ve perioperatif komplikasyonlar açısından APN'ye göre daha az morbidite sağladığı görüldü. LPN (%1.9) ve RPN (%2.5)'nin pozitif cerrahi sınır oranında APN (%6.8)'ye üstünlük sağladığı gösterildi. Çok değişkenli analizde egzofitik tümör büyüme paterni, tahmini kan kaybı ve yüksek hacimli merkezlerde operasyon yapılmasının Trifecta başarısı için anlamlı prediktif faktörler olduğu görüldü.

SONUÇ

Klinik T1b renal tümörlerde LPN veya RPN ile nefron koruyucu cerrahi (NKC) özellikle yüksek hacimli merkezlerde güvenle uygulanabilir. RPN, LPN'ye göre belirgin olarak daha az kan kaybı ve daha yüksek Trifecta başarısı sağlamaktadır.

GİRİŞ

Parsiyel nefrektomi (PN) günümüzde klinik T1 olarak sınıflandırılan küçük renal kitlelerin cerrahi tedavisinde Uluslararası kılavuzlar tarafından tavsiye edilmektedir^{1,2}. PN hedefleri negatif cerrahi sınır, maksimal nefron koruma ve komplikasyonların önlenmesidir. Son yıllarda, bu hedefler, PN sonuçlarının raporlanmasını standartlaştırmak için radikal prostatektominin literatüründen alınan bir kavram olan «Trifecta» yı oluşturuyorlar. Trifecta, sıcak iskemi süresi 25 dakikadan az, negatif cerrahi sınırlar ve perioperatif komplikasyonsuzluk eşzamanlı olarak gerçekleştiğinde başarılı sayılır³⁻⁵. Uzun yıllar açık PN (APN) "altın standart" olarak düşünülmüştür. Son dönemlerde teçhizat ve operatör becerilerindeki ilerlemeler ile karşılaştırılabilir onkolojik sonuçlar, daha az morbidite ve hızlı iyileşme sağlayan laparoskopi giderek yaygınlaşmaktadır^{2,6-9}. Özellikle klinik T1a lezyonları için, günümüzde başarıyla uygulanmaktadır.

Daha büyük renal kitleleri olan hastalarda, PN'nin

rolü halen çok net değildir. Avrupa Üroloji Kılavuzları, nefron koruyucu cerrahi (NKC) rutin olarak T1b tümörler için de desteklemektedir. Bunun tersine, Amerikan Üroloji Kılavuzları, ciddi komorbidite veya yüksek cerrahi riski olan hastalarda radikal nefrektomi standart olarak desteklemekte ve özellikle sağlıklı hastalarda veya renal fonksiyonun korunması için özel bir ihtiyaç varlığında alternatif bir standart olarak NKC'yi önermektedir^{1,2}. Yakın tarihli çok sayıda çalışmada, T1b lezyonlarda parsiyel ve radikal nefrektominin kansere özgü sağkalım sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiştir^{6-8,10-12}. Özellikle 4 cm'nin üzerindeki lezyonlarda NKC'nin uzun vadede fonksiyonel avantaj sağladığı ve kardiyovasküler morbiditeleri azalttığı gösterilmiştir¹³.

Daha da büyük lezyonlarda, minimal invaziv bir tekniğin kullanılması henüz tam olarak kabul edilmemiştir. Nitekim, laparoskopik PN (LPN) teknik açıdan zor bir işlemdir ve hala sıklıkla tersiyer merkezlerdeki birkaç uzman cerrahın uyguladığı bir tekniktir. Son yıllarda yaygın robotik cerrahi kullanımı, LPN'nin teknik zorluklarını azaltmakta ve robot yardımcı PN (RPN) daha büyük böbrek kitlelerine minimal invaziv yaklaşım seçilmesine imkan sağlamaktadır¹⁴⁻¹⁶. Günümüze kadar, mevcut cerrahi seçenekler olan APN, LPN ve RPN uygulanan T1b renal tümörlerin perioperatif sonuçlarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çok merkezli karşılaştırmalı çalışma bu amaçla tasarlanmıştır.

YÖNTEMLER

T1b renal tümörler için RPN, LPN ve OPN alan 285 hastanın verileri, «Leading Urological No Profit Derneği» tarafından tanıtılan Konservatif Böbrek Cerrahi veri tabanı (RECORD Projesi, 19 İtalyan Merkezi, Ocak 2009-Aralık 2012) kayıtlarından çıkarıldı. Devam etmekte olan RECORD2 projesi, katılan üç yüksek hacimli merkezin 2013 sonrası verileri ile yürütülmektedir. Yüksek hacimli merkezler yılda 50'den fazla PN vakası yapılan merkezler olarak tanımlandı. Cerrahlar, RPN, LPN veya APN gerçekleştirmede deneyimli olanlar arasından seçildi. Klinik evreleme abdominal ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)

kullanılarak yapıldı. Birkaç hastada BT'ye alternatif olarak manyetik rezonans görüntüleme kullanıldı. Kemik taramaları ve beyin BT'leri yalnızca ek semptomlar ya da şüpheli görüntüler var ise yapıldı.

Açık prosedürler retroperitoneal yaklaşım kullanılarak gerçekleştirildi. Tümör eksizyonu, renal pedikülün klempli veya klempsiz olarak kapatılması ve çevredeki böbrek parankiminin elle sıkıştırılmasıyla yapıldı. Açılan kaliksler ve kanama alanları dikildi. Parankimal kusurlar hemostatik veya helezonik ajanlar olmadan (FloSeal, Baxter Healthcare; Tachosil, Nycomed; Tabotamp, Ethicon) yatay aralıklı dikişlerle kapatıldı. Minimal invaziv laparoskopik ve robotik işlemler cerrahın ve merkezin tercihlerine göre transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşım kullanılarak yapıldı. Parankimal defekt klipler kullanılarak onarıldı. Çoğu durumda kortikal defekt kapanmadan önce hemostatik ajanlar kullanıldı.

Verilerin Toplanması

Kaydedilen tüm değişkenler, çevrim içi kontrollü bir veritabanında prospektif olarak toplandı. Tahmini glomerül filitasyon hızı (eGFR), Böbrek Hastalığının Denklemine Diyet Modifikasyonu ile hesaplandı¹⁸. Patolojik değişkenler olarak, tümör düğümleri metastazı kanseri evreleme sistemi¹⁹, 2009 versiyonuna göre Dünya Sağlık Örgütü histolojik alt tipler sınıflaması²⁰, ve Fuhrman derecelendirme sistemine göre nükleer derece²¹ değerlendirildi. Negatif bir cerrahi sınır, eksizyon seviyesinde kanser hücrelerinin olmaması olarak tanımlandı. Patolojik özellikler, her katılımcı merkezin üropatologları tarafından belirlendi.

Ameliyattan sonraki ilk 3 aydaki komplikasyonlar Clavien sisteminin Dindo modifikasyonuna ve Avrupa Üroloji Birliği PN cerrahi komplikasyonları kalite kriterlerine göre sınıflandırılmıştır^{22,23}. Trifecta aynı anda 25 dakikadan kısa iskemi süresi, komplikasyonsuzluk ve negatif cerrah sınır varlığı olarak tanımlandı.

Cerrahi sonrası 1. ve 3. günlerde hemoglobin ve eGFR değerleri kontrol edildi. Preoperatif ve postoperatif değerler arasındaki farklar hesaplandı.

İstatistiksel Analizler

Sürekli parametrik değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), parametrik olmayan değişkenler ise medyan ve interkuartil aralık (IQR) olarak bildirildi. Uygun olan sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U-testi ve Student's t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sıklık ve oranlar olarak bildirildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Trifecta sonucu için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizler için P değeri $<.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS versiyon 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi.

SONUÇLAR

Toplam olarak, 133 APN, 57 LPN ve 95 RPN analiz edildi. Preoperatif veriler **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Medyan (IQR) klinik tümör çapı 5.0 (4.3-5.5) cm ve tümörlerin % 63'ünün ekzofitik olduğu görüldü. Vücut kitle indeksi, preoperatif hemoglobin, kreatin, eGFR, tümör çapı ve tümör büyüme paternine göre 3 grup oluşturuldu (**Tablo 2**). RPN grubunda (% 55.8) LPN grubuna (% 26.3, $P = .01$) kıyasla daha fazla kadın hasta olduğu görüldü (**Tablo 2**). RPN uygulanan hastalar APN grubundaki hastalara kıyasla (ortalama yaş 57.3 yıl, SD 15.1 yıl) anlamlı derecede gençti (yaş ortalaması 62.3 yıl, SD 13.8 yıl, $p = .01$) (**Tablo 2**).

Medyan (IQR) operasyon süresi, OPN (135; 110-170 dakika) ($P = .002$) ve LPN'ye (129; 110-150) göre RPN grubunda (155; 120-196 dakika) anlamlı derecede yüksekti ($P = .001$). İntraoperatif komplikasyon oranı, LPN grubu (% 3.5, 2 vasküler yaralanma, $P = .29$) ve OPN grubu (% 3. vasküler yaralanma, 3 plevra lezyonu) ile karşılaştırıldığında; RPN grubunda (% 1.1, 1 vasküler yaralanma) daha düşüktü.

Medikal postoperatif komplikasyonlar, minimal invaziv yaklaşımlara (sırasıyla % 12.8, % 1.8 ve % 2.1, OPN, LPN ve RAPN) kıyasla, APN grubunda belirgin şekilde daha yüksekti. Genel olarak cerrahi sonrası komplikasyonlar APN (% 8.4'e karşı % 17.3, $P = .04$)

TABLO 1. EEG'de Kullanılan Elektrot Kısaltmalarının Açılımı

Cinsiyet, n(%)	Erkek	171	%60
	Kadın	114	%40
Yaş, ortalama (SD)		60.3	14.3
VKİ, ortanca (IQR)		25.9	23.1-28.4
ECOG, n(%)	0	219	%76.8
	1	66	%23.2
Lezyonun tarafı, n(%)	Sağ	159	55.8
	Sol	126	44.2
Klinik Tümör Çapı, ortanca (IQR)		5	4.3-5.5
Tümör Lokasyonu, n(%)	Polar Superior	95	%33.4
	Mezorenal	85	%29.8
	Polar İnfierior	105	%36.8
Preoperatif Hb, ortanca (IQR)		14	13-15
Preoperatif Kreatinin, ortanca (IQR)		1	0.8-1
Preoperatif eGFR, ortanca (IQR)		86	68.6-100

TABLO 2. Preoperatif Verilerin Karşılaştırılması

		APN (n = 133)		LPN (n = 57)		RPN (n = 95)		P*	P [†]	P [‡]
Cinsiyet, n(%)	Erkek	87	65.4%	42	73.7%	42	44.2%	.26	.01	.38
	Kadın	46	34.6%	15	26.3%	53	55.8%			
Yaş, ortalama (SD)		62,3	13.8	60.0	13.2	57.3	15.1	0.30	.37	.01
VKİ, ortanca (IQR)		26,0	23.2-29.4	25.6	23.5-28.4	25.8	22.5-27.9	0.97	.58	.41
ECOG, n(%)	0	92	69.2%	43	75.4%	84	88.4%	.38	.26	.04
	1	41	30.8%	14	24.6%	11	11.6%			
Lezyonun tarafı, n(%)	Sağ	68	51.1%	37	64.9%	54	56.8%	.14	.07	.33
	Sol	65	48.9%	20	35.1%	41	43.2%			
Klinik Tümör Çapı, ortanca (IQR)		5,0	4.5-5.6	5,0	4.3-5.5	5,0	4.1-5.3	0.59	.40	.10
Tümör Lokasyonu, n(%)	Polar Superior	53	39.8%	12	21.1%	30	31.6%	.03	.46	.30
	Mezorenal	33	24.8%	23	40.4%	29	30.5%			
	Polar İnfierior	47	35.3%	22	38.6%	36	37.9%			
		91	68.4%	38	66.7%	51	53.7%			
		36	27.1%	18	31.6%	43	45.3%	.57	.12	.24
Preoperatif Hb, ortanca (IQR)		6	4.5%	1	1.8%	1	1.1%	0.94	.88	.96
Preoperatif Kreatinin, ortanca (IQR)		14,0	13.0-15.0	14,0	13.0-15.0	14,0	13.0-15.0			
Preoperatif eGFR, ortanca (IQR)		0,9	0.7-1.1	1,0	0.9-1.0	1,0	0.9-1.0	0.20	.33	.45
		87,0	66.2-102.8	80,0	69.0-96.1	86,0	69.9-98.0	0.13	.16	.99

*Tablo sonundaki P değerleri sırasıyla APN ile LPN, LPN ile RPN ve RPN ile APN arasındaki karşılaştırmalara aittir.

ve LPN yaklaşımına göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (% 8.4'e karşı % 14, P = .27) RPN grubunda daha düşüktü. Clavien 2 ve Clavien 3 komplikasyon oranları, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen RPN (% 4.2 ve % 1.1) ve LPN (% 7 ve % 1.8) gruplarında ve APN'ye (% 9.8 ve % 5.3) göre daha düşüktü.

LPN, RPN ve APN için pozitif cerrahi sınır oranı sırasıyla % 1.9, % 2.5 ve % 6.8 oldu ancak gruplar arasında istatistiksel farklılık görülmedi.

APN, LPN ve RPN için sırasıyla % 62.4, % 63.2 ve

% 69.5 oranında trifecta'ya ulaşıldı ve gruplar arasında istatistiksel farklılık görülmedi.

APN'ye (2.0; 1.7-3.0) (P = .003) ve RPN'ye (2.4.1.4-3.0) göre LPN'de (1.0; 0.2-3.0) medyan (IQR) postoperatif 3. günde hemoglobin düşmesi anlamlı olarak daha düşük oldu (P = .01). Medyan (IQR) postoperatif ilk günde eGFR düşümü, APN (15.2; 0.0-28.5) grubunda, LPN grubuna (5.2; 0.0-16.7) (P = 0.02) ve RPN grubuna (1.2; 0.0-12.6) göre daha yüksekti (P < .0001). Bu farklılığın postoperatif üçüncü günde tamamen ortadan kalktığı görüldü.

TABLO 3. Preoperatif Verilerin Karşılaştırılması

Intra-Post Operatif Veriler	APN (n = 133)		LPN (n = 57)		RPN (n = 95)		P*	P†	P‡
Yüksek Hacimli Merkez, n (%)	95	71.4%	53	93.0%	95	100.0%	.01	.01	<.0001
Klempsiz Prosedür, n (%)	26	19.5%	19	33.3%	13	13.7%	.04	.004	.25
İskemi zamanı (dk), ortanca (IQR)	16.0	14.0-20.0	24.0	20.0-29.0	18.0	15.0-24.0	<.0001	<.0001	.004
Tahmini Kan Kaybı (cc), ortanca (IQR)	200	100-300	200	100-200	150	100-200	.46	.04	.01
Operatif Süre (dk), ortanca (IQR)	135	110-170	129	110-150	155	120-196	.33	.001	.002
İntraoperatif Komplikasyonlar, n (%)	8	6.0%	2	3.5%	1	1.1%	.48	.29	.05
Medikal Postoperatif	17	12.8%	1	1.8%	2	2.1%	.02	.88	.04
Komplikasyon, n(%)									
Cerrahi Postoperatif	23	17.3%	8	14.0%	8	8.4%	.58	.27	.04
Komplikasyonlar, n(%)									
Cerrahi Klavien 2, n (%)	13	9.8%	4	7.0%	4	4.2%	.54	.45	.11
Cerrahi Klavien 3, n (%)	7	5.3%	1	1.8%	1	1.1%	.27	.71	.09
Pozitif Cerrahi Sınırlar, n (%)	9	6.8%	1	1.9%	2	2.5%	.18	.82	.16
Trifecta Sonuçları, n (%)	83	62.4%	36	63.2%	66	69.5%	.92	.42	.27
3. gün delta Hb, ortanca (IQR)	2.0	1.7-3.0	1.0	0.2-3.0	2.4	1.4-3.0	.003	.01	.69
1. gün delta eGFR, ortanca (IQR)	15.2	0.0-28.5	5.2	0.0-16.7	1.2	0.0-12.6	.02	.22	<.0001
3. gün delta eGFR, ortanca (IQR)	9.2	0.0-27.6	7.2	0.0-14.0	1.9	0.0-14.6	.45	.66	.12
1. ay delta eGFR, ortanca (IQR)	8.7	0.0-19.5	7.3	0.0-14.0	1.6	0.0-13.0	.59	.21	.12

*Tablo sonundaki P değerleri sırasıyla APN ile LPN, LPN ile RPN ve RPN ile APN arasındaki karşılaştırmalara aittir.

TABLO 4. Trifecta Başarısı için Tek ve Çok Değişkenli Analizler

Tüm Veriler		Başarısız		Başarılı		P	OR	95% CI	P
Yaklaşım, n (%)	APN	50	37.6%	83	62.4%	.98*			
	LPN	21	36.8%	36	63.2%	.48†			
	RPN	29	30.5%	66	69.5%	.32‡			
Tümör Büyümesi	≥%50 egzofitik	57	31.5%	124	68.5%	.09	1.80	1.04-3.12	.03
	≤%50 egzofitik	43	41.3%	61	58.7%		-	-	-
Tümör Lokasyonu, n (%)	Polar Superior	30	31.6%	65	68.4%	.35§			
	Mediorenal	33	38.8%	52	61.2%	.55			
	Polar Inferior	37	35.2%	68	64.8%	.65¶			
Klinik Tümör Çapı, ortanca (IQR)		5,0	4.3-5.5	5,0	4.3-5.5	.66			
Tahmini Kan Kaybı, ortanca (IQR)		200	120-350	150	100-250	<.0001	.997	0.996-0.999	.001
Pedikül Klemp	Yok	15	25,9%	43	74,1%	.09			
	Var	85	37,4%	142	62,6%				
Merkez	Yüksek Hacimli	79	32.5%	164	67.5%	.03	1.96	0.94-4.07	.04
	Düşük Hacimli	21	50.0%	21	50.0%		-	-	-

* APN vs LPN

† LPN vs RPN

‡ RPN vs APN

§ Polar Superior vs Mediorenal

|| Mediorenal vs Polar Inferior

¶ Polar inferior vs Polar Superior

Açık, laparoskopik ve robot yardımcı yaklaşımlar arasındaki intra- ve postoperatif sonuçların karşılaştırılması **Tablo 3**'te bildirilmiştir. LPN'nin % 93'ünün ve RPN'nin % 100'ünün yüksek hasta yükü olan merkezlerde yapıldığı görülmüştür.

RPN grubunda medyan (IQR) tahmini kan kaybı (150; 100-200 cc) ile en düşüktü. Tahmini kan kaybı APN grubunda (200; 100-300 cc) ve LPN grubunda (200;100-200 cc) olarak hesaplandı.

Tek değişkenli analizlerde (**Tablo 4**), hiçbir yaklaşım Trifecta başarısını öngörmeye başarılı olamadı. Çok değişkenli analizde ise, ekzofitik tümör büyüme paterni ([OR]: 1.80,% 95 [CI]: 1.04- 3.12, P = 0.03), tahmini kan kaybı (OR: 0.997; % 95[CI]: 0.996-0.999; P = .001) ve prosedürün yüksek hacimli merkezlerde uygulanması (OR: 1.96,% 95 GA: 0.94-4.07; P = .04) Trifecta başarısı için anlamlı prediktif faktörlerdi.

TARTIŞMA

NKC günümüzde büyük tümörler için de endike hale gelmiştir. Böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğu ve onkolojik sonuçlarda radikal nefrektomi ile kıyaslanabilir olduğuna dair kanıtlar sayesinde NKC günümüzde büyük tümörler için de endike hale gelmiştir^{24,25}.

Bununla birlikte, 4 cm'den büyük böbrek tümörlerinin tedavisinde en iyi yaklaşım hakkında henüz net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Mevcut literatür T1b tümörler için teknik olarak mümkün olduğunda PN uygulanması gerektiğini ve açık yaklaşımın halen altın standart olduğunu belirtmektedir^{1,2}. LPN, tersiyer merkezlerde APN'ye alternatif kabul edilebilir ancak daha uzun iskemi zamanı ve daha yüksek komplikasyon oranları olduğu gösterilmiştir²⁶. RPN ile ilk deneyimler, T1b tümörlerde 2 yıllık medyan izlemde APN ile kıyaslanabilir genel rekürrensiz ve kansere özgü sağkalımı göstermektedir¹⁶ ve LPN'ye göre daha düşük bir iskemi zamanına doğru bir eğilim mevcuttur²⁷. RPN büyütülmüş stereoskopik görselleştirme ve artikülasyon yapabilen aletlerin avantajları sayesinde; tümör diseksiyonu ve renorafi ile ilişkili teknik zorlukları azaltarak, laparoskopik yaklaşımın kısıtlılıklarının ötesine geçmektedir.

T1b renal lezyonlarda RPN sonuçlarına odaklanmış bazı çalışmalar ilk deneyimlerde T1a renal tümörlere kıyasla anlamlı derecede yüksek bir iskemi zamanı göstermiştir, ancak iki grubun fonksiyonel sonuçlar ve komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık görülmemiştir^{28,29}. Yayınlanmış çalışmaların hiçbiri T1b lezyonlarına yönelik üç cerrahi yaklaşım arasında eşzamanlı bir karşılaştırma sunmamaktadır.

Gerçekten de ameliyat öncesi hasta seçiminde üç grup arasında anlamlı fark olmaksızın, RPN, LPN ve APN için Trifecta oranları sırasıyla %69.5, % 63.2 ve % 62.4'dür. Robotik yaklaşım, laparoskopik yaklaşıma kıyasla iskemi süresini, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları azaltmaktadır. Cerrahi sınırlı negatifliği açısından gruplar arasında istatistiksel fark görülmemiştir.

Robotik yaklaşımda komplikasyonların az görülmesiyle ilgili en olası açıklama, öğrenme aşamasını tamamlamış robotik cerrahların yüksek tecrübelerinden (aynı zamanda cT1b tümörlerin analizinden de anlaşılacağı üzere) kaynaklanmasındır.

Klemsiz usüller, minimal invaziv yaklaşımlarda anlamlı derecede yüksek görüldü; bunu sağlayan faktörlerin yüksek çözünürlük ve böbrek tümörünün eksizyonu sırasında kanamanın kontrol altına alınmasına ve cerrahın daha rahat huzursuz bir prosedür gerçekleştirmesine izin veren pnömoperitoneum olabileceği düşünüldü. Robotik yaklaşımda LPN'ye kıyasla klemsiz prosedür oranının anlamlı derecede düşük olmasının nedeni ise muhtemelen mükemmel bir görsel kontrol gerektiren dokusal hislerin olmamasıdır.

En düşük intraoperatif kan kaybı RPN ile kaydedildi. Bu farkın; klinik olarak uygun olmasa da, böbrek pedikülünün mikrodiseksiyonuyla, kanamayı sınırlayan ve seçici olarak koagülasyona izin veren büyütülmüş intraoperatif üç boyutlu görüntüye bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmanın ikincil amacı olan Trifecta başarısı için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı.

Trifecta, NKC kalitesini değerlendirmek ve farklı yaklaşımları PN ile daha kolay karşılaştırmak için modern bir standartlaştırılmış araçtır. Trifecta, negatif kanser marjı, minimal renal fonksiyonel azalma için iskemi süresi <25 dakika ve cerrahi komplikasyonsuzluğun aynı anda gerçekleşmesi ile tamamlanır³⁻⁵.

Intraoperatif kan kaybı ve operasyonun gerçekleştiği merkez Trifecta elde etme olasılığını öngörmeye en önemli faktörler iken, cerrahi yaklaşım tekniğinin tek değişkenli analizde trifecta öngörüsünde anlamlı olmadığı görüldü. Çok değişkenli analizde aynı faktörlerle birlikte tümör büyüme paterninin de Trifecta için bağımsız prediktif faktörler olduğu görüldü.

Çalışmamız bazı limitasyonları mevcuttu. Farklı cerrahların sonuçları birleştirildi ve bu faktör sonuçlarımızı potansiyel olarak etkilemiş olabilir. Bununla birlikte, bu, tek merkezli veya tekli cerrahla yapılan çalışmalara göre verilerin saygınlığını artırabilir. Bir

diğer limitasyon ise, mevcut nefrometrik sistemlerin yayınlanmasından önce 2008'de üretilen RECORD 1 veri tabanındaki standart anatomik bilgi eksikliğidir. Bununla birlikte, böbrek kitlelerinin cerrahi karmaşıklığı bu çalışmada, tümör yerleşimi ve büyüme paterni gibi çoklu değişkenlere göre değerlendirilmiştir.

Dahası, minimal invaziv uzmanlığa sahip merkezlerde, günümüzde açık yaklaşım, zorunlu endikasyonlara ve çok zorlu, minimal invaziv bir yaklaşım için uygun olmayan, tümörlerde kullanılmakta ve bu nedenle APN sonuçlarının potansiyel olarak kötüleşmesine neden olmaktadır. Bu çalışmada, farklı cerrahi hacimlere sahip merkezlerin ve minimal invaziv deneyime sahip olmayan merkezlerin dahil edilmesi, bu limitasyonu aşmış olabilir. Yine de, APN ile tedavi edilen düşük hacimli merkezlerden gelen vakaların çok düşük oranda olması, T1b tümörlerinde PN'nin yüksek hacimli merkezlerde yapılmasının desteklendiğini ve radikal nefrektomi yerine standart haline getirilmesi gerektiğini göstermektedir. Tersine, LPN için üçüncül sevk merkezlerinin dahil edilmesi, LPN'yi diğer yaklaşımlarla karşılaştırma sonuçlarını iyileştirebilirdi. PN için altın standart yaklaşımın belirlenmesi için randomize kontrollü bir araştırmaya ihtiyaç duyulacağını belirtmek isteriz.

SONUÇ

Çalışmamız, NKC'ye uygun klinik T1b renal tümörlü hastaların LPN veya RPN ile yüksek hacimli merkezlerde güvenli bir şekilde tedavi edilebildiğini göstermiştir. Mevcutsa, robotik yaklaşım LPN ile karşılaştırıldığında daha yüksek Trifecta başarısı sağlamaktadır.

REFERANSLAR

- Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009;182:1271-1279.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67:913-924.
- Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol.* 2013;189:1236-1242.
- Hung AJ, Cai J, Simmons MN, et al. "Trifecta" in partial nephrectomy. *J Urol.* 2013;189:36-42.
- Porpiglia F, Bertolo R, Amparore D, et al. Margins, ischaemia and complications rate after laparoscopic partial nephrectomy: impact of learning curve and tumour anatomical characteristics. *BJU Int.* 2013;112:1125-1132.
- Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, et al. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int.* 2012;109:1457-1462.
- Mitchell RE, Gilbert SM, Murphy AM, et al. Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger. *Urology.* 2006;67:260-264.
- Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, et al. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol.* 2009;182:2601-2606.
- Weight CJ, Larson BT, Gao T, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology.* 2010;76:631-637.
- Crepel M, Jeldres C, Perrotte P, et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology.* 2010;75:271-275.
- Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183:1317-1323.
- Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int.* 2012;109:1013-1018.
- Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol.* 2015;67:683-689.
- Minervini A, Siena G, Carini M. Robotic-assisted partial nephrectomy: the next gold standard for the treatment of intracapsular renal tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:1779-1782.
- Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, et al. Robotic partial nephrectomy: a promising treatment option for T1b and complex renal tumors? *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:1167.
- Maddox M, Mandava S, Liu J, et al. Robotic partial nephrectomy for clinical stage t1b tumors: intermediate oncologic and functional outcomes. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13:94-99.
- Schiavina R, Mari A, Antonelli A, et al. A snapshot of nephron-sparing surgery in Italy: a prospective, multicenter report on clinical and perioperative outcomes (the RECORD 1 project). *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:346-352.
- Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408.
- Greene FL, Gospodarowicz M, Wittekind C, et al. *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual.* 7th ed. Philadelphia, PA: Springer; 2009.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al., eds. *Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumors.* Lyon, France: IARC Press; 2004.

21. 21. Fuhrman S, Lasky LC, Limas L. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:655-663.
22. 22. Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS, et al. Quality assessment of partial nephrectomy complications reporting using EAU standardised quality criteria. *Eur Urol.* 2014;66:522-526.
23. 23. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2002;240:205-213.
24. 24. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol.* 2000;163:442-445.
25. 25. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183:1317-1323.
26. 26. Volpe A, Amparore D, Mottrie A. Treatment outcomes of partial nephrectomy for T1b tumours. *Curr Opin Urol.* 2013;23:403-410. Review.
27. 27. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2012;62:1023-1033.
28. 28. Petros F, Sukumar S, Haber GP, et al. Multi-institutional analysis of robot-assisted partial nephrectomy for renal tumors >4 cm versus ≤4 cm in 445 consecutive patients. *J Endourol.* 2012;26:642-646.
29. 29. Patel MN, Krane LS, Bhandari A, et al. Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm. *Eur Urol.* 2010;57:310-316.

Metastatik Böbrek Hücreli Kanserin Hedefe yönelik Tedavisinde Değişen Nötrofil-Lenfosit Oranına Etkinliğinde Prognostik Faktör ve Biyomarker Olarak Kullanımı

Çeviri: Yiğit Akın, Osman Köse, Enis Mert Yorulmaz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Change in Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Response to Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma as a Prognosticator and Biomarker of Efficacy

Arnoud J. Templeton et al. European Urology

EUROPEAN UROLOGY 2016;70:358–364.

Hedefe yönelik tedaviler metastatik böbrek hücreli kanserin (mRCC) tedavisini dramatik olarak değiştirdi. Nötrofillerin lenfosit oranının (NLR) yüksek saptanması bir çok kanserde kötüye gidişatın göstergesidir. Bu çalışmada daha yüksek NLR'nin mRCC'de kötüye gidişat ile ilişkisini göstermeyi amaçladık; hedefe yönelik tedavi sırasında NLR'nin erken düşü-

şü daha iyi prognozu gösterebilir ve tersi olarak NLR yükselmesi kötüye gidişatı destekleyebileceğini hipotez olarak düşündük.

Geriye dönük olarak yapılan çalışmaya; Uluslararası mRCC datası toplayan mevcut 12 merkezin ileriye dönük verilerinin kayıtlı olduğu; 4350 hastadan 1199 mRCC hastası dahil edildi. Tedavi başlangıcında ve tedavi boyunca NLR hesaplandı. Öncelikli hipotezimizde 8 haftada NLR değişimi ön görüldü bu neden ile $6(\pm 2)$. haftada tekrar NLR bakıldı ve 8. haftadaki NLR'nin prognostik faktör olarak değerlendirildi. NLR'nin ortalama yaşam süresi, progresyonsuz yaşam süresi ve tedaviye objektif yanıt oranlarına göre karşılaştırmalı istatistikî analizler yapıldı.

2004 ve 2013 arasında toplamda 1199 mRCC hastası çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 62 olarak hesaplandı. Çoğu (%75) erkek hastalardan oluşmakta idi ve sunitinib (%74) ile tedavi aldılar. Sırası

ile 1166, 1076 ve 1058 hasta tedavinin 8. haftasında ortalama yaşam, progresyonsuz sağ kalım ve tedaviye objektif yanıt için istatistik analizlerde değerlendirildi. Tedavi başlangıcında yüksek NLR daha kısa ortalama yaşam ve kısa progresyon süresi ile ilişkili bulundu. Yine benzer şekilde tedavi sırasında NLR yükselmesi kötü ortalama yaşam süresi, kısa progresyonsuz sağ kalım ve tedaviye kötü objektif yanıt ile ilişkili idi. Bunun tersi progresyonsuz sağ kalım ve ne NLR'de düşme daha iyi sonuçlar ile ilişkili idi.

Hasta inflamasyon belirteçleri solid organ kanserlerinde giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmada mRCC tedavi başlangıcında, tedavi sürecinde ve sonunda NLR ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre NLR mRCC tedavisine yanıtta bir biyo belirteç olarak kullanılabilir. Eğer Yüksek NLR

tedavi sonunda düşüyor ise hastanın daha iyi bir yaşam süresine sahip olabileceğine dalalet edebilir. Bu çalışmada çoğu hasta sunutinib kullandığından ; sunitinib ilişkili hipertansiyon ve nötropeninin klinik sonuçlara tesiri olabilir. Şimdiye dek NLR'nin etkinliği araştırılmasına rağmen bu çalışmanın farklılığı NLR ölçümlerinin tedavi boyunca yapılması ve yorumlanmasıdır. Bu çalışmanın kısıtlılığı geriye dönük olarak dizayn edilmesi idi.

Kandaki vücut savunma hücreleri; özellikle NLR, mRCC'nin hedefe yönelik tedavi sürecinde prognostik değere sahip olabilir. Ayrıca NLR erken yanıt için güçlü bir biyo belirteç olarak da kullanılabilir.

mRCC tedavisinde erken dönemde NLR'de düşme; değişmemesine oran ile, daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir; yükselmesi ise kötü sonuçlar ile ilişkilendirilebilir.

Inferior Vena Kava Tümör Trombektomisi ile Birlikte Robotik Nefrektomi: Çok Merkezli Deneyim

Çeviri: Ferhat Ateş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamit Han Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Multi-Institutional Experience with Robotic Nephrectomy with Inferior Vena Cava Tumor Thrombectomy

Ronney Abaza,¹ Ahmad Shabsigh,² Erik Castle,³ Mohamad Allaf,⁴ Jim C. Hu,⁵ Craig Rogers,⁶ Mani Menon,⁶ Monish Aron,⁷ Chandru P. Sundaram,⁸ and Daniel Eun⁹

¹OhioHealth Dublin Methodist Hospital, ²Ohio State University Wexner Medical Center, ³Mayo Clinic Arizona, ⁴Johns Hopkins Medical Center, ⁵Weill Cornell Medical College, ⁶Henry Ford Health System, ⁷University of Southern California Medical Center, ⁸Indiana University Medical Center, ⁹Temple University Medical Center J Urol. 2016 Apr;195(4 Pt 1):865-71. doi: 10.1016/j.juro.2015.09.094.

Böbrek hücreli karsinom (BHK) vakalarının %4-36'sında renal ven veya inferior vena kava (İVK) tümör trombozu görülebilir [1]. Renal ven trombüsü sıklıkla minimal invaziv yöntemlerle tedavi edilirken, inferior vena kava trombüsünde, birçok uzman tarafından laparoskopi kontrendike kabul edildiğinden, açık cerrahi standart cerrahi tedavi olarak kalmaktadır [1-3].

Operasyonun karmaşıklığı, tümör trombektomisi ve İVK rekonstrüksiyonu sırasında oluşabilecek potansiyel ölümcül komplikasyonlar laparoskopi uygulamasını kısıtlamaktadır [4]. İVK trombüsü için minimal invaziv nefrektomide kavanın çapraz klempenmesinin gerekliliği, 2011'de bu türden ilk serinin yayınlanmasına kadar bildirilmemiştir [5]. Bundan önce laparoskopi, sadece İVK klempenmesi gerektirmeyen kısa trombüsler için veya İVK'yi tedavi edebilmek için açık cerrahiden önce kullanılıyordu [6]. Bundan sonra da sadece bir laparoskopi

serisinde, bazı bireysel serilerde ve İVK trombüslü BHK için yapılan robotik nefrektomi vaka sunumlarında konu alınmıştır [7-12]. Böyle kompleks tümörler için minimal invaziv cerrahinin uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği, bildirilen vaka sayılarının az olmasından dolayı, hala belirsizdir. Bu yazıda robotik nefrektomi (RN) ile birlikte İVK trombektomisi uygulanan hastalardan oluşan çok merkezli ve en büyük seri sunulmaktadır.

Yöntem

RN yapan 9 merkezden her biri için, merkezi etik kurul onayı alındıktan sonra çok merkezli veri tabanı oluşturuldu. Her bir merkez verileri 2008-2014 tarihleri prospektif olarak topladı fakat verilerin derlenmesi retrospektif olarak yapıldı. Bu kurumlarda RN uygulanan tüm hastalar işlemin robotik olarak tamamlanıp tamamlanmadığına veya açık cerrahi gerekliliği olup olmadığına bakılmaksızın kaydedildi. Çalışmanın retrospektif özelliği nedeniyle dahil edilme kriterleri ameliyatı yapan cerrahın takdirine bağlı olarak değişiklik göstermekteydi.

Demografik ve perioperatif veriler hasta yaşı, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ameliyat süresi, tahmini kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, tümör histolojisi ve evresi, trombüs uzunluğu, cerrahi sınır durumu, lenf nodu durumu, hastanede yatış süresi, komplikasyonlar ve kanser nüksü incelendi. Hasta sayısının az olmasına bağlı, sadece tanımlayıcı istatistikler incelendi (örneğin ortanca, ortalama vb.).

Sonuçlar

Dokuz merkezde dokuz cerrah tarafından 32 vaka uygulandı, işlemin ilk tanımlandığı 2008 yılından bu yana her bir cerrah 1 ile 10 arasında RN vakası yaptı. Dokuz cerrah içinde RN yapmadan önceki robotik cerrahi deneyimi ortalama 1100 robotik vaka ve 600-2500 arasındaydı. Otuz-iki olgunun 27'sinde

sağ böbrek tümörü saptandı (Tablo 1). Tüm hastalara cerrahi öncesi BT veya MR ile kesitsel görüntüleme yapılmıştı (Resim 1) ve bir cerrah, ilk vakasından önce vena kavagrafi uygulamıştı. Ortalama hasta yaşı 63 (43-81) yıl ve ortalama vücut kitle indeksi 30 kg/m² (Aralık 17-43 kg/m²) olarak belirlendi. Novick sınıflamasına göre seride hiç seviye I trombüs (sadece renal ven tutulumu) yokken, otuz inferior vena kava trombüsü seviyesi II (hepatik venin altında) ve 2'si seviye III (hepatik ven üzerinde fakat diyaframın altında) idi. Cerrahi öncesi görüntülemelere göre en büyük tümör çapı 9,6 cm (5,4-20 cm) ile İVK tümör trombüs uzunluğu 1-11 cm (ortanca 4,2 cm) idi. Hiçbir hastaya cerrahi öncesi renal arter anjiyoembolizasyonu yapılmadı.

Hiçbir hastada işlem sonlandırılmadı veya açık cerrahiye dönüşüm olmadı. Tümör trombüs uzunluğu nedeniyle İVK klemplemesi gerektiren 24 işlem içinde, klempleme bulldog veya damar lupları kullanılarak modifiye Rommel turnikesi ile uygulandı. Kısa İVK trombüsleri laparoskopik Satinsky klempelleri kullanılarak yapılan teğetsel klemp ile yönetildi. İşlemler en fazla 8 port (4 asistan portu) ile daha az kompleks vakalarda (asistan portu gerekmeyenlerde) en az 3 port ve Satinsky için 1 cilt insizyonu ile uygulandı. Tüm işlemler transperitoneal yolla önceden tanımlandığı gibi, cerrahlar için minör varyasyonlar yapılarak uygulandı. Kısaca, İVK'nın çapraz klemplenmesi, arteryal desteği bağlandıktan ve kava'yı trombüsün üstünde ve altında çevresel olarak ayırdıktan sonra modifiye Rommel turnikelerini İVK etrafına iki kat sarılı gemi halkaları şeklinde yerleştirilerek gerçekleştirildi.

Alternatif olarak, bazı cerrahlar seçici olarak bir veya daha fazla turnike yerine bulldog klempelleri kullandı. Sol renal ven benzer şekilde kontrol edildi ve tüm lomber venler küçük ise iki tarafı klipslenerek kesildi veya bipolar koterle kontrol edildi.

Kava, damar lupları ile sıkıştırılıp klemp edilerek tüm içe akım kontrol edildikten sonra açılarak, trombus çıkarımı sırasında kansız bir alan oluşturuldu. Kava, kan akışını yeniden sağlamak için turnike-

yi bırakmadan önce yeniden yapılandırılmış ve heparinize salin ile yıkandı. Sol taraf kısa tümör trombüsü olan 4 hasta sol flank pozisyonunda tedavi edildi, IVC'ye uygun erişim mümkün oldu ve pozisyon gerekmedi, 3 hastada ise İVK'ya çapraz klemp konularak tamamlanabildi. Bir hastada nefrektomiye tamamlamak için İVK'nın tedavisi ve tümör trombüsünün çıkarılması için sağ flank pozisyonundan sol flank pozisyonuna pozisyon gerekti. Tüm işlemlerde tarafa bakılmaksızın tümör trombüsü böbrek ve tümörle birlikte enblok çıkarıldı. Seviye III intrahepatik infradiyafragmatik trombüs, İVK'nın trombüs üzerinde kontrol edilmesini sağlamak için kısa hepatik damarların bölünmesini gerektirir. Bu vakalarda, kısa karaciğer damarları, turnike konulması için kranial en üst seviyesini belirlemek için laparoskopik ultrason kullanmadan önce klipslenir ve bölünür.

Konservasyon süresi de dahil olmak üzere insizyondan kapanışa kadar ortalama operasyon süresi 292 dak (Aralık, 180-411 dakika). Ortalama kan kaybı 399 cc (Aralık, 25-2000 cc). Üç hastaya (%9) 1 ila 3 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekti. İki olguda kapalı emme direni bırakıldı. Bir hastada vena kava duvarına kapsamlı bir tümör infiltrasyonu ve geniş eksizyon gerekliliği nedeniyle Dacron yaması ile vena kavoplasti yapıldı. Bir hastada her biri bir caval trombozu olan 2 böbrek veni vardı, bir hastada böbrek veninde caval tromboz vardı ve bir tanesi adrenal ven yoluyla cava içine uzanıyordu. Ekstraksiyon insizyonlarının uzunluğu sadece 15 hastada kaydedildi ve spesmenin büyüklüğüne ve hasta vücudunun yapısına bağlı olarak 4 cm'den 14 cm'ye kadar değişiyordu. Yirmi-dört hastada robotik retroperitoneal lenfadenektomi yapıldı. Ortalama lenf nodu sayısı 11'di ve 8 hastada tutulum vardı (1-20 arasında pozitif LN, ortanca 3 pozitif LN vardı). Altı tümörde, tümör hacminin% 5-90'ı arasında değişen sarkomatoid histoloji vardı. Üç tümör Fuhrman grade II, diğer tümörler grade III veya IV idi. Açık İVK tümör trombozu hariç tutulduğunda, iki hastada (% 6) cerrahi sınır pozitif ve bir pT4 tümör vardı.

İntraoperatif komplikasyon olarak bir hastada erişim sırasında barsak yaralanması oldu ve primer olarak tamir edildi. Postoperatif komplikasyon 7 hastada görüldü ve birer hastada kardiyak şikayet için Lasix (Clavien I) gerektiren nefes darlığı, pnömoni, pulmoner emboli, ileus ve acil servis ziyareti ve iki hastada diyaliz gerektirmeyen geçici böbrek yetmezliği (Clavien II) görüldü. Hiçbir hastada Clavien III-IV-V komplikasyonları görülmedi.

Ameliyat günü veya ameliyat sonrası 1. günde 32 hastanın 30'u mobilize edildi. 24 hastada (%75) ağrı kontrolü için intravenöz uyuşturucuya ihtiyaç duyulmazken, postoperatif dönemde taburcu oluncaya kadar uyandırma odasından ayrıldıktan sonra 8 hastada iv narkotik analjezik kullandı.

Postoperatif düzenli diyetle ortalama 1,1. günde (Aralık 0-4 gün) başlanmıştır ve 21 hasta düzenli diyetle ilk postoperatif günde geçmiştir. Ortanca hastanede kalış süresi 3 gündü (ortalama 3,2 gün, aralık 1-7) ve 22 hasta (%69) postoperatif 3. günde veya daha önce taburcu edildi.

Bir hastada ameliyat sırasında metastatik hastalık biliniyordu ve sitoredüktif RN yapıldı ve diğer dört hastada preoperatif görüntülerde retroperitoneal lenfadenopati şeklinde şüpheli metastaz vardı. Ortalama izlem süresi 15 ay (1-50 ay arası) idi. Doksan günlük bir mortalite saptanmadı. Postoperatif dönemde hastalık bulgusu saptanmayan hastalarda adjuvan sistemik tedavi uygulanmamıştır. Yedi hastada uzak rekürrensler görülürken üç hasta RCC sebebiyle öldü. Bu 7 hastanın dördünde postoperatif patolojide pozitif lenf nodu tespit edildi.

Yorum (Tartışma-Sonuç)

Çok deneyimli robotik cerrahlar tarafından, İVK trombüsü olan böbrek kanserleri robot yardımlı laparoskopik olarak tedavi edilebilir. Hasta seçim kriterlerine dikkat edilmesi, başlangıçta düşük seviyeli trombüsü olan hastaların seçilmesi, tüm işlem boyunca iyi bir hemostaz sağlanması, önemli noktalar-

dandır. Açık cerrahide ulaşılan onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara robotik olarak da ulaşmak mümkün görülmektedir ve minimal invazif yaklaşımın sağladığı daha az ağrı, hızlı yara iyileşmesi, daha az hastanede kalma gibi faydaları hastalara yaşatabilmek

için robotik cerrahi kullanılması faydalı olacaktır. Yine de kesin yargıya ulaşabilmek için daha fazla sayıda hasta içeren karşılaştırmalı çalışmalar ve uzun dönem onkolojik sonuçların beklenmesi uygun olacaktır.