

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

BÖBREK KANSERLERİ

CİLT 5
SAYI 1

2021
Haziran



Ürolojik Onkoloji Bülteni

BÖBREK KANSELERİ

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

Bülent Akduman

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 5

SAYI 1

2021

Haziran

Yayınevi

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

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



Ürolojik Onkoloji Bülteni

BÖBREK KANSERLERİ

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” bültenini 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.

“Ürolojik Onkoloji Bülteni – Böbrek Kanseri,” Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup 9 bölümden oluşmaktadır. Bülten katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz. Yayıncılıkta ilk kitapları ve dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. İsa ÖZBEY

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



BÖBREK KANSELERİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından 2017'den bugüne yayınlanan bültenimizin Böbrek Kanseri içerikli bu sayısını da sizlerle buluşturduğumuz için büyük mutluluk duymaktayız. Bu sayımızda ; operatif teknik bölümümüzde laparoskopik parsiyel nefrektomi ve ilgi duyacağınızı umduğumuz renal biyopsi alınma tekniği, pediatrik renal tümörlerde neoadjuvan tedavi ve Fuhrman dereceleme sistemi gibi ilginç konuları içeren 6 derleme ve 1 olgu sunumu bulunmaktadır.

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

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu



Ürolojik Onkoloji Bülteni



BÖBREK KANSERLERİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Transperitoneal Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi 1
Dr. Çağdaş Şenel, Dr. İbrahim Can Aykanat, Dr. Ali Yasin Özercan, Dr. Altuğ Tuncel
2. Renal Kitle Biyopsisi 9
Dr. Ayhan ÖZKUR, Dr. Selim KERVANCIOĞLU

Derlemeler

3. Renal Hücreli Karsinomlarda Derecelendirme Sistemi 15
Dr. Zehra BOZDAĞ
4. Parsiyel Nefrektomi Sonrası Lokal Nükslere Yaklaşım 20
Dr. Rasim Güzel, Dr. Orhan Koca
5. Pirimer Cerrahi Sonrası Renal Fonksiyon Değerlendirmesi: Parsiyel vs Radikal Nefrektomi 23
Dr. Sedat Soyupek
6. Böbrek Tümörlerinde Radikal Nefrektomi Sonrası Adjuvan Tedaviler 33
Dr. İbrahim Halil Baloğlu, Dr. Hüseyin Cihan Demirel
7. Sitoredüktif Nefrektomi: Derhal vs Geciktirilmiş ? 43
Dr. Sakıp Erturhan
8. Pediatrik Renal Tümörlerde Preoperatif Kemoterapi Yaklaşımı 47
Dr. Ayşe Ceyda Ören

Olgu Sunumu

9. Pulmoner Lenfanjiyoleyomiyomatozisin Eşlik Ettiği Dev Renal Anjiomyolipomda
Tedavi Yönetimi
Dr. Şaban Oğuz DEMİRDÖĞEN, Dr. Şenol ADANUR

51

Transperitoneal Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Dr. Çağdaş Şenel¹, Dr. İbrahim Can Aykanat², Dr. Ali Yasin Özercan³, Dr. Altuğ Tuncel³

¹ Üroloji Ana Bilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye

² Üroloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat, Türkiye

³ Üroloji Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

Giriş

Böbrek tümörleri, erişkinlerde görülen kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır ve ürolojik kanserler içerisinde en sık görülen üçüncü kanser türüdür (1). Tanı anında böbrek kitlelerinin yaklaşık %65'i evre T1 (kitle boyutu ≤ 7 cm) ve böbreğe lokalize olan tümörlerdir (2). Avrupa Üroloji Derneği tarafından 2021 yılında yayımlanan "Böbrek Hücreli Kanser" kılavuzunda (3), evre T1 böbrek tümörlerinin cerrahi tedavisinde parsiyel nefrektomi önerilmektedir. Yine aynı kılavuzda, evre T2 kitle saptanan, soliter böbrekli veya kronik böbrek hastalığı olan hastalara cerrahi teknik olarak uygulanabilir ise parsiyel nefrektomi yapılabileceği belirtilmektedir.

Günümüzde parsiyel nefrektomi; açık, laparoskopik ya da robot yardımlı laparoskopik teknikler ile yapılabilmektedir. Laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN), ilk kez 1992 yılında cerrahi teknik olarak tarif edildikten sonra yıllar içerisinde cerrahi aletlerin teknolojisindeki gelişme ve cerrahi tecrübenin artması ile tüm dünyada yaygın olarak uygulanır hale gelmiştir (4). LPN'nin endikasyonları açık parsiyel nefrektomi endikasyonları ile benzerdir. Renal ven trombüsü ve tamamen intrarenal yerleşimli

santral tümör varlığı ise LPN için kesin kontrendikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Morbid obezite ve geçirilmiş ipsilateral böbrek cerrahisi ise prosedürü teknik olarak zorlaştıracak için göreceli kontrendikasyonlar olarak düşünülmektedir (5). Ancak Avrupa Üroloji Derneği'nin güncel yayımlanan "Böbrek Hücreli Kanser" kılavuzunda (3), LPN için kontrendikasyon oluşturan durumlar belirtilmemiştir.

LPN; transperitoneal veya retroperitoneal yol ile yapılabilmektedir. Bu yöntemlerin kendilerine özgü avantajları ve dezavantajları olsa da onkolojik sonuçlar, komplikasyon oranları ve böbrek fonksiyonlarının korunması açısından birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (6). Hangi yaklaşımın seçileceğini tümörün yerleşimi ile birlikte cerrahın tecrübesi ve tercihi belirlemektedir.

Bu bölümde, transperitoneal LPN ile ilgili cerrahi teknikler ve dikkat edilmesi gereken durumlar güncel uluslararası literatür verileri ve kendi deneyimlerimiz ışığında okuyucu ile paylaşılacaktır.

Hasta hazırlığı

Böbrekte tümör saptanan hastalardan, LPN öncesinde öncelikle serum kreatinin, tam kan sayımı,

eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz, serum düzeltilmiş kalsiyum değerleri, koagülasyon parametreleri ve tam idrar tetkiki istenmelidir (3). Tam idrar tetkikinde, üriner enfeksiyon bulgusu saptanması durumunda idrar kültürü alınmalı ve takiben uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Böbrekteki kitlenin yerleşimi ve boyutunun tanımlanması, operasyon kararının alınması ve uygulanacak prosedürün belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle böbrek tümörü saptanan tüm hastalara operasyon öncesinde mutlaka radyolojik olarak intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans inceleme yapılmalıdır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde toplayıcı sistem ile ilişkili santral yerleşimli tümör saptanması durumunda ürotelyal tümör varlığını dışlamak için üriner sitoloji ve üst üriner sistemin endoskopik değerlendirilmesi önerilmektedir (3).

Hastadaki mevcut komorbiditeler dikkatlice değerlendirilmeli ve gerekirse ilgili bölümlerden konsültasyon istenilmelidir. Hastanın antikoagülan/antiplatelet ilaç kullanımı var ise planlanan operasyondan 7-10 gün önce mutlaka kesilmelidir. Eğer antikoagülan ilaçların kullanılması çok gerekli ise, bu ilaçların yerine düşük molekül ağırlıklı heparin veya türevleri başlanmalıdır. Güncel literatürde, LPN öncesinde barsak temizliğinin etkinliği ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Biz klinik pratik uygulamamızda, barsak distansiyonunu azaltması ve operasyonu kolaylaştırması nedeniyle tüm hastalarımıza operasyondan yaklaşık 12 saat önce magnezyum sitrat ile barsak hazırlığı yapıyoruz.

LPN planı yaparken olası kan transfüzyonu gereksinimi nedeni ile yeterli sayıda (en az 2 ünite) eritrosit süspansiyonu hazırlanmalıdır. Operasyon öncesinde hastanın övolemik olacak şekilde oral ve/veya parenteral hidrasyonunun sağlanması önemlidir. Avrupa Üroloji Derneği'nin güncel "Ürolojik Enfeksiyonlar" kılavuzunda (7), nefrektomi öncesinde antibiyotik profilaksisi hakkındaki bilimsel verinin öneride bulunulamayacak kadar zayıf olduğu belirtilmiştir. Ancak birçok merkezde, hastaya anestezi

verilmesinden hemen sonra genellikle tek doz intravenöz birinci kuşak sefalosporin uygulaması yapılmaktadır.

Ekipman

LPN, çok iyi el-göz koordinasyonu ve deneyim gerektiren önemli bir cerrahidir. Özellikle, tercih edilecek ise sıcak iskele zamanını kısa tutmak amacı ile kitle eksizyonu ve rekonstrüksiyonu kısa zamanda yapmak önemli olduğu için ekipmanın operasyon öncesinde eksiksiz olarak hazırlanması önem taşımaktadır. Peroperatif açık operasyona geçiş riski her zaman mevcut olduğu için açık operasyon için cerrahi set mutlaka hazır bulundurulmalıdır. LPN için önerilen cerrahi ekipman listesi **Tablo 1**'de özetlenmiştir (8).

Hasta pozisyonu

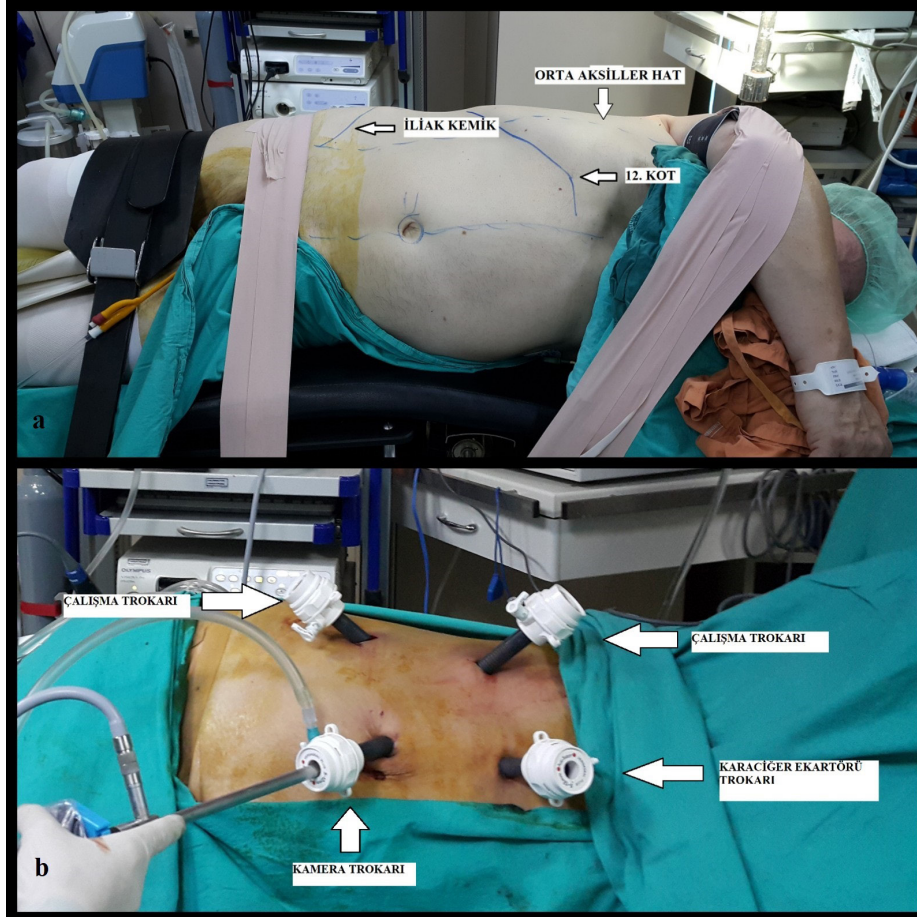
Hastaya 45 derece semi-flank pozisyon verilir. Böbrek yastığı ile bel kaldırılarak çalışma alanı genişletilir. Başta, brakial pleksus basısını azaltmak amacıyla esasen koltuk altı olmak üzere tüm baskı noktaları yumuşak pedler ile desteklenmelidir (**Resim 1a**).

Trokar yerleşimi

Kullanılan trokar sayısı, çapları ve yerleşimi cerrahinin gerçekleştirdiği tarafa, tümörün boyutu ve yerleşimi ile cerrahin tercihinine göre değişebilmektedir. Ancak transperitoneal yaklaşımda genellikle cerrahi yapılan tarafa (sağ ya da sol taraf) bağlı olarak 3 ya da 4 adet trokar kullanılmaktadır. Daha önce tanımlandığı üzere, kapalı yöntem kullanılarak Veress iğnesi ile ipsilateral orta klavikuler hattın rektus kası lateralinde batına ulaştığı noktadan girilerek 12-14 mmHg CO₂ basıncı ile pnömoperitoneum sağlanır. Takiben bu noktadan kamera trokarı olan 10, 11 ya da 12 mm çapındaki trokar ile batına girilir ve 30 derece laparoskopik kamera ile giriş esnasında batın içi yaralanma olup olmadığının tespiti için batın görüntülenmesi yapılır. Ardından doğrudan görüş altında ipsilateral rektus kasının laterali ile batın arka

Tablo 1. Cerrahi ekipman listesi

Trokarlar	12 mm (2-3 adet) 5 mm (2-3 adet) 10/11 mm (1-2 adet)
Enstrümanlar	Laparoskopik makas Laparoskopik disektör Laparoskopik right angle Künt uçlu, dişsiz bağırsak tutucu İrrigasyon-aspirasyon cihazı Laparoskopik Satinsky klemp Laparoskopik Bull-dog klemp ve çıkarıcısı (Opsiyonel) Laparoskopik iğne tutucular Laparoskopik Hem-o-lok® klip (XL/L/M) ve aplikatörleri 10 mm titanyum klip ve aplikatörü Lapra-TY® klip (Elde var ise) Laparoskopik fındık Laparoskopik fan ekartörü (10 mm (Karaciğer ekartasyonu için) 10 mm spesimen torbası Laparoskopik ultrason probu Jackson-Pratt dren Hemostatik ajanlar (Tachoseal®, Floseal®, Surgicel® gibi) HandPort®, Gel-Port®, Lap-Disc®, Omni-Port® (El yardımcı yapılacak ise)
Önerilen sütür materyalleri	0/2-0 poliglaktin sütür (Parankim için) 3-0 poliglaktin sütür (Topyayıcı sistem için) 0/2-0 V-Lock® 90 (Opsiyonel)

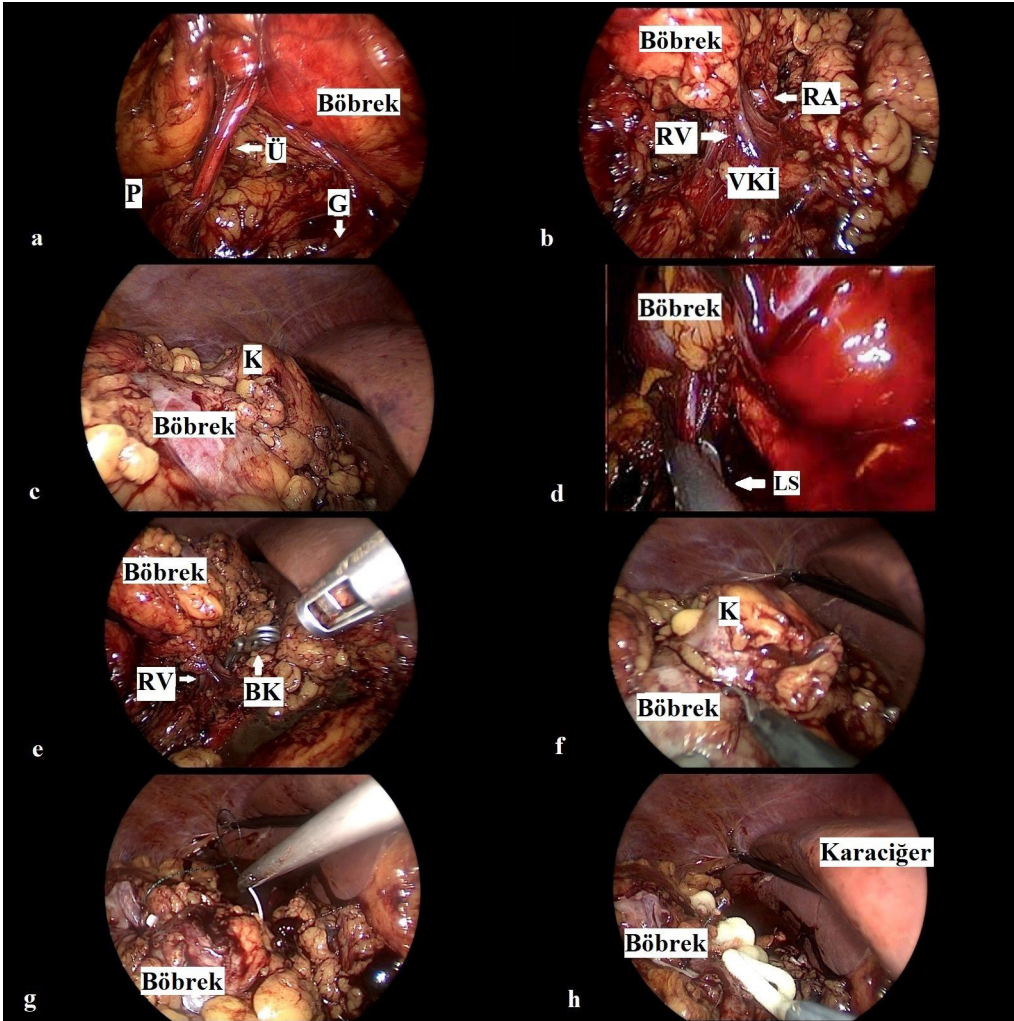
**Resim 1.** Laparoskopik parsiyel nefrektomide hasta pozisyonu (a) ve trokar yerleşimi (b) (Kaynak: Prof. Dr. Altuğ Tuncel'in kişisel arşivi)

duvarı arasında uygun bölgeye 12 mm çapındaki çalışma trokarı yerleştirilir. Rektus kasının kosta ile birleştiği noktadan 5 veya 12 mm'lik diğer çalışma trokarı girilir. Operasyon sırasında traksiyon sağlamak için uygun görülen bir yere 5 mm'lik başka bir trokar yerleştirilebilir. Eğer laparoskopik Satinsky klemple kullanılacak ise rektus kası laterali hizasında krista iliaka anterior superior'un üst kısmına (umbilikus altı) 12 mm'lik trokar yerleştirilir. Sağ taraf LPN'de ise gerekli hallerde karaciğer ekartasyonu amacı ile ksifoidin hemen altına, kullanılacak ekartörün türüne göre 5 veya 10 mm çapında trokar yerleştirilir (Resim 1b) (9). Rutin klinik uygulamalarımızda, transperitoneal yol ile girişlerde batın içi organlarda olası yaralanma riskini ortadan kaldırmak için tüm trokarları künt uçlu obturator kullanarak yerleştiriyoruz.

Cerrahi Teknik

Böbreğin mobilizasyonu, böbrek hilumunun ve kitlenin tanımlanması

Toldt çizgisinin keskin diseksiyonu sonrasında kolon ve mezokolon'un medyalize edilmesini takiben Gerota fasyası tanımlanır. Takiben üreter ve gonadal venin tanımlanıp, laterale ekarte edilmesinden sonra M. İliopsoas'a ulaşılır ve bu kas ile üreter takip edilerek proksimalde böbrek hilum'una doğru ilerlenir (**Resim 2a**). Bu bölgede böbrek arteri ve veni, laparoskopik right angle, laparoskopik fındık ya da laparoskopik makas kullanılarak çevre dokulardan diseke edilir. Renal hilumun üst ve altından pencere açılarak damarların klemlenebilmesi için alan yaratılır (**Resim 2b**). Eğer laparoskopik



Resim 2. Laparoskopik parsiyel nefrektominin basamakları. a) M. İliopsoas ve üreter'in tanımlanması, b) Böbrek hilumu, c) Kitle ve üzerindeki yağ dokusu, d) Renal arter ve ven'in laparoskopik Satinsky klemple ile blok klemplenmesi, e) Renal arter'in ayrı olarak laparoskopik Bull-dog klemple ile klemplenmesi, f) Kitlenin eksizyonu, g) V-lock® sütür ile rekonstrüksiyonu, h) Sütür hattına hemostatik ajan (FloSeal®) uygulanması (P: M. İliopsoas kası, Ü: Üreter, G: Gonadal ven, RA: Renal arter, RV: Renal ven, VKİ: Vena kava inferior, K: Kitle, LS: Laparoskopik Satinsky klemple, BK: Bull-dog klemple) (Kaynak: Prof. Dr. Altuğ Tuncel'in kişisel arşivi)

Satinsky klemp kullanılacak ise böbreğin arter ve veninin birbirinden ayrılmasına çoğu zaman gerek kalmaz ve en blok klemlenebilir. Bull-dog klemp kullanılacak ise arter ve venin birbirinden ayrılması gerekir.

Takiben Gerota fasiyası tümöre uzak bir noktadan açılarak tümör ve çevre doku normal parankimden net olarak görülecek şekilde böbrek serbestlenir. Eğer kitle posterior yerleşimli ise böbrek tamamen serbestlenerek 180 derece rotasyon yaptırılır. Bu manevra ile posterior yerleşimli tümör anteriora getirilmiş olur (8). Kitle üzerindeki yağ dokusu, tümör ile en blok bırakılır (**Resim 2c**). Dışarıdan kolay ayırt edilemeyen veya derinliği net olarak tahmin edilemeyen kitlelerde peroperatif ultrasonografi yapılması önerilmektedir. Kitle çevresinde ince bir sınır bırakılarak (yaklaşık olarak 10 mm) kapsül monopolar koter ile çizilerek işaretleme yapılır (8, 9).

Hiler kontrol

Parsiyel nefrektomi sonrasında böbrek fonksiyonlarının korunması ana hedeflerden birisidir. Bu nedenle kitlenin onkolojik cerrahi prensiplerine uygun olarak çıkartılması şartı ile böbrek parankiminin en üst düzeyde korunması ve iskemiye bağlı nefron hasarının en düşük seviyede tutulması büyük önem arz etmektedir. İskemiye bağlı hasarı azaltmak için farklı iskemi teknikleri tanımlanmıştır (10). Sıcak iskemi bu tekniklerden en sık uygulananıdır. Bu teknikte böbrek damarları, laparoskopik Satinsky klemp kullanılarak renal arter ve ven en blok klempe edilir (**Resim 2d**). Bu klemp yerine renal arter ve venin ayrı ayrı klemlenmesine olanak tanıyan Bull-dog klemler de kullanılabilir (**Resim 2e**) (9). Bir diğer klempleme yöntemi ise bir silikon tüpün Hem-o-Lok® klip kullanılarak kilitlenmesi ile oluşturulan Rummel turnikesi'dir (8, 9). Böbrek fonksiyonlarının korunması açısından sıcak iskemi süresinin olabildiğince kısa tutulmasına dikkat edilmelidir. Volpe ve arkadaşları (11) tarafından 2015 yılında yayımlanan çalışma-

da, böbrek fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesi için sıcak iskemi süresinin 25 dakikadan az tutulması gerektiği belirtilmiştir. Böbrekte iskemi nedeni ile oluşabilecek nefron hasarını azaltmak için klempin erken açılması tekniği, 2008 yılında Nguyen ve Gill tarafından tarif edilmiştir (12). Bu teknikte, renal hilum sadece kitlenin eksizyonu ve parankimin rekonstrüksiyonundaki ilk sütürde klempli olarak kalmaktadır. Takip eden aşamalara ise klempsiz olarak devam edilmektedir. Bu çalışmanın yazarları klempin erken açılması tekniği ile sıcak iskemi süresinin ortalama 13.9 dakika olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada toplam komplikasyon, kanama ve yeniden girişim oranlarının klempin erken açılması tekniğinde standart LPN ile kıyaslandığında daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyonlarının korunmasına yönelik tarif edilmiş bir diğer yöntem ise selektif arter klempleme tekniğidir. Selektif arter klemplenmesinde, renal arterin tümöre giden üçüncül veya dördüncül dalı diseke edilir ve kliplenir (13). Kliplene yerine renal arterin tümöre giden diseke edilmiş dalı mikro bull-dog klemler ile de klemlenebilir. Bu yöntem global iskemi yaratmadan hiler, santral ve intrarenal yerleşimli daha kompleks tümörlerin rezeksiyonuna olanak sağlamaktadır (14). Xu ve arkadaşları (15) tarafından yayımlanan güncel bir meta-analizde, segmental arter klemplenmesi ile ana renal arter klemplenmesi karşılaştırılmıştır. Segmental arter klemplenmesi ile birinci hafta ve birinci ay böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğu ancak bu farklılığın üçüncü ve altıncı aylarda devam etmediği bildirilmiştir. Yazarlar her iki teknik arasında operasyon süresi, iskemi süresi, hastanede kalış süresi ve postoperatif komplikasyon oranları arasında anlamlı fark izlenmediğini rapor etmişlerdir. Ancak bu yöntemin ileri derecede laparoskopik cerrahi deneyim gerektirdiği unutulmamalıdır. Nefron hasarının en az düzeyde tutulması için sıcak iskemi süresinin kısa tutulmasının yanında perioperatif mannitol infüzyonu da kullanılmaktadır. İki bin on üç yılında yayımlanan bir çalışmada (16) birçok merkezde parsiyel nefrektomi

sırasında renoprotektif etkisi nedeni ile intravenöz mannitol infüzyonunun kullanıldığı gösterilmiştir. Ancak yayımlanan randomize kontrollü çalışmalarda mannitol'ün postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olmadığı bildirilmiştir (17).

Seçilmiş hastalarda klempsiz yöntem de kullanılabilir. Bu yöntemde kitlenin eksizyonu ve böbrek parankiminin onarımı dahil olmak üzere hiçbir aşamada klemp kullanılmamaktadır. Rais-Bahrami ve arkadaşları (18) tarafından yayımlanan çalışmada LPN'de klempsiz (n=126) ve komplet hiler kontrol (n=264) teknikleri operatif ve onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Klempsiz teknik uygulanan hastaların ortalama tümör boyutu daha düşük (2.4 vs. 4.6 cm) ve tümörlerin büyük çoğunluğu (%62.8) ekzofitik karakterde idi. Çalışmanın yazarları, her iki teknik arasında perioperatif kan transfüzyon oranları, operasyon ve hastanede kalış süreleri ile pozitif cerrahi sınır oranları açısından anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir.

Soğuk iskemi bir diğer iskemi tekniğidir. Bu teknik daha çok açık parsiyel nefrektomide kullanılsa da LPN sırasında; böbrek yüzeyinin buz yardımı ile soğutulması, retrograd olarak yerleştirilmiş üreteral kateterden soğuk serum fizyolojik instilasyonu ya da intraarteriyel soğuk serum fizyolojik perfüzyonu ile renal hipotermi sağlanabilmektedir. Soğuk iskemi tekniği, sıcak iskemi ile karşılaştırıldığında güvenle daha uzun iskemi süresi sağlayabilmektedir (11). Bu nedenle özellikle iskemi süresinin uzun olması beklenen vakalarda tercih edilmektedir (10).

Kitle eksizyonu

Kitle, laparoskopik makas kullanılarak daha önce işaretlenen bölgeden eksize edilir (**Resim 2f**). Tümör eksizyonu sırasında monopolar koter yerine soğuk makas kullanılması önerilmektedir (9). Çünkü soğuk makas kullanımı ile eksizyon işlemi sırasında tümöral alanın sınırı ve tümörsüz parankim daha iyi tanımlanır. Ayrıca koter artefaktları oluşmadığından

cerrahi sınırın patologlar tarafından daha net değerlendirilmesi sağlanır. Tümör eksizyonu sırasında soğuk makasın ucunun aşağı doğru bakması cerrahi sınır pozitifliğinin engellenmesi açısından dikkat edilmesi gereken bir diğer husustur.

Rekonstrüksiyon

Tümör eksizyonu sonrasında cerrahi alanın onarımı postoperatif komplikasyonların en aza indirilmesi açısından oldukça önemlidir. Toplayıcı sistemin açıldığı vakalarda açıklığın kapatılması için 3-0 poliglaktin ile 8 tarzında sütür tekniği uygulanır. Tümör yatağındaki damarlar ise 2-0 poliglaktin sütür ile devamlı tarzda sütüre edilerek kapatılır. Parankim ise 0 ya da 1 numara poliglaktin sütür ile devamlı tarzda kapatılır. Bu işlem sırasında sütürün geçtiği yerler Hem-o-lok® klip ile sabitlenmelidir. Böylece sütürün kayması ve gevşemesi engellenir (9). Toplayıcı sistem ve parankimin kapatılmasında son zamanlarda sütürün gevşemesini engellemek için üzerinde dikensi çıkıntıları olan V-lock® sütür sık olarak kullanılmaya başlanmıştır (**Resim 2g**). Sütür ile kapama işlemini takiben sütür hattına hemostatik ajan uygulanır (**Resim 2h**).

Klempelerin açılması spesimenin çıkartılması

Klemp'in ağız açıldıktan sonra kanama olmadığından emin olunur ve klemp dışarı alınır. Daha sonra pnömoperitoneum basıncı düşürülerek (Genellikle 4 mmHg seviyesine düşürülür) kanama kontrolü yapılır. Takiben spesimen, torba içerisine alınır. Loja tercihen Jackson-Pratt dren yerleştirilerek laparoskop çıkarılır. Trokar yerlerindeki fasya ve cilt tabakaları kapatılır (9).

Komplikasyonlar

LPN, teknik olarak kompleks bir cerrahi olduğundan komplikasyonlara açıktır. Güncel bir meta-analizde (19), LPN sonrası postoperatif komplikasyon sıklığı

%11.3 olarak bildirilmiştir. Özellikle kanama, idrar kaçağı ve cerrahi sınır pozitifliği sık karşılaşılan ve endişe verici komplikasyonlardır. Turna ve arkadaşları (20) tarafından yayımlanan çalışmada, LPN yapılan 507 hastada; postoperatif kanama görülme riski %5.7, idrar kaçağı riski ise %2.4 olarak bildirilmiştir. Gill ve arkadaşları (21), LPN yapılan hastaların %4'ünde postoperatif kanama, %2.4'ünde ise idrar kaçağı görüldüğünü rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada cerrahi sınır pozitifliğinin %0.7 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.

Parsiyel nefrektomi'de cerrahi sınır pozitifliği tartışmalı bir konudur. Maurice ve arkadaşları (22), T1-T3a nonmetastatik böbrek tümörü nedeni ile LPN yapılan 6038 hastanın sonuçlarını irdelikleri çalışmasında parsiyel nefrektomi sonrasında cerrahi sınır pozitifliğinin daha kötü sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Güncel bir çalışmada (23) ise, robot yardımlı LPN vakalarında cerrahi sınır pozitifliği ile kötü onkolojik sonuçlar arasında bir ilişki saptanamadığı rapor edilmiş ve parsiyel nefrektomi sonrasında cerrahi sınır pozitifliği olan ve özellikle yüksek klinik evre (cT1b, cT2a) ile patolojik derece artışı (pT3a) saptanan hastaların ikinci bir girişim yerine yakın takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Sonuç

LPN, gelişmiş el-göz koordinasyonu ve laparoskopik cerrahi deneyimi gerektiren bir prosedürdür. Özellikle iskemi zamanının kısa tutulması, tümörün tam olarak eksize edilip sonrasında tümör yatağının başarılı şekilde rekonstrükte edilmesi başarılı bir cerrahi, minimal komplikasyon oranı ve güvenilir onkolojik sonuç için başlıca dikkat edilmesi gereken hususlardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, Ruhban IA, Sonbol MB, Ho TH. Trends in Renal-Cell Carcinoma Incidence and Mortality in the United States in the Last 2 Decades: A SEER-Based Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):46-57.e5.
3. Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Bex A, Capitanio U, Giles RH, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, 2021. Available at: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>.
4. Winfield HN, Donovan JF, Godet AS, Clayman RV. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. *J Endourol.* 1993;7(6):521-6.
5. Finelli G, Gill IS. Laparoscopic Partial Nephrectomy. Heidelberg: *Laparoscopic Urologic Surgery in Malignancies*; 2005. p. 49-57.
6. Muñoz-Rodríguez J, Prera A, Domínguez A, de Verdonces L, Rosado MA, Martos R, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: Comparative study of the transperitoneal pathway and the retroperitoneal pathway. *Actas Urol Esp.* 2018;42(4):273-9.
7. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections, 2021. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections>.
8. Berger AK, Stein RJ, Aron M, Gill IS, Desai MM. Laparoscopic partial nephrectomy: a decade of evolution. *J Endourol.* 2011;25(2):145-50.
9. Williams CR, Pinto PA. Laparoscopic Partial Nephrectomy. Philadelphia: *Atlas of Laparoscopic Urologic Surgery*; 2007. p. 110-20.
10. Greco F, Autorino R, Altieri V, Campbell S, Ficarra V, Gill I, et al. Ischemia Techniques in Nephron-sparing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes. *Eur Urol.* 2019;75(3):477-91.
11. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, Gill IS, Kutikov A, Porpiglia F, et al. Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: A Collaborative Review of the Literature. *Eur Urol.* 2015;68(1):61-74.
12. Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179(2):627-32; discussion 632.
13. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, Berger A, Ukimura O, Patil MB, et al. "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol.* 2011;59(1):128-34.
14. Zhao PT, Richstone L, Kavoussi LR. Laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Surg.* 2016;36(Pt C):548-53.
15. Xu J, Xu S, Yao B, Xu R, Xu Y, Sun F, et al. Segmental artery clamping versus main renal artery clamping in nephron-sparing surgery: updated meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):210.
16. Cosentino M, Breda A, Sanguedolce F, Landman J, Stolzenburg JU, Verze P, et al. The use of mannitol in partial and live donor nephrectomy: an international survey. *World J Urol.* 2013;31(4):977-82.
17. Lugo-Baruqui JA, Ayyathurai R, Sriram A, Pragatheeshwar KD. Use of Mannitol for Ischemia Reperfusion Injury in Kidney Transplant and Partial Nephrectomies-Review of Literature. *Curr Urol Rep.* 2019;20(1):6.
18. Rais-Bahrami S, George AK, Herati AS, Srinivasan AK, Richstone L, Kavoussi LR. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int.* 2012;109(9):1376-81.
19. You C, Du Y, Wang H, Peng L, Wei T, Zhang X, et al. Laparoscopic Versus Open Partial Nephrectomy: A Systemic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes. *Front Oncol.* 2020;10:583979.

20. Turna B, Frota R, Kamoi K, Lin YC, Aron M, Desai MM, et al. Risk factor analysis of postoperative complications in laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179(4):1289-94; discussion 1294-5.
21. Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM. 800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series. *J Urol.* 2010;183(1):34-41.
22. Maurice MJ, Zhu H, Kim SP, Abouassaly R. Reexamining the Association Between Positive Surgical Margins and Survival After Partial Nephrectomy in a Large American Cohort. *J Endourol.* 2016;30(6):698-703.
23. Rothberg MB, Paulucci DJ, Okhawere KE, Reynolds CR, Badani KK, Abaza R, et al. A Multi-Institutional Analysis of the Effect of Positive Surgical Margins Following Robot-Assisted Partial Nephrectomy on Oncologic Outcomes. *J Endourol.* 2020;34(3):304-11.

Renal Kitle Biyopsisi

Dr. Ayhan ÖZKUR, Dr. Selim KERVANCIOĞLU

Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Renal görüntülemelerde, ultrasonografi, kontrastlı BT ve MR kullanımı ile rastlantısal küçük renal kitlelerin saptanması artmıştır. Renal hücreli karsinom insidansında (RCC) son 30 yılda iki katından fazla artış olmuştur. İdrar yollarının en yaygın üçüncü, ancak en ölümcül olanıdır. Artmış insidans kısmen ultrasonografi ve BT görüntülemenin yaygın kullanımına bağlanmaktadır. Yeni olguların yarısından fazlası rastlantısal olarak saptanmaktadır. Renal kitlenin araştırılmasının amacı maligniteyi doğrulamak veya dışlamaktır. Ultrasonografinin renal kitleleri saptama duyarlılığı %79 olarak bildirilmiş olup 5 mm üzerindeki lezyonları tanıyabilmektedir (1). Ultrason incelemelerinde kontrast madde kullanımı kitle saptama başarısını arttırabilir. Kontrastlı BT incelemeleri böbrek kitlelerini karakterize etmede kullanılan en yaygın yöntemdir. T2 ve diffüzyon ağırlıklı MR görüntüleme benign lezyonların doğru saptanmasında BT'den üstün olabilir, ancak RCC'yi benign bir onkositoma ya da lipitten fakir anjiomyolipomdan ayırması mümkün olmaz. Bu nedenle tedaviden önce histolojik tanı elde edilmesi için re-

nal kitlelerin perkütan biyopsisi giderek daha fazla kullanılmaktadır (2).

Endikasyonlar

Renal biyopsiler üç nedenle yapılır. Tanımlanamayan kısmen kistik lezyonlar, solid kitleler ve parankimal hastalıklar. Basit kistlerde aspirasyon ya da biyopsiye gerek duyulmaz. Yüksek yoğunluklu, kalınlaşmış ya da nodüler duvarlı ve duvar kontrastlanması gösteren Bosniak tip 3 kistik kitleler ince iğne ya da kalın iğne biyopsiye gerek duyar. Bu da %39 oranında gereksiz cerrahi tedaviyi engeller. Solid renal kitleler biyopsi ile gösterilene kadar malign kabul edilmelidir. Bunun dışında parankimal patolojilerde, transplant hastalarında ve hamilelerde parankimal biyopsi gerekebilir. Solid renal kitlelerden anjiomyolipomlar yüksek yağ dokusu içerdikleri için tüm görüntüleme yöntemleri ile doğrulukla saptanabilirler. Ayrıca kanamaya yatkınlıkları nedeniyle biyopsi psödoanevrizma gelişimi ve kanamaya neden olabilir. Nadiren liposarkomdan ayırmak gerekebilir (3).

Kontrendikasyonlar

İşlemin minimal invaziv olası nedeniyle görüntüleme eşliğinde renal biyopsilerin kontrendikasyonları azdır. Düzeltilemez bir kanama bozukluğu, güvenli bir iğne yolunun olmaması veya koopere olamayan hastalar bunlar arasındadır. Kitleden güvenli bir şekilde biyopsi alınabilmesi için hasta kooperasyonu gereklidir. Hasta hareketsiz durmazsa, titrerse veya nefesini kontrol edemezse, hasta için bir komplikasyon riski önemli ölçüde artar (4,5).

Biopsi öncesi değerlendirme

Hastanın tıbbi geçmişi, laboratuvar değerleri ve görüntüleme çalışmaları gözden geçirilmeli ve kan değerleri kontrol edilmelidir. Hastanın PT, PTT ve INR'si değerlendirilir. Hastanın ultrason, CT, MRI veya pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması gibi herhangi bir tanısal görüntüleme bulguları değerlendirilir. Dinamik kontrastlı inceleme ya da Renkli Doppler ultrasonografi ile kitle vaskülaritesi, ve besleyici arterleri incelenir (6,7).

İşlemin hastaya açıklanması

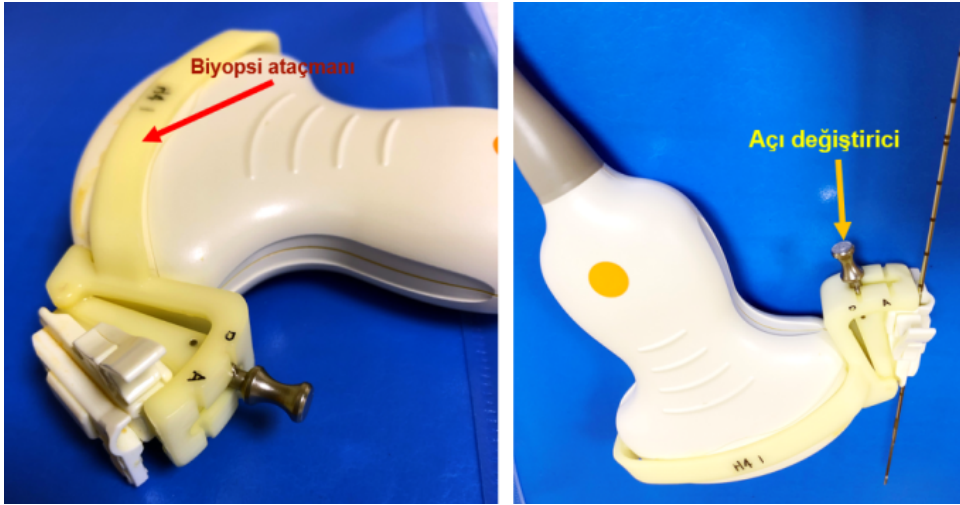
Bilgilendirilmiş hasta daha rahat ve işbirlikçi olur. Hastaya olası riskler, aynı bilgiyi elde etmenin alternatif yöntemleri ve biyopsi yapılmazsa ve doğru tedavi planlanamazsa hastalığın seyrinin nasıl olacağı hakkında bilgiler anlatılmalıdır. İşlemin yararları ve işlem sırasında ne bekleneceği, özellikle birden fazla biyopsi yapılabileceği, yeterli patolojik doku alınamayabileceği ve olası komplikasyonlar tartışılmalıdır. Hastanın işlem sırasında hareketsiz durması ve nefes alma talimatlarını takip etmesi anlatılır. Hastaların işlem için uyanık olmaları gerekir, böylece ihtiyaç duyulan pozisyonda kalabilirler ve nefeslerini kontrol edebilirler. Hastanın soru sorması için de zaman tanınmalıdır. Onay formu daha sonra imzalanır ve tanık olunur.

Biyopsi rotasının Belirlenmesi

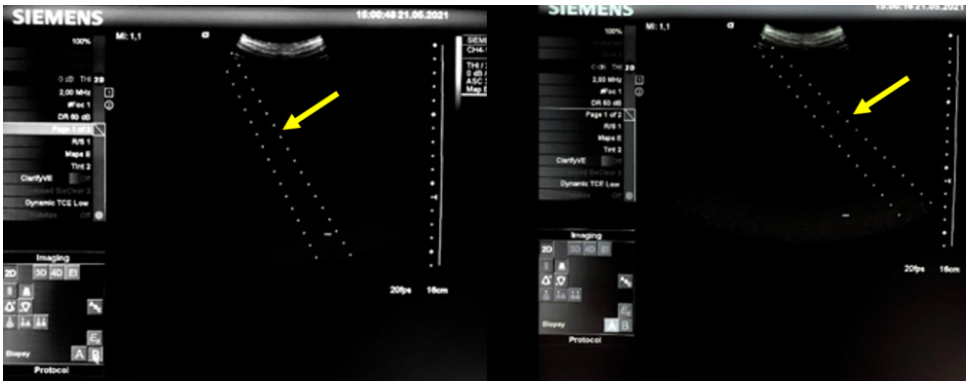
Renal kitleyi lokalize etmek ve en uygun yaklaşımı ve aynı zamanda en iyi transdüser tipi ve frekansı seçmek için bir ultrason incelemesi yapılır. Doğru ultrasonografi transdüserinin kullanılması da önemlidir. Bu, yalnızca doğru frekansı değil, aynı zamanda doğru prob tipini seçmek anlamına gelir. Bazen o bölge için rutin bir muayenede normalde ilişkili olmayan bir prob kullanmak daha iyi olabilir

Uygun rota ve hasta pozisyonu belirlendikten sonra biyopsi iğnesinin gireceği noktaya bir işaret konur. Hasta pozisyonu sırt üstü değil, genellikle yüzüstü, yan veya oblik pozisyonda bulunur. Bu pozisyonda hem yer çekimi ile bağırsaklara ait gaz gölgelerinin görüntüleme alanından uzaklaştırılması sağlanır, hem de diyafram hareketleri azaltılmış olur. Azaltılmış diyafram hareketleri böbrek kitlesinin hareketsiz hale getirilmesini sağlar (8,9).

Kitleye ulaşmak için gereken iğne uzunluğunu belirlemek için ultrasonografi cihazı ile derinlik ölçülebilir. Yaygın iğne uzunlukları 6, 9, 15 ve 20 cm'dir. Seçilecek iğne kalınlığı önemlidir. İnce iğne aspirasyon biyopsilerinde 22 Gauge, parankimal patolojileri belirlemek amacıyla yapılan kalın iğne biyopsilerinde 14 veya 16 Gauge iğneler kullanılır. Kitle biyopsilerinde hipervasküler lezyonlarda 20, hipovasküler lezyonlarda 18 Gauge iğne kullanımı yeterli doku alınmasını sağlar. Kitlenin kistik ve nekrotik alanlarından kaçınmak, tanı doğruluğunu arttırmaktadır. Uygun iğne seçimi sonrası ultrason transdüseri steril poşet içerisine yerleştirilir ve iğneye yön verici biyopsi ataçmanı takılır. Bazı ataçmanlarda birden fazla aç seçeneği bulunur (**Resim 1,2**). Hem ultrason cihazının hemde ataçmanın aynı aç seçeneğinde olduğu kontrol edilmelidir. Ayrıca biyopsi ataçmanları içerisinde çeşitli iğne kalınlıkları için ayrı aparatlar bulunur, uygun aparatın ataçman içerisine yerleştirilmesi gerekir. Biyopsi sırasında bu aparatlar değiştirilebilir. İnce iğne aspirasyon planlanmış hastada uygun doku elde edilemezse trücut kalın iğne biyopsiye geçilebilir. Bazen 22 gauge iğne biyopsi rotasından yumuşaklığı nedeniyle sa-



Resim 1. Ultrasonografi transdüseri ve biyopsi ataçmanı (kırmızı ok), Ataçman üzerinde aç değiştirici (sarı ok) ve biyopsi iğnesinin konumlanması



Resim 2. İki farklı aç seçeneği sunan sonografi cihazında ekran görüntüsü (sarı ok; iğne rotası)

pabilir ve daha sert 20 gauge iğne ile değiştirilmesi gerekebilir (10-15).

Hasta ve transdüser hazırlandıktan sonra, ciltte işaretlenen yer ultrason steril jeli ya da betadine kullanılarak sterilize edilir ve genellikle 25 gauge iğne ile lokal cilt anestezisi yapılır (**Resim 3**).



Tek kullanımlık biyopsi ataçman seti

Resim 3. Tek kullanımlık biyopsi ataçman seti; steril jel, iğne kalınlığına göre ataçman aparatı, transduser steril kılıfı ve sabitleyici lastikler

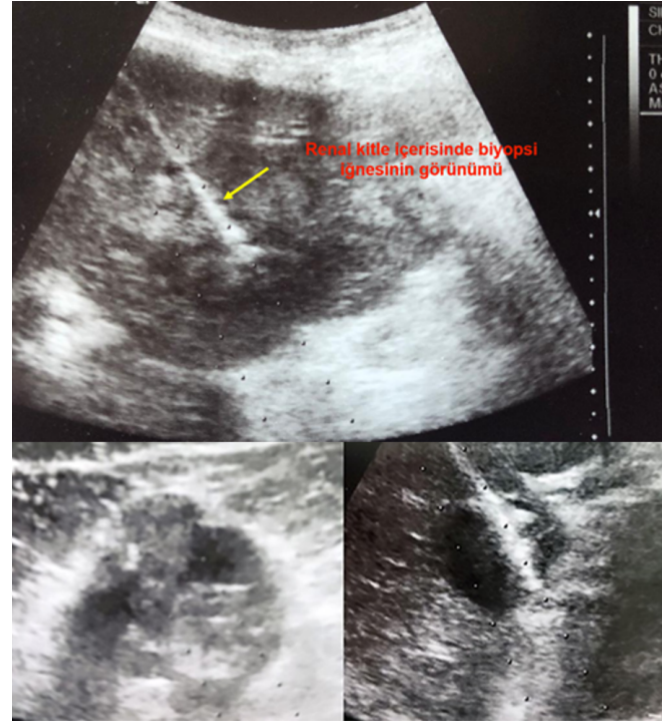
Daha sonra, iğne kılavuzu kullanılarak iğne yolu boyunca daha derin anestezi eklenebilir. Lokal anestetik madde verilmeden enjektör içindeki havanın boşaltılması ultrason görüntü kalitesi için önemlidir. Aksi takdirde, hava hastanın dokusuna girerek kitlenin ve iğne yolunun kapanmasını sağlar. Hastalara keskin bir ağrı hissetmiyecekleri, ancak baskı hissedebilecekleri hatırlatılmalıdır. Biyopsi iki şekilde yapılabilir. Serbest el tekniğinde hem ultrason transdüserini hemde biyopsi iğnesini aynı kişi tutar, diğer teknikte yardımcı ultrason transdüserini tutarak renal kitleyi görüntüler, radyolog biyopsi iğnesini ilerleterek parçanın alınmasını sağlar (16,17) (**Resim 4**).

Ekojenik uçlu iğneler daha iyi vizualize oldukları için tercih edilebilir. İğne ilerletilirken hastanın nefes tutması istenir. Biyopsi öncesi hastaları nefes almaları ve nefes tutmaları konusunda eğiterek ve



Resim 4. Otomatik biyopsi iğnesi ve ultrasonografi transdüsünün görünümü

cesaretlendirerek yardımcı olunabilir. Solunumla çok hareket eden kitleler için, hastalara kitle ve biyopsi hattını ve solunumlarının kitlenin yerini nasıl etkilediğini göstermek yardımcı olabilir. Lokal anestezi yapıp iğne rotası belirlendikten sonra ciltte 11 nolu bistüri ucuyla iğne giriş yerinde ufak bir kesi biyopsi iğnesinin sorunsuz bir şekilde ciltten geçmesini sağlar. Biyopsi iğnesinin ucu ciltteki kesi alanına getirilerek hastanın nefes kontrolü ile gerçek zamanlı olarak renal kitleye ulaşması sağlanır. Biyopsi iğnelerinin yaygın kullanılanları otomatik ateşleme yaparak dokunun kesilmesini sağlar ve genellikle 2-3,5 cm ileriye fırlar (**Resim 5**). Bu nedenle biyopsi iğne ucunun kitle dış konturuna ulaşılınca ateşleme yapılması ve iğne ucunun ne kadar ileriye fırlayacağını bilmesi gerektiğinden ayarlanabiliyorsa derinliğin kitle boyutlarına uygun değiştirilmesi gerekir. Küçük renal kitlelerde ilk adım, iğneyi dikkatlice kitlenin hemen yanına yerleştirmektir. İğne ucu, ultrason görüntüsünde ekojenik bir nokta olarak görünmelidir. Özel olarak tasarlanmış ekojenik



Resim 5. Farklı renal kitleler içerisinde biyopsi iğnesine ait lineer ekojenik görünüm.

iğneler normal iğnelere göre daha iyi görülür, kalın iğneler daha parlak yansımalarla neden olur. Kitlenin ekosuda iğne ucunun görünürlüğünü etkiler, hipoekoik kitlelerde iğne ucu daha kolay görüntülenir. İğne ucunu görüntülemek için iğne ileri geri hareket ettirilebilir, ya da ultrason transdüseri aşağı-yukarı tilt edilebilir. Kitlenin bitişiğindeki iğne pozisyonu doğrulandıktan sonra iğne kitle içerisine fırlatılır. İğne yavaşça kitleye doğru itilirse, sapabilir. İnce iğne aspirasyonlarında genellikle iki adet giriş yapılır. Gelen dokunun kalitesine göre kalın iğne biyopsilerinde tek biyopsi yeterli olabilir. Kitlenin kistik olduğu görülürse, hem kistik alandan hemde kistin iç duvarından numune almaya çalışılmalıdır. Bunun için iğne kistin karşı duvarına ilerletilir ve iç duvardan hücre almak için ileri-geri hareket ettirilir. Pürülan sıvı gelirse hem patoloji için sitolojik, hemde kültür için sıvı numunesi gerekir. Solid kitlelerde tanısal sonuçları iyileştiren en iyi faktör aspirasyon biyopsisi yerine kesici iğnenin kullanılmasıdır (18,19).

İşlem bittikten sonra hastanın cildi temizlenir ve biyopsi yerine bir bandaj yerleştirilir. Şişliği ve ağrıyı azaltmak için biyopsi bölgesine soğuk kompres de yerleştirilmelidir. Torba hastanın önlüğünün üzerine yerleştirilmelidir veya bir havluya veya birkaç kâğıt havluya sarılabilir, çünkü doğrudan cilt teması hasta için rahatsız edici olabilir. İşlem sonrası hematoma gibi komplikasyonları göstermek için lezyon bölgesi sonografik olarak taranır. Aktif bir kanama tespit edilirse, kanamayı durdurmak için alan üzerine basınç uygulamak için ultrason transdüseri kullanılabilir. Genellikle kanama 5 ila 10 dakika içinde durdurulabilir. Kanama durdurulamazsa anjiyografi ünitesinde kanayan yer tespit edilerek embolizasyon sağlanmalıdır.

Hasta odayı terk etmeden önce ağrı düzeyi değerlendirilir ve vital bulgular kaydedilir. Hasta daha sonra bir bekletme veya gözlem alanına götürülür. İşlemin türüne göre hasta bu alanda 15 ile 120 dakika arasında kalabilir. Hastanın ağrısı veya rahatsızlığı artarsa, hematoma açısından sonografi ile hasta

yeniden değerlendirilir. Stabil hastalar uygun talmatlarla taburcu edilebilir (20-22).

KAYNAKLAR

1. Raj P, James E. Dyer, J. Killian Mellon. Comprehensive Clinical Radiology, chapter 59 (Urologic issues for nephrologist) 2018, Elsevier:717-728
2. Curry NS, Bissado NK, Radiologic evaluation of small and indeterminate renal masses. Urol Clin North Am. 1997; 24:493-505
3. Hamed Aryafar, Thomas B. Kinney, Practice of interventional Radiology, chapter 4 (Percutaneous Biopsy), 84-105, Saunders & Elsevier, 2011
4. Vassiliades V, Bernardo M, Percutaneous renal and adrenal biopsies. Cardiovasc Interv Radiol, 1991;14
5. Potrezke TA, Atwell TD, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound 2018, Elsevier, chapter 17: 597-622
6. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single center experience of 10,055 biopsies. Am J Nephrol 2014;4:39(2):153-162
7. Kriegshauser JS, Patel MD, Young SW. et al. Risk of bleeding after native renal biopsy as a function of preprocedural systolic and diastolic blood pressure. J Vasc Interv Radiol. 2015; 26(2):206-212
8. Matalon TA, Silver B. US guidance of interventional procedures. Radiology 1990;174(1):43.
9. Richard PO, Lavallée LT, Pouliot F, et al. Is routine renal tumor biopsy associated with lower rates of benign histology following nephrectomy for small renal masses? J Urol 2018; 200:731-736
10. Dejong MR. Textbook of diagnostic sonography. 2018, Elsevier. Ultrasound-Guide Interventional Techniques (chapter 18):467-498
11. Wood BJ, Khan MA, McGovern F, Harisinghani M, et al: Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management, J Urol 161(5):1470-1474, 1999.
12. Marwah DS, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy: what is the optimal period of observation? Am J Kidney Dis. 1996;28(1):47-52.
13. Maya ID, Maddela P, Barker J, et al. Percutaneous renal biopsy: comparison of blind and real-time ultrasound-guided technique. Semin Dial. 2007;20(4):355-358.
14. Hobbs DJ, Zhou M, Campbell SC, Aydin H, Weight CJ, Lane BR. The impact of location and number of cores on the diagnostic accuracy of renal mass biopsy: An ex vivo study. World J Urol 2013; 31:115964. doi: 10.1007/s0034501208683.
15. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: A single-center 13year experience. Eur Urol 2015; 68:100713
16. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. Semin Nephrol. 2002;22(3): 254-267
17. Dowd PE, Mata JA, Crow A, et al. Ultrasound guided percutaneous renal biopsy using an automatic core biopsy system. J Urol. 1991;146 (5):1216-1217.

18. Wang R, Wolf JS Jr, Wood DP Jr, et al. The role of percutaneous biopsy in management of small renal masses. *Urology* 2008;
19. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM. et.al. Renal mass core biopsy; Accuracy and impact on clinical management. *AJR* 2007; 188:563-570
20. Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, et.al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumor. *J Urol*, 2005;174:44-46
21. Hara I, Miyake H, Hara S, et.al. Role of percutaneous image guided biopsy in evaluation of renal masses. *Urologica Int*, 2001;67:199-202
22. Hobbs DJ, Zhou M, Campbell SC, Aydin H, Weight CJ, Lane BR. The impact of location and number of cores on the diagnostic accuracy of renal mass biopsy: An ex vivo study. *World J Urol* 2013; 31:115964.

Renal Hücreli Karsinomlarda Derecelendirme Sistemi

Dr. Zehra BOZDAĞ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Kanserli olguların raporlanmasında, prognostik parametrelerin değerlendirilip raporlanması patologlar için temel bir unsurdur. Renal hücreli karsinomlarda (RHK) olduğu gibi birçok tümör için histolojik derecelendirme (*grade*'leme), önemli bir prognostik faktördür. Tümör derecelendirmesi, bir kanserin farklılaşmasının (diferansiyasyon) değerlendirilmesini ifade eder ve ışık mikroskobu ile değerlendirilen çeşitli morfolojik parametrelere dayanır. RHK'nın derecelendirmesi 100 yıla yakın bir zamandır prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir¹.

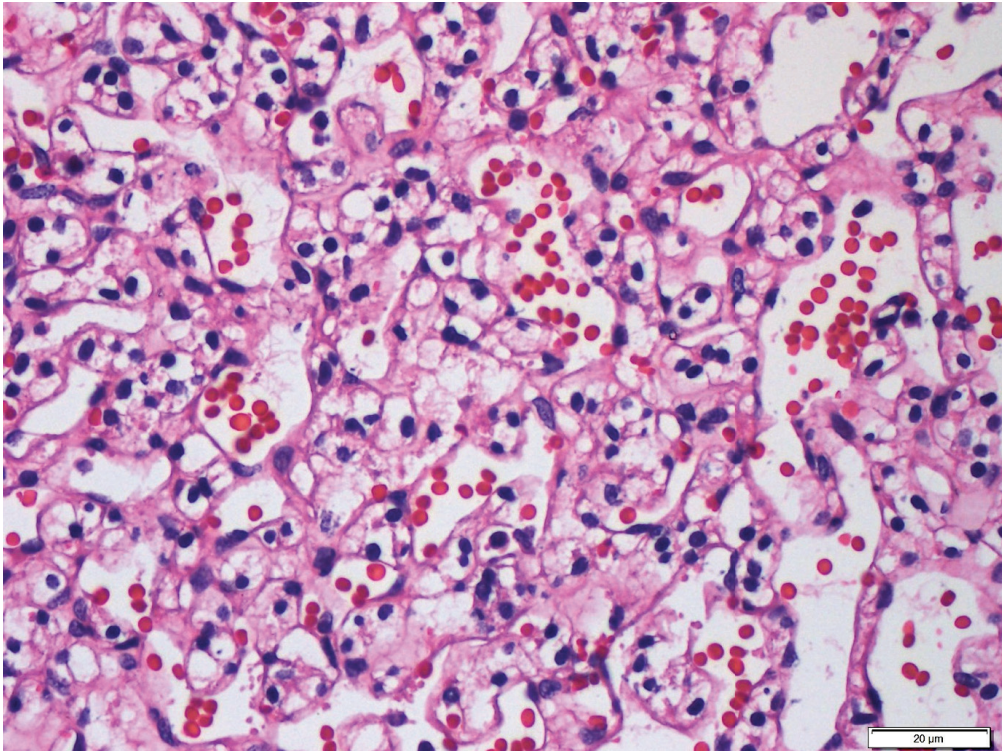
İlk olarak 1932'de Hand ve Broders tarafından gerçekleştirilen RHK evrelemesi, 1968'de Myers ve arkadaşları tarafından nükleer özelliklere dikkat çekilerek yapılmış, sonrasında 1971'de Skinner ve ark. nükleus ve nükleol görünümüne dayanan bir derecelendirme sistemi önermiştir. Skinner ve ark. aynı zamanda bu derecelendirilmenin tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirilmesinin zor olduğuna da belirtmişlerdir². Fuhrman ve ark., 1982'de Skinner sistemini genişleterek nükleer boyut, şekil ile nükleol belirginliğinin eş zamanlı değerlendirilmesine dayanan ve yakın zamana kadar kullanılan bir derecelendirme sistemi önerdiler. Fuhrman sistemine göre tümörler derece 1'den (iyi diferansiye tümörler) derece 4'e (anaplastik morfolojideki tümörler) kadar derecelendirilmiştir (**Tablo1**). Fuhrman derecelendirme sistemi berrak hücreli RHK'lar için kullanılmış ve derecelendirme tümör içindeki oranına bakılmaksızın en yüksek dereceli alanlar baz alınarak yapılmıştır³. Ancak bu derecelendirme sisteminde üç parametrenin aynı anda değerlendirilmesinin gerekliliği, Fuhrman derecelendirme sisteminin uygulanmasıyla ilgili bir dizi eleştirilere sebep olmuştur. Derecelendirme parametreleri arasında uyumsuzluk olduğu durumlarda, derecelendirme kriterlerinden hangisinin esas alınacağı konusunda herhangi bir tavsiyenin mevcut olmayışı ve derecelendirilen olguların sonuçları arasında, deneyimli ürolojik patologlar arasında bile farklılıkların olması Fuhrman sisteminde eleştirilere neden olmuştur. Bu metodolojik sorunlara rağmen, Fuhrman derecelendirme sistemi, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın bir ilgi görmüştür^{1,2,4}.

Tablo1. Fuhrman nükleer dereceleme sistemi

Fuhrman nükleer dereceleme sistemi				
Derece	Nükleus büyüklüğü	Nükleus şekli	Kromatin yapısı	Nükleol
1	<10 µm	Yuvarlak	Dens	Belirsiz veya yok
2	15 µm	Hafif düzensiz	İnce granüler	x400 büyütmede belirgin, küçük
3	20 µm	İrregüler	Kaba granüler	x100 büyütmede belirgin, büyük
4	> 20 µm	Pleomorfik, multilobüle	Açık, hiperkromatik	Makronükleol

Fuhrman derecelendirme sistemiyle ilgili eleştiriler sonrasında, hem 2012 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Vancouver konsensüs konferansı, hem de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2016 yılında yeni bir derecelendirme sistemi tanımlanmış ve benimsenmiştir^{5,6}. Günümüzde kullanılmakta olan, daha basit ve sade olan WHO/ISUP derecelendirme sisteminde de 1-4 arasında değişen bir derecelendirme kullanılmaktadır. İlk üç derece için nükleol özellikleri temel alınmıştır. Derece 2 ve 3 için nükleolar eozinofili, derece 3 için nükleol belirginliği tariflenmiştir. Derece 1'de

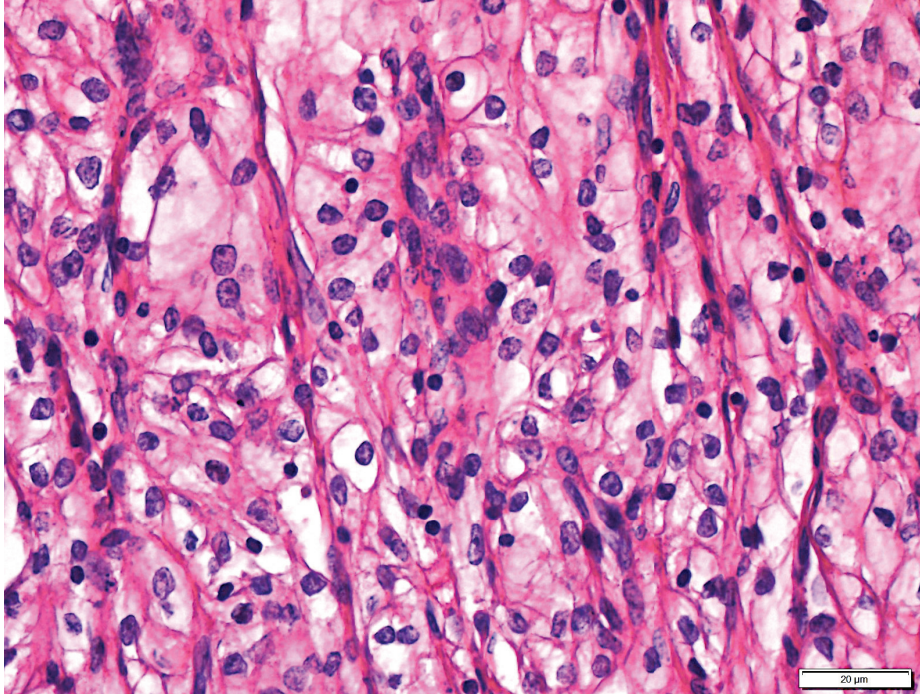
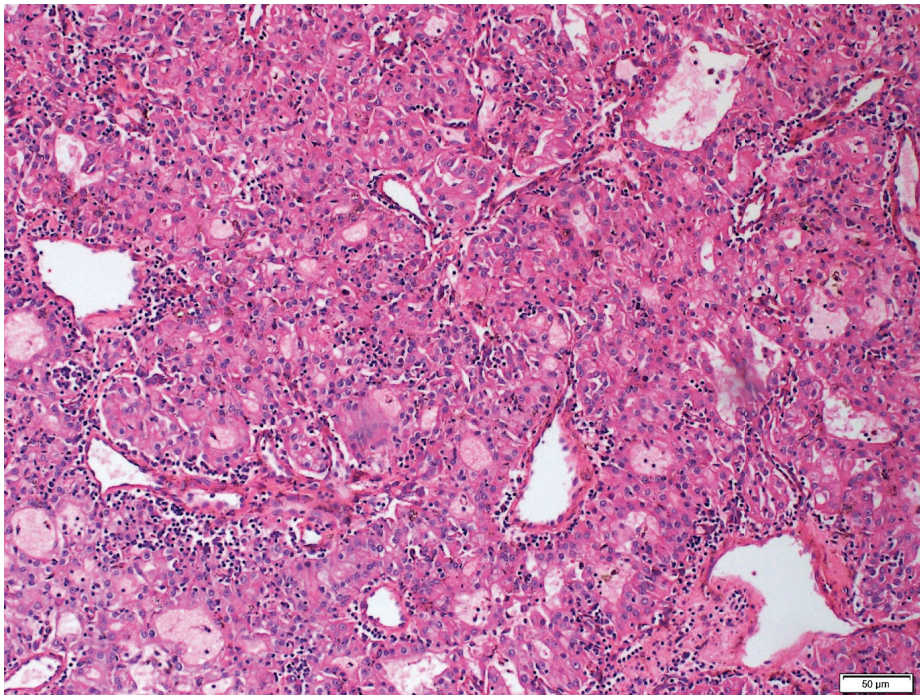
RHK'da x400'lük büyütmede bakıldığında nükleol seçilemez veya bazofilik belli belirsiz izlenebilir (**Resim 1**). Derece 2'de RHK'larda nükleoller x100'lük büyütmede belirsizdir ancak x400'lük büyütmede fark edilir ve görünümü eozinofiliktir (**Resim 2**). Derece 3'te tümörlerde eozinofilik nükleoller x100'lük büyütmede dahi rahatlıkla fark edilir (**Resim 3**). Derece 4'te tümörde belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer veya sinsityal dev tümör hücreleri, sarkomatoid ve/veya rabdoid farklılaşma görülür ⁶ (**Resim 4-6**) (**Tablo2**).



Resim 1. Derece 1 berrak hücreli RHK da x400 büyütmede bazofilik net seçilemeyen nükleoller (H&E, x400).

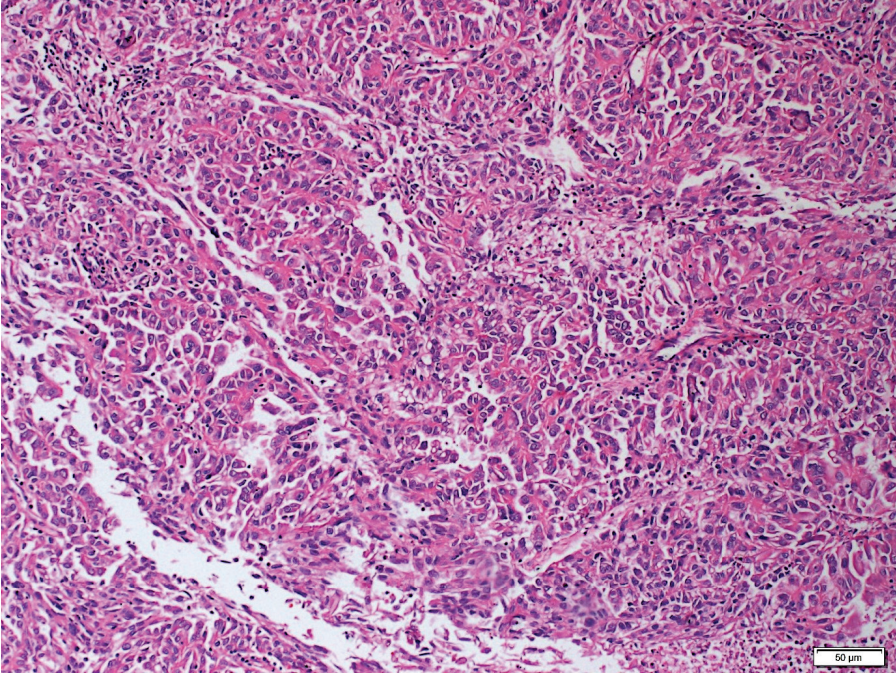
Tablo 2. WHO/ISUP dereceleme sistemi

WHO/ISUP Derecelendirme Sistemi	
Derece	Nükleol ve diğer özellikler
1	x400'lük büyütmede göze çarpmayan nükleol veya bazofilik net izlenmeyen nükleol
2	x400'lük büyütmede belirgin, ancak x100'lük büyütmede belirgin olmayan eozinofilik nükleol
3	x100'lük büyütmede belirgin eozinofilik nükleol
4	Nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve/veya rabdoid/sarkomatoid farklılaşma alanları

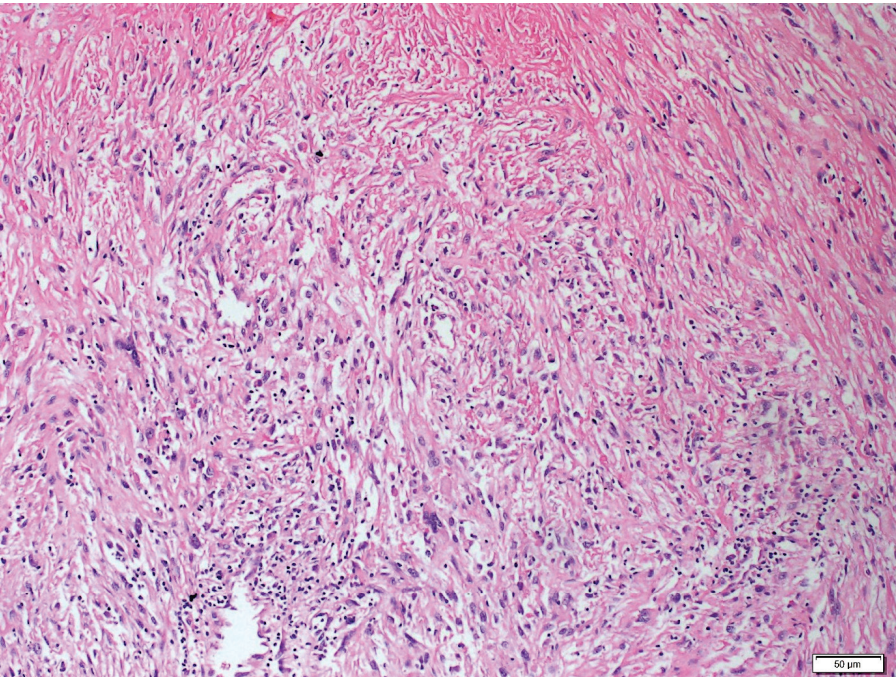
**Resim 2.** Derece 2 berrak hücreli RHK da x400 büyütmede seçilen nükleoller (H&E, x400).**Resim 3.** Derece 3 berrak hücreli RHK da x100 büyütmede seçilen nükleoller (H&E, x100).

WHO/ISUP derecelendirme sistemi berrak hücreli ve papiller tip RHK için kullanılmakta olup, kromofob RHK'da kullanılmamaktadır. Çoğu zaman farklı dereceleri bir arada bulunduran RHK'da derecelendirme, fokal de olsa en yüksek tümör alanına göre yapılmaktadır. Sarkomatoid veya rabdoid farklılaşma gösteren tümörler için de belirli bir oran aranmadan tümör derecesi 4 olarak kabul edilir^{5,6}. İğsi hücrelerin ve pleomorfik nükleusların varlığı

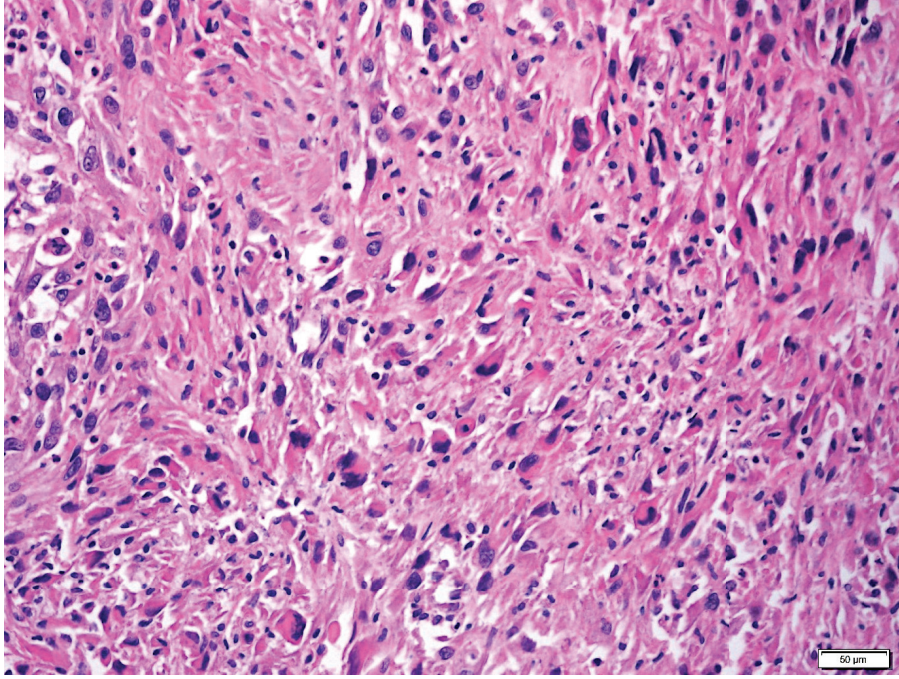
sarkomatoid farklılaşma göstergesidir ve kötü prognoz ile ilişkilidir^{7,8} (**Resim 5**). Rabdoid farklılaşmada ise rabdomyoblastı andıran yoğun eozinofilik sitoplazmalı, periferik yerleşimli nükleuslar içeren hücreler izlenmektedir (**Resim 6**). Rabdoid farklılaşma içeren RHK'ların daha agresif seyrettiği ve rabdoid farklılaşma göstermeyen RHK'lara göre ekstrarenal yayılımın ve uzak metastazların iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir⁹⁻¹¹.



Resim 4. Derece 4 berrak hücreli RHK'da yer yer multinükleer görünümdeki pleomorfik hücreler (H&E, x100).



Resim 5. İğsi morfolojideki hücrelerden oluşan sarkomatöz farklılaşma gösteren (derece 4) RHK (H&E, x100).



Resim 6. Sarkomatöz farklılaşma gösteren (derece 4) RHK'da arada belirgin eozinofilik sitoplazmalara sahip rabdoid hücreler (H&E, x400).

Kaynaklar

1. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samarasinghe H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):4-17.
2. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Srigley J R, Coughlin G, et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organisation/International Society of Urological Pathology grading. *Histopathology* 2017; 71; 918–925.
3. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982 Oct;6(7):655-63.
4. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2009 Jun;22 Suppl 2: S24-36.
5. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37; 1505–1517.
6. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Coughlin G, Duglison N, et al. Assessment of tumour-associated necrosis provides prognostic information additional to World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading for clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology* 2019 Jan;74(2):284-290.
7. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1490-504.
8. Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, Trinos MJ, Schwartz LH, Patil S et al. Sarcomatoid variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol.* 2011; 34:454–459.
9. Gokden N, Nappi O, Swanson PE, Pfeifer JD, Vollmer RT, Wick MR, et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24:1329–1338.
10. Shannon B, Wisniewski ZS, Bentel J, Cohen RJ, et al. Adult rhabdoid renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126:1506–1510.
11. Leroy X, Zini L, Buob L, Ballereau C, Villers A, Aubert S. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm with overexpression of p53. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 31:102–106.

Parsiyel Nefrektomi Sonrası Lokal Nükslere Yaklaşım

Dr. Rasim Güzel, Dr. Orhan Koca

Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

Böbrek hücreli kanser (BHK) bütün kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Böbrek kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır. Sigara, obezite ve hipertansiyon gibi risk faktörleri bulunmaktadır. Berrak hücreli, papiller ve kromofob olmak üzere 3 ana tipi bulunmaktadır. Nükleer grade, sarkomatoid özellikler, vasküler invazyon, nekroz varlığı ve tümörün evresi gibi prognostik faktörler bulunmaktadır. Görüntüleme yöntemlerine dayalı tanı konulmaktadır. Seçili olgularda histopatolojik tanı amacı ile biyopsi yapılabilmektedir.

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin gide- rek artması, sağlık sistemine ulaşımın kolaylaşması ve toplum bilincinin artması gibi nedenlerden dolayı böbrek kitleleri erken evrede tanı alabilmektedir. Erken evre böbrek tümörlerinin standart tedavisi cerrahidir. Cerrahi yöneme hastanın özellikleri ve hastalığın evresine göre karar verilmektedir. Erken evre kanserlerde veya tek böbrekli veya iki taraflı tümörü bulunan hastalarda parsiyel nefrektomi (PN) tercih edilmektedir. Parsiyel nefrektomi yapılarak benzer onkolojik sonuçlar ile böbrek fonksiyonları daha iyi korunmuş olur. Açık, laparoskopik veya ro-

bot yardımcı olarak yapılabilir. Ancak kalan böbrek dokusundaki tümör nüksü ile karşılaşılabilir.

Parsiyel nefrektomi yapılmış olan hastaların %2-8'inde cerrahi sınır pozitifliği görülmektedir (1). Bu oranda seçilmiş olan cerrahi yöntemin etkisi gösterilememiştir. Cerrahi sınır pozitiflik oranını azaltabilmek amacı ile perioperatif frozen inceleme yapılabilenmekteyse de risk azaltılamamaktadır (2). Soliter böbrekli veya iki taraflı hastalığı olanlar ile ileri evre veya yüksek dereceye sahip hastalarda cerrahi sınır pozitiflik oranı daha yüksektir. Bununla birlikte sınır pozitifliğinin onkolojik sonuçlar üzerine olan etkisi tartışmalıdır (3). Ancak bilinmelidir ki cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda lokal nüks oranı %16 iken, negatif olgularda bu oran %3 olarak gözlemlenmektedir (4). Cerrahi sınır pozitifliği bulunan hastalara radikal nefrektomi veya tekrar parsiyel rezeksiyon uygulanması bir çok durumda gereksiz fazla tedavi uygulanması olarak değerlendirilmektedir. Lopez-Coste ve ark. cerrahi sınır pozitifliği bulunan 11 hastayı ortalama 80,5 ay izlemişler, sonunda hiçbirinde lokal nüks veya uzak metastaz gözlemlenmişlerdir (5). Bu hastaların yakın takibi gerekmektedir. Cerrahi sınır pozitiflik oranları tümör ablasyonu sonrasında daha yüksektir. Mullerad ve ark. PN yapılmış olan

hastalarda tümör yerleşiminin lokal tümör kontrolü üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Beş yıllık takipte periferik yerleşimli tümörlerde lokal nüks saptanmazken, santral yerleşimli tümörlerde %18 oranında lokal nüks tespit etmişler. Tümör yerleşiminin lokal nüks üzerine etkili olduğu, ancak hastalığa özgü sağ kalımı etkilemediğini bildirmişlerdir (6).

Böbrek hücreli kanserlerde birçoğu okült olmak üzere multifokalite sıklığı %5,3 ile %25 arasında değişmektedir (7). Bu durum PN uygulaması için endişe konusu olmuştur. Ancak multifokal renal tümörlerin intrarenal metastatik bir hastalık mı yoksa yeni tümör oluşumu oldukları tam belirgin değildir (8).

Tedavi sonrasında lokal nükslerin tanısı genellikle radyolojik olarak konulmaktadır. Gerekli olgularda biyopsi yapılabilir. Bu konuda biyopsinin doğruluk oranı %90'lara çıkmaktadır (9). Ancak biyopsi sonrasında yanlış negatif sonuç elde edilebileceği akılda tutulmalıdır.

Parsiyel nefrektomi sonrasında lokal nüks genellikle aynı tarafta böbrekte görülür. Ancak nadiren de olsa böbrek dışı dokuda da lokal nüks görülebilir. Nükslerin çoğu ilk 5 yıl içerisinde görülmesine karşın 10 yıl sonrasında da görülebilir. Bu hastalar için farklı tedavi alternatifleri bulunmaktadır. Bunlar aktif izlem, ablatif tedaviler, tekrar parsiyel rezeksiyon ve radikal nefrektomi olarak sıralanmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın ve/veya tümörün özelliklerini büyük önem arzetmektedir. Lokal nükste tümörün yerleşimi ve boyutu önem taşımaktadır. Soliter böbrek, çift taraflı tümör, Von Hippel Lindau (VHL) gibi zorunlu durumlarda PN veya ablatif tedaviler ön planda düşünülebilmektedir.

Yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda görülen lokal nükslerde aktif izlem seçeneklerden biri olabilir. Yine VHL sendromu bulunan hastalarda gerek lokal nükslerde ve gerekse de yeni gelişen tümörlerde kitlelerin boyutu göz önünde bulundurularak takip edilebilir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde yakın takip tedavinin rasyonelini oluşturabilmektedir.

Böbrek tümörünün standart tedavisinde ablatif tedaviler bulunmamaktadır. Ancak küçük renal kit-

lesi olan seçilmiş hastalarda primer olarak ablatif tedaviler kullanılabilir. Parsiyel nefrektomi ile karşılaştırıldığında daha yüksek lokal nüks oranlarına (yaklaşık %10) sahiptir (10). Ablatif tedaviler primer hastalıklarda uygulanabileceği gibi PN sonrası lokal nükslerde de uygulanabilir. Özellikle renal yetmezlikli, soliter böbrekli, transplant böbrekli gibi durumlarda ablatif yöntemler iyi bir seçenek olabilmektedir. Bu amaçla kriyoablasyon veya radyofrekans ablasyon uygulanabilmektedir. Kriyoablasyon işlemi USG, MR veya BT kılavuzluğunda yapılabilceği gibi laparoskopik olarak da uygulanabilmektedir. İşlemin güvenliği açısından olguların sekonder olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde işlem başarısı orta ve uzun takip dönemli çalışmalarda yeterli etkinliğin yanı sıra düşük morbiditesi olduğu görülmektedir. Yine böbrek rezervinin korunmasında oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir (11). Radyofrekans ablasyonda da durum benzerdir. Farklı olarak daha çok perkütan yaklaşımlar tercih edilmektedir. Ancak primer olarak ablatif tedavi uygulanmış ve lokal nüks oluşmuş olan hastaların tekrar tümör ablasyonu ile tedavi edilmeleri daha rasyoneldir. Bu hasta gruplarında komplikasyon (%0-6), tedavi başarısı ve uzun dönem sonuçları (5 yıllık hastalısız sağkalım %81) açısından bakıldığında tümör ablasyonunun yeterli etkinliği görülmektedir (10).

Lokal nüks nedeni ile parsiyel nefrektomi endikasyonları ablatif tedavilere benzer şekilde zorunlu durumları içermektedir. Özellikle VHL sendromu varlığında böbrek rezervinin korunması amacı ile öncelikli olarak düşünülmelidir. Bu yöntem ile kronik böbrek hastalığı riski azaltılarak bunun zemininde gelişen kardiyovasküler hastalık riskini de azaltması ve genel sağkalımı arttırması hedeflenir. Yöntem primer cerrahi yaklaşımına benzerdir. Açık, laparoskopik veya robot yardımlı yapılabilir. Ancak bu olgularda fibrozis nedeni ile daha yüksek oranda komplikasyon görülmektedir. Major komplikasyon oranı %20'lere kadar çıkmaktadır (12). Jonson ve 56 aylık takipte nüks oranını %19.6 ve sağkalımı %100 olarak bildirmişlerdir (12).

Parsiyel nefrektomi sonrası görülen lokal nükslerin standart tedavisi radikal nefrektomidir. Karşı böbrekte herhangi bir hastalığı bulunmayan hastalarda lokal nüksü takiben kalan böbrek dokusu etraf gerota fasyası ile çıkarılması tedavinin ana prensibini oluşturmaktadır. Özellikle agresif yüksek dereceli tümöre sahip hasta grubunda seçilmelidir. Du ve arkadaşlarının 90 hastalık çalışmalarında %47,6 oranında RN uygulanmışken %52,4 oranında PN uygulamışlardır (13).

Parsiyel nefrektomi sonrası görülen lokal nükslerin cerrahisinde yüksek oranda komplikasyon görülmesi cerrahi dışı seçenekleri göz önünde bulundurmayı gerektirmektedir. Ancak en etkili tedavinin cerrahi yaklaşım olduğu akılda bulundurulmalıdır. Cerrahi dışı seçenek olarak radyoterapi (RT) düşünülebilir. Böbrek hücreli kanserlerin doğasına bakıldığında görece radyorezistan olduğu bilinmektedir. Ancak yüksek doz RT'nin etkinliği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (14).

Sonuç olarak parsiyel nefrektomi sonrası görülen lokal nüksler tedavi edilirken hastanın ve hastalığın özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Tümör ablasyonu sonrası görülen lokal nükslerde tekrar ablasyon yapılması rasyonel bir tedavidir. Parsiyel nefrektomi planlanan hastalarda bu işlem açık, laparoskopik ve robot yardımlı olarak yapılabilir. Ancak sık tekrarlayabilecek ve böbrek rezervinin yetersiz olduğu durumlar dışında standart tedavi radikal nefrektomi olaral görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):891-901. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.028. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25572825.
- Steinestel J, Steffens S, Steinestel K, Schrader AJ. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World J Surg Oncol*. 2014 Aug 8;12:252. doi: 10.1186/1477-7819-12-252. PMID: 25103683; PMCID: PMC4249770.
- Tabayoyong W, Abouassaly R, Kiechle JE, Cherullo EE, Mero-pol NJ, Shah ND, Dong S, Thompson RH, Smaldone MC, Zhu H, Ialacci S, Kim SP. Variation in Surgical Margin Status by Surgical Approach among Patients Undergoing Partial Nephrec-tomy for Small Renal Masses. *J Urol*. 2015 Dec;194(6):1548-53. doi: 10.1016/j.juro.2015.06.076. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26094808.
- Wood EL, Adibi M, Qiao W, Brandt J, Zhang M, Tamboli P, Matin SF, Wood CG, Karam JA. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *J Urol*. 2018 Feb;199(2):393-400. doi: 10.1016/j.juro.2017.09.072. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28941919.
- Lopez-Costea MA, Fumadó L, Lorente D, Riera L, Miranda EF. Positive margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: long-term follow-up of patients on active surveillance. *BJU Int*. 2010 Sep;106(5):645-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09174.x. PMID: 20067450.
- Mullerad M, Kastin A, Adusumilli PS, Moskovitz B, Sabo E, Nativ O. Comparison of nephron-sparing surgery in central versus peripheral renal tumors. *Urology*. 2005 Mar;65(3):467-72. doi: 10.1016/j.urology.2004.10.063. PMID: 15780357.
- Tsvian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Madden JF, Bratslavsky G, Robertson CN, Albala DM, Polascik TJ. Predicting occult multifocality of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2010 Jul;58(1):118-26. doi: 10.1016/j.eururo.2010.03.011. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20346577.
- Chen XS, Zhang ZT, Du J, Bi XC, Sun G, Yao X. Optimal surgical margin in nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *Urology*. 2012 Apr;79(4):836-9. doi: 10.1016/j.urology.2011.11.023. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22305422.
- Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, Kirkali Z, Marberger M, Richie JP, de la Rosette JJ. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):223-32. doi: 10.1016/j.eururo.2009.10.023. Epub 2009 Oct 20. PMID: 19853989.
- Kriegmair MC, Bertolo R, Karakiewicz PI, Leibovich BC, Ljungberg B, Mir MC, Ouzaid I, Salagierski M, Staehler M, van Poppel H, Wood CC, Capitanio U; Young Academic Urologists Kidney Cancer working group of the European Association of Urology. Systematic Review of the Management of Local Kidney Cancer Relapse. *Eur Urol Oncol*. 2018 Dec;1(6):512-523. doi: 10.1016/j.euo.2018.06.007. Epub 2018 Jul 13. PMID: 31158097.
- Berger A, Kamoi K, Gill IS, Aron M. Cryoablation for renal tumors: current status. *Curr Opin Urol*. 2009 Mar;19(2):138-42. doi: 10.1097/MOU.0b013e328323f618. PMID: 19188767.
- Johnson A, Sudarshan S, Liu J, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):89-93; discussion 93. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.030. Epub 2008 May 15. PMID: 18485404; PMCID: PMC2748387.
- Du Y, Grölllich C, Hadaschik B, Hatiboglu G, Hohenfellner M, Pahernik S. Local Recurrence After Curative Surgical Treatment of Renal Cell Cancer: A Study of 91 Patients. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Aug;14(4):e379-85. doi: 10.1016/j.clgc.2016.01.012. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26971248.
- De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P, Briganti A, Fonteyne V, Van Vulpen M, Lumen N, Spahn M, Mareel M. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):e170-7. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70569-2. PMID: 24694640.

Pirimer Cerrahi Sonrası Renal Fonksiyon Değerlendirmesi: Parsiyel vs Radikal Nefrektomi

Dr. Sedat Soyupek

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Klinik olarak böbreğe sınırlı renal tümörlerdeki tedavi alternatifleri Radikal Nefrektomi (RN), Parsiyel Nefrektomi (PN), termal ablasyon ve aktif takiptir. Bunlar içinde PN ve RN halen en sık uygulanan tedavilerdir.

Avrupa ve Amerika rehber kitaplarında, güçlü öneri seviyesinde T1a RHK vakalarının tedavisinde PN uygulanması gerektiği belirtilmiş, T1b vakalarda da teknik olarak uygun vakaların cerrahi tedavisinde RN değil PN yapılması tavsiye edilmiştir. EAU 2021 kılavuzunda T1 vakalarda güçlü seviyede PN yapılması önerilmiştir. T2 tümörlerde de PN lehine yayınlar bulunsa da halen öncelikli tedavi önerisi RN'dir. EAU kılavuzunda soliter böbrekli ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan vakalarda ise teknik açıdan uygunsa PN yapılması önerilmiştir. Uzun dönemdeki kansere özgü sağkalım oranlarının RN'ye benzer olması ve renal parankim kaybının daha az olması PN'yi T1 renal kitlelerin cerrahi tedavisinde ilk seçenek haline getirmiştir. PN'de hedef en iyi onkolojik ve fonksiyonel sonuçları minimal kompli-

kasyon oranları ile elde etmektir. Böbrek fonksiyonlarının en iyi şekilde korunması için maksimal seviyede renal parankim volümü korunmalı ve iskemik nefron hasarı en düşük seviyede tutulmalıdır. GFR'nin düşmesi yani KBH'nın, kardiyovasküler hastalıkları ve buna bağlı mortaliteyi artırdığı bir gerçektir (1). Kardiyovasküler nedenli mortalite riskinin, KBH olan bireylerde böbrek hastalığı olmayan kişilerden 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (2). PN'de daha çok fonksiyone parankimin korunması RN'ye göre daha iyi sağkalım beklentisi yaratmaktadır. PN veya RN yapılmış SEER veri tabanına kayıtlı 2991 hastanın retrospektif olarak verileri incelendiğinde, RN grubunda genel mortalitenin 2 kat fazla olduğu, kardiyovasküler hastalık riskinin de 1.4 kat daha fazla olduğu saptandı (3). Ancak bu sağkalım ve mortalite avantajının gözlenmediği çalışmalarda vardır. Bu konuda yapılan tek randomize prospektif çalışmada ise PN lehine sağkalım avantajı gösterilememiştir (4). Bu çalışmada postoperatif dönemde orta derecede KBH gelişim riski ($<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) RN ve PN

gruplarında sırası ile %85.7 ve %64.7 olarak bulunmuş, uzun dönem takibin olmaması dezavantajına rağmen kronik böbrek yetmezliği gelişimi (<15 ml/dk/1.73 m²) 2 grupta benzer oranlarda gözlenmiştir (%1.5 vs %1.6). 40 bin hastanın dahil edildiği bir meta analizde PN ile genel mortalitede %19, kanse-re özgü mortalitede %29 ve ciddi KBH gelişim riskinde %61 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (5).

PN'nin RN'ye göre en önemli farkı fonksiyonel renal parankimin korunmasıdır. Renal iskemi süresi ve şekli, nontümöral renal parankimin kalitesi, tümöral kompleksite, tümör eksizyonunun tipi ve PN sonrası seçilen hemostaz yöntemi gibi faktörler PN'de hastada kalan parankimin fonksiyonunu belirlemektedir. RN'ye kıyasla PN'de anlamlı oranda daha yüksek postoperatif GFR değerleri (ort. 12.4 ml/dk), daha düşük postoperatif KBH gelişme riski ve daha az eGFR düşüşü (ortalama -8.6 ml/dk) olmaktadır (1). Güncel renal tümör cerrahi tedavisinde başarılı onkolojik sonuçların yanında uzun dönem mortalite ve morbiditeyi etkileyecek renal fonksiyonel rezervin korunması da hedeflenmelidir. Bu makalede RN ve PN'de renal fonksiyonlar arasındaki farklar ve PN vakalarında renal fonksiyonları etkileyen faktörler irdelenecektir.

Renal fonksiyon ölçümü

Bu hasta grubunda renal fonksiyonları değerlendirirken tahmini veya hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ölçümü, proteinüri varlığı ve tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Bunlardan en önemlisi olan eGFR birkaç yöntemle tespit edilebilir. eGFR hesaplanmasındaki altın standart yöntem inülin infüzyon tekniğidir. İnülinin kreatinin gibi tübüler sekresyonu olmaması daha doğru bir GFR ölçümü sağlar ve kreatinin kullanılan tekniklerdeki tübüler sekresyona bağlı yanlış yüksek GFR bulunması mümkün olmaz. Buna rağmen uygulaması zor ve pahalı bir yöntemdir. 125I-iothalamate, 51Cr-EDTA

veya 99mTc-DTPA ile yapılan radyonüklid inceleme ile de tek bir böbreğin (split) GFR'si doğru bir şekilde hesaplanabilir ancak ekstra bir görüntüleme gerekliliği ve maliyetin artması gibi dezavantajları vardır. 24 saatlik idrar volümü, idrar ve kan kreatinini kullanılarak kreatinin klirensi hesaplanabilir. Bu yöntemde idrar toplamada yapılan yanlışlıklar, düşük renal fonksiyon durumlarında kreatininin tübüler sekresyonuna bağlı yüksek GFR saptanması gibi handikaplar vardır. Serum kreatinin değerinin kullanılması basit ve kolay bir yöntemdir ancak hasta yaşı, cinsiyet, sağlam karşı taraf böbreğin etkisi ve kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenir ve takipteki değeri azalır. Cockcroft-Gault formülü plazma kreatinin, cinsiyet, yaş ve kilo parametreleri kullanılarak daha doğru bir şekilde eGFR hesaplanabilirse de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve Modified Diet of Renal Disease (MDRD) formülleri birbirlerine benzer değerlerde olduğu ve Cockcroft-Gault testinden doğruluğunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (7). Klinik pratikte ve renal tümör literatüründe eGFR'nin hesaplanmasında en fazla kullanılan test MDRD dir. MDRD hesaplanması şu şekildedir.

MDRD: $186 \times (\text{Kreatinin}/88.4)^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ hasta kadınsa}) \times (1.210 \text{ hasta siyahi ise}).$

İki böbreği olan hastalarda PN sonrası GFR kullanımının değerini azaltan sebeplerden biri de fonksiyone karşı böbrek varlığıdır. Karşı böbreğin kompensatris etkisi PN operasyonu sonrasında GFR düşüşünü maskeleyebilir. Soliter böbrekli hastada yapılan PN'de bu dezavantaj yoktur ve GFR renal fonksiyonları daha doğru gösterir.

Serum kreatinin değeri ile hasta takibinin bir handikapı da etkilenen böbrekte GFR %30'un altına inmeden serum kreatinin düzeyinin yükselmemesidir. Bu yüzden renal fonksiyon kaybının en doğru şekilde tespiti renal sintigrafiyle birlikte eGFR'nin ölçümü ile olur (8).

RP ve PN operasyonları sonrasında renal fonksiyonları etkileyen parametreler

Renal tümör tedavisinde uygulanan RN ve PN operasyonlarından sonraki renal fonksiyonlara etki eden faktörler aşağıdaki başlıklarda incelenebilir.

Preoperatif renal fonksiyon

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanım olarak 90 günden fazla GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m² değerinin altında olmasıdır. Renal hücreli karsinomun (RHK) risk faktörleri arasında yaş, obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, cinsiyet, ırk, uzun dönem diyaliz hastalığı sayılabilir. Görüldüğü gibi KBH ile RHK'un risk faktörleri büyük oranda benzemektedir. Çoğu RHK vakasında bu yüzden renal fonksiyonlar baskılanmıştır veya KBH'na gidiş söz konusudur. 4 cm renal kitlesi olan hastaların normal gözlenen karşı taraf böbreği ve normal serum kreatinin değerleri olmasına rağmen tanısında yaklaşık %25'inde evre 3 ve 4 kronik böbrek hastalığı (KBH) olduğu gösterilmiştir (9). Yapılacak bir cerrahi bu grup hastada KBH ve son dönem böbrek yetmezliğine (KBY) gidişi hızlandıracaktır. Azalan renal fonksiyonlar artmış kardiyovasküler olaylar ve genel mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (1). Onkolojik sonuçlar yanında renal kitlesi olan hastalarda fonksiyonel sonuçların da tedavi planlamasında göz önünde bulundurulması gereklidir. RHK sebebi ile cerrahi planlanan hastalardaki KBH, medikal nedenli KBH (mKBH) olarak nitelendirilir. Bu hastalarda preop KBH'lığı olmayanlara göre daha sık postoperatif renal yetmezlik yaşama riski vardır. Perioperatif komplikasyon oranları artmakta ve genel sağkalım da düşmektedir (10). mKBH renal fonksiyonlarda yılda %2-5 oranında kayba yol açmaktadır. mKBH'na kıyasla renal cerrahinin GFR üzerine etkisi daha azdır. RHK sebebi ile cerrahi uygulanan 4180 hastanın verileri incelendiğinde hastaların %28 inde preop GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m² nin altında olduğu (mKBH), %22 hastanın

ise postop dönemde GFR'lerinin 60 ml/dk/1.73 m² nin altına indiği (cerrahi nedenli KBH-cKBH) gösterildi (11). Preoperatif dönemde üçüncü, dördüncü ve beşinci derece KBH'lığı olan hastalar, normal preop GFR si olan hastalarla kıyaslanmış; renal cerrahi sonrası ölüm riski sırasıyla 1.8, 3.5 ve 4.4 kat artış göstermiştir. Yıllık renal fonksiyon kaybı mKBH'da %4.7 iken cKBH'da %0.7 dir. GFR'de %50 den fazla düşüş ihtimali de mKBH ve cKBH'dasırasıyla %7.3 ve %2.2 dir. Görüldüğü gibi cerrahinin indüklediği kronik renal kayıp daha azdır. KBH'na neden olan medikal hastalıkların normal gözüken renal parankim üzerine etkisi daha fazladır. Yıllık renal fonksiyon kaybının %4'ten fazla olması durumunda mortalite %43 artmaktadır (12).

Serum kreatinin değerinin bahsedilen handikapları olsa da PN ve RN vakalarında serum kreatinin sonuçlarının karşılaştırıldığı meta analizlerde; RN vakalarında PN yapılanlara göre 1 yıllık takipte ortalama kreatinin değerinin 0.35 mg/dl daha fazla olduğu, eGFR değerindeki düşüşünde ortalama 10.5 ml/dk/1.73 m² RN grubunda daha fazla olduğu gösterilmiştir (13). Bununla birlikte eGFR farkının 14,1 ml/dk/1.73 m² olduğunu bildiren randomize bir çalışma da vardır (14). Cerrahiler arasındaki eGFR farklılıkları ile ilgili literatürde heterojen sonuçlar vardır. Bu durum renal kitle boyut ve kompleksite farklılıkları, farklı cerrahi yöntemlerin, iskemi yöntemlerinin ve renorafi yöntemlerinin uygulanması yanında hastada kalan parankimin kalite ve kantitesi gibi çoklu farklılıkların bulunmasıdır. Hastaların bire bir randomizasyonu bu faktörler nedeni ile çok zordur.

Yapılan meta analizde RN'de, PN'den daha fazla postoperatif akut renal yetmezlik gözlenirse de bu fark istatistiki anlam göstermemiştir (13). Ta tümörlerde ise RN'de daha fazla ABY gözlenmiştir.

Yeni bazal GFR (ybGFR)

cKBH, mKBH'dan daha stabil seyretmekte ve daha iyi sağkalım sonuçları göstermektedir. PN veya RN sonrasında elde edilen yeni bazal renal fonksiyonun

(ybGFR) önemi 4229 hastanın opere edildiği tek merkeze ait çalışmada gösterilmiştir (15). Bu çalışmada ybGFR, postop 42. güne kadar ölçülen en yüksek GFR değeri olarak tanımlanmıştır. Hastalar KBH olmayan (ybGFR >60 ml/dk/1.73 m²) birinci grup, cerrahinin indüklediği KBH (cKBH) ikinci grup (preop GFR>60, ybGFR <60ml/dk/1.73m²) ve medikal ve cerrahi KBH'li (mKBH) grup (preop ve ybGFR <60 ml/dk/1.73 m²) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Renal fonksiyonda azalma (eGFR de %50 den fazla düşme), genel ve renal tümör dışı mortalite parametreleri çalışıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, ırk, DM, hipertansiyon ve kardiyak hastalık parametreleri multivaryan analizde değerlendirildi. cKBH ve non KBH gruplara kıyasla mKBH grupta renal fonksiyonlarda progresif kayıp, genel mortalite ve renal tümör dışı mortalite daha yüksekti (hazard ratio [HR] 1.69-2.33, hepsinde p<0.05). non KBH gruba göre cKBH grupta orta düzeyde genel mortalite yüksekti ancak renal stabilite ve renal tm dışı mortalite iki grupta benzer bulundu. ybGFR'nin <45 ml/dk/1.73 m² nin altında olması durumunda renal fonksiyonlarda azalma ve mortalite oranlarında anlamlı oranlarda artış saptandı. Bu değer fonksiyonel sonuçlar ve sağkalım açısından önemli bir prediktif değerdir. Bu sonuçlar ybGFR'nin önemini ortaya koymuştur.

RBH grupta postop GFR'nin ≥ 45 ml/dk/1.73 m² olması durumunda mRBH grubundan daha iyi sonuçlar alınmıştır. PN ve RN yapılması düşünülen hastalara preoperatif dönemde, postoperatif ybGFR'yi predikte etmek için birtakım formülasyonlar oluşturulmuştur. ybGFR'nin ne zaman ve nasıl ölçüleceğiyle ilgili literatürde farklı yayınlar olsa da, PN ve RN yapılan 7860 hasta ile yapılan çalışmada ybGFR postop 3 ve 12. aylarda ölçülen eGFR olarak tanımlanmış, validasyonunun da yapıldığı formül ise (ml/dk/1.73 m² olarak) şu şekilde tanımlanmıştır.

ybGFR: $(35 + \text{preoperatif GFR} (\times 0.65) - 18 (\text{RN yapılacaksa}) - \text{yaş} (\times 0.25) + 3 (\text{tümör çapı} > 7 \text{ cm}) - 2 (\text{diabet varsa}))$ şeklindedir (16).

Sonuç olarak cerrahi (RN veya PN) planlanan hastalarda komorbiditeler değerlendirilmeli, preoperatif eGFR ve ybGFR ölçümleri yapılmalı, uygulanacak cerrahi sonrasında renal fonksiyon kayıplarının ne şekilde olabileceği ve bu durumda hastanın karşı karşıya kalabileceği yüksek komplikasyon riski, KBH, KBY riskleri ve kardiyovasküler riskler konusunda hastaya bilgilendirmede bulunulmalıdır. Bu veriler cerrahi yöntem seçiminde cerraha da yardımcı olacaktır.

Yaş, tümör boyutu ve T evresi ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişki

T1a, T1b ve T2 tümörlerde artan renal kitle boyutunun RN ve PN de onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara olan etkileri farklı çalışmalarda gösterilmiştir. 4 cm den küçük tm olan 648 hastanın retrospektif verileri değerlendirildiğinde daha genç hastalarda (65 yaşın altında) ve RN yapılan vakalarda, PN yapılan hastalara göre daha yüksek mortalite oranları gözlenmiştir (17). Yaştan başka preop kreatinin seviyesi, semptomatik hastalık ve DM varlığı da mortalite riskini artırmıştır. 7 cm'den küçük T1a ve T1b vakaların PN sonuçlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada her 1 cm patolojiyle konfirme renal tm boyut artışının genel, kanser spesifik ve lokal rekürrensiz sağkalımlarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (18). 4cm den küçük ve 4 cm den büyük tümörlere PN veya RN uygulanan başka bir çalışmada, multivaryan analizde anlamlı oranda postop GFR düşüşünün gözleendiği hastalar; RN yapılanlar, preoperatif GFR<60 ml/dk altında olanlar, tümör volümü ≥ 4 cm olanlar ve tanı anında ileri yaşta olan hastalardı (19). Cleveland klinikte, T1b evresinde 1000 PN ve RN vakasının retrospektif analizinin yapıldığı bir çalışmada postop renal fonksiyonların genel ve kardiyovasküler sağkalımın güçlü bir göstergesi olduğu gösterildi. RN sonrası renal fonksiyon kaybının kardiyak ölüm riskini %25, genel mortalite riskini ise %17 oranında artırdığı gösterildi (1). PN ve RN'nin

T1b ve T2 evresinde 11204 hastadaki sonuçlarının karşılaştırıldığı bir derlemede; PN yapılan hastalarda postoperatif eGFR düşüşünün daha az ($-8,6$ ml/dk; $p < 0.001$), postop eGFR değerinin daha yüksek (ort 12.4 ml/dk) postop KBH gelişimi riskinin (postop eGFR <60 ml/dk) daha düşük olduğu gözlemlendi (6). PN de tümör rekürrensi, kansere özgü ve genel mortalite oranı daha düşük idi.

Yapılan bir meta analizde, cerrahi yapılan hastalarda ilk başta eGFR'de olan düşüşün, 3-6 aya kadar düzelebildiği ve 15 yıla kadar bu değerlerin stabilize olduğu gösterilmiştir (13). KBH, kontrol edilemeyen DM ve HT gibi renal parankimi kronik süreçte etkileyen komorbiditeleri olan hastalarda, PN'nin RN'ye olan fonksiyonel üstünlüğü daha da artmaktadır.

PN veya RN yapılan hastalarda yaşın renal fonksiyonlara etkisi de araştırılmıştır. PN veya RN yapılan 55 yaş altı ve 65 yaş üstü 829 hastada, RN sonrasında 60'ın altında (KBH) postop GFR değeri gençlerde %31.1 iken yaşlılarda %50.9 oranındaydı. Postop KBH oranı PN vakalarında ise yaşlılarda %24.2 ve gençlerde %15.5 idi. Genel sağkalım yaşlı ve genç grupta benzer bulundu (20).

Tümöral kompleksite

Renal tümörlere yaklaşımda nefrometri skorumlarının kullanımı yoğun olarak çalışılan bir konudur. Renal tümörlerde operatif risklerin objektif olarak değerlendirilmesi ve vaka seçimi yanında iskemi, patolojik sonuçların ve komplikasyonların predikte edilmesi, aktif takibin güvenilirliğinin predikte edilmesi gibi başlıklarda nefrometri skorları kullanılmıştır. Anatomi temelli nefrometri skorum sistemi fonksiyon da dahil PN sonuçlarının predikte edilmesinde önemlidir. RN yapılan vakalar PN vakalarına göre daha komplike vakalardır ve cerrahi seçimini etkileyen en önemli faktörlerden biri tümöral kompleksitedir. RENAL skorun ≥ 10 olan komplike vakalarda RN daha fazla tercih edilmiş ve yapılmıştır. Tümör kompleksitesinin yüksek olduğu PN

vakalarında ürinom ve AV fistül gibi majör komplikasyon oranları %20'lere kadar çıkmaktadır. pT2-3a tümörlerde RENAL skorun ≥ 10 olmasının, multivaryan analizde cerrahi yöntem seçiminde (PN veya RN) tek bağımsız faktör olduğu gösterildi (21).

T2 tümörlerde tümöral kompleksitenin de çalışıldığı ve PN ile RN nin karşılaştırıldığı çalışmada Kopp ve ark., RN vakalarında daha fazla eGFR düşüşü (-19.7 vs -11.9 ml/dk ; $p = 0.006$) ve daha çok de novo KBH (40.2% vs 16.3% ; $p < 0.001$) geliştiğini gösterdiler (22). RENAL skorun ≥ 10 olan komplike kitlelerde PN ve RN gruplarında renal fonksiyonlarda anlamlı farklılık gözlenmedi ancak PN vakalarında komplikasyon oranları yüksekti. Skorun 10'un üzerinde olduğu hastalarda tümör progresyonu daha fazla idi ve bu vakalarda PN'nin RN ye fonksiyonel üstünlüğü bulunmamaktaydı. RENAL skorun <10 olan vakalarda ise KBH'sız sağkalım PN de 38 ay RN'de ise 16 ay idi ($P = .001$) yani PN ile bu grupta renal fonksiyonlar daha iyi korundu. RENAL skoru <10 olması, RN yapılan hastalarda postop 6. ayda de novo KBH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu durum kompleksitenin arttığı vakalarda PN ile fonksiyone renal parankimin daha az korunabildiği şeklinde yorumlanabilir. Bu çalışmada ulaşılan, tümöral kompleksitenin artmasının T2 kitlelerde PN'nin fonksiyonel avantajını ortadan kaldırması sonucu önemlidir. Tümöral kompleksitenin ve kitle boyutunun artması daha çok parankimal rezeksiyon ve rekonstrüksiyon gereksinimi doğurur. T2 kitlelerde PN'nin RN ye göre daha yüksek komplikasyon riski taşıması, artan kompleksitenin korunan renal parankim miktarını azaltabilmesi ve sonuçta fonksiyonel avantajın ortadan kalkması bu hasta grubunda operasyon kararı alınırken dikkate alınmalıdır.

Benzer bir çalışmada T1b RHK'ü olan vakalarda KBH gelişme riski 5 yıllık süreçte RN ve PN gruplarında sırasıyla %40.7 ve %13.5 ($P=0.005$) olarak bulundu. PN yapılan hastalarda KBH'na gidişin sadece nefrometri skoru (NS) ≤ 8 olan vakalarda azaldığı

gösterildi. $NS \geq 9$ olan hastalarda ise bu azalma gözlenmezken, PN ve RN gruplarında benzer KBH oranları vardı. PN'de daha fazla komplikasyon gözlenme ihtimali olduğundan $NS \geq 9$ olan T1b grupta minimal invaziv RN yapılması önerilmiştir (23).

PN vakalarında renal fonksiyonları etkileyen parametreler

PN operasyonu sonrasında renal fonksiyonların korunması; korunan renal parankim oranı ve iske-mi süresi, hemostaz yöntemleri gibi değiştirilebilir faktörlere; preop renal fonksiyonlar ve renal fonksiyonlara etki eden hipertansiyon, DM, yaş, tümör volümü, tümör kompleksitesi gibi değiştirilemeyen faktörlere bağlıdır.

1. Eksize edilen sağlam parankimin ve hastada kalan parankimal volüm

Vaskülarize parankimal kitlenin PN sırasında korunması, operasyon sonrasında renal fonksiyonu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. PN ile korunan vaskülarize parankimal kitle postop kontrastlı BT ile görüntülenebilir ve ölçülebilir. Eksize edilen parankimal kitle (EPK) tümör ile birlikte eksize edilen normal renal parankimdir. EPK ile postop renal fonksiyon arasında ilişkisiyle ilgili literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Dong ve ark. multivaryan analizde EPK'nın PN sonrası renal fonksiyonlarla ilişkisi olmadığını ancak hastada kalan yani korunmuş olan renal parankimin genel ve ipsilateral GFR ile güçlü bir şekilde korele olduğunu gösterdiler (24). Robotik PN vakalarının retrospektif değerlendirildiği başka bir çalışmada postop 3-12 ayda GFR bakılmış, iske-mi uygulanması ve tümör kompleksitesinin GFR ile ilişkisi bulunmazken, eksize edilen renal parankimal volümü ile postoperatif 3 ve 12. aylardaki eGFR multivaryan analizde ilişkili bulunmuştur (25).

Zhang ve ark. (26) soliter böbrekli hastalarda parankimal kayıpla gelişebilecek akut renal yetmezlik

arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, sadece iskemi süresinin akut renal yetmezlikle ilgisi olduğunu buldular. Korunan renal parankim oranı sıcak ve soğuk iskemi grupları arasında farklı değildi. Tümör kompleksitesi, preop GFR ve korunan renal fonksiyonla akut renal yetmezlik arasında ilişki bulmadılar. Akut renal yetmezlik gelişen hastaların yaklaşık %90'ında renal fonksiyonların düzeldiği, 2. ve 3. derece ABY gelişenlerde dahi renal fonksiyonlarda düzelme olduğu bulundu.

Parankimal kaybın GFR üzerine etkisi gösterilse de, opere edilen böbrekteki etkilenmenin objektif olarak değerlendirilmesi ancak ilgili böbreğin fonksiyonunun sintigrafi ile değerlendirilmesiyle olur. Preop ve postop BT ile de korunan renal parankim oranı doğru bir şekilde ölçülebilir. İntrarenal yerleşimli büyük ve kompleks renal kitlelerde beklenildiği gibi renal parankim korunması yetersiz olmaktadır. Sıcak iskemi yapılarak PN yapılan 362 soliter böbrekli hastada, ortalama %80 oranında (25%-98%) parankim korunabilmiş, %19 hastada postop dönemde ABY gelişmiştir. Preop GFR'si 30'un üzerinde olan hastaların %17'sinde ise evre 4 KBH geliştiği gözlemlendi. Preop GFR ve korunan renal parankim oranının multivaryan analizde postop yeni gelişecek evre 4 KBH için en önemli prediktif faktörler olduğu saptanmıştır. Sıcak iskemi süresi (SİS) nin 25 dk dan uzun olması gelişebilecek akut renal yetmezliği belirlemede univaryan analizde anlamlı iken multivaryan analizde anlamlılığını yitirmiştir. SİS'nin erken dönem renal fonksiyonlar için prediktif olduğu ancak uzun dönem renal fonksiyonları belirlemede etkili olmadığı gösterildi. PN ile korunan renal parankim oranında %5 artış yeni gelişecek evre 4 KBH riskini %17 oranında azaltmaktadır (27). Bu çalışmada da gösterildiği gibi geride kalan parankimin kalitesi ve kantitesi, kısa ve uzun dönem postop renal fonksiyonları ve renal yetmezliğe gidişi belirleyen en önemli faktörlerdendir.

2. Cerrahi teknik ve hemostaz yöntemleri

PN de amaç negatif cerrahi sınır ile tümörün komplet eksizyonunu takiben, toplayıcı sistem ve parankimin onarımı ile hemostazın sağlanmasıdır. Hiler lokasyon, anatomik kompleksite, toplayıcı sisteme yakınlık gibi tümöre bağlı spesifik faktörler yanında cerrahın tecrübesi (laparoskopik, açık veya robotik yaklaşım), SİS, korunan renal parankim miktarı gibi faktörler postoperatif renal fonksiyonlar açısından önemlidir. Renorafı tekniği de korunan renal parankim açısından önemlidir. Tümöre bağlı faktörler, cerrahın seçtiği operatif yöntem ve sütürasyon tekniğine göre literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Kontinue sütürasyonda, tek tek sütürasyona göre daha kısa SİS, daha düşük postop komplikasyon oranı ve azalmış transfüzyon ihtiyacı gözlenmiştir. Kaymayan sütürler ise operasyon süresi ve iskemi süresini azaltmaktadır. Tek tabaka sütürasyon, çift tabakaya göre operasyon ve iskemi süresini kısaltmaktadır. Literatürde renorafı yöntemlerinin kıyaslanması ile ilgili çalışmalar daha çok kanama ve komplikasyonlar üzerine yoğunlaşmıştır ve non-homojen verilerin olması bu tekniklerin fonksiyonel açıdan karşılaştırmasını zorlaştırmaktadır. Renorafinin uzun dönem renal fonksiyonlara etkisi ile ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır (28).

Çift tabaka kapatmanın daha fazla ipsilateral böbrekte GFR düşüşü yaptığını gösteren çalışmalar yanında fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bahler ve ark. prospektif olarak yaptıkları çalışmada, sadece tabanda toplayıcı sistem ve damarların kontinue sütüre edildiği, kortikal renorafı yapılmayan tek tabaka nonrenorafı yöntemi ile klasik 2 tabaka renorafiyi robotik PN vakalarında karşılaştırdılar. BT ile renal volümetrik analiz de yapılan çalışmada; RENAL nefrometri skorları benzer olan hastalarda renal volüm kaybı %17 ye %9 ($p=0.003$) kortikal renorafı grupta fazla iken, postop 4. ayda eGFR kaybı yine %8.8 e %4.4 kortikal renorafı gru-

bunda fazla bulundu ($p>0.05$). Kanama, üriner fistül, operasyon süresi ise benzer bulundu (29). Görüldüğü gibi kortikal renorafinin de yapıldığı çift tabaka sütürasyon renal volüm ve fonksiyon kaybı oluşturmuştur. Devam eden prospektif NCT02131376 çalışmasında renorafı tekniklerinin uzun dönem renal fonksiyonlara etkisi araştırılmaktadır.

Kortikal renorafı KBH ve soliter böbrek vakalarında yapılmayabilir. Farklı adeziv maddeler de renorafinin olumsuz etkilerinden kaçınmak için kullanılmıştır.

Anatomik renorafı kavramı, korunan renal parankimde intrarenal damarsal yapıdaki radial dağılıma dikkat edilmesi ve kortikal sütürasyonda arkuat arterlerin korunarak minimal devaskülarizasyonun amaçlandığı bir kavramdır. Arkuat arterlere dikkat edilmemesi renal medullanın önemli bir kısmında kanlanmayı bozacak ve postop renal fonksiyonlarda iskemiye bağlı bozulma riskini artıracaktır. Özellikle renal hilusa yakın kitlelerde arkuat arter ligasyonundan kaçınılmalıdır.

Tümörün çıkarılma yöntemi de (enükleasyon, rezeksiyon) PN'de postop renal fonksiyonlar için önemlidir. Enükleasyonun daha az agresif bir parankimal rekonstrüksiyon ihtiyacı gerektirdiği düşünülür. Bunun yanında renal sinüsün açılması ve kanama enükleasyonda daha az gözlenirken, rezeksiyonda damarların kesilmesi ve kanama ile daha çok karşılaşılır (30). Negatif cerrahi sınır, maksimal parankim korunması ve minimal cerrahi komplikasyon olarak tanımlanan "trifecta" sonucuna enükleasyonda, enükleorezeksiyona göre daha sıklıkla ulaşılmış, pozitif cerrahi sınır ve postop akut renal yetmezliğe enükleorezeksiyon ya da rezeksiyon yönteminde daha sık rastlanmıştır (31).

3. İskemiye ve iskemi tekniklerine bağlı renal fonksiyonlarda etkilenme

Böbrekte iskemi ile oluşan hücresel dejenerasyon 60. dakikadan sonra ciddi boyutlara varmaktadır.

Sıcak iskemi süresinin >20 dakika ve soğuk iskemi süresinin >35 dakika olması ABY, KBH, kreatinin artışı ve kalıcı diyaliz gereksinimi gibi riskleri artırmaktadır (32). RN ve PN yapılan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, PN grubu SİS 30 dk. dan az ve SİS 30 dk dan fazla 2 gruba ayrıldı. Hastaların karşı böbreği normal idi. Postoperatif GFR'nin 45'in altında (KBH) olma oranları RN, PN-SİS <30 dk ve PN-SİS> 30dk gruplarında sırası ile %11, %19 ve %35 olarak bulundu (33). Görüldüğü gibi postop renal fonksiyonlar, en fazla SİS'nin 30 dakikadan uzun olduğu PN vakalarında kötüleşmiştir. Bu verilere rağmen iskeminin renal parankim üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Dong ve ark. soğuk ve sıcak iskemiden sonra fonksiyonel düzelme oranlarının sırasıyla %99 ve %92 olduğunu ve her 10 dakikalık sıcak iskemi süresinde %2.5 renal fonksiyon kaybı olduğunu gösterdiler (34). PN sonrasında renal fonksiyonu belirleyen faktörün iskemiden çok korunan renal parankim oranı olduğu belirtilmiştir (35). Benzer şekilde PN sonrasında gelişebilecek KBY oranlarının iskemi süresi 30 dk'dan kısa ve uzun olan gruplarda anlamlı farklılık göstermemektedir (36). Perekh ve ark. PN yaptıkları 40 hastada klemp öncesi, klempli iken ve klemp açıldıktan sonra renal biyopsiler alarak iskeminin böbrek üzerine olan etkisini araştırdılar. Renal fonksiyonlardaki değişikliklerin iskemi süresiyle ilgili olmadığını, yapısal renal değişikliklerin ise hayvan modellerinde gözlenenlerden daha az olduğunu gösterdiler ve böbreğin iskemiye 30-60 dakikaya kadar dayanabileceğini gösterdiler (37). PN'de renal fonksiyonların postoperatif erken ve geç dönemdeki değerleri de farklıdır. PN de preoperatif, postoperatif erken dönem ve postop geç dönmedeki GFR'lerin sırasıyla ortalama 77, 57 and 71 ml/dk olduğu gösterilmiştir (10). Görüldüğü gibi geç dönemde GFR değerleri toparlanmaktadır ancak iskemi, parankimal kayıp, sütürasyon gibi kalıcı hasar veren faktörler nedeniyle hiçbir zaman bazal değere ulaşılamaz. Laparoskopik PN yapı-

lan hastalarda postop erken dönemde evre 3 ve 4 KBH gelişimini predikte eden faktörler; preop GFR nin düşük olması, DM varlığı, SİS'nin uzun olması iken; geç dönemde anlamlı parametre sadece preop GFR nin düşük olması idi. Uzun dönemde, renal fonksiyonlar ile SİS arasındaki anlamlı ilişki kaybolmaktaydı (38). Simmons ve ark. da SİS'nin postoperatif nadir eGFR ile ilişkili olduğunu ancak geç dönem GFR ile ilişkili olmadığını bildirdiler. Aynı zamanda geç dönem eGFRnin preop GFR ve korunan fonksiyone renal parankim ile ilgili olduğunu gösterdiler (39). İskemik yöntemlerin ve iskeminin kendisinin renal fonksiyonlar üzerine olan etkilerini azaltmak için selektif damar klempleme ve sıfır iskemi (klempsiz) yöntemler de PN vakalarında kullanılmaya başlamıştır. Bu yöntemlerin renal fonksiyonlar üzerine olan etkileriyle ilgili süren prospektif çalışmalar vardır (40, 41). İskemik hasarın önlenmesi için literatürde belirtilen yöntemler; geçici ve kontrollü hipotansiyon, mannitol infüzyonu, selektif arter klemp, klempin erken açılması, klempsiz PN, soğuk iskemi gibi yöntemlerdir. Bu çalışmalarda hastaların randomizasyonu güçlüğü vardır. Hasta yaşı, bazal renal fonksiyonlar, tümöral kompleksite farklılıkları, uygulanan cerrahi yöntem farklılıkları, iskemik yöntem ve süre farklılıkları ve farklı hemostaz yöntemlerinin kullanımı gibi faktörlerin çalışmalarda heterojen dağılımı, bu konuda yapılmış retrospektif çalışmaların değerini azaltmaktadır. Prospektif çalışmalarda da bu faktörlerin hepsinin dikkate alınarak çalışma gruplarının randomize edilmesi oldukça zordur.

Renal tümör cerrahisinde postoperatif renal fonksiyonu belirleyen en önemli faktörler arasında; preoperatif eGFR, tümör dışı renal parankimin kalite ve kantitesi, korunan renal parankim miktarı, postoperatif yeni bazal eGFR düzeyi sayılabilir. İskemi süresini en azda tutmak mümkünse iskemisiz çalışmak, PN'de kortikal sütürasyonda anatomik renorafi prensiplerine uymak korunan renal parankim oranını artırabilecek yöntemlerdir.

KAYNAKLAR

1. Weight CG, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC 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.
2. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*. 2005;293(14):1737-45.
3. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *The Journal of urology*. 2009;181(1):55-61; discussion -2.
4. 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. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):372-7.
5. 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.
6. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Motttrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):606-617.
7. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1003-1009.
8. Süral YS, Çal AÇ. Parsiyel Nefrektomi Sonrası Renal İske-minin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi. *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:219-222.
9. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*;2006 Sep;7(9):735-40.
10. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 180: 2363.
11. McIntosh AG, Parker DC, Egleston BL, Uzzo RG, Haseebuddin M, Joshi SS et al. Prediction of significant estimated glomerular filtration rate decline after renal unit removal to aid in the clinical choice between radical and partial nephrectomy in patients with a renal mass and normal renal function. *BJU Int* 2019 Dec;124(6):999-1005.
12. Lane BR, Campbell SC, Demirjian S, Fergany AF. Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease. *J Urol* 2013 May;189(5):1649-55.
13. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH, Sharma R, Iyoha E, Allaf ME et al. Renal Functional Outcomes after Surgery, Ablation, and Active Surveillance of Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Jul 7;12(7):1057-1069.
14. Zabel JR, Wu J, Suk-Ouichai C, Campbell SC. Renal ischemia and functional outcomes following partial nephrectomy. *Urol Clin North Am* 2017;44:243-55.
15. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, Takagi T, Zhang Z, Velet L et al. Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):996-1003.
16. Aguilar Palacios D, Wilson B, Ascha M, Campbell RA, Song S, DeWitt-Foy ME et al. New Baseline Renal Function after Radical or Partial Nephrectomy: A Simple and Accurate Predictive Model. *J Urol*. 2021 May;205(5):1310-1320.
17. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2008;179(2):468-71; discussion 72-3.
18. Crispen PL, Boorjian SA, Lohse CM, Sebo TS, Cheville JC, Blute ML et al. Outcomes following partial nephrectomy by tumor size. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):1912-7.
19. Pignot G, Bigot P, Bernhard JC, Bouliere F, Bessede T, Bensalah K et al. Nephron-sparing surgery is superior to radical nephrectomy in preserving renal function benefit even when expanding indications beyond the traditional 4-cm cutoff. *Urol Oncol*. 2014 Oct;32(7):1024-30.
20. Roos FC, Brenner W, Jaeger W, Albert C, Müller M, Thüroff JW, Hampel C. Perioperative morbidity and renal function in young and elderly patients undergoing elective nephron-sparing surgery or radical nephrectomy for renal tumours larger than 4cm. *BJU Int* 107: 554-561, 2011.
21. Mühlbauer J, Kowalewski KF, Walach MT, Porubsky S, Wessels F, Nuhn et al. Partial nephrectomy preserves renal function without increasing the risk of complications compared with radical nephrectomy for renal cell carcinomas of stages pT2-3a. *Int J Urol* 2020 Oct;27(10):906-913
22. Kopp RP, Liss MA, Mehrazin R, Wang S, Lee HJ, Jabaji R et al. Analysis of Renal Functional Outcomes After Radical or Partial Nephrectomy for Renal Masses ≥ 7 cm Using the RENAL Score. *Urology* 2015 Aug;86(2):312-9.
23. Yoo S, You D, Jeong IG, Hong B, Hong JH, Kim CS et al. Preserving Renal Function through Partial Nephrectomy Depends on Tumor Complexity in T1b Renal Tumors. *J Korean Med Sci*. 2017 Mar;32(3):495-501.
24. Dong W, Zhang Z, Zhao J, Wu J, Suk-Ouichai C, Aguilar Palacios D et al. Excised Parenchymal Mass During Partial Nephrectomy: Functional Implications. *Urology*. 2017 May;103:129-135.
25. Dagenais J, Maurice MJ, Mouracade P, Kara O, Malkoc E, Kaouk JH. Excisional Precision Matters: Understanding the Influence of Excisional Volume Loss on Renal Function After Partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2017 Aug;72(2):168-170.
26. Zhang Z, Zhao J, Dong W, Remer E, Li J, Demirjian S et al. Acute kidney injury after partial nephrectomy: role of parenchymal mass reduction and ischemia and impact on subsequent functional recovery. *Eur Urol* 2016;69:745-52.

27. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology* 2012 Feb;79(2):356-60.
28. Bertolo R, Campi R, Klatte T, Kriegmair MC, Mir MC, Ouzaid I et al. Suture techniques during laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a systematic review and quantitative synthesis of peri-operative outcomes. *BJU Int* 2019 Jun;123(6):923-946.
29. Bahler CD, Dube HT, Flynn KJ, Garg S, Monn MF, Gutwein LG et al. Feasibility of omitting cortical renorrhaphy during robot-assisted partial nephrectomy: a matched analysis. *J Endourol* 2015;29(5):548-555.
30. Mir MC, Ercole C, Takagi T, Zhang Z, Velet L, Remer EM, Demirjian S, Campbell SC. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention. *J Urol* 2015 Jun;193(6):1889-98.
31. Minervini A, Campi R, Lane BR, De Cobelli O, Sanguedolce F, Hatzichristodoulou G et al. Impact of Resection Technique on Perioperative Outcomes and Surgical Margins after Partial Nephrectomy for Localized Renal Masses: A Prospective Multi-center Study. *J Urol*. 2020 Mar;203(3):496-504.
32. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol* 2007 Feb;177(2):471-6.
33. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, Campbell SC. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. *J Urol* 2010;184:1286-1290.
34. Dong W, Wu J, Suk-Ouichai C, Antonio EC, Remer EM, Li J et al. Ischemia and Functional Recovery from Partial Nephrectomy: Refined Perspectives. *Eur Urol Focus* 2018 Jul;4(4):572-578.
35. Greco F, Autorino R, Altieri V, Campbell S, Ficarra V, Gill I et al. Ischemia Techniques in Nephron-sparing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes. *Eur Urol* 2019 Mar;75(3):477-491.
36. Lee H, Song BD, Byun S-S, Lee SE, Hong SK. Impact of warm ischaemia time on postoperative renal function after partial nephrectomy for clinical T1 renal cell carcinoma: a propensity scorematched study. *BJU Int* 2018;121:46-52.
37. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, Torkko KC, Hilton W, Bennett M et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:506-17.
38. Erdem S, Boyuk A, Tefik T, Yucel B, Naghiyev R, Ozsoy M et al. Warm Ischemia-Related Postoperative Renal Dysfunction in Elective Laparoscopic Partial Nephrectomy Recovers During Intermediate-Term Follow-Up. *J Endourol* 2015 Sep;29(9):1083-90.
39. Simmons MN, Fergany AF, Campbell SC. Effect of parenchymal volume preservation on kidney function after partial nephrectomy. *J Urol* 2011 Aug;186(2):405-10.
40. ClinicalTrials.gov. CLamp vs off clamp kidney during partial nephrectomy—full text view. n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02287987>.
41. ClinicalTrials.gov. RFR change of precise segmental versus complete renal arterial clamping during LPN for clinical T1 RCC—full text view. n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03259477>.

Böbrek Tümörlerinde Radikal Nefrektomi Sonrası Adjuvan Tedaviler

Dr. İbrahim Halil Baloğlu, Dr. Hüseyin Cihan Demirel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ÖZET

Lokalize böbrek hücreli karsinom nefrektomi sonrası rekürrens riski taşıyan ürolojik bir malignitedir. Onkolojik sonuçları kestirmek, klinik ve patolojik takibi sağlamak, adjuvan tedavi gereksinimini değerlendirmek için pek çok risk modellemesi geliştirilmiş ve randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca tümör biyolojisi kavrayabilmek için pek çok risk analizi yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, metastatik RHK da angiogenezi önleyen moleküllerin adjuvan tedavi uygulamasında toplam yaşam beklentisine katkı sağlayamadığı gösterilmiştir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ise metastatik tedavide kalıcı ve uzun süreli bir antitümör aktivite sağlamıştır. Bu durum immün kontrol noktası inhibitörlerinin adjuvan tedavide kullanımını da gündeme getirmiştir. Bu derlemede, klinik risk kestirim modelleri, yapılan gen çalışmaları, yapılan ve devam etmekte olan randomize kontrollü adjuvan tedavi çalışmaları tartışıldı.

Giriş:

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm malignitelerin yaklaşık %2.2' sini oluşturmaktadır. Dünya genelinde 2020 yılında yaklaşık 431288 RHK tanısı konulmuş olup yaklaşık 179368 vaka ölümle sonuçlanmıştır [1]. Metastaz izlenmeyen hastalarda standart tedavi parsiyel veya radikal nefrektomiyle rezeksiyondur [2]. Metastatik olmayan berrak hücreli RHK da 5 ve 10 yıllık kanser spesifik sağ kalım (CSS) %84 ve %76 olarak saptanmıştır [3]. Bununla birlikte yüksek nükleer derece, lokal ileri evre ve/veya bölgesel lenf nodu tutulumu gibi yüksek riskli özelliklere sahip hastaların yaklaşık %30-40'ı kür sağlanamaz ve nüks eder. Yüksek riskli hastalarda mikrometastazları eradike etmek ve kür oranını artırmak için optimal tedavi stratejisi perioperatif sistemik tedavi uygulamalarıdır. Multimodal tedavi yöntemleri mesane meme, kolon akciğer kanserleri gibi birçok kanserde de uygulanmıştır [4-7].

Renal hücreli kanserde hastalıksız yaşam beklentisini (DFS) toplam yaşam beklentisini (OS) iyileştir-

mek için interlökin-2 uygulamaları, tümör aşılı, kemoterapi uygulamaları yapılmıştır [8-17]. Son zamanlarda, ileri RHK olgularının patogenezinin anlaşılmasıyla vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolu ve memeli rapamisin inhibitörleri (mTOR) ile tedavi stratejileri zenginleştirilmiştir. Bu tedaviler metastatik hastalık tedavisinde anlamlı iyileşme sağlamıştır [18]. Bununla birlikte bugüne kadar bildirilen dört randomize kontrollü klinik çalışmadan sadece birinde adjuvan Sunitinib tedavisiyle DFS da iyileşme izlenmiştir [19-22]. Sonuç olarak RHK da köklü bir adjuvan sistemik tedavi stratejisi bulunamamıştır.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri anlamlı etkinlik ve tolere edilebilir güvenlik profiliyle RCC'li, daha önce tedavi görmemiş ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) hedefli tedaviye yanıtız hastalarda etki göstermiştir [23,24]. Bu derlemede, RHK de adjuvan tedaviye ilişkin yapılan çalışmaları ve mevcut kanıtları tartışıldı.

Lokalize RHK'lu Olgularda Klinik Risk-Prediksiyon Modelleri:

Los Angeles California Üniversitesi Entegre Evreleme Sistemi (UISS), tümör-lenf nodu- metastaz (TNM) Evrelemesi, Fuhrman Derecesi ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu (ECOG-PS), postoperatif 1-5 yıllık yaşam süresini tahmin etmek için kullanılmaktadır [25,26]. Memorial Sloan Kettering (MSK) postoperatif nomogramı, patolojik evre, Fuhrman derecesi, tümör boyutu, nekroz, vasküler invazyon, klinik prezentasyon (insidental, lokal semptomlar, sistemik semptomlar gibi) gibi çeşitli prognostik faktörleri içerir ve nefrektomi geçirmiş mRHK olgularında 5 yıllık sağ kalım ve yıllık rekürrens riskini tahmin etmede kullanılır [27].TNM sınıflandırması, tümör büyüklüğü, nükleer derece ve tümör nekrozu kanser spesifik sağ kalımı (CSS) belirlemede kullanılır [28]. Leibovich skoru; evre, tümör büyüklüğü bölgesel lenf nodu tutulumu ve histolojiyi içerir ve berrak

hücreli RHK olgularında radikal nefrektomi sonrası metastazsız sağ kalımı tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir [26-29].

Yüksek Riskli RHK Olgularını Belirlemede Genomik Belirteçlerin Kullanımı:

Bireysel tümör biyolojisinin risk sınıflandırmasında birçok genomik belirteç üzerinde çalışılmasına rağmen klinik pratikte kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, gelecekteki klinik çalışmaların doğrulmaları sayesinde bu genetik belirteçler, yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılabilir [30-32].

Vasküler süreçler, hücre büyümesi, bölünmesi ve bağışıklık sisteminin tepkisi, 16 genin RNA bazlı gen ekspresyon tekraralama skoru aracılığıyla değerlendirilmiştir. Lokalize RHK nedeniyle nefrektomi geçiren 1000 hastada değerlendirilen bu gen ekspresyonlarının Evre 1'den 3'e kadar olan Berrak Hücreli RHK olgularında 5 yıllık genel sağ kalım ve DFS öngörüsünde kullanılabileceği gösterilmiştir [30].

Brooks ve ark. tarafından geliştirilen "ClearCode34" testi, yüksek riskli/düşük riskli lokalize RHK ayırımında kullanılan RNA bazlı 34 gen ekspresyonunun incelendiği 72 örnek üzerinde yapılan bir testtir [31]. Bu çalışma düşük ve yüksek riskli tümörlerin moleküler profillemeye dayalı değerlendirmesinde, yüksek riskli tümörlerde kötü sağ kalım sonuçlarına sahip olduğu görülmüştür [33]. ClearCode 34 testinin prediktif değeri, 380 hastalık metastaz içermeyen RHK olgularında test edilmiş ve yüksek riskli tümörlerin düşük riskli tümörlere göre artmış tümör rekürrensini ve renal kansere bağlı artmış ölüm riskinin olduğu gösterilmiştir. Bu durum, 157 metastaz içermeyen RHK örneğinde de doğrulanmıştır. Yine bu çalışmada ClearCode 34 ün nüks riskini ve DFS' i kestirmede UISS ASSIGN skorlamalarından üstün olduğu da gösterilmiştir [31].

Morgan ve arkadaşları hücresel proliferasyonu içeren RNA bazlı hücre döngülü progresyon (R-CCP) skorlamasını geliştirip, bunu Karakiewicz nomog-

ramı ile karşılaştırmışlardır. Klinik değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra (R-CCP skoru) CCP skoru, temel nomogram olarak kabul edilmiştir. Ayrıca R-CCP skoru nüksün (1,07-2,09) ve hastalığa özgü mortalitenin (1,53-4,04) bağımsız bir prediktörü olarak kullanılmıştır. R-CCP skoru 0,87 lik bir uyum indeksi ile hastaları sırasıyla %99 ve %84 DFS olasılıklarıyla düşük riskli (n=338) ve yüksek riskli (n=202) kategorilere ayırmıştır (P < 0,001) [32-34].

RHK'da Adjuvan Tedavi:

Evre 3 RHK olgularında 5 yıllık yaşam beklentisi %67 dir[1]. Lokal ileri (nodal hastalık) RHK' de 5 yıllık süreçte rekürrens oranı ise %64 dür [1]. Yüksek riskli RHK hastalarını iyileştirmek için adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bölümde, RHK adjuvan tedavi planlanmasında kullanılan klasik sitokinler, otolog tümör aşılı, karbonik anhidraz IX monoklonal antikor, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü (VEGF)-Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKIs) ile ilgili tamamlanmış klinik çalışmalar tartışıldı.

RHK Olgularında Klasik İmmunoterapi Uygulamaları:

RHK immünolojik temelli bir malignitedir. Sitokin immunoterapisi, interlökin 2 (IL-2) ve interferon α (IFN- α) metastatik RHK olgularında ilk uygulanan immunoterapotik yaklaşımlardandır [35]. Sitokin çalışma grubu tarafından yapılan 69 hastalık bir çalışmada, IL-2 ve diğer sitokinlerin yüksek dozda-ki etkileri, metastatik (metastazektomi uygulanmış olanlar) ve lokal ileri RHK olgularında değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede, tedavi edilen kol ve gözlem uygulanan kolları 2 yıllık DFS açısından farklılık saptanmamıştır (%48-%55) [12].

Passalacqua ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, parsiyel nefrektomi veya radikal nefrektomi sonrası IL-2 ve IFN α verilen ve sadece gözlemlenen 310 hasta 5 yıllık süreçte değerlendirilmiştir. Ortalama takip 52 aydır ve rekürrensiz sağ kalım (p=0,44) veya genel sağ kalım (OS) (P=0,79) açısından tedavi ve gözlem kollarında

fark saptanmamıştır [14]. Lokal ileri RHK olgularında IFN α ve gözlem gruplarının randomize kontrollü olarak değerlendirildiği bu çalışmada, ortalama takip 10,4 yıl idi ve ortalama yaşam süresi gözlem kolunda 7,4 yıl iken tedavi verilen kolda 5,1 yıl olarak saptanmıştır (p=0,09). Tedavi verilen kolda gözlem koluna göre 5 yıllık DFS açısından iyileşme saptanmadığı (%37 vs %41 p=0,33) ve genel sağ kalım açısından farklılık bulunmadı (%51vs %62 P=0,09) belirtildi [10].

Adjuvan Tedavide Aşı Uygulamaları:

Jocham ve ark. tarafından 2004 yılında, 558 nefrektomi yapılan RHK hastasında, otolog tümör aşısının faz 3 çalışma sonuçlarını yayınladı. Çalışmanın primer sonlanım noktası tümör progresyon riskini azaltmasıydı. 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım (PFS) oranı aşı kolunda %77,4, gözlem kolunda ise %67,8 olarak saptandı (P=0,0204) [36]. Ancak bu çalışma, bazı hastaların takiplerinde sadece fizik muayene yapılmasının erken rekürrenslere atlayabildiği ve gözlem kolundaki medyan tümör büyüklüğünün aşı koluna göre 0,5 cm daha büyük olması sebebiyle bazı nüksleri gözden kaçırabildiği endişesi yaratması nedeniyle eleştiriler almıştır [37].

Ek olarak başka bir çalışmada, "otolog tümör derive heat shock protein (glikoprotein 96)-peptid kompleksi (HSPPC-96)" RHK adjuvan tedavisinde değerlendirilmiştir. Wood ve arkadaşları 818 hastanın randomize edildiği çalışmada HSPPC-96 uygulanan ve gözlem uygulanan hastaları değerlendirmiştir. Çalışmanın median takip süresi 1,9 yıldır ve RFS açısından tümör aşısı ve gözlem kolları arasında farklılık saptanmamıştır (P=0,506). Analizlerde evre 1 ve 2 hastalarda RFS açısından HSPPC-96 kolunda iyileştirmeler görülmüş, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0,056) [8].

Adjuvan Tedavide Karbonik Anhidraz IX Monoklonal Antikor Uygulamaları:

Karbonik anhidraz IX, tüm berrak hücreli RHK olgularında eksprese edilen bir proteindir. Girentu-

ximab, karbonik anhidraz bağımlı bir antikordur. ARISER (Adjuvant Rencarex Immunotherapy Phase 3 Trial to Study Efficacy in Nonmetastatic RCC) çalışması yüksek riskli berrak hücreli RHK nedeniyle parsiyel veya radikal nefrektomi uygulanan hastalarda adjuvan Girentuximab tedavisini değerlendirmiştir. Bu, randomize, çift kör plasebo kontrollü faz 3 bir çalışmadır. Yüksek riskli hastalık; pT3/T4, Nx/N0, M0 veya pT, herhangi bir lenf nodu pozitifliği (N+), M0; p T1b/T2, Nx/N0, M0 ile UISS risk sınıflamasına göre nükleer grade ≥ 3 olarak tanımlanmıştır. Hastalara, haftalık Girentixumab veya plasebo uygulanmıştır. Çalışmanın birincil amacı DFS ve OS da iyileşmedir. Çalışmada DFS (HR, 0.97) ve OS (HR, 0.99) açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Subgrup analizinde, Girentixumab'ın yüksek seviyede karbonik anhidraz IX eksprese eden hastalarda DFS'ı (HR, 0.55 P=0.01) iyileştirildiği gösterilmiştir [38].

Adjuvan VEGF-TKIs Uygulamaları:

Berrak hücreli RHK'da, sıklıkla Von Hippel Lindau (vHL) tümör baskılayıcı geninin inaktivasyonunun görülmesi ve VEGF ekspresyonunun arttığı anlaşılmıştır, berrak hücreli RHK tedavisinde VEGF geninin hedeflenmesini sağlamıştır [39]. Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib ve Axitinib küçük molekülü TKI'leri olarak VEGF grubu reseptörleri inhibe ederler. Bu VEGFR-TKIs nin, metastatik hastalıkta anlamlı antitümör aktivite gösterdiği, bir çok çalışmada vurgulanmıştır [40-44]. Ayrıca bu konuda, dört farklı geniş katımlı randomize kontrollü adjuvan tedavi çalışması da bulunmaktadır [19,20,21,45].

ASSURE (Adjuvant Sunitinib or Sorafenib vs Placebo in Resected Unfavorable Renal Cell Carcinoma)

Haas ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan, 1943 hastadan oluşan, randomize kontrollü bir faz 3 çalışmadır. ECOG Performans skoru 0 veya 1 olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. pT1b(derece 3-4), N0 veya Nx, M0; p T2-T4(herhangi bir derecede) N0, M0; veya pT(herhangi bir), N+, M0 hastala-

ra 1:1:1 oranda ilk gruba: günlük 50 mg Sunitinib (4 hafta) tedavisi uygulanmış, sonrasında 2 hafta tedavisiz takip edilmiş, ikinci gruba: 400mg oral sorafenib günde 2 kez sürekli verilmiş ve üçüncü gruba ise plasebo (1 yıl) uygulanmıştır [19]. Hastaların yaklaşık %21' inin berrak hücreli dışı RHK ve %9 unun evre 1 olduğu belirtilmiştir. Çalışmada, yan etkiler sebebiyle yüksek tedavi kesilme oranı mevcut olduğu belirtilmiştir. Yan etkilere bağlı yüksek ilaç kesilme oranı nedeniyle Sunitinib'in başlangıç dozu 4 hafta 37,5 mg (devamında 2 hafta ara verilmiş), Sorafenib'in başlangıç dozu ise günlük 400 mg a düşürülmüştür. Devamında Sunitinib dozu günlük 25 mg a 4 hafta uygulama 2 hafta tedavisiz izlem şeklinde, Sorafenib dozu ise 400 mg her gün şeklinde düzenlenmiştir. Hastaliksız sağ kalım açısından ilk değerlendirmede tedavi kolları ile plasebo kolları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ortalama DFS sunitinib kolunda 5.8 yıl, Sorafenib kolunda 6.1 yıl, plasebo kolunda ise 6.6 yıl olarak saptanmıştır. Grade 3 veya kötü yan etkilerden hipertansiyon, döküntü, yorgunluk ve el ayak sendromu görülme oranları, Sunitinib grubunun %63'ünde, Sorafenib grubunun %72'sinde ve plasebo grubunun %25'inde saptanmıştır. Toplam tedavi kesilme oranının, düşürülmüş doz tedavilerde; Sunitinib için %34, Sorafenib için %30, plasebo grubu için % 10 olarak saptandığı bildirilmiştir.

S-TRAC (Sunitinib as Adjuvant Treatment for Patients at High Risk of Recurrence of Renal Cell Carcinoma Following Nephrectomy)

Bu çalışmada Sunitinib'in DFS'daki etkisi plaseboyla kıyaslanmıştır. p T3-T4, Nx veya N0, M0; veya pT(herhangi bir), N+, M0 evreli herhangi bir Fuhrmann dereceli, ECOG performans skoru 0-2 olan 615 hastaya 1:1 oranda günlük 50 mg Sunitinib veya plasebo tedavi 4 hafta tedavi 2 hafta tedavisiz takip şeklinde 1 yıl uygulanmıştır [20]. Takiplerde doz atlamaya ve günlük dozun 37.5 mg' a düşürülmesine (4 hafta-2 haftalık) izin verilmiştir. Birin-

cil sonlanım noktası merkezi kör incelemeye göre DFS, sekonder sonlanım noktası ise araştırmacı tarafından değerlendirilen DFS, OS ve güvenlik olarak kabul edilmiştir. Ortalama takip süresi Sunitinib grubunda 5.4 yıl (5.2-5.6 yıl), plasebo grubunda ise 5.4 yıldır (5.3-5.6 yıl). Ortalama DFS, Sunitinib grubunda 6.8 yıl (5.8 yıl- ulaşamadı) plasebo grubunda ise 5.6 yıl (3.8-6.6 yıl) olarak bulunmuştur ($P = 0.03$). Merkez değerlendirmesinde yüksek riskli hastalıkta (T3 tümör, lenf nodu tutulumu yok veya saptanmamış, metastaz yok, Fuhrman grade ≥ 2 ve ECOG PS ≥ 1 veya T4 tümör, lokal lenf nodu tutulumu, veya her iki durum) DFS, Sunitinib grubunda plasebo grubuna göre daha uzun bulunmuştur (6.2 vs 4 yıl; $p = 0.04$). Ancak araştırmacıların değerlendirmesinde fark saptanmamıştır ($p = 0.06$) [20]. Güncel değerlendirmelerde, OS açısından Sunitinib grubu ve plasebo grubu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.6$) [46]. Sunitinib grubunda en sık rastlanan yan etkiler, diyare, palmar-plantar-eritrodisestezi, hipertansiyon, yorgunluk ve mide bulantısı olarak bildirilmiştir [45]. Sunitinib grubunun %65 inde, plasebo grubunun ise %23.3'ünde grade ≥ 3 yan etki izlendiği belirtilmiştir. Tedaviye bağlı yan etkiler sebebiyle Sunitinib grubundaki hastaların %28'i, plasebo grubundaki hastaların ise %5.6'sı tedaviyi bırakmıştır. DFS'daki iyileşme sebebiyle ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Kasım 2017 de yüksek riskli RCC için adjuvan tedavi için Sunitinibi onaylamıştır [47]. Türkiye'de ise adjuvan Sunitinib 2006 yılından itibaren adjuvan tedavi için kullanılmaktadır [48].

PROTECT (Pazopanib as Adjuvant Therapy in Localized/Locally Advanced RCC After nephrectomy)

Ses getiren bu çalışmada, Karnofsky performans skoru ≥ 80 olan (pT2 (grade3-4) veya pT3-T4 (herhangi bir grade), N1) 1538 berrak hücreli RHK hastasına 1 yıl boyunca 800 mg Pazopanib veya plasebo uygulanmıştır [21]. Başlangıçtaki çalışma dizaynında 800 mg günlük 1 yıllık Pazopanib dozu

planlanmıştır. Ancak ilaçla ilişkili beklenmedik yan etkiler gelişimi sebebiyle Pazopanib dozunda yüksek oranda doz azaltımı yapılarak başlangıç dozu 600mg'a düşürülmüştür. Yapılan ilk değerlendirmede 600mg Pazopanib uygulanan grupta plaseboya göre DFS açısından anlamlı iyileşme saptanmamıştır ($p = 0.16$). Bununla birlikte 800 mg Pazopanib uygulanan grupta, DFS da 600mg Pazopanib ve plasebo uygulanan gruplara göre daha fazla iyileşme sağladığı gösterilmiştir ($p = 0.01$). Ancak Pazopanib tedavisi, gruplarda OS açısından anlamlı iyileşme sağlamamıştır [21]. Yan etkiler nedeniyle Pazopanib tedavisi alan hastalardan 600 mg grubundaki hastaların %51'inde ve 800 mg grubundaki hastaların %60'ında doz azaltımı gerekmiştir. Ancak çalışmada, yan etkiler nedeniyle tedaviye devam etmeme oranı 600 mg ve 800 mg alan gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür (sırasıyla %35 ve %39). Ayrıca Pazopanib tedavisinin kesilmesine neden olan en yaygın yan etki ise alanin amino transferaz (ALT) deki yükselme olduğu görülmüştür. (600 mg grupta %16, 800 mg grupta %18) [21].

ATLAS (AdjuvantAxitinibTherapy of Renal Cell Cancer in High- Risk Patients)

Bu çalışma ise, 724 hastanın randomize edildiği faz 3 randomize kontrollü bir çalışmadır ve $\geq pT2$ ve/veya N+ (herhangi bir Fuhrman grade) ECOG PS 0-1 olan RHK hastalarına 1:1 oranda günde 2 kez 5 mg Axitinib veya plasebo uygulaması 1-3 yıl süre ile uygulanmıştır [39]. Çalışmanın bağımsız bir inceleme komitesi değerlendirmesine göre birincil sonlanım noktası DFS, ikincil sonlanım noktası ise OS ve güvenlik idi. ATLAS çalışması bağımsız hakem değerlendirmesine göre DFS açısından anlamlı fark izlenmediği için planlanandan önce yapılan analizle sonlandırılmıştır ($p = 0.32$). Önceden belirlenmiş alt grup analizinde düşük riskli grupta araştırmacıya ($p = 0.8445$) ve bağımsız hakem değerlendirmesine ($p = 0.9483$) göre DFS düşüş riskinde farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte önceden belirlenmiş en

yüksek risk grubu analizinde araştırmacı değerlendirilmesinde DFS da anlamlı bir iyileşme saptanmıştır ($p=0.0051$); ancak bağımsız hakem değerlendirmesinde iyileşme saptanmamıştır ($p=0.0704$) [45]. Tedaviye bağlı yan etkiler; Axitinib kolunda %91, plasebo grubunda ise %56 oranında gözlenmiştir. Axitinib ilişkili en yaygın yan etkiler; hipertansiyon, proteinüri ve el-ayak sendromu olduğu izlenmiştir. Grade 3 ve 4 tedavi ilişkili yan etki Axitinib kolunda %49 hastada, plasebo kolunda ise %12 hastada görülmüştür. Tedavi ilişkili yan etki nedeniyle tedavi bırakma oranları ise, Axitinib alanlarda %23 iken plasebo alanlarda %11 olarak saptanmıştır. [44, 49, 50].

EVEREST

Koh ve ark. tarafından 2010 yılında 1545 hastanın katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada pT1b veya pT2-4 evreli tam olarak rezeke edilmiş berrak hücreli ve papiller RHK olgularına 1 yıl süreyle Everolimus tedavisi veya plasebo uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası RFS sekonder sonlanım noktası ise OS toksisite ve hayat kalitesi değerlendirmesi olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarının ise Ekim 2021 tarihinde açıklanması beklenmektedir [51].

SORCE

Endüstri destekli olarak gerçekleştirilen randomize kontrollü çift kör o faz 3 aşamasında bulunan bir çalışmadır. Berrak hücreli ve berrak hücreli olmayan orta ve yüksek riskli RHK olguları Leibovich skoru baz alınarak değerlendirilmiştir. Hastalar 1:1:1 oranında plasebo, 1 yıllık Pazopanib tedavisi ve 3 yıllık Pazopanib tedavisi uygulanacak üç gruba ayrılmıştır. Araştırmacılar tarafından yapılan analizlerde gruplar arası DFS ve OS açısından farklılık saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda da görüldüğü şekilde bu çalışmada da el ayak sendromu gibi yan etkiler sebebiyle yüksek oranda ilaç bırakma oranı mevcuttur [52].

Tamamlanmış Adjuvan VEGF-TKIs Çalışmalarındaki Farklılıklar:

Yapılan tüm çalışmalar benzer görülse de hasta seçimi ve ilaç kullanımına ilişkin çelişkili sonuçları açıklayabilecek farklılıklar bulunmaktadır [47]. ASSURE, ABD ve Kanada'daki hastaları içeren bir grup çalışması iken; PROTECT, S-TRAC ve ATLAS ise uluslararası düzeyde hasta toplayan endüstri destekli faz 3 çalışmalardır. Aşağıda, yakın zamanda tamamlanan bu VEGFR-TKIs çalışmaları arasındaki bazı büyük farklılıklar tartışılmıştır.

ASSURE çalışmasında hastaların 1/3 ü düşük riske sahip tümörlerdi (p T1-T2). PROTECT ve ATLAS çalışmaları ise daha az oranda düşük riskli tümörleri içeriyordu (PROTECT %14, ATLAS %11). Ayrıca, sadece S-TRAC çalışması yüksek riskli tümörleri içermektedir ($\geq pT3$) [19-21,45]. S-TRAC çalışmasında gözlenen DFS de rekürrens riski yüksek olan ve dolayısıyla adjuvan Sunitinib tedavisi uygulanan hastaları kaydedilmesi gerçekten iyileşmenin olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. [54]. İlginç bir şekilde ASSURE çalışmasındaki yüksek riskli (p T3, T4, N+) berrak hücreli RHK olgularının güncellenmiş bir değerlendirmesinde Sunitinib ve Sorafenib kollarında DFS ve OS da hiçbir fark görülmemiştir.

ASSURE çalışmasında hastaların %69.6'sı tam doz başlangıç dozunda Sunitinib tedavisi almıştır [19,20]. Buna karşılık, S-TRAC çalışmasında hastaların tamamı tam doz başlangıç Sunitinib tedavisi almıştır [19,20]. PROTECT çalışmasında ise, hastaların %26'sının günlük 800 mg başlangıç Pazopanib tedavisi alması planlanmış, ancak çalışma ortasında toksisite nedeniyle günlük 600 mg Pazopanib tedavisine geçiş yapılmıştır. Dikkat çekici bir şekilde PROTECT çalışmasında 800 mg Pazopanib uygulanan grupta 600 mg Pazopanib uygulanan gruba göre DFS da anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır (sırasıyla %34 - %14) [50]. Sternberg ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif değerlendirmede PROTECT çalışmasındaki Pazopanib kullanımının güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, erken plazma ilaç düzeyi (C_{trough}) (3 veya 5

hafta) yüksekliği ve geç plazma ilaç düzeyi (C_{trough}) (16veya 20 hafta) yüksekliğinin DFS uzunluğu ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [55]. Özellikle; yüksek C_{trough} seviyesinin, artmış tedavi kesilmesi ve grade 3-4 yan etkiler ile ilişkili olmadığı görülmüştür [55]. Bu veriler VEGFR-TKIs in DFS artışına yol açabileceğini desteklemektedir [55, 56]. Bununla birlikte; ilaç kullanımının birçok farmakokinetik faktörden etkilendiği ve sadece ilaç dozu ile ilişkili olmadığı akılda tutulmalıdır.

VEGFR TKIs'(Sorafenib) ve memeli Rapamisin inhibitörü (mTOR) (Everolimus) adjuvan RHK tedavisindeki rolünü değerlendiren iki çalışma tamamlanmıştır ve sonuçları beklenmektedir [57,58].

Adjuvan Tedavide İmmun Kontrol Nokta İnhibitörlerinin Kullanımı ile İlgili Çalışmalar

İmmun sistem, bir antitümör aktivite oluşturmak için tümör hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen neoantijenler adı verilen mutasyona uğramış proteinleri tanıyabilir. Tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde eksprese edilen Programlanmış Ölüm Ligandı 1(PD-L1), T hücrelerinde ifade edilen Programlanmış Ölüm 1 (PD-1)'e bağlanarak T hücrelerine inhibitör yanıt verir ve tümör hücrelerine karşı bağışıklık tolerasına sebep olur. PD1 ve PD-L1 kontrol nokta inhibitörleri, T hücrelerinde eksprese edilen PD-1 ile tümör hücrelerinde eksprese edilen PD-L1 arasındaki etkileşimi selektif olarak bloke eder ve etkili bir anti-tümör etki oluşturur [59]. Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4(CTLA-4), antijen sunan hücrelerde (APC) eksprese edilen ve T hücre proliferasyonunu inhibe eden B-7 ile bağlanan sitotoksik T lenfositler üzerinde bir kontrol noktası reseptörüdür. İmmun kontrol noktası inhibitörleri metastatik RHK da PD-1/PD-L1 ve CTLA4 yolunu hedefleyerek anlamlı bir antitümör aktivite gösterir [60]. İmmun kontrol nokta inhibitörlerinin tedavi kesildikten sonra bile antitümör etkinliklerinin sürdürmesi adjuvan tedavide kullanılması açısından ilgi uyandırmıştır. Şu anda immün kontrol nokta inhibitörleri-

nin yüksek riskli RHK adjuvan tedavisinde kullanımına yönelik devam eden dört adet faz 3 çalışma bulunmaktadır [61-64].

IMM010 ve KEYNOTE-564 çalışmaları beraber hücreli RHK'da Atezolizumab (anti-PD-L1) ve Pembrolizumabın (anti PD-1) etkilerini plasebo ile karşılaştıran faz 3 aşamasındaki çalışmalardır. IMM010'da yüksek riskli KEYNOTE-564'te ise orta ve yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Devam etmekte olan bir diğer çalışmada ise faz3 aşamasında olan multipl çalışma kolları bulunan RAMPART tır. Kollardan Durvalumab (anti PD-1) tek başına diğerinde de Tremelimumab (anti-sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4)) ile kombine bir şekilde kullanılmıştır. Leibovich risk skoru-na göre orta ve yüksek riskli kabul edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Checkmate 914 çalışması adjuvan İpilimumab (anti CTIA-4) + Nivolumab (anti PD-1) tedavisinin plaseboya göre DFS da iyileşme gösterip göstermediğini araştırmaktadır [65].

Tartışma

Adjuvan tedavinin amacı küratif rezeksiyon sonrası mikrometastatik rezidüel hastalığı eradike etmek, rekürrensi geciktirmek, korumak ve toplam yaşam beklentisini iyileştirmektir. Adjuvan çalışmalarda OS için DFS'ı öncü belirteç olarak kullanmanın faydası tartışmalıdır. Bu da hastalara önemli yan etkileri olan adjuvan tedaviyi önermeyi potansiyel olarak zorlaştırmaktadır [66]. RHK adjuvan tedavisi için yapılan çalışmalarda, OS için öncü bir belirteç olarak DFS'ı değerlendiren yeni bir meta-analizde DFS ve OS arasında orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur [17].

Son yirmi yılda yapılan çalışmalarda yüksek riskli lokalize RHK'de adjuvan sistematik tedavi denemelerinde OS'da başarılı bir gelişme gösterilememiştir. VEGFR-TKIs, RHK adjuvan tedavisinde biraz çelişkili sonuçlarla kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Sadece S-TRAC çalışmasında DFS açısından iyileşme saptanmıştır, ancak; OS açısından anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır [19-21,45, 46]. Yetersiz ilaç maruziyeti, VEGFR-TKI'lerin tutarlı bir şekilde DFS'ı

uzatamamalarının sebebini açıklayabilir. Buna rağmen optimum maruziyette dahi klinik yararın orta düzeyde olduğu kaydedilmiştir. Biyolojik perspektiften bakıldığı zaman VEGFR TKI'lerin limitli etkisini açıklayan birkaç teori bulunmaktadır. Bu teorilerden biri, adjuvan ortamdaki mikro metastazların tümör anjiogenezi bulunmadığından, VEGFR-TKIs'in mikro metastazları ortadan kaldırmayacağı şeklinde iken, başka bir teori ise, VEGFR-TKIs'in sitotoksik etkiden çok sitostatik etki göstermesi nedeniyle mikro metastazlara etki gösterememesidir [66, 67]. VEGFR-TKIs in sınırlı yararı, rekürrens mekanizmasının daha iyi anlaşılmasının, tümör biyolojisine dayalı yüksek riskli hastaların tanımlanmasının ve yüksek riskli hastaların klinik araştırmalara kaydedilmesinin önemi vurgulamaktadır.

Sonuç

Yüksek riskli RHK'lı hastalarda adjuvan tedavi, hastalar ve onkologları için zorlu bir süreçtir. Onkologlar, nüks riski ve advers etkilere karşı dengelenmiş adjuvan Sunitinib tedavisinin DFS açısından mütevazı yararı açısından yüksek riskli RHK hastalarıyla tartışmalıdır. Ayrıca yüksek riskli RHK hastaları devam eden immün kontrol noktası inhibitörleri çalışmalarına teşvik edilmelidir. Bir klinik çalışma dışında, rezeke edilen RHK olgularında immün kontrol noktası inhibisyonunu sağlamayı destekleyen hiçbir veri yoktur.

Bu konuda EAU 2021 kılavuzunda yapılan öneriler ise şu şekildedir: Nefrektomi sonrası adjuvan tedavinin hayatta kalma süresini iyileştirmedeği belirtilmiştir (Kanıt düzeyi 1b). Yüksek riskli hastalarda, adjuvan Sunitinib tedavisi DFS'ı iyileştirmektedir ancak OS'ı iyileştirmemektedir (Kanıt düzeyi 1b). Nefrektomi sonrası adjuvan Sorafenib, Everolimus Girentuximab veya Axitinib tedavileri DFS ve OS oranlarında iyileşme göstermez (Kanıt düzeyi 1b). Nefrektomi için adjuvan immunoterapinin yararını göstermek için çalışmalar devam etmektedir (Kanıt düzeyi 1b). Adjuvan tedavide Sorafenib, Pazopanib, Everolimus, Girentuximab veya Axitinib kullanılması önerilmez (Güçlü öneri düzeyi). Cerrahi rezeke

edilen yüksek riskli berrak hücreli RHK'da adjuvan Sunitinib tedavisi önerilmez (Zayıf öneri düzeyi) (68).

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Rebecca L, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249.
2. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2017;15:804–34.
3. Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, et al. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. *Eur Urol.* 2018;73:772–80.
4. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:859–66.
5. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25:5506–18.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771–84.
7. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:4176–87.
8. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372:145–54.
9. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol.* 2001;19:425–31.
10. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1214–22.
11. Hinotsu S, Kawai K, Ozono S, et al. Randomized controlled study of natural interferon alpha as adjuvant treatment for stage II or III renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:68–74.
12. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:3133–40.
13. Aitchison M, Bray CA, Van Poppel H, et al. Adjuvant 5-fluorouracil, alpha-interferon and interleukin-2 versus observation in

- patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a phase III randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Genito-Urinary Cancers Group)/National Cancer Research Institute trial. *Eur J Cancer*. 2014;50:70–7.
14. Passalacqua R, Caminiti C, Buti S, et al. Adjuvant lowdose interleukin-2 (IL-2) plus interferon-alpha (IFNalpha) in operable renal cell carcinoma (RCC): a phase III, randomized, multicentre trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *J Immunother*. 2014;37:440–7.
 15. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2abased chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*. 2005;92:843–6.
 16. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G, et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol*. 1987;138:1379–81.
 17. Harshman LC, Xie W, Moreira RB, et al. Evaluation of disease-free survival as an intermediate metric of overall survival in patients with localized renal cell carcinoma: a trial-level meta-analysis. *Cancer*. 2018;124(5):925–33.
 18. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:354–66.
 19. 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;387:2008–1. Largest phase III trial evaluating adjuvant sunitinib or sorafenib versus placebo in patients with RCC at risk of recurrence after nephrectomy but failed to demonstrate a disease free or overall survival benefit.
 20. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016;375:2246–54. Phase III trial evaluating sunitinib versus placebo in high risk clear cell adjuvant renal cell carcinoma which contrary to ASSURE did show a significant increase in disease free survival but has not shown an improvement in overall survival.
 21. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:3916–2. PROTECT was a phase III trial comparing adjuvant pazopanib versus placebo in renal cell carcinoma patients who had undergone nephrectomy and did not find a difference in disease free or overall survival at the 600mg dose.
 22. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment for renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol*. 2018;29:2371–8. Recently reported phase III trial evaluating adjuvant axitinib versus placebo in patients with locoregional renal cell carcinoma at risk of recurrence after nephrectomy which did not demonstrate a significant difference in disease free survival.
 23. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803–13.
 24. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma.
 25. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4559–4566.
 26. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3316–3322.
 27. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005;173:48–51.
 28. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002;168:2395–2400.
 29. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97:1663–1671.
 30. Rini B, Goddard A, Knezevic D, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol*. 2015;16:676–685.
 31. Brooks SA, Brannon AR, Parker JS, et al. ClearCode34: a prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2014;66:77–84.
 32. Morgan TM, Mehra R, Tiemeny P, et al. A multigene signature based on cell cycle proliferation improves prediction of mortality within 5 year of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2018;73:763–769.
 33. Brannon AR, Reddy A, Seiler M, et al. Molecular stratification of clear cell renal cell carcinoma by consensus clustering reveals distinct subtypes and survival patterns. *Genes Cancer*. 2010;1:152–163.
 34. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007;25:1316–1322.
 35. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg*. 1998;228:307–319.
 36. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:594–599.
 37. Kommu S. Renal-cell carcinoma: vaccination and risk of tumour progression [letter]. *Lancet*. 2004;363:1557; author reply 1557.
 38. Chamie K, Donin NM, Klopfer P, et al. Adjuvant weekly girentuximab following nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma: the ARISER randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:913–920.
 39. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 pt 2):6290s–6295s.

40. Greif B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br J Cancer*. 2016;115:505-516.
41. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3584-3590.
42. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clearcell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125-134.
43. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722-731.
44. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1931-1939.
45. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol*. 2018;29:2371-2378.
46. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol*. 2018;73:62-68.
47. US Food and Drug Administration (FDA). SUTENT: Highlights of Prescribing Information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021938s033lbl.pdf. Accessed January 28, 2019.
48. Karabulut S, Ekenel M, İribaş S. Clinical evaluation of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Single center experience. *Türk Onkoloji Dergisi* 2015;30(2):51-60
49. Sheng X, Bi F, Ren X, et al. First-line axitinib versus sorafenib in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: exploratory subgroup analyses of phase III data. *Future Oncol*. 2019;15:53-63.
50. Qin S, Bi F, Jin J, et al. Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1363-1373.
51. S0931, Everolimus in Treating Patients With Kidney Cancer Who Have Undergone Surgery –Full Text View ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/S0931>. Accessed January 13, 2020
52. Eisen T, Frangou E, Smith B. Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: An international, randomised double-blind phase III trial led by the MRC CTU at UCL. *Ann Oncol* 2020; Dec 1,38
53. Escudier B, Staehler M. New insights into adjuvant renal cell carcinoma treatment with vascular endothelial growth factor inhibitors: what have we learned so far? *Eur Urol*. 2018;73:1-3.
54. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:1249-1252.
55. Sternberg CN, Donskov F, Haas NB, et al. Pazopanib exposure relationship with clinical efficacy and safety in the adjuvant treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24:3005-3013.
56. Rini BI. Goldilocks dosing of TKIs: a dose that is just right leads to optimal outcomes. *Clin Cancer Res*. 2018;24:2979-2980.
57. Medical Research Council. Sorafenib in treating patients at risk of relapse after undergoing surgery to remove kidney cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00492258>. Accessed January 28, 2019.
58. Southwest Oncology Group. Everolimus in treating patients with kidney cancer who have undergone surgery (S0931). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120249>. Accessed January 28, 2019.
59. Raman R, Vaena D. Immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: a comprehensive review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:367354.
60. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1277-1290.
61. Uzzo R, Bex A, Rini BI, et al. A phase III study of atezolizumab (atezo) vs placebo as adjuvant therapy in renal cell carcinoma (RCC) patients (pts) at high risk of recurrence following resection (IMmotion010) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):TPS4598.
62. Harshman LC, Puligandla M, Haas NB, et al. A phase III randomized study comparing perioperative nivolumab vs. observation in patients with localized renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER RCC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):TPS4596.
63. Quinn DI, Zhang T, Gurney H, et al. Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab in the adjuvant treatment of renal cell carcinoma (RCC): KEYNOTE-564 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2018;36(6 suppl):TPS712.
64. Bex A, Grunwald V, Russo P, et al. 927TiP. A phase III, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant nivolumab plus ipilimumab in patients (pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) who are at high risk of relapse after radical or partial nephrectomy (CheckMate 914) [abstract]. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl 8):mdy283.136. doi:10.1093/annonc/mdy283.136
65. Gill S, Sargent D. End points for adjuvant therapy trials: has the time come to accept disease-free survival as a surrogate end point for overall survival? *Oncologist*. 2006;11:624-629.
66. Naumov GN, Akslen LA, Folkman J. Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch. *Cell Cycle*. 2006;5:1779-1787.
67. Chism DD, Rathmell WK. Kidney cancer: rest ASSURED, much can be learned from adjuvant studies in renal cancer. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:317-318.
68. B. Ljungberg (Chair), L. Albiges, J. Bedke, A. Bex (Vice-chair), U. Capitanio, R.H. Giles (Patient Advocate), M. Hora, T. Klatte T. Lam, L. Marconi, T. Powles, A. Volpe Guidelines Associates: Y. Abu-Ghanem, S. Dabestani, S. Fernández-Pello Montes, F. Hofmann, T. Kuusk, R. Tahbaz EAU Guidelines on Renal Cell Cancer, 2021

Sitoredüktif Nefrektomi: Derhal vs Geciktirilmiş ?

Dr. Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Renal hücreli karsinom (RHK), en kötü prognozlu ürolojik kanser olma özelliğindedir. Bunun temel sebepleri; böbrekteki yüksek vasküler akım, değişken lenfatik dağılım ve konvansiyonel kemo-radyoterapiye dirençli olmalarıdır. Metastatik RHK (mRHK)'da 5 yıllık sağkalım %12 olarak bildirilmiştir (1). Metastatik hastalığın geleneksel tedavisi Sitoredüktif Nefrektomi (SN) ile birlikte sistemik tedaviler olmaktadır. Sitoredüktif nefrektomi ile ilgili çok eskiden beri öne sürülen nefrektomi sonrası metastatik odaklarda küçülme olması şeklinde bir propanganda mevcuttur. Ancak bu oranın ciddi istatistik bir veri olarak verilemeyecek kadar az olduğu bilinmektedir. Sitoredüktif nefrektominin genel çerçevede içerdiği potansiyel avantajlar şunlardır (2);

- Potansiyel yeni metastaz kaynağının çıkarılması
- Uygun bir konakçı bağışıklık mikro ortamının teşvik edilmesi
- Metabolik yollarla tümör büyümesini ve çoğalmasını indükleyen sitokinlerin blokajı
- Hastanın performans statüsü iyi iken cerrahi uygulanması

- Hematüri, lokal semptomları ve paraneoplastik sendromları engellemek.

Bununla birlikte yazı içerisinde detaylı bir şekilde değinileceği üzere son 3 yılda yapılan CARMENA ve SURTIME çalışmaları, SN'nin yapılmasını ve zamanlamasını tartışmalı hale getirmiştir. Sitoredüktif nefrektomiye sistemik tedavi ile karşılaştıran çalışmaların geneli incelendiğinde, SN yapılan hastalarda 6 ay içerisinde kümülatif mortalite oranının yaklaşık %30-40 olduğu görülmektedir (3-5). Bu yüksek oran, bize SN yapılan hastaları risk skalasına sokmak gerektiğini göstermektedir. Bir başka deyişle tüm metastatik hastalar SN'den fayda göremeyebilmektedir. Bu konuda geliştirilmiş iki prognostik model bulunmaktadır. Bunlardan ilki, The Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)/Motzer kriterleri olup sitokin tedavileri uygulanan dönemde ortaya konmuştur. Kötü prognoz öngörüsü olarak; düşük Karnofsky Performance Statüsü, yükselmiş laktat dehidrogenaz (LDH), yükselmiş serum kalsiyum seviyesi, anemi ve tanıdan sonra 1 yıl içerisinde metastaz gelişimini içermektedir (6). The International

Tablo 1. The Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) kriterleri. (Hiçbir risk faktörü yoksa favorable (low- düşük) risk, 1 ya da 2 risk faktörü varsa intermediate-orta, 3 ya da daha fazla varsa poor (yüksek) riskli hastayı ifade etmektedir)

Risk Faktörü	Cut-off Değeri
Karnofsky performans statüsü	< %80
Tanıdan itibaren geçen süre	< 1 yıl
Hemoglobin	< Lab alt limiti
Serum Kalsiyum	> 10.0 mg/dL (2.4 mmol/L)
Nötrofil sayısı	>Lab üst limit
Trombosit sayısı	>Lab üst limiti

Metastatic RHK Database Consortium (IMDC) kriterleri ise daha sonra, hedefe yönelik tedavi döneminde tanımlanmış olup güncel yayınlarda bu kriterler kullanılmaktadır (**Tablo 1**).

Metastatik hastalıkta sistemik tedavileri iki dönemde incelemekte yarar vardır. 2000'li yılların başlangıcına kadar standart tedavi olarak kabul edilen IFN- α 2b ile ilgili yapılan sitokin çalışmaları varken sonraki dönemde hedefe yönelik tedavi ajanları ve son olarak immün kontrol noktası inhibitörleri ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur.

Sitokin Dönemine Ait Çalışmalar

Bu dönemde yapılan en önemli iki prospektif randomize çalışma, The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve The Southwest Oncology Group (SWOG) çalışmalarıdır. Metodolojisi çok benzeyen iki çalışmadan EORTC çalışmasına 85, SWOG çalışmasına 246 mRHK hastası dahil edilmiş ve SN + IFN- α 2b ile tek başına IFN- α 2b gruplarına 1:1 randomize edilmiştir. Pirimer sonlanım noktası EORTC çalışmasında progresif hastalığa kadar geçen süre ve genel sağkalım olarak belirlenmiş ve SN + IFN- α 2b ile tek başına IFN- α 2b gruplarında sırasıyla; 5 vs 3 ay ve 17 vs 7 ay, SN lehine bulunmuştur ($p=0.04$ ve $p=0.03$)(3). SWOG çalışmasında ise pirimer sonlanım noktası sağkalım olarak kabul edilmiş ve SN yapılan ve yapılmayan gruplarda sırasıyla 11.1 ve 8.1 ay olarak bulunmuş-

tur (4).Her iki çalışmanın verileri birleştirildiğinde, SN +IFN kolunda ölüm riskinde %31 azalma sağlandığı gösterilmiştir. Ancak her iki çalışmanın da kısıtlılığı, yaşam kalite skorlarından bahsedilmemiş olması ve SN zamanlamasının belirtilmemiş olmasıdır (7).

Hedefe Yönelik Tedaviler Dönemine Ait Çalışmalar

Bu dönemin en önemli çalışması, The Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA) çalışmasıdır. Çalışmaya 450 mRHK hastası dahil edilmiş ve tanıdan sonra hemen SN yapıp takibinde sunitinip verilen ve sadece sunitinip verilen hastalar olarak 2 gruba randomize edilmiştir. Median sağkalım, SN yapılan grupta 13.9 ay, yapılmayan grupta 18.4 ay olarak bulunmuştur. Sunitinibe yanıt ve progresyonsuz sağkalım oranları arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır (5). Ancak yayınlandığı 2018 yılından bu yana tartışılan CARMENA çalışması birkaç ciddi kısıtlılık içermektedir. Bunlardan birincisi, çalışmaya hasta alımının yavaş olup istatistik değerlendirme için hedeflenen 570 hasta sayısına ulaşamamış olmasıdır. 2.si, çalışmaya sadece orta-kötü risk faktörü içeren hastaların alınması ve özellikle SN kolundaki hastaların %44'ünün, daha önceki yayınlarda zaten SN'den fayda görmeyeceği kabul edilen yüksek riskli hastalardan oluşmasıdır.

3. sü, SN koluna daha yüksek oranda (%70 vs %51) T3 veya T4 hastaların dahil edilmesidir. Ayrıca yine bu hasta grubunda cerrahi sonuçları ve lenf nodu tutulumlarının lokalizasyonlarının not edilmemiş olması da bir diğer handikaptır (2). 2019'da ASCO kongresinde sadece orta risk grubuna giren hastaların yeni takip süresi olan 61.5 ay izlem sonuçları update edilmiştir. Buna göre SN yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sağkalım sırasıyla 15.6 ve 19.8 ay bulunmuştur. Ancak subgrup analizinde sadece 1 risk faktörü içeren hastalarda sağkalım oranları 30.5 vs 25.2 ay (HR 1.24 [0.81 – 1.90]) olarak SN lehine dönerken, iki risk faktörü içeren hastalarda ise SN aleyhine olacak şekilde 16.6 vs 31.2 ay olarak tespit edilmiştir (HR 0.61 [0.41 – 0.91] $p = 0.015$) (7). Sonradan yapılan bu güncelleme yayını bize SN'den kötü risk faktörü içeren hastaların fayda görmeyeceğini, esas fayda gören hasta grubunun iyi risk faktörüne sahip hastalar olduğunu, orta risk grubunda da hasta seçimine dikkat edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Sitokin tedavileri dönemine ait 2. önemli çalışma, 2019'da yayınlanan SURTIME çalışmasıdır. Bu çalışmaya da mRHK hastaları dahil edilmiş ve bir gruba derhal SN ve sonrasında sunitinip verilirken, diğer gruba ilk baştan sunitinip verilmiş ve progresyon gelişmesi durumunda geciktirilmiş SN uygulanmıştır. Çalışmanın pirimer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım olarak belirlenmesine rağmen hedef hasta alım sayısına ($n=458$) ulaşamaması nedeniyle bağımsız komite tarafından pirimer sonlanım noktası 28 hastalık progresyonsuz sağkalım olarak kararlaştırılmıştır. Sekonder sonlanım noktası ise genel sağkalım olarak belirlenmiştir. 28 haftalık PFS, derhal vs geciktirilmiş SN yapılan gruplarda sırasıyla %42 ve %43 olarak ($p=0.61$) bulunurken ITT analiz uygulanmış genel sağkalım oranları 32.4 vs 15 ay olacak şekilde geciktirilmiş SN lehine tespit edilmiştir ($p=0.03$). İlk baştan sunitinip verilen grupta hastaların %29'una progresyon nedeniyle geciktirilmiş SN uygulanmıştır. Her iki grupta gözlenen cerrahi komplikasyonlar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır (8).

İmmün check point inhibitörleri (ICI) ile SN'ı karşılaştıran prospektif randomize çalışma henüz bulunmamaktadır. Çok merkezli, Ulusal Kanseri Bilgi Ağları taranarak yapılan bir derlemede, 391 mRHK hastasına ait veriler değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 221'ine SN ve ICI uygulanırken 170 hastaya sadece ICI verilmiştir. Median 14.7 ay izlemde SN+ICI grubu genel sağkalım hedefine ulaşmazken, sadece ICI verilen grupta 11.6 ay olarak bulunmuştur (HR 0.23, $p<0.0001$). Tek değişkenli analizde karaciğer metastazı, çoklu değişken analizde ise; ileri T evresi, yüksek tümör grade'i ve lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik kriter olarak tespit edilmiştir (9). Bu yıl Esagian ve ark. tarafından 14 retrospektif ve 1 prospektif çalışmanın sonuçlarının derlendiği metaanalizde, 2234 SN yapılan ve 1756 yapılmadan sadece hedefe yönelik tedavi verilen toplam 3990 mRHK hastasına ait veriler incelenmiştir. Bu çalışmalarda rutin sunitinib kullanılmayıp; sorafenib, everolimus, bevasizumab, pazopanib ve axininib gibi değişik ajanlar kullanılmıştır. Genel sağkalım (hazard ratio [HR]: 0.58, 95% confidence interval [CI]: 0.54–0.62, $p < 0.0001$) ve kanser spesifik sağkalım (HR: 0.63, 95% CI: 0.53–0.75, $p < 0.0001$) oranları SN yapılan grupta anlamlı yüksek bulunurken progresyonsuz sağkalım (HR: 0.90, 95% CI: 0.80–1.02, $p = 0.09$) oranları benzer bulunmuştur (10). Sitedüktif nefrektominin zamanlaması (derhal? geciktirilmiş?) konusunda ise derlemeye dahil edilen çalışmalarda özellikle geciktirilmiş SN'e ait veri kısıtlılığı nedeniyle otörler bir yorum yapılamayacağını bildirmişlerdir.

Sonuç

Renal hücreli karsinomlar genel natür olarak agresif seyirli olup ilk tanı anında yaklaşık 1/3'ü metastatik evrede tespit edilmektedir. İleri evrede radikal nefrektomi yapılan hastaların da yaklaşık %30'unda metastaz gelişmektedir. Son iki dekata kadar metastatik hastalıkta geleneksel tedavi, SN ile birlikte sitokin tedavileri olarak kabul edilmekteydi. Ancak sonraki yıllarda iyi belirlenmiş prognostik modellerin oluşturulması ve etkinliği sitokinlere göre daha

yüksek hedefe yönelik tedavi ve ICI'ların kullanıma girmesi ile SN için daha seçici olur hale gelmiştir. Gerek retrospektif çalışmalar ve gerekse CARMENA çalışmasının bize öğrettiği, kötü risk skalasındaki hastanın SN'den fayda görmeyeceği şeklindedir. Yanısıra; küçük pirimere karşı büyük ve yaygın metastazı olan hastalar, karaciğer metastazı olan hastalar, sarkomatoid diferansiasyon ve lenfovasküler invazyon gösteren hastalarda da SN'nin sonuçları yüz güldürücü değildir. Bu noktada, geciktirilmiş SN'nin faydalı olduğunu gösteren SURTIME çalışmasının verileri önemlidir. Bu çalışma aslında bize mRHK'da medikal tedavide artık ne kadar güçlü silahlarımız olduğunu da bir kez daha göstermiştir. Bir Ürolog bakış açısıyla kişisel görüşüm, metastatik hastalıkta eğer hasta iyi risk grubunda değilse, öncelikle hedefe yönelik tedavilerle başlayıp yanıt oranını gözlemlemek ve iyi cevap alınan hastalarda geciktirilmiş SN yapmanın daha akılcı bir yol olduğu şeklindedir. Çünkü derhal SN yapılan hastalar sağkalım açısından ciddi bir beklenti içerisinde girmekte ve takibinde progresyon geliştiğinde daha sıkıntılı bir süreç başlamaktadır.

İlerleyen yıllarda hedefe yönelik tedaviler ve özellikle yan etki profili daha düşük ICI'lerinin bu alanda daha etkin kullanımı ile tedavi algoritmasının değişebileceği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER website April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute;
2. Kokorovic A, Rendon RA. Cyto-reductive nephrectomy in metastatic kidney cancer: what do we do now? Curr Opin Support Palliat Care. 2019 Sep;13(3):255–261.
3. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al., European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001; 358:966–970.
4. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. N Engl J Med 2001; 345:1655–1659.
5. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018; 379:417–427.
6. Memorial Sloan Kettering Cancer Centre. Kidney cancer: prediction tools. Available at: <https://www.mskcc.org/cancer-care/types/kidney/prediction-tools>.
7. Mejean A et al Cyto-reductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): update on carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. J Clin Oncol 2019;37(15 suppl):4508
8. Bex A, Mulders P, Jewett M et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cyto-reductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019 Feb 1;5(2):164–170.
9. Singla N, Hutchinson RC, Ghandour R et al. Improved survival after cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: An analysis of the National Cancer Database. Urol Oncol. 2020 Jun; 38(6): 604.e9–604.e17.
10. Esagian S, Ziogas I, Kosmidis D et al. Long-Term Survival Outcomes of Cyto-reductive Nephrectomy Combined with Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2021 Feb 9;13(4):695.

Pediyatrik Renal Tümörlerde Preoperatif Kemoterapi Yaklaşımı

Dr. Ayşe Ceyda Ören

Gaziantep Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

GİRİŞ

Tüm pediyatrik malign tümörlerin yaklaşık olarak %6'sını pediyatrik renal tümörler oluşturmaktadır. Pediyatrik renal tümörlerin yaklaşık %90'ını Wilms tümörü (nefroblastoma), geri kalanını böbreğin şeffaf hücreli sarkomu, böbreğin malign rabdoid tümörü, renal hücreli karsinom, konjenital mezoblastik nefroma ve diğer nadir tümörler oluşturur. Wilms tümörü sıklıkla 6 yaş altı çocuklarda görülürken nadiren erişkinlerde görülür. Türk Pediyatrik Onkoloji ve Hematoloji Derneğinin Türkiye'deki pediyatrik kanser vakaları kayıtlarına göre böbrek tümörleri %5,43 oranında olup (651 vaka), 6. sırada yer almaktadır. Cerrahi rezeksiyon ve postoperatif kemoterapi Wilms tümörü için uzun yıllardır ana tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası, mevcut kalıntı lezyonlar ve yaygın tümör hücreleri, tümörün tekrarlama tehlikesini azaltmak ve hastanın hayat kalitesini arttırmak için postoperatif kemoterapi ile yok edilirler. Ancak birçok

hasta hala büyük tümör boyutu, invazyon ve metastaz gibi nedenlerle operasyon şansına sahip değildir. Pediyatrik böbrek tümörlerinin tedavisinde cerrahi zamanlamaya göre preoperatif kemoterapi verilerek veya verilmeden olmak üzere iki tip tedavi stratejisi mevcuttur. Preoperatif kemoterapi kavramı ilk olarak Uluslararası Pediyatrik Onkoloji Derneği (SIOP) tarafından önerilmiş olup çocuklardaki Wilms tümöründe ideal sonuçlara ulaşmak için uygulanmıştır. Preoperatif kemoterapi, primer tümörün boyutlarının azalmasını ve başlangıçta operasyon şansı olmayan hastalar için iyi operasyon koşulları oluşmasını sağlayabilir; aynı zamanda bölgesel yayılım ve uzak metastazı kontrol etmek ve bazı hastalarda metastazın çıkarılmasını takiben operasyonun ertelenmesi operasyon şansını arttırabilir; ayrıca operasyon sırasında tümör rüptürlerini önler ve düşük evre dağılımına katkıda bulunur. Geçtiğimiz yüzyılın başlarında yalnız cerrahi ile ancak %8'lerde olan sağkalım oranı günümüzde %90'ın üzerine çıkmış olup yeni tedavi rejimlerinin öncelikli hedefi en az

yan etki ile en iyi tedaviyi sağlamaktır. Bu bölümde pediatrik renal tümörlerin preoperatif kemoterapi tedavisi irdelenecektir.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Wilms tümörü için tedavi rejimleri klinik, histolojik ve biyolojik prognostik faktörlere göre tanımlanmış tekrarlama riski dayanarak seçilmiştir. Aşağıda bahsi geçen faktörler tedavi yaklaşımını etkilemektedir.

Tümörün Evresi:

Wilms tümörü için evreleme kriterleri genetik, biyolojik ve biyolojik belirteçlerden bağımsız olarak tümörün anatomik yaygınlığına dayanır. SIOP protokollerine göre, böbreğe lokalize veya metastatik tümör olmasına bağlı 4-6 haftalık kemoterapiyi takiben cerrahi uygulanır ve evreleme yapılır.

Evre- I:	a.	Tümör böbrekte veya böbrek kontürleri dışında ise psödokapsülle sınırlıdır. Tümör, böbrek kapsülü veya psödokapsül tümör ile infiltrate olabilir ama dış yüzeye ulaşmamıştır ve tamamıyla çıkarılmıştır (rezeksiyon sınırları temizdir)
	b.	Tümör pelvik sisteme protrude olabilir ve üreter içine uzanım gösterebilir (ama duvarlarını infiltrate etmez)
	c.	Renal sinüs damarları dahil değildir
	d.	Intrarenal damarlar dahil olabilir
Evre- II:	a.	Tümör böbrek boyunca uzanım gösterir veya renal kapsülü ve/veya fibröz psödokapsülü perirenal yağ dokusunu içine doğru penetre eder ancak tamamıyla çıkarılmıştır (rezeksiyon sınırları temizdir)
	b.	Tümör renal parankim dışındaki renal sinüs ve/veya kan ve lenfatik damarları infiltrate etmiştir ancak tamamıyla çıkarılmıştır
	c.	Tümör komşu organları veya vena kavayı infiltrate etmiştir ama tamamıyla çıkarılmıştır
Evre- III:	a.	Rezeksiyon sınırına uzanım gösteren tümörün inkomplet rezeksiyonu (post-operatif olarak gross veya mikroskopik tümör kalmıştır)
	b.	Abdominal lenf nodu tutulumu vardır
	c.	Cerrahi öncesinde veya sırasında tümör rüptürü (evreleme için diğer kriterler hesaba katılmadan)
	d.	Tümör peritoneal yüzeyi penetre etmiştir
	e.	Peritoneal yüzeyde tümör implantları bulunmuştur
	f.	Üreter veya damarların rezeksiyon sınırında, cerrah tarafından çapraz kesilmiş edilmiş veya parça parça yerinden oynatılmış, tümör trombüsleri varlığı
	g.	Preoperatif kemoterapi veya cerrahi öncesi tümörden cerrahi olarak biyopsi (wedge biyopsi) yapılmış olması
Evre- IV:		Hematojen metastazlar (akciğer, karaciğer, kemik, beyin vs) veya abdomino-pelvik bölge dışında lenf nodu metastazları
Evre- V:		Tanıda bilateral renal tümör

Histoloji:

Histolojik karakteristikler Wilms tümörünün en güçlü prognostik göstergeleridir. Regresif değişiklikler veya hücre farklılaşmaları preoperatif kemoterapiye bağlı ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi sonrası histolojik kalsifikasyona göre Wilms tümörleri üç risk grubuna ayrılır:

1. Düşük risk grubu
 - a. Mezoblastik nefroma
 - b. Kistik kısmi farklılaşmış nefroblastoma
 - c. Tam nekrotik nefroblastoma
2. Orta risk grubu
 - a. Nefroblastoma- epitelial tip
 - b. Nefroblastoma- stromal tip
 - c. Nefroblastoma- karma tip
 - d. Nefroblastoma- regresif tip
 - e. Nefroblastoma- fokal anaplazi
3. Yüksek risk grubu
 - a. Nefroblastoma- blastemal tip
 - b. Nefroblastoma- diffüz anaplazi
 - c. Böbreğin berrak hücreli sarkomu
 - d. Böbreğin rabdoid tümörü

Hasta yaşı:

Lokalize hastalığı olan 2 yaşından küçük hastalar, 2-4 yaş arası ve 4 yaş üstü hastalara göre en iyi prognoza sahiptir (sırasıyla- 5 yıllık tüm sağkalım oranları: %92, %88, %80) ancak risk sınıflandırılmasında yaş kullanılmamaktadır.

TEDAVİ

Preoperatif tedavide renal tümörün lokalize olması durumunda dört hafta boyunca iki haftada bir aktinomisin, haftalık vinkristin uygulanırken metastatik hastalık durumunda süre altı haftaya uzar ve tedaviye doksorubisin 4 haftada bir uygulanmak sureti ile eklenir. Ülkemizde aktinomisin içerikli ilaçların temininde yaşanabilen güçlükler nedeni ile mevcut protokole alternatif olarak karboplatin içeren rejimler literatüre ve uygulamaya kazandırılmıştır.

Preoperatif kemoterapi uygulanması, cerrahi sırasında tümör rüptürü riskini ve böylece de lokal ve uzak rekürrens olasılığını azaltmaya izin vermeye dayanan bir stratejiye sahiptir. Bin dokuz yüz yetmiş birde başlayan SIOF çalışmalarının devamı, renal tümörlü hastalarda en uygun preoperatif tedavi rejimlerini belirlemiştir. Devam eden SIOF 2001 protokolünde toksisiteyi en aza indirirken tedaviyi en üst düzeye çıkarma paradigması değerlendirilmektedir.

Preoperatif kemoterapi vermenin avantajları:

1. Tümör hacmini düşürerek cerrahi eksizyonu kolaylaştırıp tümörün saçılma olasılığı azalması, böylece saçılmış tümör hücreleri nedeni ile lokal radyoterapi ihtiyacının eksilmesi
2. Bu yaklaşım, her çocuğun in vivo kemosen-sitivitesinin ölçüsünü risk sınıflamasına dahil eder böylece lokalize evre II veya III Wilms tümörü olan çocuklar için tedavi yoğunluğunun azalmasına izin verir.

SONUÇ

Wilms tümörünün tedavisi onkoloji geçmişindeki büyük başarılardan biridir. Modern tedavi rejimleri tüm sağkalım oranlarını %90'lara ulaştırmıştır. Artık öncelikli hedef en az yan etki ile en iyi tedaviyi sağlamaktır.

KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi ve Türkiye'deki durum. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5:1-8.
2. Pastore, G.; Znaor, A.; Spreafico, F.; Graf, N.; Pritchard-Jones, K.; Steliarova-Foucher, E. Malignant Renal Tumours Incidence and Survival in European Children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. Eur. J. Cancer 2006, 42, 2103-2114.
3. Wang HH, Abern MR, Cost NG, Chu DI, Ross SS, Wiener JS et al. Use of nefron sparing surgery and impact on survival in children with Wilms tumor: A SEER analysis. J Urol 2014;192:1196-1202.
4. Kutluk T. Türkiye'de Pediatrik Kanser Kayıtları. XVIII. Pediatrik Kanser Kongresi 2014.
5. Lopes RI, Lorenzo A. Recent advances in the management of Wilms' tumor. F1000Res 2017;6:670.
6. Elicin O, Schmucking M, Bromme J et al. Volumetric regression ratio of the primary tumor and metastatic lymph nodes after induction chemotherapy predicts overall survival in head

and neck squamous cell carcinoma: A retrospective analysis. J BUON 2016;21:175-81.

7. Safdar CA, Aslam M, Awan SH, Ahmed I, Badshah S. Wilms' tumour: A comparison of surgical aspects in patients with or without pre-operative chemotherapy. J Coll Physicians Surg Pak 2006;16:521-4.
8. Lemerle J, Votite PA, Tournade MF, et al: Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). Cancer 38:647-654, 1976.
9. Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2014;215-223.
10. Mentzger ML, Dome JS. Current Therapy for Wilms Tumor. The Oncologist 2005;10:815-826
11. Acıpayam C, Sezgin G, Bayram I, Yılmaz S, Ozkan A, Tuncel DA, et al. Teatment of Wilms Tumor Using Carbopaltin Compared to Therapy Without Carboplatin. Pediatr Blood Cancer 2014;61:1578-1583.

Pulmoner Lenfanjiyoleyomiyomatozisin Eşlik Ettiği Dev Renal Anjiomyolipomda Tedavi Yönetimi

Dr. Şaban Oğuz DEMİRDÖĞEN, Dr. Şenol ADANUR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Anjiomyolipom (AML) böbreğin en sık görülen benign tümörüdür ve böbrek tümörlerinin %3'ünü oluşturur (1). Renal AML'ler sporadik ya da Tüberoskleroz Kompleksi (TSK) ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedirler (2). AML'lerin tanısı genellikle insidental olarak konulmakta, ancak büyük boyutlu AML'lerde (> 4 cm) kanama, ağrı, ele gelen kitle veya kitle ile ilişkili semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Anormal vasküler yapıları nedeniyle potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen kanamalar meydana gelebilmekte ve acil müdahale ihtiyacı doğabilmektedir (3).

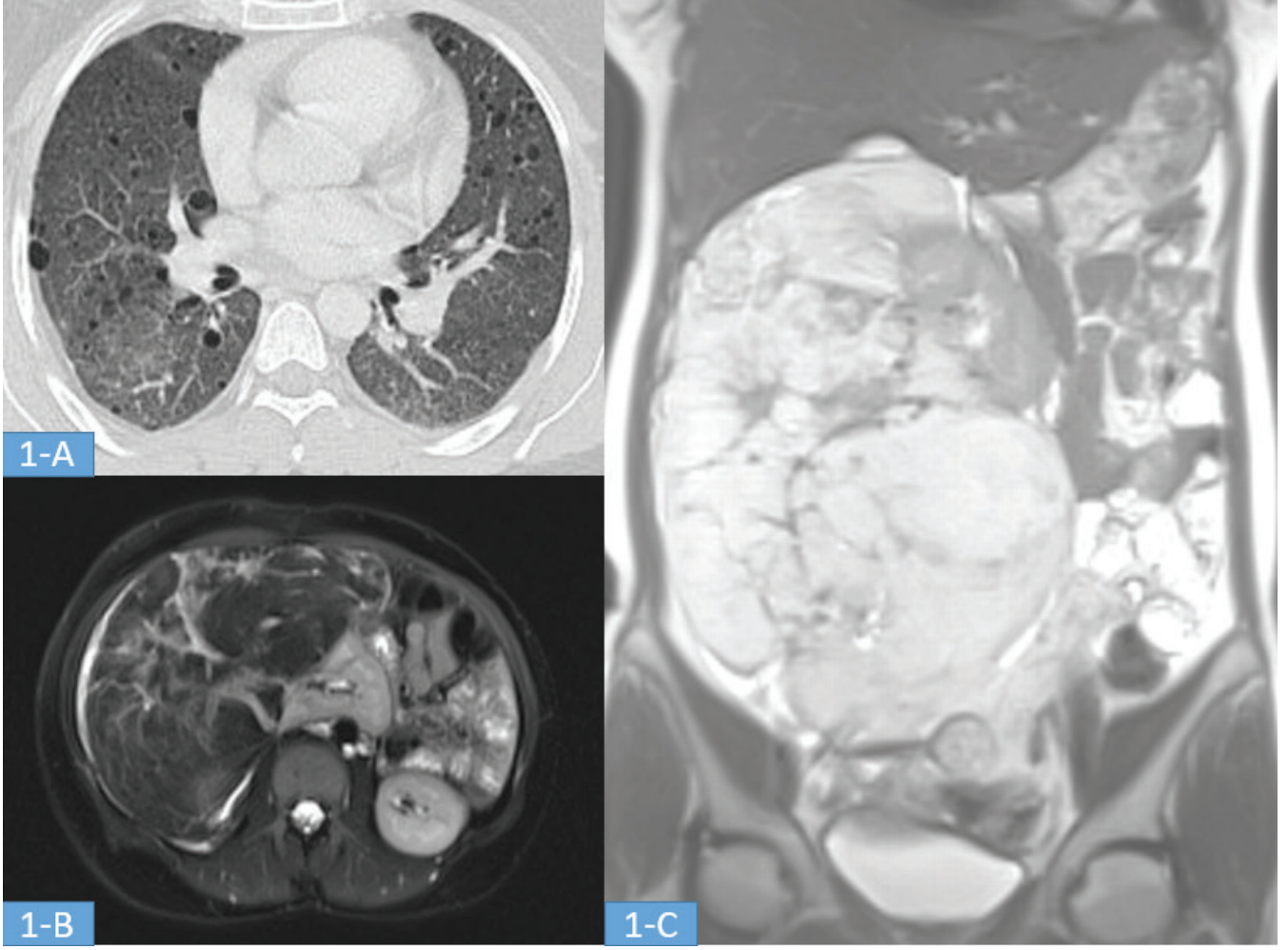
Dört cm'den küçük asemptomatik AML'ler takip edilebilirken, semptomatik kitleler ve 4 cm'den büyük kitlelerin tedavi edilmesi önerilmektedir. AML tedavisi radikal nefrektomi, parsiyel nefrektomi, selektif arteriyel embolizasyona (SEA) ek olarak kriyoblasyon ve radyo frekans ablasyon gibi tedavileri içermektedir (4).

On cm'den büyük AML'ler dev AML olarak adlandırılmaktadır. Literatürde dev AML'ler sınırlı sayıda rapor edilmiştir (5). Biz de Pulmoner Lenfanjiyoleyom-

iyomatozisin eşlik ettiği dev bir renal AML olgusunda tanı ve tedavi yönetimini paylaşmayı amaçladık.

OLGU

Öz ve soygeçmişinde tıbbi özellik olmayan 25 yaşında kadın hasta, son bir aydır efor ile ortaya çıkan nefes darlığı ve 3 gün önce başlayan hemoptizi şikayetleri nedeniyle tetkik edilirken Toraks bilgisayarlı tomografide (CT) her iki akciğerde üst loblarda yaygın irili ufaklı ince cidarlı pulmoner lenfanjiyoleyomiyomatozis ile uyumlu olabilecek hava kistleri tespit edilmesi üzerine (**Resim 1-A**) Göğüs Hastalıkları kliniğinde ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldıktan sonra, Toraks CT'de batına giren kesitlerde sağ retroperitoneal alanı tamamen dolduran kitlesel görünüm izlenmesi üzerine hasta tarafımızca değerlendirildi. Fizik muayenede, batin sağ kesiminde ve sağ lomber bölgede palpasyonda ele gelen kitle mevcuttu. Rutin biyokimyasal testler ve idrar tetkiki sonuçları normal sınırlardaydı. Hasta radyolojik olarak alt-üst batin dinamik

**RESİM 1 A-B-C**

A: Toraks CT de lenfanjiyoleyomiyomatozisle uyumlu görünüm
 B: Abdominal MR aksiyel kesitte dev anjiomyolipomun görünümü
 C: Abdominal MR koronal kesitte dev anjiomyolipomun görünümü

magnetik rezonans (MR) görüntüleme ile değerlendirildi. Alt-üst batin MR'da sağ böbrek kaynaklı olduğu düşünülen, böbreği mediale deplase eden, retroperitoneal alanı doldurup karaciğer komşuluğundan pelvik bölgeye kadar uzanan, 25 cm uzunluğunda, en geniş yerinde aksiyel çapı 13x19 cm'ye ulaşan, çoğunluğu yağa ait intensiteler içeren, yoğun vasküler ve solid komponentler barındıran kitle lezyon izlendi (**Resim 1, B-C**). Hastada TSK ile ilişkili olabilecek pulmoner lenfanjiyoleyomiyomatozis ve sağ dev renal anjiomyolipom ön tanıda düşünüldü. Hastanın tedavi planı, Göğüs hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Radyoloji ve Üroloji kliniklerince değerlendirilerek multidisipliner olarak planlandı.

TSK ile ilişkili olabilecek olası diğer sistem patolojilerinin tetkiki için ilgili kliniklere konsülte edildi. Diğer sistemlerin radyolojik görüntülemeleri ve ilgili kliniklerin değerlendirmesi sonucu diğer sistemlerde patoloji saptanmadı. Hastanın hemoptizi ve nefes darlığına yönelik semptomatik tedavisi düzenlendikten sonra, akciğerin kistik hastalığına yönelik patolojik tanının konulması için biyopsi işleminin renal kitlenin cerrahi tedavisi sonrasına ertelenmesi uygun görüldü.

Hastaya sağ açık radikal nefrektomi planlandı. Perioperatif kanama kontrolüne yardımcı olması amacıyla hastaya preoperatif selektif arteriyel embolizasyon planlandı. Operasyondan bir gün önce

**RESİM 2 A-B**

A: Selektif arteryel embolizasyon öncesi kitle ve böbreğin anjiyografik görünümü
 B: Selektif arteryel embolizasyon sonrası kitle ve böbreğin anjiyografik görünümü

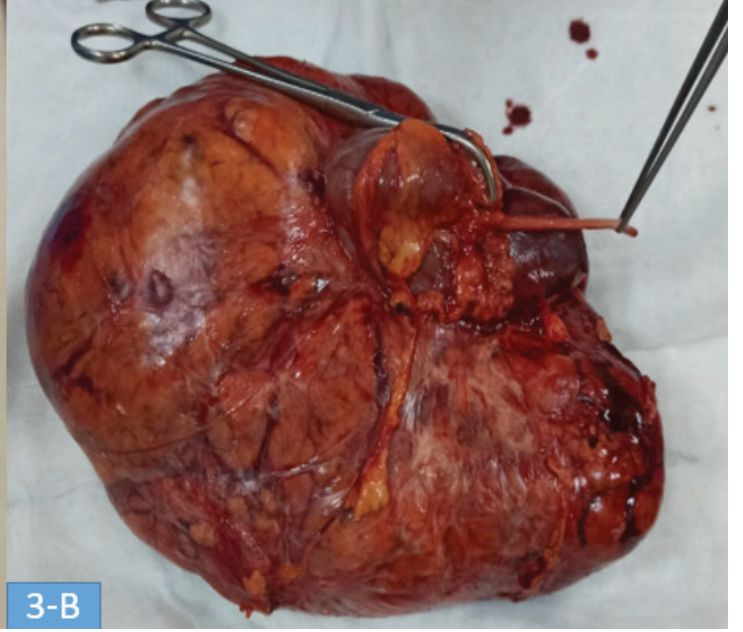
girişimsel radyoloji kliniğince hastanın sağ renal arterinden ayrılan kitle besleyici arteri ve sağ renal arterin hiler seviyede alt ve üst pole giden dalları embolize edildi (**Resim 2 A-B**). İşleme ait komplikasyon izlenmedi. Radikal nefrektomi için pre-operatif hazırlıklar tamamlandıktan sonra supin pozisyonda batın sağ hockey sopası insizyonu ile tabakalar açılarak batına girildi (**Resim 3-A**). Retro-periton açıldı, tüm retroperitonu dolduran, karaciğer komşuluğundan kemik pelvise kadar uzanan, aorta ve vena kava inferioru sola doğru deviyeden dev kitle izlendi. Keskin ve künt diseksiyonlarla kitle serbestleştirilerek pedikül bölgesine ulaşıldı. Renal arter ve renal ven ayrı ayrı bağlanarak pedikül kontrolü sağlandıktan sonra radikal nefrektomi işlemi tamamlandı (**Resim 3-B**). Peroperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişmedi. Postoperatif 5. gün hasta Göğüs hastalıkları ve Göğüs Cerrahi kliniklerinin önerileri alınarak taburcu edildi. Kitle-

nin histopatolojik incelenmesi Patoloji tarafından yapılarak anjiomyolipom olarak raporlandı. Hasta postoperatif 15.gün göğüs cerrahisi servisine akciğer hastalığının patolojik tanısı için doku biyopsisi alınmak üzere yatırıldı. Hasta operasyon öncesi hazırlıkların tamamlanmasının ardından operasyona alındı. Hastanın sağ akciğerine tanısal amaçlı video destekli torakoskopik cerrahi ile (VATS) wedge rezeksiyon yapıldı. Hastada peroperatif ve postoperatif komplikasyon gelişmedi. Akciğerden eksize edilen doku örneği lenfanjiyoleyomiyomatozis olarak raporlandı.

Hastanın böbrek ve akciğer lezyonlarının patolojik olarak tanısının konulmasının ardından hasta rutin Üroloji, Göğüs Hastalıkları ve Nöroloji klinikleri tarafından takibe alındı. Hastaya postoperatif dönemde Göğüs Hastalıkları kliniği tarafından Siroli-mus tedavisi önerildi. Hasta gebelik planladığından dolayı tedaviyi kabul etmedi.



3-A



3-B

RESİM 3 A-B

A: Batın sağ hokey sopası insizyonun görünümü

B: Dev anjiomyolipomun makroskopik görünümü

TARTIŞMA

Renal anjiomyolipom (AML), çoğu olguda iyi huylu seyir izleyen ve açıkça tanımlanmış radyolojik ve histolojik özelliklere sahip nadir bir tümördür (6). Renal AML ilk kez 1951'de rapor edilmiştir (7). Renal AML sporadik olarak veya TSK ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. TSK ; mental retardasyon, epilepsi, dermatolojik patolojiler, renal AML ve pulmoner lenfanjiyoleyomyomatoz gibi çeşitli prezentasyonlara sahip multisistem, otozomal bir hastalıktır (8,9). TSK AML'leri, sporadik AML'lere kıyasla daha büyük boyutlar, daha sık çoklu ve iki taraflı lezyonlar, daha hızlı büyüme oranı ve daha erken ortaya çıkma gibi özellikler sergilemektedirler (10). Lenfanjiyoleyomyomatoz sporadik yada TSK ile ilişkili olarak ortaya çıkabilen nadir bir akciğer hastalığıdır. Lenfanjiyoleyomyomatoz'da genellikle ilerleyici dispne, tekrarlayan pnömotoraks, şilöz koleksiyonlar ve ara ara olan hemoptizi görülür. Hastalık ekstrapulmoner lenfadenopati ve kistik akciğer kitlelerine sebep olmaktadır. Lenfanjiomyomatozis genellikle böbreklerde artmış anjiomyolipom sıklığı ile ilişkilidir (11). Biz bu olgu ile, TSK ile ilişkili olabilen ve çok

sık görülmeyen dev renal AML ve pulmoner lenfanjiyoleyomyomatoz vakasının multidisipliner tedavi yönetimini sizlerle paylaşmayı amaçladık. Hastanın yaşının genç olması, dev bir renal anjiomyolipoma sahip olması ve beraberinde lenfanjiyoleyomyomatoz olması literatür bilgileri ışığında TSK ile ilişkili bir otozomal hastalığı desteklemektedir. Özellikle hastamızda olduğu gibi genç yaşlarda büyük boyutlara ulaşan AML tespit edildiğinde TSK ile ilişkili olabilecek ya da AML ile görülme sıklığı artmış diğer sistem hastalıkları titizlikle değerlendirilmelidir. Ayrıca TSK ile ilişkili başka bir sistem hastalığı varsa bu durumda da olası bir AML için gerekli tetkikler yapılmalıdır. Olgunun yapılan tetkikler ve değerlendirmeler sonucu TSK kompleksi ile ilişkisi net olarak belirlenememiştir.

On cm'den büyük AML'ler dev AML olarak tanımlanmaktadır. Literatürde bildirilen dev AML'ler sınırlı sayıdadır (5). Literatürde sporadik ya da TSK ile ilişkili olarak ortaya çıkan en büyüğü 39x25x9 cm boyutlarına ve 7500 g ağırlığına ulaşan dev AML vakaları bildirilmiştir (12). Biz de ortalama 25x13x19 cm boyutlarında, 4200 gr ağırlığında dev renal anjiomyolipomlu hastanın yönetimini paylaşıyoruz. Re-

nal AML'nin büyümesiyle gelişen hemorajik anevrizmalar nedeniyle kompresyon semptomlarının görülme sıklığı ve rüptürden kanama riski artmaktadır (13). Asemptomatik dev AML'lerde konservatif olarak izlem, nadiren bir seçenektir (14). Ancak dev AML vakalarının çoğu semptomatiktir ve bu hastalarda parsiyel nefrektomi bir seçenek olmakla birlikte bu hastalar tüm böbrek ünitesinin tutulumu nedeniyle genellikle radikal nefrektomi ile tedavi edilmektedir (3). Büyük renal AML'lerde peroperatif aşırı kan kaybını azaltmak amacıyla ameliyat öncesi SAE önerilmektedir (15). Biz de operasyondan bir gün önce aşırı peroperatif kanamayı azaltmak ve hızlı pedikül kontrolü sağlamak amacıyla, kitlenin dominant besleyici arterine ve renal arterin alt ve üst pollere giden dallarına girişimsel radyoloji tarafından embolizasyon işlemi uygulattık. Dev kitlenin cerrahi olarak tedavisinde cerrahın uygun bir insizyon seçimi yapması oldukça önem arz etmektedir. Yapılacak insizyonun kitleye rahat ulaşılabilir, genişletilebilir ve güvenilir olması gerekmektedir. Biz de bu sağ retroperitonu tamamen dolduran dev kitlenin tüm sınırlarına hakim olabilmek adına hokey sopası insizyonunu tercih ettik ve operasyon esnasında rahatlıkla kitlenin tüm sınırlarına etkin bir şekilde ulaşabildik.

Radikal nefrektomi işlemi, efektif yapılan preoperatif embolizasyon işlemine bağlı komplikasyonsuz olarak gerçekleştirildi. Literatür bilgimize göre dev renal AML tedavisinde radikal nefrektomi öncesi arteriyel embolizasyon kullanımıyla ilgili prospektif, randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak sınırlı literatür bilgisi ve olgumuzun peroperatif ve postoperatif sonuçları incelendiğinde dev renal AML'lerin tedavisinde radikal nefrektomi öncesi renal artere ve kitle besleyici arterine embolizasyon, etkin ve güvenli bir seçenek olarak dikkat çekmektedir.

SONUÇ

Dev anjiomyolipomlarda etkin ve güvenli bir tedavi yaklaşımı belirlerken hastanın semptomları, tümör boyutu, eşlik eden hastalıklar, böbrek fonksiyonları,

tümörün özellikleri ve hastanın klinik özellikleri gibi birçok parametre göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi planı multidisipliner olarak yürütülmelidir. Dev renal anjiomyolipomlarda, preoperatif selektif arteriyel embolizasyonun uygulanmasıyla, radikal nefrektomi işleminin daha etkin ve güvenli bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Hastamızda uyguladığımız tedavi stratejisi benzer vakalarda cerrahlara tedavi stratejisini belirlemek için katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 2002;168 (4 Pt 1):1315-25.
2. Albersheim-Carter J, Molly Klein M, Murugan P, Weight CJ. Partial nephrectomy for a massive sporadic renal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Case Rep Urol* 2016;2016:3420741. doi: 10.1155/2016/342074.
3. Alshehri M, Hakami B, Aljameel N, Alayyaf M, Raheem AA. Sporadic giant renal angiomyolipoma: A case report and literature review of clinical presentation, diagnosis, and treatment options. *UrolAnn.* 2020; 12(2):167-171.
4. Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB, Perry KT, Nadler RB. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol.* 2016;195(4 Pt 1):834-46. doi: 10.1016/j.juro.2015.07.126.
5. Chen P, Jin L, Yang Y, Chen Z, Ni L, Yang S, Lai Y. Giant renal angiomyolipoma: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2017; 7 (2): 298-300.
6. Serrano Frago P, Del Agua Arias Camisón C, Gil Sanz MJ, Allué López M, Gonzalvo Ibarra A, Plaza Mas L et al. Controversies related to epithelioid variant of renal angiomyolipoma: a review of the literature. *Urology.* 2006 Apr;67(4):846.e3-5.
7. Morgan GS, Straumfjord JV, Hall EJ. Angiomyolipoma of the kidney. *J Urol.* 1951;65(4):525-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)68515-x.
8. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;28;355(13):1345-56.
9. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberoussclerosis. *Lancet.* 2008 23;372(9639):657-68.
10. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology.* 2008;72(5):1077-82.
11. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35(1):14-26.
12. Taneja R, Singh DV. Giant renal angiomyolipoma: unusual cause of huge abdominal mass. *J Clin Imaging Sci.* 2013; 28; 3: 56.

13. De Luca S, Terrone C, Rossetti SR. Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. *BJU Int.* 1999 Feb;83(3):215-8.
14. Cavicchioli FM, D'Elia C, Cerruto MA, Artibani W. Giant bilateral renal angiomyolipomas: a case report. *Urol Int.* 2014;92(3):366-8.
15. Zhou Y, Tang Y, Tang J, Deng F, Gan YU, Dai Y. Total nephrectomy with nephron-sparing surgery for a giant bilateral renal angiomyolipoma: A case report. *Oncol Lett.* 2015;10 (4): 2450-2452.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
23. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
24. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
25. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
26. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
27. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
28. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
29. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
30. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
31. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
32. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
33. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri
34. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
35. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
36. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
37. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
38. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
39. Tribulus Terrestris (TT)'in Eretil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
40. Üroloji Pratiğinde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
41. Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
42. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
43. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
44. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni