



T.C.

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**YAPIŞIK PERİNEFRİK YAĞIN LAPAROSKOPİK PARSİYEL
NEFREKTOMİYE ETKİSİ**

Dr. MURAT GÜLŞEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2021





T.C.

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**YAPIŞIK PERİNEFRİK YAĞIN LAPAROSKOPİK PARSİYEL
NEFREKTOMİYE ETKİSİ**

Dr. Murat GÜLŞEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ender ÖZDEN

SAMSUN - 2021

TEŐEKKÖR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalı Kliniđi'nde asistanlık eğitimim boyunca her alanda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, cerrahi disiplini ve sanatını öğrendiğim tüm hocalarıma, birlikte çalıőtıđım asistan arkadaşlarım başta olmak üzere, servis, poliklinik ve ameliyathane çalıőanlarına ve zorlu asistanlık sürecinde yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eőim Hatice Gülşen ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Murat Gülşen



ÖZGEÇMİŞ FORMU

Adı Soyadı	Murat Gülşen
Doğum Tarihi ve Yeri	31/07/1990 - Malatya/Türkiye
Tarih	Okul
İlk/Orta	Gazi İlköğretim Okulu (1996-2004)
Lise	Malatya Fen Lisesi (2004-2007)
Lisans/Yüksek lisans	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2007-2013)
Görevler:	
Pratisyen Hekim	Malatya Hekimhan Devlet Hastanesi – 2013
Pratisyen Hekim	Muş Bulanık Toplum Sağlığı Merkezi - 2014-2015
Araştırma Görevlisi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi TF, Üroloji ABD - 2015-halen

Yayınlar

1. Bolat MS, Kocamanoglu F, **Gulsen M**, Sengul M, Asci R: The impact of age on fertility rate in patients who underwent microsurgical varicocelectomy. *Andrologia* 2019, 51(4):e13234.
2. Bostanci Y, Mercimek MN, **Gulsen M**, Ozden E, Yakupoglu YK, Sarikaya S. Clinical Effectiveness of Single Pigtail Suture Stent on Patient Comfort: A Double-Blind Prospective Randomized Trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020 Nov;30(11):1183-1188. doi: 10.1089/lap.2020.0127. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32293992.
3. **Gülşen M**, Özden E, Yakupoğlu YK. Laparoscopic Partial Nephrectomy: Tips and Tricks. *Bull Urooncol* 2020;19:96-97.
4. Mercimek MN, Ozden E, **Gulsen M**, Yakupoglu YK, Bostanci Y, Sarikaya S. Which Is the Best Predictor to Achieve Trifecta in Patients Undergoing Elective Laparoscopic Partial Nephrectomy with Global Hilar Clamping? Comparative Analysis in Patients with Clinical T1a and T1b Renal Tumors. *J*

Endourol. 2020 Nov 5. doi: 10.1089/end.2020.0758. Epub ahead of print. PMID: 32967451.

5. Haberal HB, Gudeloglu A, Deger M, **Gulsen M**, Izol V, Bostanci Y, Aridogan IA, Ozden E, Bilen CY. Percutaneous Nephrolithotomy in Young-Old, Old-Old, and Oldest-Old Patients: a Multicenter Study. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2020 Sep 21. doi: 10.1089/lap.2020.0537. Epub ahead of print. PMID: 32955989.
6. Mercimek MN, **Gülşen M**, Özden E. Laparoscopic Adrenalectomy: Assessment of the Surgical Outcomes and Learning Curve for Large Adrenal Tumours. Bull Urooncol 2020;19:112-117.
7. Mercimek MN, Özden E, **Gülşen M**, Bostancı Y, Yakupoğlu YK, Sarıkaya Ş. Evaluating the Effects of Different Ischaemia Techniques on Functional Outcomes of Laparoscopic Partial Nephrectomy. Bull Urooncol 2020;19:124-129.
8. Ozden E, **Gulsen M**, Mercimek MN, Bostanci Y, Sarikaya S, Yakupoglu YK. Laparoscopic Partial Nephrectomy in Allograft Kidney. Urology. 2020 Dec;146:e5-e7. doi: 10.1016/j.urology.2020.08.037. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32882302.

BEYAN

“*Yapışık Perinefrik Yağın Laparoskopik Parsiyel Nefrektomiye Etkisi*” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

YAPIŞIK PERİNEFRİK YAĞIN LAPAROSKOPİK PARSİYEL NEFREKTOMİYE ETKİSİ

Amaç: Günümüzde böbrek tümörlerinde, klinik T1 ve teknik olarak uygun T2 tümörler için kılavuzlarda yüksek kanıt düzeyi ve öneri derecesi ile önerilen ilk tedavi modalitesi nefron koruyucu cerrahidir. Parsiyel nefrektomi karmaşıklığını ve komplikasyon olasılığını tahmin edebilecek ilgili anatomik bulguları ölçmek için R.E.N.A.L. nefrometri skoru, PADUA skoru ve C indeksi gibi renal nefrometri skorlama sistemlerini kullanılır. Bu sistemler çoğunlukla kitlenin anatomik yerleşimi ile ilgili parametreleri göz önüne alarak değerlendirme yaparken hastaya ait özelliklerden olan yapışık perirenal yağ varlığını değerlendirmeye almazlar. Toksik yağ olarak da adlandırılan bu durum, inflamatuvar yağlı dokunun böbrek ve tümöre yapışması ile böbreğin mobilizasyonunu ve tümörünün izolasyonunu zorlaştırarak parsiyel nefrektomide perioperatif morbiditeyi arttırması ile karakterizedir. Yapışık yağlı doku varlığının öngörülmesi amacıyla Davidiuk ve arkadaşları 2014 yılında “Mayo Yapışkanlık Olasılığı” skoru olarak adlandırılan kantitatif bir skorlama sistemi geliştirdiler. Operasyon sırasında toksik yağın en güçlü prediktörü olduğunu gösteren birçok çalışma ile bu skorlama sistemi ürolojide giderek günlük pratikte daha çok kullanılır hale gelmiştir. Çalışmamızda “Mayo Yapışkanlık Olasılığı” skoru ve preoperatif faktörler ile toksik yağ ilişkisinin incelenmesi ve intraoperatif ultrason kullanımının bu durumlarda operasyon aşamalarının süre ve komplikasyonlarına etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2010 ile Eylül 2020 tarihleri arasında laparoskopik parsiyel nefrektomi gerçekleştirilen 517 hastadan intraoperatif ameliyat görüntüleri ile preoperatif radyolojik imajları elde edilen, en az 1 yıllık takipleri yapılan 335 renal ünite çalışmaya dahil edildi. Bir radyoloji uzmanı tarafından tüm hastaların “Mayo Yapışkanlık Olasılığı” skoru perioperatif verilerden ayrı kör olarak hesaplandı. Olgular yağ özellikleri, “Mayo Yapışkanlık Olasılığı” skoru ve intraoperatif laparoskopik ultrasonografinin kullanımına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Yağ dokusunun yapışıklığına bu konuda tecrübeli bir cerrah ile operasyon kayıtları izlenerek peritümöral yağ dokusunun makroskopik görüntüsü göz önüne alınarak “iyi”

veya “kötü” şeklinde subjektif olarak karar verildi. Ayrıca operasyon aşamaları kayıtlar izlenerek, vasküler diseksiyon ile peritümöral yağlı doku diseksiyon süresi ve eksizyon ile sıcak iskemi süresi olarak not edildi.

Bulgular: İyi ve kötü yağ sırasıyla 242 (%72,2) ve 93 (%27,7) olguda izlendi. Erkek (n=79 (%84,9), $p<0,001$) ve daha ileri yaşlı hastalarda kötü yağın daha sık olduğu izlendi (60,7 yıla karşı 55,1 yıl, $p<0,001$). Kötü yağa sahip olgularda kronik böbrek hastalığı evresi 3 ve 4 olanların daha fazla olduğu izlendi (%6,6'ya karşı %19,4, $p<0,001$). Kötü yağa sahip hastalardaki ekzofitik kitle oranının iyi yağ grubundan fazla olduğu görüldü (%80,6'ya karşı %61,2, $p=0,003$). Operatif sonuçlarda kötü yağ grubunda vasküler ve perirenal yağ diseksiyon süresi daha uzun izlenirken ($p<0,001$) kitle eksizyonu ve sıcak iskemi süresinin değişmediği görüldü ($p<0,05$). Perioperatif komplikasyon oranları arasında fark izlenmez iken trifekta ve pentafekta sonuçlarında istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$).

Multivariate regresyon analiz sonucunda erkek cinsiyet, preoperatif kronik böbrek hastalığı evresinin 3-4 olması, posterior perirenal yağ kalınlığı ve radyolojik yağ yoğunluğunun toksik yağı öngörmede güçlü parametreler olduğu bulundu ($p<0,001$). “Mayo Yapışkanlık Olasılığı” skoru için eğri altında kalan alan 0,857 olarak elde edilirken ($p<0,001$), 1,5 kestirim değeri için duyarlılık %80,7 ve özgüllük %74,1 olarak elde edilmiştir. “Mayo Yapışkanlık Olasılığı” skorunun operasyon aşamaları ile ilişkisi incelendiğinde, en fazla korelasyonun perirenal yağlı doku diseksiyonu ile olduğu tespit edildi ($r=0,454$, $p<0,001$).

İyi yağ grubunda intraoperatif ultrason kullanımı ile perioperatif sonuçlar arasında fark izlenmezken, kötü yağ grubunda perirenal yağ diseksiyonu ($p=0,014$) ile kitle eksizyonu ($p=0,050$) ve toplam ameliyat süresinin ($p=0,005$) ultrason kullanılmayan grupta istatistiksel olarak daha uzun olduğu görüldü. “Mayo Yapışkanlık Olasılığı” skoru yüksek olan grupta da (4-5) benzer şekilde perirenal yağ diseksiyon süresinin ultrason kullanılmayan grupta daha uzun olduğu bulundu (15 dk'ya karşı 19 dk, $p=0,029$).

Sonuç : Toksik yağ varlığı parsiyel nefrektomiye zorlaştıran ciddi bir faktör olarak karşımıza çıkmakta ve yapışık yağın belli klinik ve radyolojik faktörler ile öngörülerek preoperatif planlama aşamasında intraoperatif ultrason gibi uygun

cihazların temini ile radikal cerrahi için bir endikasyon olarak görülmesindense üstesinden gelinebilecek problem olarak görülmesi gerektiğini düşünüyörüz.

Anahtar Kelimeler: Böbrek hücreli karsinom, laparoskopik parsiyel nefrektomi, yapışık perirenal yağ, Mayo Yapışkanlık Olasılığı skoru, kronik böbrek hastalığı, intraoperatif laparoskopik ultrason



ABSTRACT
EFFECT OF ADHERENT PERINEPHRIC FAT ON LAPAROSCOPIC
PARTIAL NEPHRECTOMY

Aim: Nowadays, nephron-sparing surgery is the first treatment modality recommended in the guidelines for clinical T1 and technically feasible T2 tumors, with a high level of evidence and degree of recommendation. Renal nephrometry scoring systems such as the RENAL, PADUA, and C index are used to assess the related anatomical findings that can predict the complexity and risk of complications of partial nephrectomy. The presence of adherent perirenal fat, which is one of the features of the patient, is often not measured by these systems, taking into account the parameters related to the anatomical location of the mass. This condition also referred to as toxic fat, is characterized by the adhesion of inflammatory fatty tissue to the kidney and the tumor, making it difficult for the kidney to mobilize and isolate the tumor, increasing perioperative morbidity during partial nephrectomy. Davidiuk and colleagues developed a quantitative scoring system in 2014 called the "Mayo Adhesive Probability" score to predict presence of adherent perinephric fat. In daily urology practice, this scoring system has become increasingly used, with many studies showing that toxic fat is the strongest predictor during operation. We assessed the relationship between "Mayo Adhesive Probability" score, preoperative factors, and toxic fat, and the effect of intraoperative ultrasound use on the duration and complications of the stages of operation in our study.

Material and Method: The study included 335 renal units with intraoperative surgical records and preoperative radiological images collected from 517 patients who underwent partial laparoscopic nephrectomy from October 2010 to September 2020 and were followed for at least 1 year. The "Mayo Adhesive Probability" score of all patients was calculated by a radiologist, blinded from the perioperative data. The cases were analyzed separately on the basis of their fat properties, the "Mayo Adhesive Probability" score, and the use of laparoscopic intraoperative ultrasound. By considering the macroscopic appearance of the adipose tissue analyzing the operation records with a surgeon experienced in partial nephrectomy, adherent perinephric fat was subjectively defined as "good" or "bad". Moreover, the steps of the procedure

were documented as the length of dissection of perirenal fatty tissue, vascular dissection, warm ischemia time, and excision.

Results: Good and bad fat were observed in 242 (72.2%) and 93 (27.7%) cases, respectively. It was observed that bad fat was more common in male ($n = 79$ (84.9%), $p < 0.001$) and older patients (60.7 years versus 55.1 years, $p < 0.001$). Cases with bad fat were found to have more chronic stage 3 and 4 kidney disease (6.6 % versus 19.4 %, $p < 0.001$). In patients with bad fat, the exophytic mass rate was found to be greater than that of the good fat group (80.6 % versus 61.2 %, $p = 0.003$). In the operative results, the duration of mass excision and warm ischemia did not alter ($p < 0.05$) while vascular and perirenal fat dissection time was longer in the bad fat group ($p < 0.001$). Although there was no difference in perioperative complication rates, the outcomes of trifecta and pentafecta were not statistically different ($p > 0.05$).

Male gender, preoperative chronic kidney disease stage 3-4, posterior perirenal fat thickness, and radiological fat density were found to be powerful parameters in predicting toxic fat ($p < 0.001$) as a result of multivariate regression analysis. Even though the area under the curve was 0.857 ($p < 0.001$) for the "Mayo Adhesion Probability" result, the sensitivity was 80.7 percent and the specificity was 74.1 percent for the cut-off value of 1.5. When the relationship between the "Mayo Adhesion Probability" score and the steps of operation was analyzed, it was found that perirenal fat tissue dissection was the most related ($r = 0.454$, $p < 0.001$). Although there was no difference in the use of intraoperative ultrasound and perioperative results in the good fat group, perirenal fat dissection ($p = 0.014$), mass excision ($p = 0.050$) and overall operation time ($p = 0.005$) were statistically longer in the bad fat non-ultrasound group. Similarly, in the group with a high 'Mayo Adhesive Probability' score (4-5), perirenal fat dissection time was found to be longer in the group without ultrasound (15 min versus 19 min, $p = 0.029$).

Conclusion: The presence of toxic fat emerges as a serious factor that makes it difficult for partial nephrectomy, and we believe that adherent fat should not be seen as an indication for radical surgery and should be seen as a challenge that can be handled by providing appropriate devices such as intraoperative ultrasound at the preoperative planning stage by predicting certain clinical and radiological factors.

Keywords: Renal cell carcinoma, laparoscopic partial nephrectomy, adherent perirenal fat, Mayo Adhesive Probability score, chronic kidney disease, intraoperative laparoscopic ultrasound



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZGEÇMİŞ FORMU.....	ii
BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTIMA DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİL DİZİNİ	xvii
TABLO DİZİNİ.....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Böbrek Tümörleri.....	6
2.2.1. Benign Böbrek Tümörleri.....	6
2.2.2. Malign Böbrek Tümörleri.....	13
2.3. Renal Hücreli Karsinomda Nefron Koruyucu Cerrahi.....	45
2.3.1. Nefron Koruyucu Cerrahi Endikasyonları	45
2.3.2. Nefrometri Skorlama Sistemleri.....	47
2.3.3. Skorlama Sistemlerinde Değerlendirme Dışı Kalan Diğer Anatomik Özellikler.....	54
2.3.4. Böbrek Tümörlerinde Laparoskopik Cerrahi	58
2.3.5. Nefron Koruyucu Cerrahi Komplikasyonları.....	74
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	76
3.1. Kohortun Seçimi ve Alt Grupların Tanımı.....	76
3.2. Preoperatif Verilerin Toplanması.....	76

3.3.	Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi Tekniği.....	78
3.4.	İntraoperatif Verilerin Toplanması.....	79
3.5.	Postoperatif Verilerin Toplanması	79
3.6.	İstatistiksel Analiz	80
4.	BULGULAR.....	82
4.1.	Hastaların Demografik Özelliklerinin Yağ Özelliği ve R.E.N.A.L. Skor Gruplarına Göre Karşılaştırılması	82
4.2.	Preoperatif Radyolojik Verilerin Karşılaştırılması	84
4.3.	Parsiyel Nefrektominin Perioperatif Sonuçlarının Karşılaştırılması... 86	
4.4.	Yapışık Yağ Varlığına Göre Perioperatif Böbrek Fonksiyonlarının karşılaştırılması	92
4.5.	Yapışık Yağ Varlığının Preoperatif Klinik ve Radyolojik Faktörler ile İlişkisi.....	94
4.6.	MAP Skorunun Yapışık Yağlı Dokuyu Öngörmedeki Yeri.....	96
4.7.	MAP Skorunun Perioperatif Sonuçlar ile ilişkisi.....	98
4.8.	Yapışık Yağlı Doku Varlığında İntraoperatif Ultrason Kullanımının Perioperatif Sonuçlara Etkisi	100
4.9.	MAP Skor Gruplarına Göre İntraoperatif Ultrason Kullanımının Perioperatif Sonuçlara Etkisi	103
5.	TARTIŞMA.....	107
5.1.	Neden Nefron Koruyucu Cerrahinin Rasyoneli.....	107
5.2.	Nefrometri Skorlarının Nefron Koruyucu Cerrahideki Yeri	109
5.3.	Parsiyel Nefrektomide Yapışık Perirenal Yağ Varlığının Sonuçlara Etkisi	111
5.4.	Yapışık Yağ Varlığının Öngörülmesindeki Klinik ve Radyolojik Faktörler.....	114
5.5.	MAP Skorunun Yapışık Perirenal Yağı Öngörmedeki Yeri.....	116

5.6. Parsiyel Nefrektomi Teknikleri.....	118
5.7. İntrooperatif Ultrason Kullanımının Parsiyel Nefrektomideki Yeri..	119
5.8. Yapışık Perirenal Yağ Varlığında İntrooperatif Ultrason Kullanımı	120
5.9. Çalışmanın Limitasyonları	123
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	125
7. KAYNAKLAR	127
8. EKLER.....	149



KISALTMA DİZİNİ

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji

Aİ: Aktif İzlem

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi

AML: Anjiomyolipom

APC: Antijen Sunucu Hücre

APN: Açık parsiyel nefrektomi

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

AUC: Eğri altında kalan alan

bhRHK: Berrak hücreli renal hücreli kanseri

BMI: Vücut kitle indeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA-9: Karbonik Anhidraz IX

CTLA-4: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Protein 4

DM: Diyabetes Mellitus

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

EORTC: Avrupa Kanser Araştırmaları Platformu

ES: Eritrosit süspansiyonu

GFH: Glomerül filtrasyon hızı

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GS: Genel sağkalım

HIF-1 α : Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör-1 α

HT: Hipertansiyon

HU: Hansfield Unit

ICG: İndosiyanin Yeşil Boyası

IFN- α : İnterferon alfa

IL-2: İnterlökin-2

ILUS: İnteroperatif laparoskopik ultrasonografi

IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium

ISUP: International Society of Urological Pathology

IV: İntervenöz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KDOQI: Amerikan Ulusal Böbrek Vakfının böbrek hastalığı sonuçları kaliteinisiatifi

KÖS: Kansere özgü sağkalım

KRHK: Kromofob tip renal hücreli kanser

LPN: Laparoskopik parsiyel nefrektomi

MAP: Mayo Adhesive Probability Score

mpMR: Multiparametrik MR

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi

mTOR: Rapamisinin Memeli Hedefi

NKC: Nefron koruyucu cerrahi

PD-1: Proramlı Hücre Ölüm Proteini 1

PDGF: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

PN: Parsiyel nefrektomi

PPYK: Posterior Perinefrik Yağ Kalınlığını

pRHK: Papiller tip renal hücreli kanser

PS: Progresyonsuz Sağkalım

RHK: Renal hücreli kanser

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

RN: Radikal Nefrektomi

ROC: Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)

RPN: Robot yardımlı parsiyel nefrektomi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

TA: Termal Ablasyon

TGF- α : Transforme Edici Büyüme Faktörü-Alfa

TIL: Tümör İnfiltrat Lenfositler

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörleri

TKR: Tirozin Kinaz Reseptörü

TNM: Tümör Nod Metastaz sistemi

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VHL: Von Hippel-Lindau

VKİ: Vena kava inferior

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YPY: Yapışık perirenal yağ

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı	3
Şekil 2. Aksesuar ve aberran renal arterin illüstrasyonu.....	4
Şekil 3. Renal kistlerde Bosniak sınıflamasının illüstrasyonu.....	10
Şekil 4. bRHK'nin mikroskopik görüntüsü	19
Şekil 5. Kromofob RHK'un histopatolojik görüntüsü	21
Şekil 6. RHK tedavisi yönetiminin evrelere göre şematizasyonu.....	29
Şekil 7. RHK'de VKİ'deki tümör trombüsünün seviyesinin illüstrasyonu	32
Şekil 8. Metastatik RHK'de sistemik tedavide kullanılan ilaçlar.....	35
Şekil 9. İmmün kontrol reseptörlerinin etki mekanizması.....	37
Şekil 10. HIF 1α'nın VHL proteini tarafından regülasyonu.....	41
Şekil 11. bhRHK'de VHL/HIF sistemi ve hedefe yönelik tedavi ajanları	42
Şekil 12. Güncel EAU kılavuzlarında metastatik RHK'de sistemik tedavide birinci sırada ve takip eden basamaktaki ilaç önerileri.....	44
Şekil 13. EAU kılavuzlarında metastatik RHK'de sistemik tedavide ileri basamak tedavi önerileri	45
Şekil 14. (L) için polar hatlar ve her bir kategoriye atfedilen puanlar.....	50
Şekil 15. PADUA skorum sistemi.....	51
Şekil 16. C-İndeks hesaplama formül ve örneği	53
Şekil 17. C İndeks puanlama metodolojisi.....	54
Şekil 18. Transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımda pozisyonlar	63
Şekil 19. Veress iğne girişinin mekanizması (217). İğne karın boşluğuna sokulurken, kör stilet abdominal içeriği keskin dış kanülden korur.	64
Şekil 20. Retroperitoneal girişin illüstrasyonu.....	65
Şekil 21. Sağ LPN port konfigürasyonu	65
Şekil 22. Künt uçlu trokarlar ve Veress iğnesi.....	66
Şekil 23. Sol LPN için kolonun medializasyonu	67
Şekil 24. Sağ LPN'de Kocher manevrası	68
Şekil 25. Üreterin bulunması ve takip edilerek ulaşılan renal hilusta vasküler yapıların monopolar koter ile diseksiyonu ve vasküler yapıların ayrı ayrı askıya alınması	68

Şekil 26. A) Peritümöral yağlı doku diseksiyonunda USG kullanımı, B) Kitle sınırlarının monopolar koter ile işaretlenmesi, C) Vasküler yapılan endo-bulldog klempler ile kapatılması, D) Laparoskopik bulldog uygulayıcı ile bulldog çeşitleri .	69
Şekil 27. Sol böbrekteki renal kitleye laparoskopi yardımcı radyofrekans ablasyon .	70
Şekil 28. Sol renal kitlenin sagittal, koronal ve aksiyal BT görüntüleri	70
Şekil 29. Kitle eksizyonu sırasında gözlenen vasküler yapıların klip ile kontrolü	71
Şekil 30. Renorrafide parankim kapatılmadan önce Floseal® uygulaması	72
Şekil 31. Renorrafide defekt tabanının 2/0 monofilaman suture ile onarımı.....	73
Şekil 32. Renorrafinin ikinci aşaması olan horizontal parankim sutureları.....	73
Şekil 33. Sağ böbrekte segmental dalın selektif klemplenmesinden sonra ICG enjeksiyonu ile tümör ile normal böbrek parankimi arasındaki demarkasyon hattı ..	75
Şekil 34. Renal ven seviyesinde perirenal yağ kalınlığının ölçümü	77
Şekil 35. Perirenal yağlı doku yapışıklığının radyolojik olarak derecelendirilmesi (Stranding)	77
Şekil 36. Preoperatif ve postoperatif GFR değer ortalamalarının yağ özelliklerine göre karşılaştırmalı grafiği	93
Şekil 37. ΔGFR ortancalarının yağ özelliklerine göre karşılaştırılması.....	94
Şekil 38. Perirenal yapışık yağlı doku varlığı LPYK, PPYK, stranding, MAP skoru için ROC eğrisi.....	97
Şekil 39. MAP skoru sınıflarına göre perirenal yapışık yağ varlığının grafiği.....	98

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Renal kistlerin Bosniak Sınıflaması.....	9
Tablo 2. WHO 2016 böbrek tümörleri sınıflandırması.....	17
Tablo 3. WHO/ISUP derecelendirme sistemi	18
Tablo 4. AJCC 2017 TNM evrelemesi	22
Tablo 5. AJCC TNM Evre grupları.....	23
Tablo 6. Metastatik böbrek tümörlerinde Heng (IMDC) Modeli	28
Tablo 7. RHK’de VKİ’deki tümör trombüsünün seviyelerinin tanımı ve seviyeye göre cerrahi stratejiler.....	32
Tablo 8. EAU kılavuzlarında metastatik hastalıkta lokal tedavi ile ilgili yayınların özeti ve öneriler.....	34
Tablo 9. Onaylanan immün kontrol noktası inhibitörleri	36
Tablo 10. EAU kılavuzlarında immünoterapi ile ilgili güncel yayınların özeti ve öneriler	39
Tablo 11. EAU kılavuzlarının PN ile ilgili önerileri.....	46
Tablo 12. EAU kılavuzlarının PN’de cerrahi teknik seçimi ile ilgili yayınların kanıt özetleri ve önerileri	47
Tablo 13. Kullanılan 10 renal tümör puanlama sisteminin genel özellikleri	48
Tablo 14. R.E.N.A.L. Nefrometri Skorlama Sistemi	49
Tablo 15. PADUA Nefrometri Skorlama Sistemi.....	52
Tablo 16. MAP skorlama sistemi algoritması.....	56
Tablo 17. PN’de dikkat edilmesi gereken 7 anatomik özellik	58
Tablo 18. Cerrahi komplikasyonların sınıflaması için Clavien-Dindo sistemi.....	80
Tablo 19. Perirenal yağ özelliklerine göre demografik verilerin karşılaştırılması.....	83
Tablo 20. R.E.N.A.L. skor gruplarına göre demografik verilerin karşılaştırılması ...	84
Tablo 21. Perirenal yağ özelliğine göre tümör ve hastaya ait radyolojik özelliklerin karşılaştırılması	85
Tablo 22. R.E.N.A.L. skor gruplarına göre tümör ve hastaya ait radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması	86
Tablo 23. Perirenal yağ özelliğine göre operatif ve postoperatif verilerin karşılaştırılması	87

Tablo 24. R.E.N.A.L. skor gruplarına göre operatif ve postoperatif verilerin karşılaştırılması	88
Tablo 25. Perirenal yağ özelliğine göre gruplar arası arter ve ven sayılarının karşılaştırılması	89
Tablo 26. İntraoperatif komplikasyonların sayı ve açıklamaları	89
Tablo 27. Postoperatif komplikasyonların perirenal yağ özelliklerine göre Clavien-Dindo komplikasyon sınıflandırma sistemi ile karşılaştırılması.....	90
Tablo 28. Perirenal yağ özelliğine göre postoperatif sonuçlar ve takip verilerinin karşılaştırılması	91
Tablo 29. R.E.N.A.L. skor gruplarına göre postoperatif sonuçlar ve takip verilerinin karşılaştırılması	92
Tablo 30. ΔGFR ortancalarının yağ özelliklerine göre karşılaştırılması.....	93
Tablo 31. Yapışık yağlı doku varlığına etki eden faktörlerin univariate lojistik regresyon ile incelenmesi	95
Tablo 32. Yapışık yağlı doku varlığına etki eden faktörlerin multivariate lojistik regresyon ile incelenmesi.....	96
Tablo 33. İntraoperatif yapışık yağlı doku varlığına göre lateral, posterior yağ kalınlığı, radyolojik yağ özellikleri ve MAP skoru için ROC analizi sonuçları	97
Tablo 34. MAP skoru sınıflarına göre perirenal yağ özelliklerinin karşılaştırılması.	98
Tablo 35. MAP skoru sınıflarına göre operatif ve postoperatif sonuçların karşılaştırılması	99
Tablo 36. MAP ve R.E.N.A.L. skoru ile operasyon aşamalarının süreleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi	100
Tablo 37. Perirenal yağ doku özellikleri ve ultrason kullanımının karşılaştırılması	101
Tablo 38. İntraoperatif ultrason kullanımına göre preoperatif tümör özellikleri ve operatif verilerin karşılaştırılması	102
Tablo 39. İntraoperatif ultrason kullanımına göre preoperatif postoperatif verilerin karşılaştırılması	103
Tablo 40. MAP skoru gruplarına göre intraoperatif ultrason kullanımı ile perirenal yağ özelliklerinin karşılaştırılması.....	104
Tablo 41. Operatif verilerin MAP skor alt gruplarında ultrason kullanımına göre karşılaştırılması	105

Tablo 42. Postoperatif verilerin MAP skor alt gruplarında ultrason kullanımına göre karşılaştırılması	106
---	-----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde böbrek tümörlerinde, klinik T1 ve teknik olarak uygun T2 tümörler için kılavuzlarda yüksek kanıt düzeyi ve öneri derecesi ile önerilen ilk tedavi modalitesi nefron koruyucu cerrahidir (NKC) (1). NKC’de öncelikli amaçlar korunan nefron miktarını maksimize ederken cerrahi sınırların ihlal edilmemesidir. Bu kompleks cerrahide dengenin sağlanmasını etkileyen belli faktörler vardır ve NKC kompleksitesinin preoperatif öngörülmesi hasta ile tedavi seçeneklerinin daha güvenilir tartışılmasına ışık tutarken, karşılaşılabilecek intraoperatif zorluklarla başa çıkacak önlemler alınmasını sağlar.

Parsiyel nefrektomi (PN) karmaşıklığını ve komplikasyon olasılığını tahmin edebilecek ilgili anatomik bulguları ölçmek için R.E.N.A.L. nefrometri skoru, PADUA skoru ve C indeksi gibi renal nefrometri skorlama sistemlerini kullanılır (2-4). Bunlar çoğunlukla kitlenin anatomik yerleşimi ile ilgili parametreleri göz önüne alarak, PN'nin potansiyel zorluklarını tahmin etmeye ve PN terminolojisini standartlaştırmaya yardımcı olsa da, cerrahi kompleksiteyi ve komplikasyon oranlarını arttıran hastaya özgü, vasküler varyasyonlar ve “*sticky fat*” olarak adlandırılan perirenal yağlı dokunun yapışkanlığı (Yapışık perirenal yağ, YPY) gibi faktörleri değerlendirmeye almazlar. YPY, inflamatuvar yağlı dokunun böbrek ve tümöre yapışması ile böbreğin mobilizasyonunu ve tümörünün izolasyonunu zorlaştırarak PN’de perioperatif morbiditeyi arttırması ile karakterizedir (5, 6). NKC’de sadece anatomik özelliklerine bakılarak minimal invaziv PN planlanan bir hastada YPY sebebiyle kitlenin lokalize edilememesi ile açık yöntemle geçişe veya RN’ye sebep olabilir.

Vücut kitle indeksi ve artmış viseral yağ, her ne kadar böbrek cerrahilerinde artmış operatif güçlük ve postoperatif komplikasyonlarla ilişkisi olsa da, YPY varlığını öngörmek için tek başına yeterli olmamaktadır (7). YPY'nin varlığını tahmin etmek için Davidiuk ve ark., en önemli iki prediktif faktör olan posterior perinefrik yağ kalınlığını (PPYK) ve perinefritik yağ özelliklerini “*stranding*” ölçen bir radyolojik algoritma geliştirdiler ve daha sonra “*Mayo Adhesive Probability*” (MAP, Mayo Yapışkanlık Olasılığı) skoru olarak adlandırılan kantitatif bir skorlama sistemi geliştirdiler. PN sırasında MAP skorunun YPY'nin en güçlü prediktörü olduğunu

gösteren birçok çalışma ile MAP skoru, YPY varlığını ve perioperatif sonuçları tahmin etme yeteneğiyle ürolojide giderek günlük pratikte daha çok kullanılır hale gelmiştir (6, 8, 9). Preoperatif YPY varlığını doğru ve güvenilir bir şekilde tahmin edebilen MAP skorlama sistemi, R.E.N.A.L., PADUA ve C-indeks nefrometri skorlama sistemlerine farklı bir perspektif ile katkı sağlamış ve PN için cerrahi kompleksitenin öngörülebilirliğini arttırarak hasta ve teknik seçimine katkı sağlamıştır (10).

Özellikle taktil hissin kısıtlı olduğu minimal invaziv cerrahi tekniklerde, tümüyle intraparankimal kitlelerde NKC'yi mümkün kılan intraoperatif laparoskopik ultrasonografi (ILUS) (11), 1982'den beri laparoskopik cerrahide vasküler ve vasküler olmayan yapıların tanınmasını ve diseksiyonunu kolaylaştırmak için kullanılmıştır (12). ILUS'un, PN endikasyonlarının genişlemesi ve minimal invaziv cerrahinin yaygınlaşması ile endofitik kitlelere ek olarak güvenli cerrahi sınırın belirlenmesinde (13), doppler teknolojisi ile vasküler varyasyonların tanınmasına (14) olan katkıları çeşitli yayınlar ile gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda, MAP skoru ve ek preoperatif bulgularla intraoperatif gözlenen YPY'nin ilişkisinin incelenmesi ve ILUS kullanımının bu durumlarda NKC'nin aşamalarının süre ve komplikasyonlarına etkisi değerlendirilmiştir.

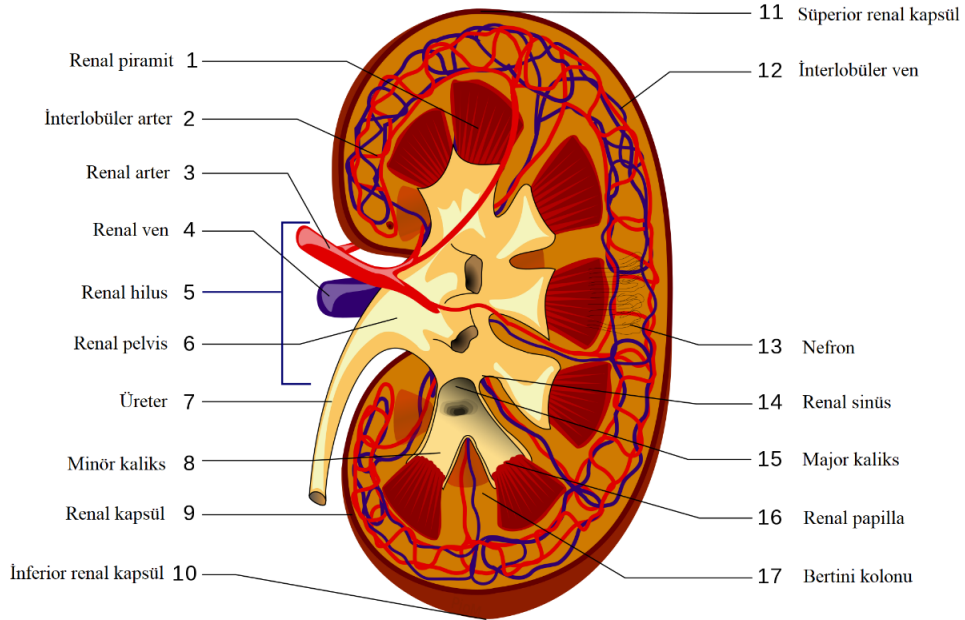
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Böbrekler retroperitoneal alanda yerleşen, bilateral, kırmızı-kahverengi organlardır. Genellikle boyutları vertikal 10-12 cm, transvers 5-7 cm ve anteroposterior 3 cm'dir. Ağırlıkları erkeklerde 150 gr ve kadınlarda 135 gr'dır. Sol böbrek torakal 12. vertebra ile lomber 3. vertebra arasında yer alırken sağ böbrek, karaciğer komşuluğu nedeniyle 1-2 cm inferior yerleşimlidir (15).

Böbrek parankiminde, medulla ve korteks olmak üzere makroskopik ve mikroskopik iki komponent mevcuttur. Medulla çok sayıda, farklı, konik şekilde alanlar içerir ve kortekse göre belirgin daha koyu olan bu dokular "renal piramid" olarak adlandırılır. Piramidin apeksi renal papilladır ve her bir papilla tek bir minör kalikse açılır. Korteks, medullaya göre daha açık renkli olmakla birlikte piramitleri çevrelemekle kalmaz, piramidlerin arasında uzanarak "Bertini kolunu" adını alır. Bu kolonların içerisinde vasküler yapılar sinüsten kortekse doğru piramitlere paralel, çapları azalarak uzanır (15).

Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı (16)

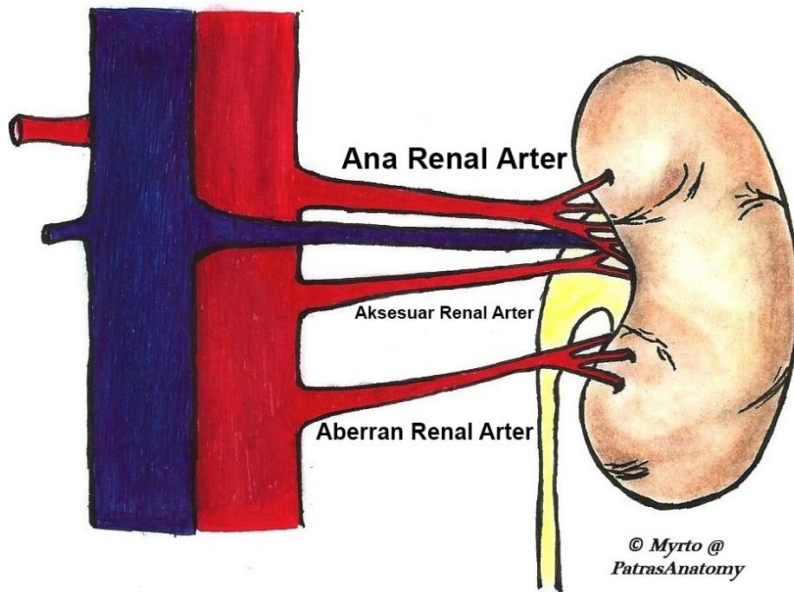


Böbreği çevreleyen dokular cerrahi açıdan önemlidir. Gerota fasyası (perirenal fasya), böbrek ile onu çevreleyen yapılar arasında giren fasyadır. Perirenal yağ ve böbreği süperior, medial ve lateralden olacak şekilde kapsayarak üç taraftan kapatır.

Her iki böbrekte arkada, 12. kot diyaframın alt kenarı hizasında böbreği çaprazlar ve diyafram böbreğin üst polünü kaplar. Medialde, böbreğin alt üçte ikisi psoas kası boyunca uzanır ve lateralde kuadratus lumborum ve transversus abdominis kasının aponevrozu bulunur. Her iki böbreğin üst polü adrenal bez ile komşudur. Sağ böbrek üst polde karaciğer ile komşuyken, sol böbrek süperolateralinde splenorenal ligaman ile bağlı olan dalak bulunur. Sağ böbreğin medial yüzünde duodenumun ikinci kısmı, alt polün anteriorunda kolonun hepatik fleksurası komşu iken sol böbreğin komşuluklarında, hilus ve süperiorda pankreas kuyruğu ve splenik vasküler yapılar ile alt pol anteriorunda kolonun splenik fleksurası bulunur (15).

Böbreklerin kan akımı, 2. lomber vertebra seviyesinde aorttan ayrılan renal arterler aracılığı ile sağlanır. Renal arterler, olguların %75'inde mesenterik arterin inferiorundan orjin alır. Renal arter duplikasyonu çoğunlukla sağ tarafta yer alır ve aksesuar renal arterin görüldüğü olgular hariç, duplike arterler sıklıkla aynı çapta izlenir ve insidansı %25'tir. Aberran arter, aorttan köken alıp böbreğin alt veya üst polüne uzanan ikinci bir artere verilen isimdir. Bu arter, böbreğe hilus yerine başka bir yerinden girerse "aberran arter", hilustan girerse "aksesuar arter" olarak isimlendirilir. Tipik olarak, üst pole giden aksesuar arterin çapı, alt pole giden aksesuar artere göre daha küçük izlenir (Şekil 2).

Şekil 2. Aksesuar ve aberran renal arterin illüstrasyonu (17)



Renal arterler, renal venlere göre daha posteriorda ve superiorda yer alır. %30 olguda ise arterin vene göre anteriorda yerleştiği görülür (18). Renal arter böbreğe girerken 5 dala ayrılır ve bu dallar segmental arterler olarak adlandırılır. Segmental arterler arasında kollateraller olmaması sebebiyle segmental arterin oklüzyonu veya yaralanması renal enfaktüse neden olacaktır. Renal arterin hilusa girmeden önce ayrılan ilk dalı posterior segmental dalıdır. Anteriordaki hiler dallar apikal, üst, orta ve alt olmak üzere dört tanedir. Posterior dal pelvise posteriordan girerken diğer dallar anteriordan girer. Böbreğe giden kan akımının %50'si tek başına posterior segmental dal tarafından taşınır. Böbreğin lateral ve hafif posteriorda segmental dalların kanlandığı kısımların arasında avasküler bir hat bulunur ve "Brödel hattı" olarak adlandırılır (18). Segmental arterler, renal sinusten sonra lobar arterleri oluşturarak parankimde interlobar arterlere ayrılırlar ve "Bertini kolonları" arasında periferik seyrederek ve renal piramidin tabanında arkuat arter olarak devam ederler. Arkuat arterlerden interlobuler arterler ve sonrasında afferent arterioller oluşur. Afferent arteriol, glomeruler kapilleri oluşturduktan sonra efferent arteriol olarak devam eder ve tübüler sistemin etrafından medullanın derinliklerine inen düz kapillerleri, vaza rektaları oluşturur. Vaza rektalar ise medullada U çizerek renal kortekse dönerek interlobuler venlere açılırlar. İnterlobuler venler sırası ile arkuat, interlobuler ve segmental dalları oluştururlar. Segmental dallar ise birleşerek renal veni oluşturur. Arterlerden farklı olarak, özellikle arkuat venler düzeyinde, venlerin birbirleri ile serbestçe anastomoz yaptıkları görülür. Bu anastomozlar arteriyal dolaşımdan farklı olarak, segmental venöz dalların tıkanmasının venöz dönüşü çok az etki etmesine yol açtığı için cerrahi açıdan önemlidir (15).

Sağ renal ven genelde 2-4 cm uzunluğunda ve vena kava inferiorun (VKİ) posterolateral kenarına sağ yandan girer. Sol renal ven 6-10 cm uzunluğunda, superior mezenterik arterin posterioru ve aortanın anteriorundan geçerek VKİ 'ye sol yandan girer. Sol renal vene adrenal, lomber ve gonadal ven açılmaktadır (15). Nadiren sağ gonodal ven, sağ renal vene açılabilir. %15-20 olguda sağ renal vende duplikasyon görülebilir. Arteriyal sistemin aksine, aksesuar polar ven oldukça nadir görülür (18).

Böbrekler nefron adı verilen ve böbreğin fonksiyonel en küçük ünitesi olarak bilinen yapılardan oluşur. Nefronlar başlıca iki kısımdan oluşur: Glomerül ve tübüler sistem. Glomerüler kapillerler, "Bowman kapsülü" denilen ve proksimal tübülün

genişlemiş son kısmı olan yapıya gömülü halde olup, Bowman kapsülü ve glomerüler kapiller kompleksine “Malpighi cisimciği” adı verilmektedir. Bowman kapsülü proksimal tübülün uzantısı olup glomerül yumağını içine alır. Proksimal tübül hücreleri apikal membranlarında birçok aktif veya pasif transport proteini sayesinde filtre olan plazmanın içeriğindeki birçok element, proteinler ve suyun emiliminde önemli role sahiptir. Proksimal tübül henle kulpu ile devam eder. Henle kulpu medullanın derinlerine doğru indikten sonra U şeklinde bir dönüşle tekrar kortekse doğru tırmanır. Henle kulbunun inen kolu suya geçirgen olup elektrolitlere geçirgen değildir. Henle kulbunun çıkan kolu ise suya geçirgen olmayıp çıkan kalın kolda lümen içindeki tuz meduller intertisyuma atılarak idrar dilüe olurken, idrarın konsantrasyon ve dilüsyonunun esas ayarlandığı yer özelliğini kazanır. Distal düz tübülün bitim noktasında tübül hücreleri afferent ve efferent arteriollerin arasında “makula densa” adı verilen hücrelere dönüşür. Makula densa hücreleri lümen içindeki klor konsantrasyonunu saptayarak renin anjiotensin aldosteron sistemi üzerine etkiler oluşturur ve glomerüler hemodinamiyi değiştirirler. Distal kıvrımlı tübüllerin birkaçı bir bağlayıcı tübül yoluyla toplayıcı tübüllere bağlanır. Toplayıcı kanallar iç medullanın başında birleşerek papiller kanalları oluşturmakta ve daha sonra renal papillaya açılmaktadır (19). Renal papilla sayısı 4-18 arasında değişebilir fakat tipik olarak her bir böbrekte 7-9 adet renal papilla bulunmaktadır ve minör kaliksleri oluştururlar. Minör kaliksler, infundibulum oluşturarak diğer minör kalikslerle birleşir ve majör kaliksleri oluştururlar (15).

2.2. Böbrek Tümörleri

2.2.1. Benign Böbrek Tümörleri

Benign böbrek tümörleri böbrekte bulunabilen renal lezyonların oldukça geniş ve heterojen bir grubunu oluşturur. Bunlar basit böbrek kistlerini, seçilmiş kompleks renal kistleri, kortikal ve metanefrik adenomları, anjiomyolipom (AML), onkositom, nadir kistik nefroma, mikst epitelyal stromal tümörleri ve leomyomayı, hatta daha özel tümör tiplerini kapsar. Bu lezyonların tedavi yaklaşımları çok değişkendir; basit renal kistler için hiçbir tedavi gerekmezken, büyük anjiomyolipomların selektif embolizasyona, ve ayırıcı tanı RHK kapsadığı zaman solid renal kitleler için cerrahi eksplorasyonu kapsar. Benign böbrek tümörleri, mezenkimal ve epitelyal lezyonlar olarak iki gruba ayrılabilirler. Mezenkimal tümörler, çoğunlukla patolojik olarak

kolayca tanınabilirler ve birçoğu radyolojik olarak malign tümörlerden ayırt edilebilirler. Epitelyal kökenli lezyonların ise radyolojik olarak malign tümörlerden ayrımı zordur (20).

a) Renal Kist

Böbrek kistleri, böbrekte en sık gözlenen benign lezyonlardır ve renal kitlelerin %65-70'ini oluştururlar. Görülme oranları yaşla birlikte artmakta olup 50 yaş üzerindeki hastalarda saptanma oranı yaklaşık %50'dir. Tek ya da multipl, tek böbrekte ya da iki taraflı olarak görülebilirler. Sporadik olabileceği gibi polikistik böbrek hastalığı gibi ailesel sendromlarla ya da diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında görülebilir (21). Sporadik olanlarda; artan yaşla, erkek cinsiyette, hipertansiyon ve renal yetmezlik varlığında kist gelişim riskinin arttığı saptanmıştır (22).

Konjenital böbrek kistlerinin sınıflandırılması Potter sınıflamasına göre yapılır. Bu sınıflama ile konjenital renal kistler dört kısma ayrılır. Tip 1 infantil polikistik böbrek hastalığıdır. Tip 2 multikistik displastik böbrek hastalığıdır. Tip 3 erişkin polikistik böbrek hastalığıdır. Tip 4 ise obstruktif böbrek displazisidir. İnfantil polikistik böbrek hastalığı aynı zamanda otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı olarak bilinir. Kadın erkek oranı 1:1 olarak belirtilmiştir. İlk tanı konma yaşı hastalığın şiddetine bağlı olarak yenidoğan döneminden adolosan çağa kadar değişebilir. Multikistik displastik böbrek intrauterin dönemde veya yenidoğan döneminde tanı alır. Ağırlıklı olarak sol böbrekte izlenir. Erişkin polikistik böbrek hastalığı aynı zamanda otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olarak da bilinir. Bu hastalıkta böbrekler doğumda normal iken 20'li veya 30'lu yaşlarda bilateral multipl kistler görülmeye başlar. 60 yaşından sonra %50 den fazla oranda SDBY'e sebep olur. Obstruktif böbrek displazisi ise böbreğin gelişimi sırasında izlenen obstruksiyon ile birlikte izlenir (23).

Kistler genellikle asemptomatiktirler ve radyolojik incelemeler sırasında rastlantısal olarak tanı konur. Klinik olarak ise kitle basısına bağlı pelvikalisiyel sistemde dilatasyona sebep olabilecekleri gibi karında kitle, lomber ağrı, segmental iskemiye sekonder gelişen hipertansiyon veya pelvikalisiyel sisteme rüptüre oldukları zaman da hematüriye sebep olabilirler.

Böbrek kanserleri çoğu zaman solid iken, %4-7 oranında kistik olabilirler ve nadir de olsa bazen RHK, kompleks kistik bir lezyon olarak kendini gösterebilir. Kistik neoplazi ya da benign böbrek kisti ayırımı yapabilecek net bir belirleyici yoktur. USG'nin minimal komplike kistte maligniteyi dışlama yeteneği sınırlı iken diğer kompleks kistlerde kontrastlı BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ileri değerlendirme için önerilir. Bosniak 1986'da karışıklıkları gidermek ve malignite riskini belirleyebilmek için böbrek kistlerini BT'deki özelliklerine göre sınıflandırmıştır ve ayrıca her kategori için tedavi ve takip önerilerinde de bulunmuştur (24). 1990 ve 2005 yıllarında bu sınıflama sisteminde değişiklikler yapılmıştır. Bu sınıflandırma sistemi ile böbrek kistleri 5 ayrı başlık altında değerlendirilir (Tablo 3) (25). Bunun yanında 2019 yılında sınıflandırmayı güçlendiren ve MRG tanı ölçütlerini içeren güncellenmiş Bosniak sınıflaması yayınlanmıştır (26).

Kategori 1 basit böbrek kistidir ve herhangi bir tedavi veya takip gerektirmez. Kategori 2 lezyonda da görüntüleme yöntemleri ile takip önerilmemektedir. Basit renal kistler nadiren büyük boyutlara ulaşır ağrı ya da hipertansiyon gibi semptomlara yol açabilirler. Kist içine kanama ya da rüptür gözlenebilir. Bu benign semptomatik lezyonlar için; rezeksiyon, dekortikasyon, aspirasyon ve değişik ajanlarla skleroterapi gibi tedavi alternatifleri mevcuttur. Bu tedavi alternatiflerinin birbirlerine üstünlükleri olmamakla birlikte aspirasyon ve skleroterapide rekürrens oranları yüksektir. Kist tedavisinde eğer perkütan drenaj başarısız olursa kist duvarının ekstrarenal kısmı laparoskopik veya açık cerrahi yöntemlerle eksize edilmelidir (27). Kategori 2F içeren hastalarda malign olma olasılığı düşük olsa da radyolojik takip gereklidir. Bu tavsiyeler hem radyolojik hem de patolojik takipleri içeren Bosniak ve diğerleri tarafından literatürde yayınlanan serilerin bir kısmına dayanır (28, 29). Kategori 3 ve 4 lezyonlarda malignite riski fazla olduğu için tedavi önerilir. Kistik kitleler için kriyoterapi veya radyofrekans ablasyonu gib tedaviler bildirilmekte birlikte, kalıcı tedavi eksizyondur (30).

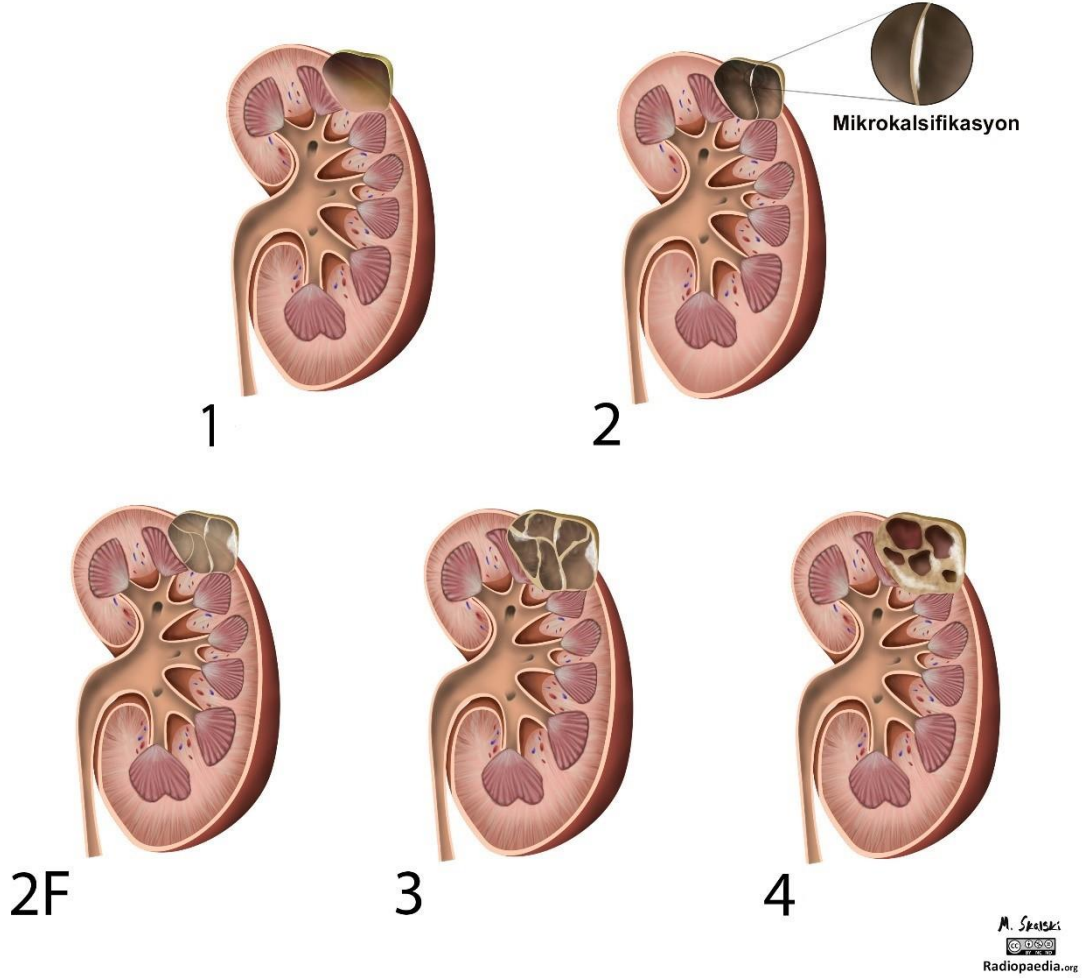
Bosniak sınıflamasında başlangıçtan bugüne kadar değişmeyen tek faktör kontrastlanmanın önemidir. Kontrastlanma, kitlenin vasküleritesini gösterir ve cerrahi gerektiren lezyonu, cerrahi gerektirmeyen lezyondan ayıran en önemli göstergedir. Tip I, II ve IIF kistlerde ölçülebilecek kadar bir kontrastlanma izlenmemektedir. Tip III ve

IV lezyonlar ise duvarında, septalarında veya yumuşuk doku içeriğinde kontrastlanma gösterirler (31).

Tablo 1. Renal kistlerin Bosniak Sınıflaması (25, 26)

Kategori	Radyolojik Özellikler	Malignite potansiyeli (%)	Tedavi
I	<ul style="list-style-type: none">• Septa, kalsifikasyon ya da solid komponent içermez• İnce çizgili bir duvar mevcut, su dansitesinde (0–20 HU)• Kontrast tutulumu göstermez, eko artışı yok• Su dansitesinde, homojen	1,7	Takip gereksiz
II	<ul style="list-style-type: none">• İnce septa ya da kist duvarında minimal kalsifikasyonlar bulunabilir• < 3cm, hiperdens lezyonlar (60–70 HU)• Kontrast tutulumu göstermez, eko artışı yok• Homojen	18,5	Takip gereksiz
III	<ul style="list-style-type: none">• Kategori II'ye göre biraz daha fazla ince septa• Septalarda ve ince kalsifikasyonlarda minimal bir artış ve kalınlaşma• ≥3cm, hiperdens lezyonlar• Septalar çok az kontrast tutabilir	18,5	5 yıla kadar takip
III	<ul style="list-style-type: none">• Kalın / irregüler duvar• Kalın / irregüler septa• Hafif – orta derecede heterojenite	33	Eksizyon / ablasyon
IV	<ul style="list-style-type: none">• Artmış yumuşak doku komponentleri• Belirgin heterojenite ve kontrast tutulumu• Eko artışı var	92,5	Eksizyon / ablasyon

Şekil 3. Renal kistlerde Bosniak sınıflamasının illüstrasyonu (32)



b) Papiller Adenom

Papiller adenom, kapsülsüz, tübüler veya papiller yapıda WHO/ISUP derecesi düşük, çapı ≤ 15 mm olan tümörlerdir. 7. ve 17. kromozomlarda trizomi izlenir (20). Detaylı kesitler ile incelenen otopsi serilerinde 21-45 yaş arasında %10, 70-90 yaş arasında %40 oranında papiller adenom bildirilmektedir. Renal vasküler hastalıklarda, SDBY'de ve kazanılmış kistik hastalıklarda daha sık izlenmektedir. Papiller adenomlar benign tümörler olup, renal adenomatozise papiller renal karsinom da eşlik edebileceği için önemlidirler.

c) Onkositom

Böbreğin benign epitelyal neoplazmidir. Mitokondrilerden zengin, eozinofilik sitoplazmaya sahip bu lezyonların interkale hücrelerden kaynaklandığı

düşünülmektedir. 1942 yılında Zippel tarafından ilk kez tanımlanan onkositom, tüm böbrek tüp epitelinden kaynaklanan neoplazmların yaklaşık %5'ni oluştururlar (33). Ortalama görülme yaşı 62'dir ve erkeklerde daha sıklıkla görülür. Onkositomların RHK'lardan ayırımı için BT, USG ve MRG'de tümöre ait patognomonik radyolojik görünümleri yoktur. Anjiografide "bisiklet tekeri" görünümü ya da yıldız şeklinde skar renal onkositoma sorusunu akla getirir ancak bu bulgular düşük öngörü değerine sahiptir (34). Primer RHK'larla aynı veya karşı taraf böbrekte bulunabilirler. kromofob RHK (kRHK) ile ayırımı güç olup gelişmiş mikroskopik veya immünohistokimyasal değerlendirmeler gerekebilir.

Genetik olarak üç karakteristik genetik anomali izlenmiştir: Y kromozom kaybı, monozomi 1 ve 11q13 kromozom anomalileri. Bu değişiklikler onkositoma özeldir ve renal hücreli karsinomda (RHK) görülmez (35).

Makroskobik incelemede kıvılcık-kahverenginde, santral skar dokusu içeren ve iyi sınırlı kitleler olarak izlenirler. Bu tümörler, onkosit adı verilen geniş eozinofilik sitoplazmalı ve uniform nükleuslu hücrelerden oluşur. Hücrelerin mitokondri içeriğinin yüksek olması, eozinofilik görünüme sebep olur (36).

Onkositomlar düşük grade tümör kabul edilirler ve uzun dönem prognozları oldukça iyidir. Cerrahi öncesi dönemde onkositomdan şüphelenilirse biyopsi tanıda yardımcı olabilir ancak çoğu vakada karakteristik klinik ve radyolojik özelliklerinin olmaması nedeniyle malign kitle gibi değerlendirilirler ve cerrahi girişim sonucu kitlenin çıkarılmasını takiben patolojik inceleme sonucu tanı konur. Tanıda frozen inceleme güvenilir olmayabilir. Seçilecek cerrahi yöntem kitle boyutuyla ilişkili olup rekürrens riskinde düşük olması sebebiyle uygun kitlelerde nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir (37).

d) Anjiomyolipom

Anjiomyolipom renal tümörlerin %10'undan azını oluşturmaktadır, otopsi serilerinde ultrason yapılanlarda insidansı %0,3 ve %0,13'tür (38). AML, değişen oranlarda düz kas, displastik kan damarları ve matür yağ dokusundan oluşan ve böbreğin en sık görülen benign mezenkimal tümörüdür. Perivasküler epitelooid hücrelerden (PEC) geliştiği düşünülmektedir. Bu yüzden bazı kaynaklarda PEComa

olarak da adlandırılır. Tipik olarak iyi sınırlı ve içeriğindeki yağ içeriğine bağlı olarak sarı veya kahverenginde bir lezyondur. Hemoraji görülebilir fakat nekroz nadir görülür. AML'ler, spontan retroperitoneal kanamanın en sık sebebidir ve en ciddi komplikasyonu olan Wunderlich sendromu (masif retroperitoneal hemoraji), %10 oranında görülmektedir ve uygun tedavi sağlanmazsa potansiyel morbidite ve mortaliteye sahiptir (38).

Bu tümörler %80 sporadik olmasına rağmen, tuberoskleroz ya da nadiren pulmoner lenfanjioleiyomiyomatozis olgularında da karşımıza çıkmaktadır. AML'li hastaların %20 ile 30'unda tuberoskleroz tespit edilmiş olup, tuberosklerozlu hastaların %50'sinde AML gelişmektedir (39). Literatürde kadın erkek oranı 2:1 olarak belirtilmiştir. Tuberoskleroz olgularında izlenen AML; sporadik forma göre tanı anında daha büyük boyutlu, multifokal ve bilateral olma eğilimindedir (40).

AML'lerin çoğunluğu benign karakterli olmasına rağmen küçük bir kısmı agresif davranış paternine sahip olup lokal invazyon oluşturabilir. Klasik ve epiteloid olmak üzere iki histolojik tipi bulunmaktadır. Sporadik olanların çoğu klasik tiptedir. Epiteloid AML, AML'nin malign transformasyon gösterme eğilimi olan ender bir çeşiddir ve daha çok tuberoskleroz ile birlikte bulunur. Saf epiteloid AML (PEComa) lokal agresif bir tümör olarak kabul edilir. Olguların %30'unda lenf nodları, karaciğer ve akciğerde metastaz bildirilmiştir. Epiteloid AML'ler, yağ dokusu içermemeleri ve pleomorfizm gösteren epiteloid hücrelerin varlığı nedeniyle RHK ile karışabilir.

AML kesitsel görüntüleme ile güvenilir bir şekilde tanı konulan tek renal tümördür. Lezyon içerisinde yağ dokusu varlığı (ince kesit BT'de -20 HU ya da daha az) ayırt edici özelliktir. -20 HU'den daha az zayıflamayla 20 pikselden daha fazla ve -30 HU'den daha az zayıflamayla 5 pikselden fazla olmasının %100 pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (41). AML'nin radyolojik ayırt edici özelliklerine rağmen tanı, liposarkom, yağ komponenti içeren RHK ve yağdan fakir AML gibi durumlarda karışabilir (42). Ayrıca yağ dokusunun görülmesi, kanama alanları tarafından da engellenebilir. Bu durumlarda kontrastlı MRG faydalı olabilir. MRG, BT gibi AML tanısı için etkili bir yöntemdir. BT'den farklı olarak yağdan fakir AML'nin tanısını da koyabilir. T1 ağırlıklı sekanslarda, yağ baskılı ve yağ baskılı olmayan fazların karşılaştırılması AML içerisindeki makroskobik yağ hakkında bilgi verebilir. Yağ

baskılı olmayan fazlarda hiperintens, yağ baskılı fazlarda hipointens izlenen lezyonlar AML lehinedir. Bunun dışında faz içi ve faz dışı kimyasal şift sekansları da tanıda faydalıdır. Bu görüntülerde izlenen “hint mürekkebi artefaktı” AML için tipiktir ve yağdan fakir AML ve 3 cm’den küçük AML tanısında faydalı olur. Bunun yanında T2 ağırlıklı sekanslarda hipointensite izlenmesi, yağdan fakir AML-berrak hücreli renal hücreli karsinom (bhRHK) ayırımında faydalıdır (40).

Küçük (<4 cm), asemptomatik AML’ler için aktif izlem uygulanır. Aktif izlem protokolü 6 veya 12 ayda bir fizik muayene ve BT veya USG ile kontrolü içerir. Lezyonun boyutu ve bir hastalık kompleksinin parçası olup olmama durumu yol gösterici olabilir. Ana tedavi endikasyonları; hemoraji ve ağrı gibi semptomları iyileştirmek, büyük tümörlerde kitle etkisini azaltmak, düşük yağ içerikli, RHK ayırımı yapılamayan şüpheli kitlelerde kesin tanı ve tedaviyi sağlamak olarak sıralanabilir. 4 cm ve üzeri semptomatik olgulara anjiografi ve beraberinde selektif arteriyel embolizasyon veya parsiyel/total nefrektomi seçeneklerinden birisi tercih edilir (43). Hamile hastalarda ise östrojen reseptör artışının da etkisi ile AML boyutunda artış olduğu bilinmektedir; fakat bu durumun kanama riskini arttırdığı net bir şekilde gösterilememiştir. Eğer hamile hastalarda anjiyoembolizasyon tercih edilecekse fetusun maruz kalacağı radyasyon hesap edilmelidir (44).

Bu tedavi seçeneklerinin yanında özellikle genetik kökenli tuberoskleroz gibi hastalık komplekslerine eşlik eden multipl, rezeke edilemeyen ya da metastatik AML’ların tedavisinde patogeneizde rol aldığı düşünülen mTOR inhibitörlerinin kullanıldığı ilaç tedavileri üzerinde çalışılmaktadır. Özellikle tuberosklerozlu hastalarda Everolimus ile yapılan çalışmalar, bu ajanın tümör yükünü azaltmada etkili ve güvenli olabileceğini düşündürmektedir (45).

2.2.2. Malign Böbrek Tümörleri

2.2.2.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji

Erişkin kanserlerinin %2-3’ünü oluşturan RHK’ler, her yıl artış göstermekte ve ürogenital kanserler içinde üçüncü en sık kanser olmakla birlikte, mortalite oranı en yüksek olanıdır (46). Böbrek kanserleri hayatın altıncı ve yedinci dekatlarında daha sık görülmektedir. Erkeklerden daha sık görülmekle birlikte, erkek/kadın oranı 3/2’dir (47). Avrupa ülkelerinde yıllık RHK görülme oranları, 16,7/100000’de ile en yüksek

Çek Cumhuriyeti'nin özellikle güney bölgelerindedir. Diğer ülkelerde bu oran 100000'de, Litvanya'da 13,2, Slovakya'da 12,5, Almanya'da 10,6, İtalya' da ise 8,7/100000'dir (46). Ülkemizde ise görülme oranı 5,7/100000'dir (48). RHK'lerin çoğunluğu sporadik olarak görülmekte iken yalnız %2-3 kalıtsaldır. Tüm çocukluk çağı böbrek tümörlerinin %1.8-6.3'sını oluştururlar (49). RHK'lar nonspesifik semptomlar nedeni ile yapılan görüntüleme esnasında tesadüfen saptanmaktadır. 1990'ların başlarına kadar RHK ilişkili mortalite oranları artmıştır ancak ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artışına bağlı olarak böbrek kanserlerinin erken tanı alması ile bu oran sabit kalmış veya azalmıştır. Küresel sağlık hizmetlerinden yararlanma, genetik alt yapı, yaşam tarzı ve çevresel etkenler böbrek tümörü görülme sıklığı ile ilişkilendirilse de kesin farklılıkları ortaya koymak imkansızdır.

RHK görülme oranının artışında hipertansiyon, obezite, sigara ve tütün kullanımı kanıtlanmış risk faktörleri olmakla birlikte, kalıtsal kanser sendromları ve çevresel faktörler de rol almaktadır.

Sigara kullanımının RHK için risk faktörü olduğu değişik çalışmalar ile ortaya konmuştur. RHK tanısı konmuş erkeklerde sigara kullanım oranının %20-30, kadınlarda ise %10-20 arasında olduğu bildirilmektedir (50). Ondokuz vaka-kontrol ve 5 kohort olmak üzere 24 çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre; sigara kullanım miktarı ile RHK gelişme arasında pozitif korelasyon vardır. Günlük sigara kullanım miktarı ile kanser gelişme riski doza bağımlı olarak erkeklerde 1.60-2.03 kat, kadınlarda ise 0.98-1.58 kat artmaktadır (51). Sigara kullanımı bırakıldıktan 10-20 yıl sonra böbrek kanseri gelişme riski zamana bağlı olarak bayan ve erkeklerde %20-30 oranında azalmaktadır (52).

Çeşitli vaka-kontrol ve kohort çalışmalarında RHK ile kilo artışı arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Genel olarak kadınlarda bu ilişki daha belirgin olup vücut kitle indeksindeki (BMI) (her 5 kg/m²) artışın RHK riskini, erkeklerde 1.24, kadınlarda ise 1.34 kat arttırdığı tahmin edilmektedir (46). Obezitenin böbrek kanserini nasıl arttırdığı ve karsinogenezle ilgili farklı görüşler ortaya atılsa da kesinleşmiş bir mekanizma bilinmemektedir. Obez kişilerde artmış lipid peroksidasyonuna bağlı DNA bileşenlerinin formasyonunun değişmesi, artmış seks steroidleri, östrojen, insülin benzeri

büyüme faktörü-1, gibi hormonal değişiklikler ve arterionefroskleroza bağlı karsinojenlerin renal tübüllerde birikmeleri gibi nedenler, RHK ile ilişkilendirilen olası mekanizmalardır (53).

Hipertansiyon ve RHK arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. EPIC çalışmasına göre sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg olan hastalarda RHK gelişme riskinin 2.48 kat daha yüksek olduğu ve bu durumun antihipertansif ilac kullanımı ve cinsiyetten bağımsız olduğu ifade edilmektedir (54). Hipertansiyon hastalarında RHK oluşumunun mekanizması net olarak ortaya konamamıştır ancak hipertansiyona bağlı meydana gelen böbrek hasarı sonrası tübüllerdeki metabolik ve fonksiyonel değişikliklerin RHK riskini arttırdığı savunulmaktadır (46).

Tip 2 diyabetin çeşitli kanser risklerini arttırdığı bilinmekle birlikte, RHK ile ilişkisi tartışmalıdır. VITAL çalışmasında, diyabet ile RHK arasında çok değişkenli analizlerde ilişki olmadığı gözlenmiştir (55). Literatürde 153852 kişinin uzun süreli takiplerinde RHK gelişme riskinin diyabeti olan kadınlarda 1.7 kat, erkeklerde ise 1.3 kat arttığı, aynı zamanda RHK ile ilişkili ölüm oranlarının da arttığı saptanmıştır (56). Diyabet ile RHK arasındaki ilişki halen tartışmalıdır.

Yaşam biçimine bağlı olarak bazı ülkelerdeki beslenme alışkanlıklarının özellikle sebze ve meyvelerden zengin gıdalarla beslenmenin RHK gelişme riskini azalttığı ortaya konulmuştur (57). Özellikle hayvansal kaynaklı protein ve doymuş yağ asidi oranlarından zengin gıdalarla beslenme ile RHK arasındaki ilişki tartışılmaktadır (58). Haftada bir veya fazla olmak üzere yüksek yağ oranına sahip uzun süreli balık tüketiminin bayanlarda kanser gelişme riskini azalttığı belirtilmektedir (59). Alkol tüketiminin miktara bağımlı olarak kanser gelişimini etkilediği, günde 215 gram alkol tüketiminin RHK riskini 6.28 oranında azalttığı ve alkollü içeceklerin tüm çeşidinde (bira, şarap vs.) benzer etkinin olduğu prospektif çalışmalarda ileri sürülmektedir (60). Toplam tüketilen sıvı miktarı ve tüketilen içeceklerin çeşidi (kahve, süt, soda, çay ve meyve suyu) ile RHK arasındaki ilişkinin belirgin olmadığı ifade edilmektedir (58).

SDBY nedeni ile uzun süre hemodiyalize giren kişilerde gelişen böbreğin kazanılmış kist hastalığına bağlı olarak RHK gelişme oranı normal popülasyona göre

4-5 kat daha yüksektir (61). Böbrek nakli sonrası kazanılmış bu kistler azalmasına rağmen RHK riskinin azalmadığı belirtilmektedir.

RHK'lerin hem sporadik hem de kalıtsal formları mevcut olup kanser baskılayıcı genlerin ve onkogenlerin tanımlanmasından sonra kalıtsal renal hücreli kanser sendromları daha detaylı ifade edilmektedir. Kalıtsal sendromlar; RHK'lerin %3-5ini oluşturmaktadır (62). Erken yaşta ortaya çıkan çok odaklı veya bilateral böbrek tümörlerinde kalıtsal RHK sendromları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sendromların hepsi otozomal dominant geçiş göstermektedir. Kalıtsal RHK olgularının ortaya konulması tüm aile bireylerinin genetik ve klinik yönden araştırılması açısından önemlidir. Bu sendromlarının yönetimi çoklu sistemlerin etkilenmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması ve tümör karakteristiği nedeni ile çoklu disiplinler yaklaşım içinde değerlendirilmelidir.

2.2.2.2. Patoloji

İlk kez 200 yıl önce böbrek tümörü tanımlanmış ve geçen zaman içinde birçok alt tipi tarif edilmiştir. Erişkin kötü huylu kitleleri içerisindeki renal hücreli kanserler (RHK), farklı histopatolojik ve genetik özelliklere sahip kitlesel lezyonlardan oluşmaktadır (63). RHK, böbrek tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturur. En sık görülen alt tipi olan bhRHK, yaklaşık olarak %70 oranında izlenir. İkinci en sık izlenen alt tipi papiller renal hücreli karsinom (pRHK) %15 oranında, üçüncü en sık izlenen alt tipi kRHK %5 oranında görülmektedir. 2012 yılında Vancouver'da "International Society of Urological Pathology (ISUP)" tarafından düzenlenen toplantıda böbrek tümörleri sınıflandırmasında değişiklikler ve yeni alt tiplerin tanınması kararına gidilmiştir (64). 2016 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) böbrek tümörleri sınıflandırması değişip, yeni tanımlamalarında eklenmesi ile son halini almıştır (Tablo 1) (65).

RHK için bugüne kadar 25'den fazla tümör derecelendirme sistemi tarif edilmiştir. Bunların içinde en fazla kabul göreni 1982 yılında Fuhrman ve ark.'nın tanımladığı derecelendirme sistemidir. Fuhrman derecelendirmesi dört basamaklı olup nükleusun büyüklüğü, şekli ve nükleolusun belirginliği parametrelerine dayanmaktadır (66). Genel olarak bakıldığında bu parametreler objektif ve tekrarlanabilir gibi gözükse de pratik hayatta, nükleusun özelliklerinin

değerlendirilmesi zor olduğu için, genelde patoloğların sadece nükleolus belirginliği ile derecelendirdiği görülmüş. Aynı zamanda çalışmalar, bhRHK'da nükleus şeklinin ve pRHK'da nükleus hem şekil hem de boyutunun prognoz üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir.

Tablo 2. WHO 2016 böbrek tümörleri sınıflandırması (65)

Renal Hücreli Tümörler
Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom
Düşük malignite potansiyelli multilokuler kistik renal neoplazi
Papiller renal hücreli karsinom
Hereditör leiomyomatozis ile ilişkili böbrek hücreli karsinom
Toplayıcı kanal karsinomu
Böbrek medüller karsinomu
Ailesel MiT translokasyonu içeren böbrek hücreli karsinom
Suksinat dehidrogenaz yetersizliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinom
Musinöz, tubuler ve içsi hücreli karsinom
Tubulokistik böbrek hücreli karsinom
Tubulopapiller böbrek hücreli karsinom
Sınıflandırılmamış böbrek hücreli karsinom
Papiller adenom
Onkositom

2012 Vancouver toplantısında, Fuhrman yerine sadece nükleolus belirginliğini dikkate alan, 4 aşamalı yeni bir derecelendirme sisteminin kullanılması kararı alınmıştır. Bu yeni derecelendirme sistemi, "WHO/ISUP derecelendirme sistemi" başlığıyla, WHO'nun 2016 RHK sınıflandırmasında yerini almıştır (Tablo 2) (65). Derece 1-3 arasında nükleol belirginlik derecesi kriter olarak alınırken, derece 4'de nükleer pleomorfizm, dev tümör hücreleri, rabdoid, sarkomatoid diferansiyasyon dikkate alınmaktadır. WHO/ISUP derece sisteminin bhRHK ve pRHK için prognostik öneminin olduğu gösterilmişken, kRHK ve diğer tümör tipleri için prognostik önemi bulunmamaktadır. (65)

Tablo 3. WHO/ISUP derecelendirme sistemi (65)

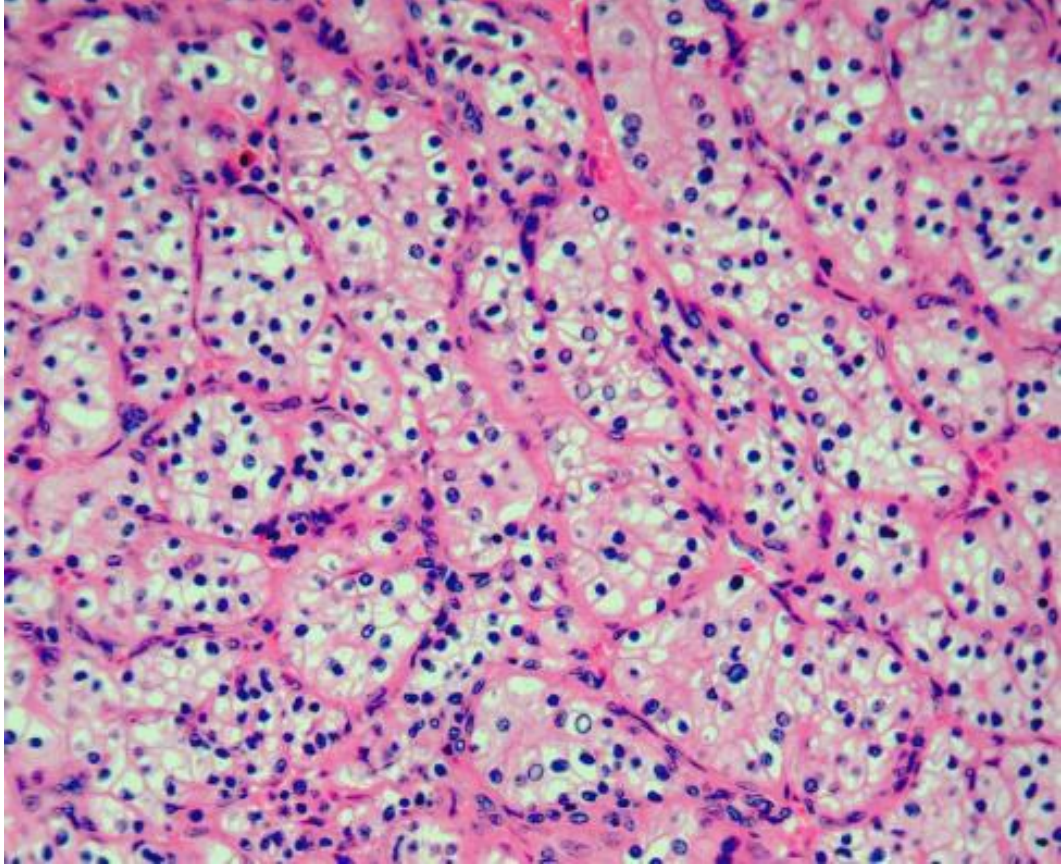
Derece	Özellikler
1	Nükleolus 400 büyütmede yok veya göze çarpmayacak boyutta
2	Nükleolus 400 büyütmede belirgin ancak 100 büyütmede yok veya göze çarpmayacak boyutta
3	100 büyütmede belirgin olan nükleolus
4	Aşırı nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve/veya rabdoid hücreler ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon

Renal hücreli karsinomun nefrondan geliştiği bilinirken farklı alt tiplerinin farklı hücrelerden geliştiği düşünülmektedir. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalar ve elektron mikroskopisi bulguları bu görüşü desteklemektedir. pRHK ve bhRHK, proksimal tübül epitelinden gelişirken; kRHK distal tübül epitelinden gelişir. Toplayıcı kanal ve medüller RHK'nın Bellini kanalları ve böbrek medullasından geliştiği düşünülmektedir.

bhRHK, böbrek malignitelerinin en sık görülen histolojik alt tipi olup, raporlanan serilerde %70'lere varan orandadır. Makroskopik olarak tipik olarak soliter, kortikal, solid kitle şeklindedir. Multifokalite, bilateralite ve erken yaşta ortaya çıkma durumu, herediter kanser sendromlarında görülebilmektedir. Böbrek korteksinden dışa doğru büyürler ve çevre parankimden fibröz psödokapsül ile ayrılırlar. Kesit yüzü, tümör hücrelerinin yüksek lipit içeriğinden dolayı altın sarısı renktedir, büyük tümörlerde kist, kanama ve nekrozda eşlik edebilmektedir. Tümör renal hilus, renal pelvis ve renal veni infiltre edebilir. Mikroskopik olarak tümör hücreleri en sık solid-alveolar patern olmak üzere; tübüler, psödopapiller, mikrokistik paternde dizilim gösterebilmektedir. Tümör adalarını çevreleyen belirgin kapiller damar ağı tipiktir ve tanıda oldukça yardımcı bir bulgudur. İçeriğindeki lipit ve glikojenin, rutin tespit ve takip işlemleri esnasında erimesine bağlı olarak sitoplazmaları şeffaflaşır hücre membranları belirgin hale gelir (Şekil 3). Rabdoid veya sarkomatoid morfoloji yüksek dereceli hastalığın bulgusudur. Sarkomatoid diferansiyasyon tüm şeffaf hücreli RHK'ların %5'inde görülmektedir (67). bhRHK'ların %75-100'ünde 3p kromozomunda ve Von Hippel-Lindau (VHL) geninde genetik veya epigenetik inaktivasyon vardır (68). bhRHK olgularının çoğu sporadik (%95) izlenirken, küçük

bir kısmı (%5) ailesel tümör sendromları (VHL hastalığı, tuberokleroz) ile birlikte görülebilir (69).

Şekil 4. bRHK'nin mikroskopik görüntüsü (70)



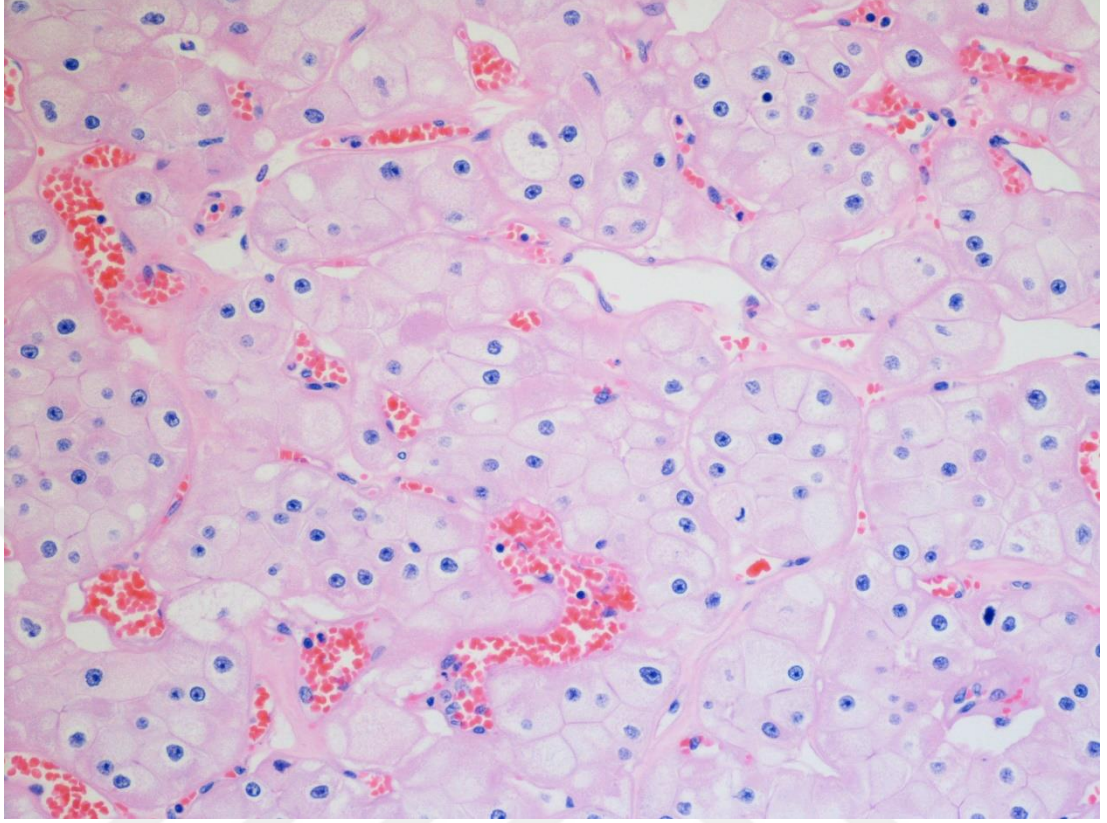
bhRHK için tüm prognostik parameterleri arasında TNM evresi hastalığın seyri hakkında öngörü sağlayan en önemli parametredir. Renal sinüs yağ doku infiltrasyonunun metastaz riskini arttırdığı bildirilmektedir (71). Renal venin mikroskopik invazyonu ve adrenal bezin direk invazyonu da organa sınırlı tümörlerde kıyaslandığında kötü prognostik önem taşırlar (72). Bölgesel lenf nodlarına yayılım da pT kategorisinden bağımsız olarak kötü prognostik parametrelerdir. Sarkomatoid diferansiyasyon, şeffaf hücreli RHK'larda hastalık ilişkili hayatta kalma oranlarını etkileyen önemli prognostik parametredir. Literatürde 2,3 ve 5 yıllık yaşam süreleri sırasıyla; %29 ile %37, %19 ile %32 ve %1 ile %22 olarak bildirilmektedir. Rabdoid diferansiyasyon odağı varlığı tümörün ekstrarenal metastaz oranlarında artış ve hayatta kalma oranlarında düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur (73). Genetik değişikliklerin, özellikle de VHL-HIF yolağının anlaşılması, metastatik şeffaf hücreli RHK

hastalarında bu yolakları hedefleyen terapötik ajanların (bevacizumab, sorafenib, pazopanib gibi) geliştirilmesini sağlamıştır (74).

pRHK, RHK tipleri arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup oranı %10-15 arasındadır. Makroskopik olarak, iyi sınırlı ve böbrek parankimine yerleşmiştir. Tümör içine kanama nedeni ile rengi sarı ile koyu kahverengi arasında değişir. Tümör çapı arttıkça fibröz, nekroz ve kistik dejenerasyon görülebilir. 2016 WHO sınıflamasına göre, 15 mm'den küçük, kapsülsüz, papiller lezyonlar, pRHK yerine papiller adenom olarak yorumlanmalıdır (64). Mikroskopik olarak, belirgin fibrovasküler kor, köpüksü histiositler, psammom cisimcikleri izlenmektedir. Olguların %5'inde sarkomatoid diferansiyasyon görülebilmektedir. pRHK'larda 2 alt tip tanımlanmıştır. Tip 1 pRHK, dar sitoplazmalı basit kuboidal, kolumnar hücrelerin tek sıra halinde döşediği papiller korlardan oluşmaktadır. Psammom cisimcikleri, köpüksü histiositler, hemosiderin pigmenti, hemoraji, nekroz beklenen morfolojik özelliklerdir. Tip 2 pRHK ise geniş eozinofilik sitoplazmalı, tek sıra değil de psödostratifikasyon oluşturan, hafif nükleer pleomorfizm ve nükleolar belirginlik gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Tip 1'in aksine fibrovasküler kor daha fibröz ve kalındır. Tip 2 tümörler, sıklıkla tip 1'e göre daha ileri T evresi ve derecesinde izlenirler (65). Sitogenetik farklılık olarak tip 1'de 7, 8q, 12q ve 16p kromozomlarında trizomi ve 9p kromozomunda kayıp izlenir. Tip 2'de ise 8q kromozomunda trizomi, 1p ve 9p kromozomunda kayıp izlenir (75). pRHK tip 1, MET proto-onkogen mutasyonları ile, pRHK tip 2 ise NRF2-ARE yolunun ve en az üç alt tipin aktivasyonu ile ilişkilidir (76).

kRHK, RHK'lar içerisinde üçüncü sıklıkta izlenir ve %5 oranında izlenir. Sarkomatoid değişikliklerin bulunduğu durumlar dışında kRHK, bhRHK'den daha iyi prognoza sahiptir (77). Genel olarak sporadiktir, Birt-Hogg-Dube sendromu ilişkili ailesel olgular da görülebilmektedir. Makroskopik olarak, unilateral ve unifokal yerleşimlidirler. Çapları ortalama 5cm'dir. Tümör, iyi sınırlı, psödokapsüllü, kesit yüzü tespit edilmezken bej, açık kahve veya ten renkli, fiksasyon sonrası ise gri-beyaz renkli görünmektedir (73). Mikroskopik incelemede hücre sınırları belirgin olarak izlenir. Sitoplazmasının görünümüne göre iki varyantı mevcuttur: şeffaf (klasik) veya eozinofilik. Nükleer morfolojisi perinükleer halo, sıklıkla çift çekirdekli ve düzensiz sınırlı nükleer membran ile karakterizedir (Şekil 4).

Şekil 5. Kromofob RHK'un histopatolojik görüntüsü (78)



Medüller, toplayıcı kanal ve sınıflanamayan RHK gibi diğer nadir alt tipler genellikle ileri derecede agresif tümörlerdir. Tanı anında genellikle ileri evre veya metastatik hastalık olarak tespit edilirler. Bunun yanında multikistik bhRHK ile musinöz tübüler ve iğsi hücreli RHK daha yavaş bir ilerleme paternine sahiptirler (75).

Sarkomatoid RHK, renal kanserlerin nadir bir varyantıdır. %5 oranında görülmesine rağmen varlığı ileri dereceli hastalığa işaret eder. RHK'nın diğer bütün alt tipleri ile birlikte görülmesi nedeni ile ayrı bir alt tip olarak değerlendirilmemektedir (79). Sitogenetik incelemede 4q, 7p21-22, 11q22-23 ve 13q kromozomlarında mutasyonlar tanımlanmıştır. Sarkomatoid varyant kötü prognoz ile ilişkilidir ve varlığı halinde hastalığın histopatolojik derecesi 4 olarak belirtilir (80).

2.2.2.3. Evreleme

RHK'de tümörün evresi prognoz ve tedavi seçimi ile yakın ilişkilidir. Evrelendirmede 2017 Amerikan Kanser Komitesinin (AJCC) yayınladığı Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelendirme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4) (81). RHK'nin evrelendirmesinde tümörün büyüklüğü, böbrek içinde yaygınlığı, böbrek dışı komşu

doku ve organlara yayılımı, lenf düğümlerinin durumu, venöz sistemle ve renal pelvisle ilişkisi ile sistemik metastazları değerlendirilmektedir. TNM sisteminin prognostik değeri çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır ve yeni bilimsel veriler ile sürekli gelişerek güncellenmektedir (82, 83).

Tablo 4. AJCC 2017 TNM evrelemesi

T: Primer tümör	
Tx	Primer tümörün değerlendirilmesi yapılamadı.
T0	Tümör tespit edilemedi.
T1	Tümörün en uzun çapı 7 cm altında ve organa sınırlı
T1a	Tümör boyutu ≤ 4 cm
T1b	Tümör boyutu > 4 cm ve ≤ 7 cm
T2	Tümörün en uzun çapı 7 cm'den büyük ve organa sınırlı
T2a	Tümör boyutu > 7 cm ve ≤ 10 cm
T2b	Tümör boyutu > 10 cm
T3	Tümör renal vene veya perinefrik dokulara yayılmış, ancak aynı taraflı adrenal bez veya gerota tutulumu olmamalı.
T3a	Tümör renal ven veya segmental dal içerisinde; ya da pelvikaliksiyel sistem içerisine uzanmış; ya da perirenal yağ dokusu veya renal sinus içerisine uzanmış (Gerota fasyası tutulumu olmamalı)
T3b	Tümör diyafram altındaki vena cava inferior içerisine uzanmış.
T3c	Tümör diyafram üzeri vena cava inferior içerisine uzanmış; ya da vena cava inferior duvarına invazyon göstermiş.
T4	Tümör gerota fasyasına veya ipsilateral adrenal beze uzanmış.
N: Bölgesel lenf düğümleri	
Nx	Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilmesi yapılamadı.
N0	Rejyonel lenf nodu tutulumu yok
N1	Rejyonel lenf nodu tutulumu var
M: Uzak metastaz	
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Bu sınıflamaya göre evre 1 ve 2 organa sınırlı kanserleri gösterir. Evre 3 kanserler ise lokal invaziv veya lenf tutulumu gösteren kanserlerdir. Evre 4 kanserler ise komşu organlara direk invazyon gösteren veya metastaz yapmış kanserleri ifade eder. En iyi prognoz evre 1 ve 2 kanserlerde izlenir (Tablo 5) (84).

Tablo 5. AJCC TNM Evre grupları

	T	N	M
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T1-T2	N1	M0
	T3	Nx, N0-N1	M0
Evre 4	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Örneğin T1a ve T1b ayrımı için kullanılan 4 cm eşik değeri her olguda nefron koruyucu cerrahi kararı için geçerli olmayabilir. Ayrıca değişik T evrelerinde tümör boyutları çakışabilir (pT2b, pT3a, pT3c ve pT4) (82). Diğer yandan tümör boyutu ile perirenal yayılım arasında prognostik ilişki de tartışma konularından biridir. Örneğin bir çalışmada klinik evre T1 tümörlerden patolojik evreleri T1 olan ve T3a'ya ilerleyen hastalarda prognoz benzer olduğu bildirilmiştir (85). Perirenal yayılımın olduğu bölgenin prognoz üzerine etkisi bir diğer tartışmalı konudur.

Güncel TNM sisteminde renal sinüs yağ invazyonu olan tümörler perinefrik yağlı dokuyu invaze eden tümörler gibi T3a olarak sınıflandırılmıştır. Ancak renal sinüs invazyonunun perinefrik yağ dokunun invazyonuna göre daha kötü prognoza sahip olduğuna dair bulgular vardır (86-88). Başka çalışmalarda ise bu durumun prognozu etkilemediği bildirilmiştir (89, 90).

2.2.2.4. Semptom, tanı ve görüntüleme

Böbreklerin retroperitoneal yerleşimi nedeniyle böbrek tümörleri genellikle geç döneme dek muayene bulgusu veya semptom vermez ve günümüzde RHK'ların %50'den fazlası çeşitli nedenlerle uygulanan görüntülemelerde insidental olarak tespit edilmektedir (82, 91).

RHK'da semptomlar büyüyen kitlenin kendisine, paraneoplastik sendromlara ya da metastazlara bağlı ortaya çıkabilir. Klasik üçlü olarak adlandırılan; yan ağrısı, makroskopik hematüri ve ele gelen kitle günümüzde nadir görülür (%6-10) ve ilerlemiş hastalık ile ilişkilidir (92). Nadir görülmekle birlikte spontan ve ani gelişen perirenal hematoma altta yatan RHK'na bağlı olabilir. Metastatik hastalığa bağlı semptomlar arasında kemik ağrıları ya da sürekli öksürük görülebilir (93). Paraneoplastik sendromlar semptomatik RHK'li hastaların yaklaşık %30'unda bulunmuştur (94). Paraneoplastik sendromlar sıklık sırasına göre sedimentasyon yüksekliği, hipertansiyon, anemi, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, karaciğerde metastatik kitle olmaksızın karaciğer fonksiyon bozukluğu (Stauffer sendromu), hiperkalsemi, polisitemi, nöromiyopati, amiloidoz olarak sayılabilir. Paraneoplastik sendromların tedavisi için genellikle böbrek tümörüne yönelik tedavi (nefrektomi, sistemik tedavi) gereklidir. Ancak hiperkalsemi olan olgularda hidrasyon ve furasemid ile diürez tedavisi uygulanır. Ayrıca bifosfanatlar, kortikosteroid veya kalsitonin de kullanılabilir.

RHK tanısında fizik muayenenin sınırlı bir rolü vardır ancak ele gelen kitle, servikal lenfadenopati, venöz tutulum veya kitle etkisine bağlı bilateral varikozel ya da alt ekstremitelerde ödemi fizik muayene bulguları arasındadır. Sık kullanılan laboratuvar parametreleri serum kreatinin düzeyi, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz, serum düzeltilmiş kalsiyum düzeyi, koagülasyon testleri, idrar tahlili ve glomerüler filtrasyon hızıdır (1, 95). Serum kreatinin düzeyinde artış veya glomerül filtrasyon hızında (GFH) azalma olması, tek böbrekli hastada tümör veya iki böbrekte birden eş zamanlı tümör bulunması gibi durumlarda ve gelecekte böbrek yetmezliği riski olan hastalarda böbrek sintigrafisi ile her iki böbreğin fonksiyonu ayrı ayrı araştırılmalıdır (1, 96).

Böbreklerin görüntülenmesinde kullanılan ilk modalite genellikle ultrasonografidir (USG). En sık böbrek patolojisi böbrek kisti olup USG ile kolaylıkla saptanıp karakterize edilebilir. Lezyonun solid-kistik ayrımı net olarak yapılamadığında ya da solid lezyon izlendiğinde USG'yi takiben BT ya da MRG incelemesi yapılmalıdır. Çoğu renal kitle bu görüntüleme yöntemleri ile belirlenebilirken, onkositom ve yağdan fakir anjiomyolipom ise malign kitleler ile karışabilir (1).

Her iki incelemede de intravenöz (IV) kontrast madde enjeksiyonu öncesi kontrastsız görüntülerin elde olunmasından sonra IV kontrast madde enjeksiyonu sonrası farklı kontrast fazlarında görüntüler elde edilir. Kontrastsız seriler; kalsifikasyon varlığı, hemoraji yağ içeriği hakkında bilgi verir. Yağ içeriği tayini, 2-3 mm'lik ince kesitlerde değerlendirilir. Arteryal faz görüntüleme enjeksiyondan yaklaşık 20 saniye (sn) sonra başlar ve özellikle renal arterlerin değerlendirilmesi için en kritik evredir. Venöz faz ise kontrast madde enjeksiyonundan yaklaşık 60-70 sn. sonra başlar. Bu evrede ise renal venler ile VKİ kontrastlanır ve bu yapılar değerlendirilir. Ayrıca bu fazda renal kortekse ek olarak renal medullada, kontrast tutar ve bu nedenle bu faz kortikomedüller faz olarak da bilinir. Enjeksiyondan yaklaşık 90-120 sn. kortikomedüller fazı nefrogram fazı takip eder. Bu fazda tüm böbrek parankimi homojen olarak kontrastlanır ve bu sayede böbrekte yer işgal eden lezyonlar kolaylıkla seçilebilir. Bu faz böbreklerdeki fokal lezyonların saptanmasında en ideal fazdır (97). bhRHK, hipervasküler bir lezyondur ve kortikomedüller fazda renal parankime göre daha fazla kontrast tutması beklenir. pRHK ise hipovasküler bir lezyondur ve kortikomedüller fazda daha az kontrast tutarken nefrogram fazında en yüksek kontrast değerlerine ulaştığı görülür. En son olarak elde olunan faz ise eksresyon fazı olup bu fazda kontrast madde renal pelvis ve kaliksiyel sistem içerisinde birikmeye başlar. Bu faz ise kontrast madde enjeksiyonundan yaklaşık 180-200 sn. sonra başlar. Bu fazda toplayıcı sistem içerisinde yerleşim gösteren lezyonlar daha kolay saptanabilir. Tanımlanan bu fazların her incelemede alınması zorunlu olmayıp klinisyenin ihtiyacına göre protokoller modifiye edilebilir.

Dual-enerjili BT'nin kullanımının artması ile birlikte multifazik BT kullanımında değişiklikler olması beklenmektedir. Çeşitli çalışmalarda sanal kontrastsız görüntülerin, standart kontrastsız çekimler yerine kullanılabileceğini ve bu sayede verilen radyasyon dozunun azaltılabileceği gösterilmiştir.

Radyolojik olarak solid karakterde olan lezyonlar istatistiksel olarak öncelikle malign olup, malign lezyonları ayırt etmek için en önemli kriter, kontrastlanma artışının tespitidir (98). Kontrastlanma artışı, kontrast madde enjeksiyonu öncesi ve sonrasında yapılan HU dansitesi ölçümlerinde onbeş veya daha fazla artış olması olarak tanımlanabilir (1, 99). Solid böbrek tümörlerinin yaklaşık %20'si ise benign olup bu lezyonların malign lezyonlardan ayırımı büyük önem kazanmaktadır. Solid

lezyonların boyutu küçüldükçe benign olma olasılıklarının daha da arttığı bilinmektedir. 3 cm'den daha küçük solid lezyonların %25'i, 2 cm'den daha küçük solid lezyonların %30'u, 1 cm daha küçük solid lezyonların ise %44'ü benign karakterdedir (100). Ancak lezyonun boyutu veya interval dönemdeki büyüme kinetiği benign-malign ayırımı için tanısal değildir (101, 102). Renal onkositomların da tıpkı RHK'lara benzer bir şekilde büyüme gösterebildikleri bilinmektedir (103).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) yayınladığı uygunluk kriterlerinde MRGyi böbreklerin değerlendirilmesi için en az BT kadar yeterli bulmaktadır. MRG özellikle BT kontrast alerjisi olan olgularda alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. MRG ayrıca üstün kontrast çözünürlüğü, fonksiyonel görüntülemeye imkan vermesi ve iyonizan radyasyon içermemesi nedeni ile böbrek görüntülemeye oldukça üstün bir modalitedir ve bu özelliği ile tuberoskleroz ve VHL sendromlu olgularda uzun dönem tarama için MRG'nin daha çok tercih edilmesinde önemlidir (104).

Multiparametrik MR (mpMR) protokolü ile yapılacak böbrek incelemesi temel olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), T2A görüntüleme, kimyasal kayma görüntüleme (KKG, chemical-shift imaging) ve dinamik kontrastlı MR (dk-MRG) inceleme alt gruplarından oluşur. Dk-MRG ile lezyonun vaskülaritesi etkin bir şekilde değerlendirilebilir. DAG ile neoplazilerin tipik özelliği olan yoğun selülarite saptanabilir ve bu şekilde lezyonda benign-malign ayırımı yapılabilir. T2A görüntüleri ile de lezyonun ve arka plandaki normal böbreğin T2 sinyal değerleri karşılaştırılarak benign-malign lezyon ayırımı da yapılabilmektedir. Mp-MRG ile böbrek tümörlerinin alt tiplerinin de karakterize edilebileceği düşünülmektedir (104). DAG esas olarak su molekülünün doku içerisindeki hareketlenmesinin saptanmasına yönelik bir yöntem olup yoğun hücre içeren lezyonlarda interstisyel mesafe azalacağından su hareketlerinin daha kısıtlı olması beklenir. Tipik olarak malign lezyonlar benign lezyonlara göre daha fazla difüzyon kısıtlanması gösterir. RHKlar içerisinde papiller ve kromofob tip RHK'ların şeffaf hücreli tip RHK'ya göre daha az difüzyon kısıtlanması göstermesi beklenir (105). Hemorajik kistler, pyelonefrit ve abse benzeri benign patolojilerde de su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlanabileceği de akılda tutulmalıdır.

Metastazların değerlendirilmesi ve evrelemenin doğru yapılması için malign lezyonlarda toraks BT çekilmesi önerilmektedir (1, 106). Bununla birlikte kemik veya beyin taramasının rutin olarak yapılması önerilmemekte, klinik veya laboratuvar bulgu ve semptomu izlenirse kullanılabileceği bildirilmiştir (1, 107, 108). Pozisyon emisyon tomografisi (PET) ise tanıda rutin kullanımda değildir.

2.2.2.5. Prognostik faktörler

Hastalığın prognozu; anatomik, klinik, histolojik ve moleküler faktörler tarafından belirlenir. Anatomik faktörler, TNM sınıflaması ile gösterilir ve prognozu belirlemede en güvenilir faktördür (1, 109)

Histolojik faktörler ise tümörün nükleer derecesini, RHK alt tipini, sarkomaid farklılaşmayı, mikrovasküler invazyonu, tümör nekrozunu ve toplayıcı sisteme invazyonu içerir (1). Sık rastlanan alt tiplere baktığımızda genel olarak kRHK iyi prognozluken izlenirken bunu pRHK, sonrasında da bhRHK izler. Tip 1 pRHK ise tip 2'ye göre daha iyi prognozlidir (110). Bu alt tiplerle birlikte yeni WHO sınıflamasındaki nadir alt tiplerin prognostik değeri henüz tanımlanmamıştır. Sarkomatoid farklılaşma, RHK'nin yüksek dereceli bir formudur ve diğer alt tiplerin hepsi ile birlikte görülebilir. Prognoz çok kötüdür. Olgular genellikle tanı aldıktan bir yıl içinde kaybedilir (111). Tümörün derecesi, bhRHK için bağımsız bir prognostik faktördür ve 5 yıllık sağkalım oranları derece 1 için %89, derece 2 için %65 ve derece 3 ve 4 için %46 olarak tespit edilmiştir.

Klinik faktörler ise hastanın performans durumunu, lokalize semptomları, kaşeksi, anemi, c reaktif protein, albumin ve diğer laboratuvar parametrelerini içerir (1, 112). Trombositoz, lokalize ve metastatik hastalıkta bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı, trombosit sayısı 450.000/mm³ değerinin altında iken %70, üzerinde iken ise %37 olarak tespit edilmiştir (113). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nötrofil/lenfosit oranının prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğine yönelik bulgular mevcuttur (114). Yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik durum, prognostik faktörler arasında yer almamaktadır.

Bazı moleküler ve genetik doku markerları prognostik faktör olarak araştırılmaktadır. VHL genindeki değişikliğin ve hipoksi indükleyici faktör-1'in prognozdaki rolü tartışmalıdır. VEGF ise daha agresif tümör fenotipi ile ilişkilidir.

Karbonik anhidraz 9 seviyeleri ileri evre bhRHK ile bağlantılıdır. Çeşitli araştırmalarda ise Ki-67 bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur ve yüksekliği daha kötü bir klinik gidişi gösterir. Moleküler belirteçler ile ilgili henüz çok merkezli prospektif bir çalışma olmaması klinik kullanımlarını kısıtlamaktadır ve rutin klinik kullanımda önerilmemektedirler (115).

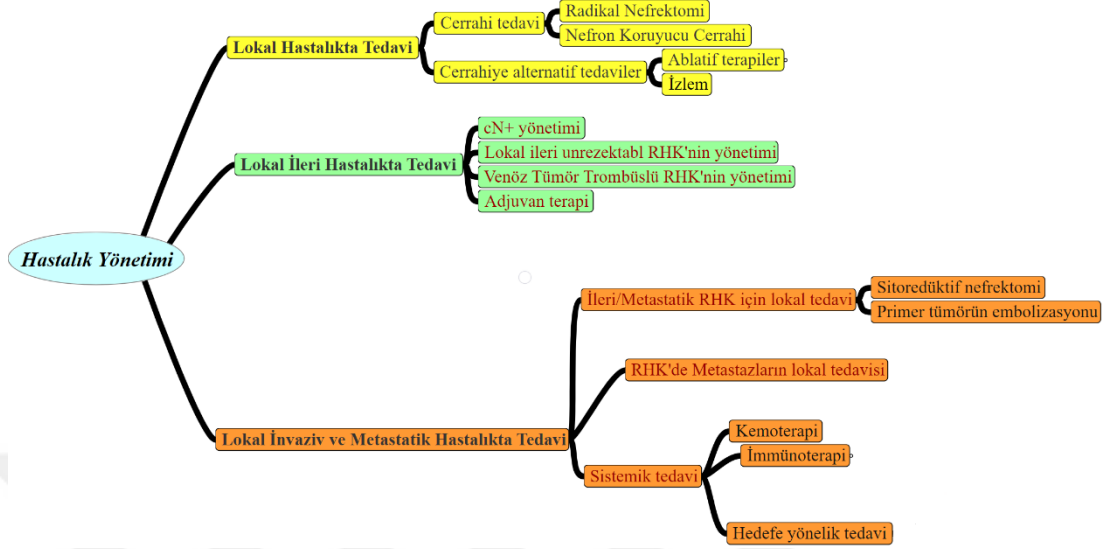
Metastatik hastalıkta ise anatomik prognostik faktörlerin prognozu belirleme sınırlı bir yeri vardır. Metastazın yeri, sayısı ve rezekte edilebilir olması prognozu belirlemede anlamlı rol oynar. Akciğer, beyin, kemik metastazı, sarkomoid farklılaşma kötü prognoz ile ilişkilidir. Bunların yanında en önemli klinik prognostik faktör ise hastanın performans durumudur (115). Motzer ve arkadaşları, metastatik hastalıkta serum düzeltilmiş kalsiyum seviyesi ($\text{Total Kalsiyum} + (0.8 \times (4.0 - \text{Albumin}))$), hg ve LDH düzeyi, hastanın performans durumu ile nefrektomi yapılıp yapılmamasının prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Buna göre serum düzeltilmiş kalsiyum seviyesinin 10 mg/dL'den yüksek, hg değerinin normalin altında, LDH'nin normal düzeyinin 1,5 katı, performans durumunun düşük (<80) ve nefrektomi yapılmamış olması kötü prognoz ile ilişkilidir (116). Ayrıca Heng ve arkadaşları, hedefe yönelik tedavi almış olan hastalarda Veritabanı konsorsiyumu modeli (International Metastatic RCC Database Consortium - IMDC) veya Heng modeli olarak adlandırılan bir model ile hasta prognozunu gösteren 6 kötü prognostik değişkeni belirlemiştir (Tablo 6) (117).

Tablo 6. Metastatik böbrek tümörlerinde Heng (IMDC) Modeli (117)

Kriterler			
<ol style="list-style-type: none">1. Karnofsky performans durumu <802. Hemoglobün normal sınırın altında3. Tanıdan tedaviye kadar geçen süre 1 yıldan az4. Düzeltilmiş kalsiyumun 10.0 mg/dL (2.4 mmol/L) üzerinde olması5. Trombosit sayısının üst sınırın üzerinde olması6. Nötrofil sayısının üst sınırın üzerinde olması			
Kriter sayısı	Risk grubu	Ortalama sağ kalım (ay)	2 yıllık sağ kalım (%)
0	İyi	43	75
1-2	Orta	27	53
3-6	Kötü	8,8	7

2.2.2.6. Hastalık yönetimi

Şekil 6. Renal hücreli karsinomun tedavisi yönetiminin evrelere göre şematizasyonu



2.2.2.6.1. Lokal hastalıkta tedavi

USG ve BT'nin yaygın kullanımı sonucu RHK'li hastaların %50'den fazlası lokal evrede tanı almaktadır (T1-2N0M0 veya evre I-II) (118). Klinik T1 renal kitlelere ilişkin bakış açımız son yirmi yılda önemli ölçüde değişmekle birlikte daha önce, hepsinin malign olduğu varsayılarak agresif bir şekilde, çoğunlukla RN ile yönetildi. Artık bu lezyonların tümör biyolojisinde büyük heterojenliği tanıyoruz ve RN, PN, termal ablasyon (TA) ve aktif izlem (Aİ) dahil olmak üzere çoklu yönetim stratejilerinin olduğunu biliyoruz (84).

RHK tedavisi evrelere göre farklılık gösterse de cerrahi tedavi hem lokal hastalıkta küratif olarak, hem de ileri evre tümörlerde küratif veya palyatif olarak Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında en önemli tedavi modalitesi olarak öne çıkmaktadır.

Açık RN uzun yıllar standart küratif girişim olarak uygulanmıştır. Bununla birlikte özellikle 5 cm'den küçük tümörlerde, güncel onkolojik ve hayat kalitesine bağlı sonuçlar lokalize RHK tedavisinde cerrahi teknikten (açık / laparoskopik) bağımsız olarak NKC, RN'den daha uygun bir tedavi olduğunu göstermektedir (119). Avrupa Kanser Araştırmaları Platformu (EORTC) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışma (RKÇ) ile 5 cm'den küçük tümörlerde 5 yıllık kansere özgü sağkalım

(KÖS) oranlarının PN ve RN gruplarında birbirine yakın olduğu gösterilmiştir (120). RN ile ilişkili mortalite oranları PN'ye göre özellikle kardiyovasküler spesifik mortalite olmak üzere daha yüksektir (121, 122). Ayrıca RN uygulanan hastalarda ameliyat sonrası dönemde renal fonksiyon kaybı görülme olasılığı daha yüksektir ve bu yüzden özellikle küçük renal kitlelerin tedavisinde böbrek fonksiyonunun korunduğu nefron koruyucu yaklaşımlar daha önemli yer tutmaktadır (84, 123).

Bu çalışmalar göz önünde bulundurularak EAU'nun 2020 yılında yayınladığı kılavuzlarda T1a tümörlerde parsiyel nefrektomi "güçlü" öneri derecesi ile önerilmiştir. T1b tümörlerde ise teknik olarak mümkünse parsiyel nefrektomi tercih edilmesi öneri derecesi "güçlü" düzeyinde önerilmiştir. T2 tümörlerde ise eğer kitlenin yerleşimi parsiyel nefrektomi için uygun değilse radikal nefrektomi önerilmektedir (1).

Yapılan çalışmalarda perinefrik yağ tutulumu olan T3a kategorisindeki ve parsiyel nefrektomi yapılmış olgularda, operasyon sonrası onkolojik sonuçların radikal nefrektomi yapılmış hastalar ile benzer olduğu görülmüş ve parsiyel nefrektomi tekniğinin radikal nefrektomiye göre, uzun dönem böbrek fonksiyonlarının korunmasında daha etkili olduğu görülmüş, onkolojik sonuçların ise benzer olduğu izlenmiştir (124). Bazı durumlarda, anatomik ve cerrahi faktörlere bağlı olarak parsiyel nefrektomi teknik olarak uygun olmayabilir ve bu durumlarda radikal nefrektomi tercih edilir. Parsiyel nefrektomi ayrıca bilateral renal kitlesi olan veya fonksiyonel tek böbreği olan hastalarda da endikedir. Radikal nefrektomi ise T2-4 tümörlerde tercih edilir. Eğer tümör trombusu tespit edilmişse tamamen eksize edilmelidir.

İpsilateral adrenalektominin RN'deki yeri ile ilgili yapılan bir adet randomize olmayan çalışma mevcut olup, üst pol yerleşiminden ziyade tümör boyutunun sağkalımı etkilediği gösterilmiştir ve radyolojik invazyon olmadığı sürece rutin olarak önerilmemektedir (125).

Klinik olarak lenf nodu metastazı kanıtı olmayan lokalize hastalığı olan hastalarda, RKÇ'lerde RN ile birlikte lenf nodu diseksiyonun sağkalım avantajı gösterilmemiştir (1, 126).

Yaşam beklentisi beş yılın altında veya yüksek komorbiditesi olan küçük renal kitleli hastalara, aktif izlem, kriyoablasyon veya radyofrekans ablasyon önerilebilir. Bu seçenekler önerilirken hastalar tümörün rekürrens veya progresyon riskinin cerrahi seçeneklere göre daha yüksek olduğu hakkında bilgilendirilmelidir. Radyoterapi ise lokal hastalıkta önerilmez (1).

Aktif izleme karar verilmiş hastalar, seri abdominal görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidirler. Ayrıca aktif izleme alınmadan önce renal kitleden biyopsi alınması önerilir. Aktif izlem yönteminin değerlendirildiği geniş kapsamlı serilerde, kitlenin yıllık büyüme hızı 0,13 cm/yıl ve metastaza ilerleme oranı %1-2 olarak tespit edilmiştir (127). EAU'nun yayınladığı kılavuzda aktif izleme alınan hastaların ilk yıl üçüncü ve altıncı ayda; takip eden üç yıl boyunca altı ayda bir ve sonrasında yıllık abdominal görüntüleme yöntemleri ile (BT, MRG veya USG) ile değerlendirilmesi önerilir (1).

Neoadjuvan hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin lokal ileri evre hastalıkta kullanımı şu an için deneysel düzeydedir ve klinik araştırmalar dışında kullanımı önerilmemektedir (1).

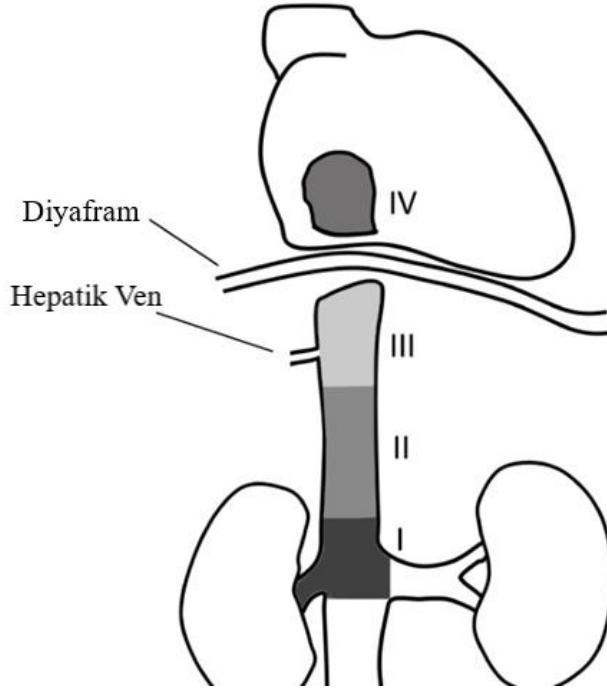
2.2.2.6.2. Lokal ileri hastalıkta tedavi

Lokal ileri (Evre 3) tümörler majör venlere veya gerota fasyasının ötesine geçmeyen perinefritik dokulara uzanım gösteren ancak adrenal tutulumun olmadığı tümörlerdir. Büyümüş lenf nodları ve renal ven ve/veya VKİ tutulumu gösterebilirler. Bu grup hastalarda radikal nefrektomi en çok tercih edilen cerrahidir. Klinik olarak gösterilmiş lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu önerilir ancak diseksiyon sınırları hakkında görüş birliği yoktur. VKİ'de tümör trombüsü olması RHK için kötü prognostik faktördür. Yayımlanan en büyük çalışmalardan birinde trombüs seviyesi ile lenf nodu metastazı, perinefritik yağ veya uzak metastaz ile ilişkisi gözlenmemiştir (128). Bu nedenle, non-metastatik, tolere edilebilir performans durumu olan hastalarda tümör trombüsünün boyutuna bakılmaksızın cerrahi müdahale düşünülmelidir (1). Cerrahi teknik trombüsün seviyesine göre vaka bazlı değerlendirilmelidir (Tablo 7 – şekil 5).

Tablo 7. RHK’de VKİ’deki tümör trombusünün seviyelerinin tanımı ve seviyeye göre cerrahi stratejiler (129)

Seviye	Tanımı	Cerrahi strateji
0	Trombus renal vene sınırlı	Radikal nefrektomi
I	Trombus renal ven düzeyinden VKİ’ye <2 cm uzanmış	Trombus renal vene sağılarak alınabilir ve radikal nefrektomi gerçekleştirilir
II	Trombus renal ven düzeyinden VKİ’ye >2 cm uzanmış ancak hepatik vene ulaşmamış	Karaciğerin traksiyonu gerekli (<i>Piggy-back manevrası</i>); inferior vena kavanın hepatik venin altından klemplenebilir
III	Trombus hepatik venleri aşmış ancak diyaframın altında	Karaciğerin mobilizasyonu ve inferior vena kavanın diyaframın hemen altından klemplenebilir; hepatik venin kontrolü için “ <i>Pringle manevrası</i> ” gerekli
IV	Trombus diyaframın üzerinde	İntraoperatif ekstrakorporeal dolaşım gereklidir

Şekil 7. RHK’de VKİ’deki tümör trombusünün seviyesinin illüstrasyonu (130)



2.2.2.6.3. Lokal invaziv ve metastatik hastalıkta tedavi

Evre 4 RHK’de gerota ötesine ulaşmış, çevreye invazyon gösteren tümörler, ipsilateral adrenal bez tutulumu veya birden çok bölgesel lenf nodu tutulumu (N2) ve uzak metastazlar görülür.

2.2.2.6.3.1. Lokal terapiler

Tek veya oligometastatik rezektabl lezyonu olan sınırlı hastalarda sitoredüktif nefrektomi küratif olabilir ancak çoğu olguda palyatif bir tedavi yöntemidir ve sistemik tedavi gereklidir. Yapılan bir meta-analizde immunoterapi ile sitoredüktif nefrektomi kombinasyonunun, sadece immunoterapi verilen gruba göre, GS'yi belirgin arttırdığı görülmüştür (131).

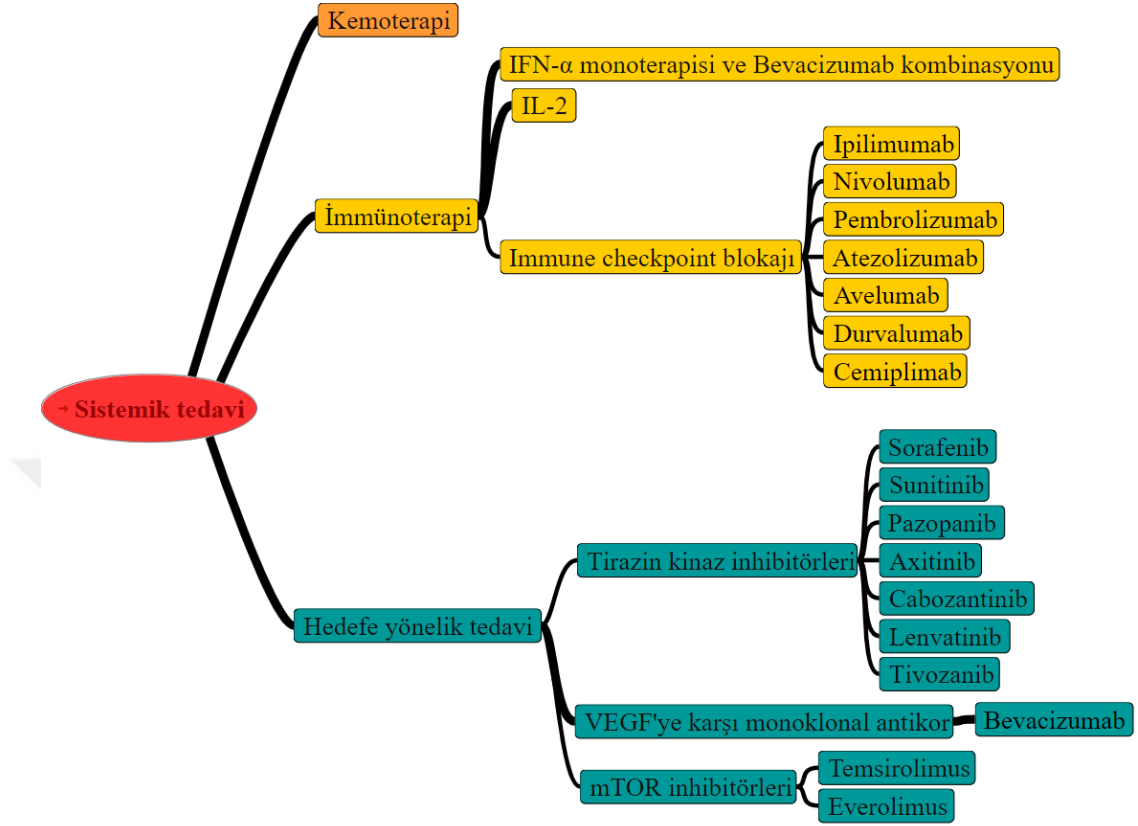
Hedefe yönelik tedavinin ortaya çıkışı ve gelişmesi, metastatik hastalıkta sitoredüktif nefrektominin gerekliliğinin ve zamanlamasının sorgulanmasına yol açmıştır. CARMENA çalışması, sadece sunitinib ile sunitinib sonrası sitoredüktif nefrektomi yapılan hastaları karşılaştırmış, sadece sunitinib kolunun, sunitinib sonrası sitoredüktif nefrektomiden, IMDC orta ve yüksek riskli hastalarda GS açısından daha düşük olmadığını göstermiştir (132). Hemen cerrahi ile sunitinib sonrasına ertelenmiş cerrahinin sonuçlarının karşılaştırıldığı SURTIME çalışması, sitoredüktif nefrektominin zamanlamasının PS'yi etkilemediğini göstermiştir (HR: [95% GA: 0.88 [0.59-1.37], p = 0.569). Çalışma planlanan hasta sayısına ulaşamamış ve erken sonlandırılmış olduğu için sonuçlar tartışmalı olsa da sekonder sonlanım sonuçlarına bakıldığında ertelenmiş sitoredüktif nefrektomi grubunda GS avantajı görülmüş (Hemen cerrahi grubu: 32.4 ay (14.5-65.3) – ertelenmiş cerrahi grubu: 15.0 ay (9.3-29.5)) (HR: [95% GA] 0.57 [0.34-0.95], p = 0.032). Bunun yanında ertelenmiş cerrahinin sunitinibe doğal olarak dirençli hastaların seçilmesini sağlayacağı görüşünü öne sürmüştür (133).

Tablo 8. EAU kılavuzlarında metastatik hastalıkta lokal tedavi ile ilgili yayınların özeti ve öneriler

Kanıt özeti	Kanıt Değeri
Metastatik orta riskli hastalarda cerrahi öncesi sunitinib ile ertelenmiş sitoredüktif nefrektomi, sekonder son nokta analizlerinde sağkalım avantajı gösterir ve sistemik tedaviye doğal direnci olan hastaları seçilmesini sağlar.	2b
IMDC orta veya yüksek risk grubundaki sistemik tedavi ihtiyacı olan hastalarda, sadece sunitinib ile sunitinib sonrası sitoredüktif nefrektomi eşit etkinliktedir.	1a
Sitoredüktif nefrektomi ile eş zamanlı tek veya oligometastazektomi sağkalımı artırabilir ve sistemik tedaviyi geciktirebilir.	3
MSKCC veya IMDC yüksek riskli hastalarda lokal tedavinin avantajı yok.	1a
Öneri	Öneri Gücü
IMDC yüksek riskli hastalarda sitoredüktif nefrektomi uygulamayın.	Güçlü
Asemptomatik senkron primer tümörü olan ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü veya tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile sistemik tedavi gerektiren IMDC orta riskli hastalarda hemen sitoredüktif nefrektomi gerçekleştirmeyin ve sistemik tedavi başlayın.	Zayıf
IMDC orta riskli hastalarda VEGF veya TKİ tedavisi altında, uzun süreli sürekli fayda ve/veya minimal rezidüel metastatik yük elde edilen hastalarda ertelenmiş nefrektomiyi tartışın	Zayıf
Sistemik tedavi gerektirmeyen performans durumu iyi olan hastalarda hemen sitoredüktif nefrektomi uygulayın.	Zayıf
Metastazların tam lokal tedavisi sağlanabildiği zaman oligometastazlı hastalarda hemen sitoredüktif nefrektomi uygulayın.	Zayıf

2.2.2.6.3.2. Sistemik tedaviler

Şekil 8. Metastatik RHK'de sistemik tedavide kullanılan ilaçlar



a) Kemoterapi

RHK, kemoterapiye oldukça dirençlidir. Kemorezistan oluşu, tümörün proksimal tübüllerden kaynaklanmasına ve bu kısmın ilaç direncinden sorumlu p glikoprotein sentezinden sorumlu olmasına bağlanır. Bunun yanında diğer malignitelere kıyasla RHK immünoterapiye daha duyarlıdır (134).

b) İmmünoterapi

İnterferon alfa (IFN- α) monoterapisi ve yüksek doz interlökin-2 (IL-2) tedavisi, metastatik hastalıkta artık ilk basamak tedavi olarak önerilmemektedir.

Sitotoksik T lenfositlerdeki kontrol noktası reseptörleri (KNR) liganda bağlandıktan sonra immün aktivasyonun değişik evrelerinde kostimülatör sinyalleri bloke eder. Bu T hücrelerinde anerji¹ ve immünsüpresyonla sonuçlanır. Bu KNR

¹ Anerji: İmmünobiyolojide vücudun savunma mekanizmalarının yabancı maddelere tepki vermemesini tanımlayan bir terimdir.

blokajı efektif T hücre cevabının arttırılması ve devamı için sitotoksik T lenfositlerdeki etkinliğini arttırmaktadır. Sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen = CTLA-4) T hücrelerindeki bir KNR'dir ve antijen sunucu hücrelerdeki (antigen presenting cells = APC) B7 moleküllerine (CD80 ve CD86) bağlanarak T hücre proliferasyon ve fonksiyonunu inhibe eder. Programlanmış hücre ölümü-1 (programmed death-1=PD-1) bir diğer T hücre reseptörüdür ve kendi ligandları olan PD-L1 (B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC)'ye bağlanarak anerjiyi¹ indükler .

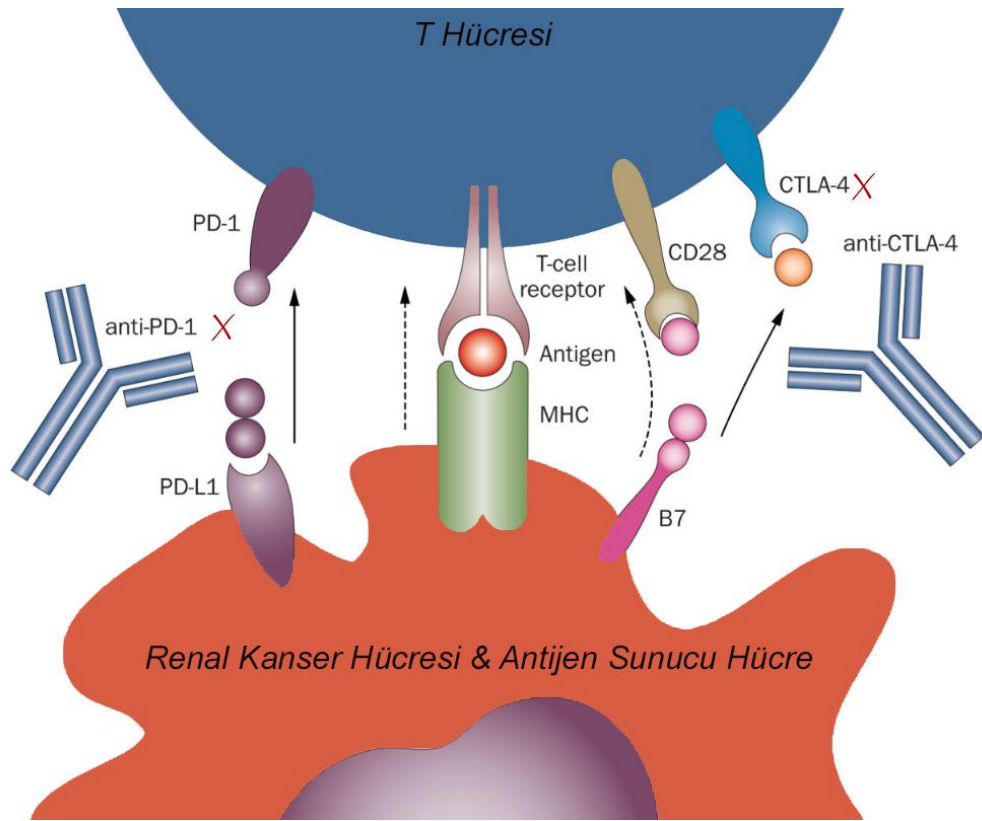
PD-1 pozitif tümör infiltre eden lenfositleri (TIL) içeren tümörler, PD-1 TIL içermeyenlere kıyasla daha büyük, daha yüksek dereceli, ileri evrede ve sarkomatoid diferansiyasyon gösterme eğiliminde olmaktadır (135). PD-1 yolağının bloke edilmesi tümörlerde ve onun mikro çevresinde efektör hücreleri uyararak immün yanıtı artırabilir (136). Alternatif olarak regülatuar T hücrelerinin sayısını ya da süpresif etkisini azaltabilir (137).

Tablo 9. Onaylanan immün kontrol noktası inhibitörleri

İsim	Hedef	Onaylandığı Yıl
Ipilimumab	CTLA-4	2011
Nivolumab	PD-1	2014
Pembrolizumab	PD-1	2014
Atezolizumab	PD-L1	2016
Avelumab	PD-L1	2017
Durvalumab	PD-L1	2017
Cemiplimab	PD-1	2018

İpilimumab doğrudan CTLA-4'ü bloke eden bir monoklonal antikordur. Tek merkezli bir faz II çalışmasında metastatik RHK olgularında yüksek doz grubunda (3 mg/kg. mg her üç hafta) 40 hastanın 5'inde, düşük doz grubunda (3 mg/kg takiben 1 mg/kg her üç hafta) ise 21 hastanın sadece birinde sürdürülebilir yanıt elde edilmiştir. Yanıtların tamamı parsiyel yanıt şeklindedir ve daha önce IL-2 tedavisi ile başarısız olunmuş olgular olarak bildirilmiştir (138).

Şekil 9. İmmün kontrol reseptörlerinin etki mekanizması: Aktive T hücrelerden PD-1 eksprese edildiği zaman tümör hücre yüzeyindeki kendi ligandı olan PD-L1'e bağlanarak T hücre kaybına neden olur. CTLA-4, T hücre kostimulatörü CD28 ile B7 ligandlarına (CD80 ve CD86 resimde gösterilmemiştir) bağlanmak için yarışa girer ve sonuçta T hücre proliferasyonu yanında aktivitesi de azalır. CTLA-4'ün (anti-CTLA-4 ile), PD-1'in (anti-PD1 ile) ya da PD-L1'nin bloke edilmesi efektif T hücrelerini uyararak antitümör yanıt sağlar. (139)



Nivolumab PD-1 bloke edici antikordur. Toplam 296 hastanın dahil edildiği (104 melanom, 122 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, 34 metastatik RHK, 17 kastrasyon dirençli prostat kanseri, 19 kolorektal kanser) ve sonuçların değerlendirilebildiği 236 hastalık bir faz I çalışmasında, 33 mRHK hastasının 9'unda (%27) objektif yanıt elde edilmiştir. Tedaviye yanıt veren olguların yarısından fazlasında tedavi yanıtı 1 yıl ve üzerinde devam etmiştir. Dokuz hastada (%27) hastalığın 24 haftadan daha uzun süredir stabil seyrettiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada 42 olguda (5 olgu mRHK) tümör hücre yüzeyinden PD-L1 ekspresyonu da araştırılmış, PD-L1 negatif olarak belirlenen hiçbir olguda objektif yanıt elde edilemezken, PD-L1

pozitif olanlar için bu oran %36 (9/25) olarak bulunmuştur. Buradan hareketle PD-L1 ekspresyonun gelecekte tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde belirleyici bir biyobelirleyici olabileceği ileri sürülmüştür (140). Daha yakın tarihli bir çalışmada daha önceden tedavi almış metastatik RHK'li 168 olgunun üç farklı dozdaki (0.3; 2; 10 mg/kg iv) nivolumab sonrası sonuçları yayınlanmıştır. Tüm dozlarda yanıt oranı en az %20 olarak bildirilmiş ve PS açısından doz-yanıt arasında ilişki saptanmamıştır. Etkileyici olmayan PS oranlarına karşın yanıtlar yaklaşık 2 yıl kadar sürdürülebilmiştir. GS açısından 2 ve 10 mg/kg lık dozlar, 0.3 mg/kg'a kıyasla daha iyi olarak bildirilmiştir (sırasıyla 25.5 ve 24.7 aya karşın 18.2 ay). Aynı çalışmada PD-L1(+) tümörlerde %31, negatif tümörlerde %18 yanıt alınmıştır (141). Bununla birlikte nivolumab ile uygulanan kombine tedavilerde (ipilimumab, sunitinib veya pazopanib) PD-L1 negatif tümörlerin önemli bir kısmının tedavilere yanıt vermesi PD-L1 ekspresyonunun henüz bir biyobelirleyici olarak tanımlanamayacağını düşündürmektedir (136).

PD-1 blokajının antitümör aktivitesi ve güvenle kullanımı değişik ajanlarla kombinasyonunu gündeme getirmiştir. TKİ'leri sitotoksik T lenfositlerin aktivitesini artırarak ve tümör infiltre eden regülatuar T hücrelerin oranını azaltarak PD-1 blokajının antitümör etkisini artırabilmektedir (136). Nivolumabın, sunitinib veya pazopanib ile kombinasyonunu değerlendiren faz I çalışmaları Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) 2014 yıllık toplantısında sunulmuştur. Sunitinib ile genel yanıt %52, pazopanib ile %45 olarak bildirilmiştir. Pazopanib kolu doz kısıtlayıcı karaciğer toksisitesi nedeniyle kapatılmıştır (142). Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu kabul edilebilir güvenlik profili ile %45 yanıt oranı sunmaktadır. Tedavi etkinlik süreleri faz III çalışmalarla değerlendirilmektedir (143). 2019 yılı içerisindeki güncel yayınlarda sadece sunitinib ile kıyaslandığında pembrolizumab/avelumab ve axitinib kombinasyonlarının daha uzun GS ve progresyonsuz sağkalım sağladığı gösterilmiştir (144, 145).

Tablo 10. EAU kılavuzlarında immünoterapi ile ilgili güncel yayınların özeti ve öneriler (1)

Kanıt özeti	Kanıt Değeri
Hedefe yönelik tedavi ve mTOR inhibitörleri, IFN- α monoterapisinden üstündür.	1b
Nivolumab, hedefe yönelik tedavinin birinci veya ikinci basamak tedavisinde başarısız olan hastalarda <u>everolimusa kıyasla</u> üstün GS'ye sahiptir.	1b
IMDC <i>orta veya yüksek risk hastalarda</i> , GS ve objektif yanıt oranında Nivolumab+ipilumab > Sunitib	1b
IMDC <i>tüm risk sınıfları</i> , GS ve objektif yanıt oranında Pembrolizumab+axitinib > Sunitinib	1b
Nivolumab+ipilumab ve pembrolizumab+axitinib immünkombinasyon tedavisi konusunda tecrübeli merkezlerce verilmelidir.	4
Nivolumab+ipilumab % 15 grade 3-5 toksisite ve % 1.5 tedaviye bağlı ölümlerle ilişkili bulunmuştur.	1b
PD-L1 tümör ekspresyonunun keşif niteliği, küçük örnek büyüklüğü, GS verilerinin eksikliği ve bu alt popülasyondaki erken sonuçlar nedeniyle, PD-L1 ekspresyonunun kullanılabilirliğine göre kesin sonuçlar çıkarılamaz.	2b
Öneri	Öneri Gücü
Daha önce tedavi almamış, IMDC <i>tüm risk sınıflarında</i> , metastatik bhRHK'de pembrolizumab+axitinib önerin.	Güçlü
Daha önce tedavi almamış, IMDC <i>orta ve yüksek risk sınıflarında</i> , metastatik bhRHK'de nivolumab+ ipilumab önerin.	Güçlü
pembrolizumab+axitinib ve nivolumab+ ipilumab, vereceğinizi hastaları immün kombinasyon tedavisinde tecrübeli merkezlere danışın.	Zayıf
Metastatik RHK'de bir veya iki basamak VEGF-TKI alan hastalara nivolumab önerin.	Güçlü
Daha önce tedavi almamış, metastatik bhRHK olan immün kontrol noktası inhibitörlerini tolere edemeyecek hastalara sunitinib, pazopanib veya kabozantinib önerin.	Güçlü

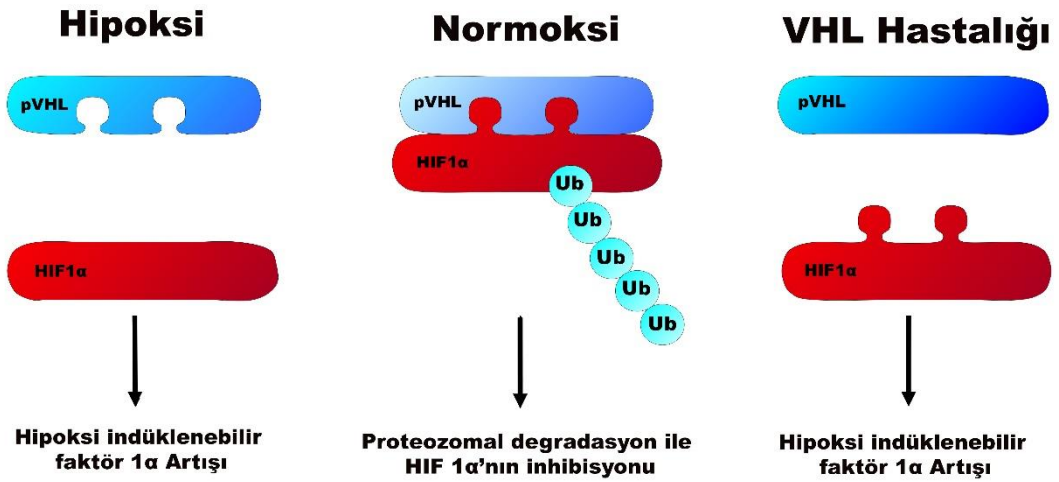
c) Hedefe Yönelik Tedavi

Böbrek tümörlerinin moleküler biyolojisinin anlaşılması, anjiyogenez ve ilgili sinyal yollarının keşfedilmesi sonucunda anti anjiyogenetik ajanların kullanılmasıyla metastatik RHK tedavisinde son 10 yılda yeni bir dönem başlamıştır.

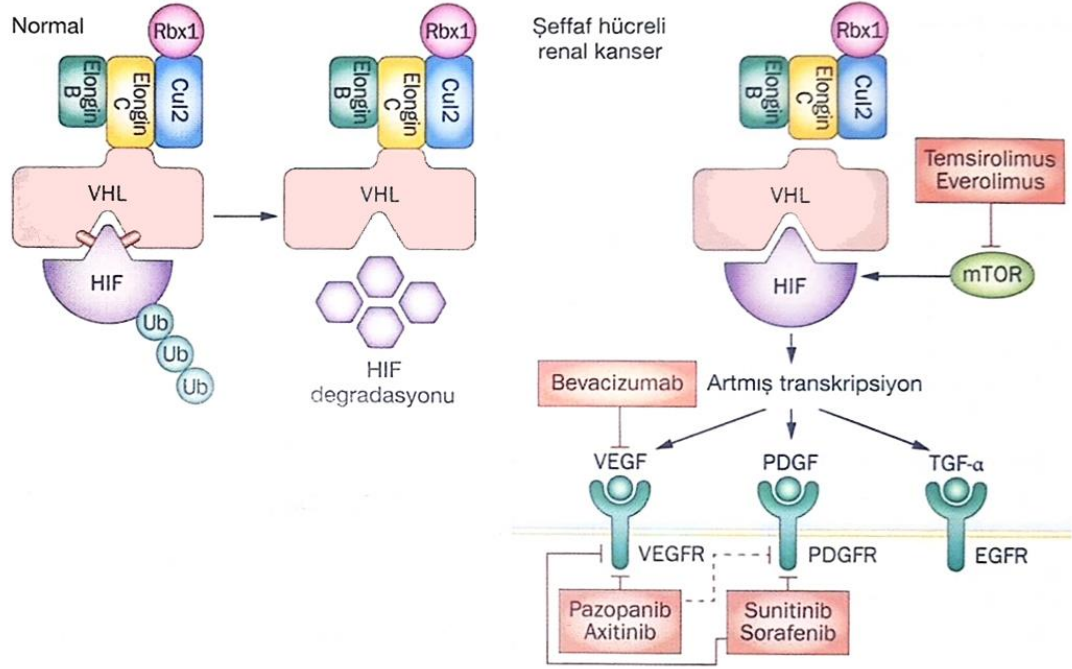
Yeni damar oluşumu olarak adlandırılan anjiyogenez tümör gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Renal hücreli kanser patofizyolojisinde kromozom 3p25-26 üzerinde yer alan VHL geninin anjiyogenez için önemli olduğu gösterilmiştir. İster ailesel geçişli ister sporadik olsun bhRHK'lerin büyük bir kısmında ya VHL tümör baskılayıcı gende bir mutasyon ya da bu genin protein ürününde bir baskılanma söz konusudur (146-149). VHL geninin ürünü olan VHL proteini proteinlere bağlanarak (elongin B, C ve Cul2-Rbx1) bir kompleks oluşturur (E3 ubikuitin ligaz kompleksi) (Şekil 10). Normalde ubikuitinler denatüre haldeki proteinleri proteozomlar vasıtasıyla ayrıştırır ve dolayısıyla VHL/E3 ligaz kompleksi protein degradasyonunu kontrol eder ve hipoksiyle indüklenebilir faktör-1 α (hypoxia inducible factor-1 α =HIF-1 α) bu kompleksin en önemli hedefidir (150, 151). VHL geni HIF-1 α regülasyonundan sorumludur. Bu genin ürünleri ortamdaki oksijen azalmasına karşılık hücresel cevabı kontrol eden hücre içi proteinlerdir. Normoksik durumda HIF-1 α enzimatik olarak hidroksile olduğu için, VHL proteini HIF-1 α 'ya bağlanarak degradasyonuna neden olur ve bu şekilde hücre içi HIF-1 α düzeyleri düşük kalır. Oysa hipoksi sırasında HIF-1 α hidroksile değildir, VHL proteinine bağlanmadığı için yıkılmaz ve hücre içerisindeki seviyeleri artar. Her iki VHL geninin (bialelik kayıp) birden fonksiyonunu kaybetmesi HIF-1 α 'nın normoksik koşullar altında bile yukarıya düzenlenmesine “*up-regulation*” yol açmaktadır. VHL genindeki mutasyon, delesyon, inaktivasyon gibi herhangi bir sorun HIF-1 α üzerindeki kontrolü ortadan kaldırarak kontrolsüz hücre içi HIF-1 α ekspresyonuna neden olur. Aktive olmuş HIF-1 α , nükleus içine transloke olarak HIF-1 β ile birleşir ve HIF-1 kompleksini oluşturur. Bu kompleks tümör gelişiminde önemli rol oynayan hipoksiye duyarlı bir dizi HIF hedef geninin transkripsiyonel olarak uyarılmasına yol açar. Bunlar VEGF, platelet kökenli büyüme faktörü (platelet derived growth factor=PDGF), transforme edici büyüme faktörü- α (transforming growth factor- alpha=TGF- α), karbonik anhidraz IX (CA-9), eritropoietin ve diğerleridir (151-153). TGF- α sporadik bhRHK'lerin çoğunda mutasyona uğramış, birçok renal kanserin köken aldığı proksimal tüp epitelyal

hücrelerinin büyümesini uyaran bir faktördür ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne (epidermal growth factor receptor = EGFR) bağlanır (154-156). Anlatılan büyüme faktörleri düzensiz bir şekilde artarak tirozin kinaz reseptörleri (TKR) olarak adlandırılan ilgili reseptörlerine (VEGFR, PDGFR, EGFR gibi) bağlanır (Şekil 9). Ligandın bu reseptörlere bağlanması ile tümörün büyüüp gelişmesine olanak sağlayan anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve azalmış apoptoz gibi etkiler ortaya çıkar. HIF-1 α 'nin bir diğer hücre içi düzenleyicisi de rapamisin'in memeli hedefidir (mammalian target of rapamycin = mTOR). Bu düzenleyicinin sinyalleşme aktivitesi normalde hücre HIF-1 α düzeylerini artırmak yönünde fonksiyon görür ve dolayısıyla VHL proteini fonksiyon kaybında artmış olan hücre içi HIF-1 α 'yı daha da arttırmaktadır (Şekil 9). Anjiyogenez, VEGF dışında mTOR yolağındaki fosfatidilinositol-3 kinaz tarafından da stimüle edilmektedir. VEGF tümör anjiyogenezinde muhtemelen en önemli büyüme faktörüdür ve RHK dahil birçok tümörün büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynar.

Şekil 10. HIF 1 α 'nın VHL proteini tarafından regülasyonu (157)



Şekil 11. bhRHK'de VHL/HIF sistemi ve hedefe yönelik tedavi ajanları (149, 158)



2.2.2.6.3.3. Sistemik tedavide terapötik stratejiler

Hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle son 10 yılda metastatik RHK'nın tedavisinde belirgin bir ivme kazanılmış olsa da yanıtlanması, gözden geçirilmesi gereken birçok konunun olduğu da bir gerçektir. Çalışmalarda kullanılan IMDC risk skorlaması klinik çalışmalar dışında günlük pratikte sıklıkla kullanılmamaktadır. Tedavi kararında hastanın performans durumu halen esas belirleyici faktör olmaktadır (140). Önerilen tedaviler ileri yaştaki, komorbidite ya da ilave medikasyon öyküsü olan hastalar açısından değerlendirmeye fazlaca tabi tutulmamıştır. Bir diğer sorun da çalışmaların sıklıkla bhRHK subtipiyle yapılmış olmasıdır. Tedaviye karar verirken hastalığın (metastaz durumu, yeri, sayısı gibi) ve hastanın durumu (yaş, komorbidite, ek medikasyonlar) yanında tümör subtipi ve en önemlisi ilacın erişilebilirliği önemli rol oynamaktadır.

Tedavideki gelişmelere rağmen özellikle yavaş büyüme paterni gösteren veya kısıtlı yaşam beklentisi olan metastatik RHK olgularında her hastayı tedavi etmeme yönünde görüşler mevcuttur. Büyüme hızını tanımlayabilecek prognostik bir faktör bulunmamakla birlikte, iyi performans statüsünde ve küçük tümörlerde progresyon oluncaya kadar beklemek ve sonrasında sistemik tedavi vermek doğru bir yaklaşım gibi görünmektedir (159). Bu sayede belki hiç progresyon göstermeyecek bir tümör

gereksiz yere tedavi edilmemiş olacak ve yine tedavi etkinliği değerlendirilebilecektir. Ayrıca ilaca bağlı toksisite ve maliyet engellenebilecektir.

Cerrahi halen RHK'de en küratif tedavi seçeneğidir. Hedefe yönelik ajanların nefrektomi yapılan ya da yapılmayan olgulardaki etkinliğini değerlendiren randomize çalışmaların eksikliğine rağmen, özellikle geniş tümör yükü olan iyi performans statüsündeki hastalara sistemik tedavi öncesi nefrektomi önerilmektedir. Aksine kötü prognostik özellikler gösteren tümörlerde nefrektomi yararı gösterilemediği için önerilmemektedir (160).

bhRHK olmayan subtiplerin yaklaşık %80'nini papiller ve kromofob tümörler oluşturmaktadır (161). Metastatik non-bhRHK'larda, şeffaf hücrelerde olduğu gibi sitokin tedavisine düşük oranda yanıt vermektedir (162). Genetik olarak VHL tümör süpresör gen değişiklikleri daha az (%16'ya karşılık %87) görülür (163). Yine papiller subtip daha az VEGF ekspresyonu göstermektedir (164). Herediter papiller *tip 1* RHK, yedinci kromozomun uzun kolunda lokalize C-met onkogeninin mutasyonu sonucu gelişir. Bu onkogenin mutasyonu tirozin kinaz aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktive tirozin kinaz ise hepatik büyüme faktörünü uyararak tümör gelişimine neden olur (165). Papiller *tip 2* RHK ise Krebs siklusunda yer alan *fumarat hidrataz* enzimini kodlayan gendeki mutasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu enzim inaktive edildiği zaman fumarat artışı ve sonucunda VHL'den bağımsız olarak hücre içi HIF- α artışı ve takiben proanjyogenik büyüme faktörlerinin transkripsiyonel aktivasyonu gelişmektedir (166). Kromofob RHK'de ise 17. kromozomda lokalize *follikulin* geninin mutasyonu sonucu gelişmektedir. Bu gen normalde mTOR yolunu regüle etmektedir (167).

Bu subtiplerin optimal tedavisi halen belli değildir. Temsirolimusun non-bhRHK tedavisindeki etkinliği bir faz III çalışmasıyla gösterilmiştir (168). Ara değerlendirme sonuçları açıklanan bir faz II çalışmada 34 metastatik pRHK olgusu (Tip 1=20, tip 2=14 hasta) bevacizumab ve erlotinib kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Genel yanıt %32, hastalık kontrol oranı (parsiyel yanıt ve stabil hastalık) %65 ve PS 10.5 ay olarak verilmiştir (169). Metastatik papiller RHK'un ilk basamak tedavisinde everolimus etkinliğini değerlendiren açık uçlu, çok merkezli faz 1

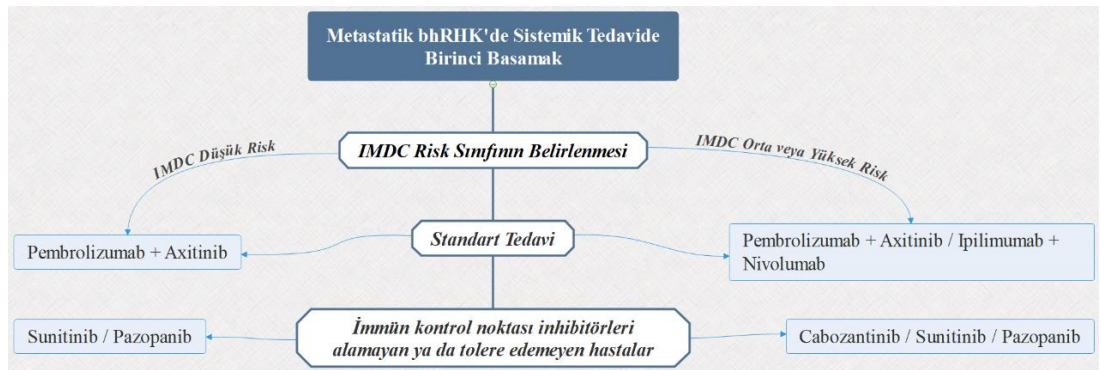
RAPTOR çalışmasında medyan PS 3.7 ay, medyan genel sağkalım 21 ay olarak verilmiştir (170).

Everolimus etkinliğini değerlendiren bir diğer faz II çalışmada ise özellikle metastatik kRHK'ler olmak üzere metastatik non-bhRHK'lerde tedavinin etkin olduğu ve önceki VEGF-TKİ tedavilerinin sonucu olumsuz etkilemediği ifade edilmiştir (171).

Nefrektomi sonrası adjuvan hedefe yönelik tedavi etkinliğini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu etkinliği değerlendirmeye yönelik faz III çalışmalar devam etmektedir. Benzer şekilde primer tümörde küçülme sağlayarak cerrahiye kolaylaştırabileceği düşünülen neoadjuvan tedavi etkinliğini kanıtlayan çalışmalar da ancak olgu serileri düzeyindedir. Bu nedenle her iki yöntem de deneysel yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir.

Sınırlı tümör yükü olan olgularda hedefe yönelik tedavi sonrası konsolidatif metastazektominin kabul edilebilir bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir (172, 173). Metastatik RHK tedavisindeki tüm bu olumlu gelişmelere rağmen komplet remisyon oranlarının ancak %1-3 düzeylerinde olduğunu, en etkin birinci basamak tedavileriyle dahi genel sağkalımın 9 aydan 49 aya kadar ulaşan değerler sergilediği gerçeği gözden kaçırılmamalıdır (174).

Şekil 12. Güncel EAU kılavuzlarında metastatik RHK'de sistemik tedavide birinci sırada ve takip eden basamaktaki ilaç önerileri (1)



Şekil 13. EAU kılavuzlarında metastatik RHK'de sistemik tedavide ileri basamak tedavi önerileri (1)



2.2.2.6.3.4. Metastazların lokal tedavisi

Radyoterapinin metastatik hastalıkta beyin ve kemik tutulumu dışında yeri yoktur. Seçilmiş hastalarda beyin ve kemik dışındaki metastazların lokal tedavisinde metastazektomi uygun bir yöntem olarak önerilmektedir (1).

2.3. Renal Hücreli Karsinomda Nefron Koruyucu Cerrahi

2.3.1. Nefron Koruyucu Cerrahi Endikasyonları

İnsanda ilk nefrektomiye 1869'da uygulayan Simon, bu ameliyat öncesi 30 köpeğe nefrektomi yaparak tek böbrek ile yaşamın mümkün olduğunu göstermiştir. Bu bilgi ile karşı böbreği sağlam olan kişilerde PN'nin gerekli olmadığı düşünülürdü. Günümüzde ise glomerüler filtrasyon defektinin, birçok olumsuz etkisinin olduğu bilinmektedir.

RN, PN ile karşılaştırıldığında postoperatif dönemde daha yüksek böbrek yetmezliği riski taşır (175, 176). Kronik böbrek hastalığının düzeyiyle, hastaneye yatış, kardiyovasküler olaylar ve ölüm riski arasında doğru bir bağlantı vardır (177). Geniş sayıda hastanın değerlendirildiği çalışmalar, RN'nin artmış kardiyovasküler olay ve sağkalımda kısalma ile birlikte olduğunu göstermektedir (121). Bütün çalışmalar teknik olarak mümkün olduğu sürece nefron koruyucu cerrahinin önemini vurgulamaktadır.

Geçmişte böbrek tümöründe altın standart tedavi RN iken PN sadece soliter böbreği, bilateral veya familial tümör sendromları olan ve SDBY gibi zorunlu durumlarda uygulanırdı. Günümüzde NKC endikasyonları genişlemiştir; böbrek

yetmezliği riski dahi olmadan bütün T1 olgulara teknik olarak mümkünse PN uygulanması kılavuzlarda da güçlü öneri dereceleri ile yer almaktadır. 7 cm ve daha küçük boyuttaki tümörlerde, RN'ye benzer uzun dönem onkolojik sonuçlar sağlanmaktadır (178-180).

Tablo 11. EAU kılavuzlarının PN ile ilgili önerileri (1)

Kanıt özeti	Kanıt Derecesi
T1 RHK'li hastalarda onkolojik sonuçlar açısından PN, RN'ye eşittir.	1b
Öneri	Öneri Derecesi
Lokalize RHK'de kür sağlamak için cerrahi önerin.	Güçlü
T1 tümörü olan hastalara PN önerin.	Güçlü

T1 tümörler haricinde karşı böbrek için risk taşıyan taş hastalığı, kronik infeksiyon, renovasküler hastalık, hidronefroz, vezikoüreteral reflü varlığında ya da böbrek fonksiyonlarını tehdit eden hipertansiyon veya diyabet gibi sistemik hastalıkların varlığında da, böbrek tümörü tedavisinde NKC endikasyonu vardır (181). Bugünkü bilgilerimiz T2 veya daha üzeri evredeki tümörlerde PN'nin RN'ye üstünlüğü kanıtlamamış olsa da nefron korumanın öneminin anlaşılması bu tümörlerde de NKC'nin yaygınlığını arttırmıştır.

NKC'de cerrahi teknik seçimi hastanın özellikleri, tümörün evre ve anatomik yerleşimi ile cerrahın tecrübesine göre değişkenlik gösterir. Laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) ve açık parsiyel nefrektomi (APN) karşılaştıran çalışmalar, laparoskopik uzmanlığı olan merkezlerde PS ve GS'de fark gösterememiştir (182).

APN, LPN ve robot yardımcı PN'nin (RPN) birbiriyle veya kendi içinde karşılaştırıldığı pek çok çalışma mevcut olup (LPN vs. RPN, RPN vs. OPN vb.) teknikler arası benzer lokal nüks oranları, uzak metastaz ve kansere bağlı ölüm oranları bulunmuş (183-185). PN uygulanan 8.753 hastanın yakın tarihli bir analizinde, hastane hacminin PN morbiditesi ile ters doğrusal olmayan bir ilişkisi gözlenmiş; PN'de platoyu sağlamak için yılda 35 ila 40 vaka, robotik yaklaşım için ise yılda 18 ila 20 vaka gerekliliği bulunmuş (186). 1.222 robot yardımcı PN'yi içeren Fransız

çalışması, hastane hacminin trifecta başarısının ana prediktif faktörü olduğunu göstermiştir (187).

Kliniğimizden yapılmış olan bir çalışmada cT1a ve cT1b tümörler için LPN yapılan hastalarda trifekta ve pentafekta başarısını etkileyen faktörler incelenmiştir. Toplam 292 (cT1a: 215, cT1b: 77) hasta ile yapılan çalışma için trifekta oranları cT1a ve cT1b için sırasıyla % 88.4, % 75.3 (p= 0.006), pentafekta oranları ise % 72.6 ve % 42.9 (p=0.001) olarak bulunurken multivariate analiz tümör kompleksitesi, preoperatif böbrek fonksiyonu ve diyabetin pentafekta sonuçları üzerine etkili olduğunu göstermiştir (188).

Tablo 12. EAU kılavuzlarının PN’de cerrahi teknik seçimi ile ilgili yayınların kanıt özetleri ve önerileri (1)

Kanıt Özeti	Kanıt Değeri
Parsiyel nefrektomi, cerrahın uzmanlığı ve becerilerine göre, açık / laparoskopik / robot destekli yaklaşımla yapılabilir.	2b
Parsiyel nefrektomi, RN'ye göre daha yüksek pozitif cerrahi sınır oranı ile ilişkilidir.	3
Öneri	Öneri Gücü
PN ile tedavi edilemeyecek kitle ve T2 tümörü olan hastalara laparoskopik RN önerin.	Güçlü
<i>Herhangi bir yaklaşım ile PN yapılabilecek hastaya minimal invaziv RN önermeyin.</i>	Güçlü
Onkolojik, fonksiyonel ve peri-operatif sonuçlardan ödün verilecekse <i>minimal invaziv cerrahi uygulamayın.</i>	Güçlü

2.3.2. Nefrometri Skorlama Sistemleri

Son yıllarda, pre-operatif planlamanın standardize edilmesini sağlamak amacıyla böbrek ve tümör anatomisini BT üzerinden kantitatif olarak hesaplayabilen puanlama sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. 2009 yılında Kutikov ve Uzzo ilk nefrometri puanlama sistemi olan RENAL nefrometri sistemini tanımlamışlardır (2). Literatürde 10 farklı nefrometri puanlama sistemi tanımlanmıştır. Bugüne kadar yayınlanmış 10 tümör puanlama sisteminin genel özellikleri tablo 9’de yer almaktadır.

Tablo 13. Kullanılan 10 renal tümör puanlama sisteminin genel özellikleri (158)

Renal Tümör Puanlama Sistemi	Yayın Yılı	Kurum	Ana Değerlendirme
RENAL Nefrometri Puanı	2009	Temple Üni.	Cerrahi kompleksite ve sonuçlar
PADUA Sınıflandırması	2009	Padua Üni.	Cerrahi kompleksite ve sonuçlar
C-İndeksi	2010	Cleveland Klinik	Cerrahi kompleksite ve sonuçlar
DAP Nefrometrisi	2012	Cleveland Klinik	Cerrahi kompleksite ve sonuçlar
Renal Tümör İnvazyon İndeksi	2014	Helsinki Üni.	Ürolojik komplikasyonlar
Temas Yüzey Alanı	2014	Güney Kaliforniya Üni.	Cerrahi kompleksite ve sonuçlar
Renal Pelvik Puan	2014	Temple Üni.	Postoperatif İdrar fistülü
Rezeke Edilmiş ve İskemi Oluşturulmuş Hacim	2014	Yonsei Üni.	Postoperatif renal fonksiyon
Zonal NePhRO puanlama sistemi	2014	Moffitt Kanser Merkezi	Cerrahi kompleksite ve sonuçlar
Cerrahi Yaklaşım Renal Derecelendirme	2014	Sao Paulo Federal Üni.	Cerrahi kompleksite ve sonuçlar

a) Renal Nefrometri Puanı

İlk olarak 2009'da Kutikov ve Uzzo tarafından tanımlanan RENAL nefrometri sistemi, böbrek kitleleri için BT ve MRG ile elde edilen kesitlerdeki anatomik özellikleri kantitatif olarak belirlemek için 5 anatomik özelliğe dayanan standardize bir puanlama sistemidir (2). RENAL kısaltması yarıçap (**R**adius), ekzofitik ve endofitik yerleşim, renal sinüse veya toplayıcı sisteme yakınlık (**N**earnes), anterior

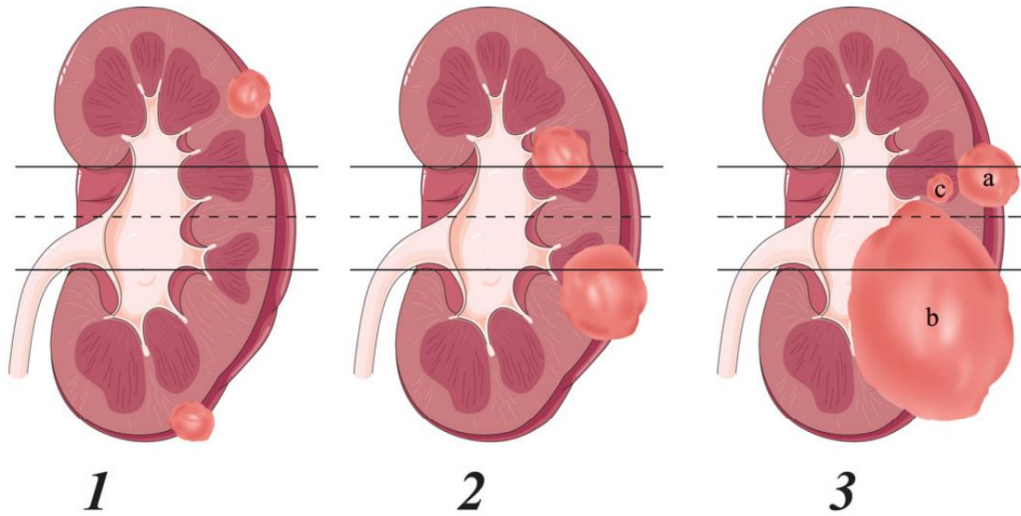
veya posterior yerleşim ve renal hatlara göre yerleşim (**L**ocation) kelimelerinden gelir (Tablo 10). Her bir özelliğe verilen puanların toplamı nefrometri puanını verir. Yarıçap (radius) tümörün herhangi bir plandaki (aksiyel, sagittal veya koronal) yarıçapından ziyade maksimum yarıçap anlamına gelir ve TNM evreleme sistemiyle puanlanır. Ekzofitik ve endofitik yerleşim, böbrek periferinde bulunan tümör yüzdesine göre belirlenir. Yakınlık tümörün en derin kısmının toplayıcı sisteme veya renal sinüse yakınlığı anlamına gelir ve TNM'de milimetre birimiyle yapılan boyut evrelemesine benzer şekilde mesafeye göre puanlanır. Polar yerleşim tümörün polar hatlara (yani parankimin medial dudağının renal sinüs yağı, damarlar veya toplayıcı sistem tarafından kesintiye uğradığı böbrek düzlemine) olan mesafe olarak ölçülür. Sayısal puana katılmayan tek özellik anterior ve posterior yerleşimdir ve A, P veya X tanımlayıcılarıyla gösterilir, hilus tümörleri için ise H kullanılır. Nefrometri puanı kısaltma içindeki sırasına göre her bir bileşenin puanı olarak toplam puanla birlikte okunur.

Tablo 14. R.E.N.A.L. Nefrometri Skorlama Sistemi (158)

	1 puan	2 puan	3 puan
(R) adius (Maksimum tümör boyutu) (cm)	≤4	4.1-7	>7
(E) kzofitik / Endofitik yerleşim	≥%50	≤%50	Tamamen endofitik
(N) earness (Tümörün toplayıcı sisteme veya renal sinüse yakınlığı) (mm)	≥7	4.1-6.9	≤4
(A) nterior / posterior yerleşim	Skorlama yok		
(L) okalizasyon (Polar hat ile ilişkili olan)	Tümör polar hattın hemen üzerinde veya altında	Tümör polar hattı geçiyor	Tümörün %50'sinden fazlası polar hattı geçiyor veya tümör polar hattın ortasını tamamen dolduruyor

Nefrometri toplamı 4, 5 veya 6 olan lezyonlar düşük düzeyde kompleks olarak kabul edilirken, toplamı 7, 8 veya 9 puan olanlar orta derecede kompleks olarak sınıflandırılır. Toplamda 10, 11 veya 12 puan alanlar ise en yüksek derecedeki komplekslikte lezyonlar olarak kabul edilir. Kutikov ve Uzzo orjinal çalışmalarında kendi sınıflandırma sistemlerine göre retrospektif olarak birbirini izleyen 50 renal kitleyi değerlendirdiklerinde sıklıkla minimal invaziv yaklaşımla PN uygulanan tümörlerde toplam RENAL puanının daha düşük olduğu (toplam 4-6 ve 7-9) ve puanı 10-12 olanlarda ise laparoskopik radikal nefrektomi veya açık PN yapılmasının daha olası olduğu sonucuna varmışlardır. Daha sonraki yayınlarında ise yüksek RENAL puanları olan tümörlerin (%21.9) orta (%11.1) veya düşük (%6.4) puanları olanlara göre daha yüksek major komplikasyon oranlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır ($p=0.009$) (189). Başka bir çalışmada ise RENAL puanı ile sıcak iske mi süresinin güçlü bir korelasyon gösterdiği ($\rho=0.54$, $p<0.001$) ve sıcak iske mi süresinin tümör kompleksliğindeki artışla birlikte uzadığı bulunmuştur ($p<0.0001$) (190).

Şekil 14. (L) için polar hatlar (düz çizgiler) ve her bir kategoriye atfedilen puanlar (2)

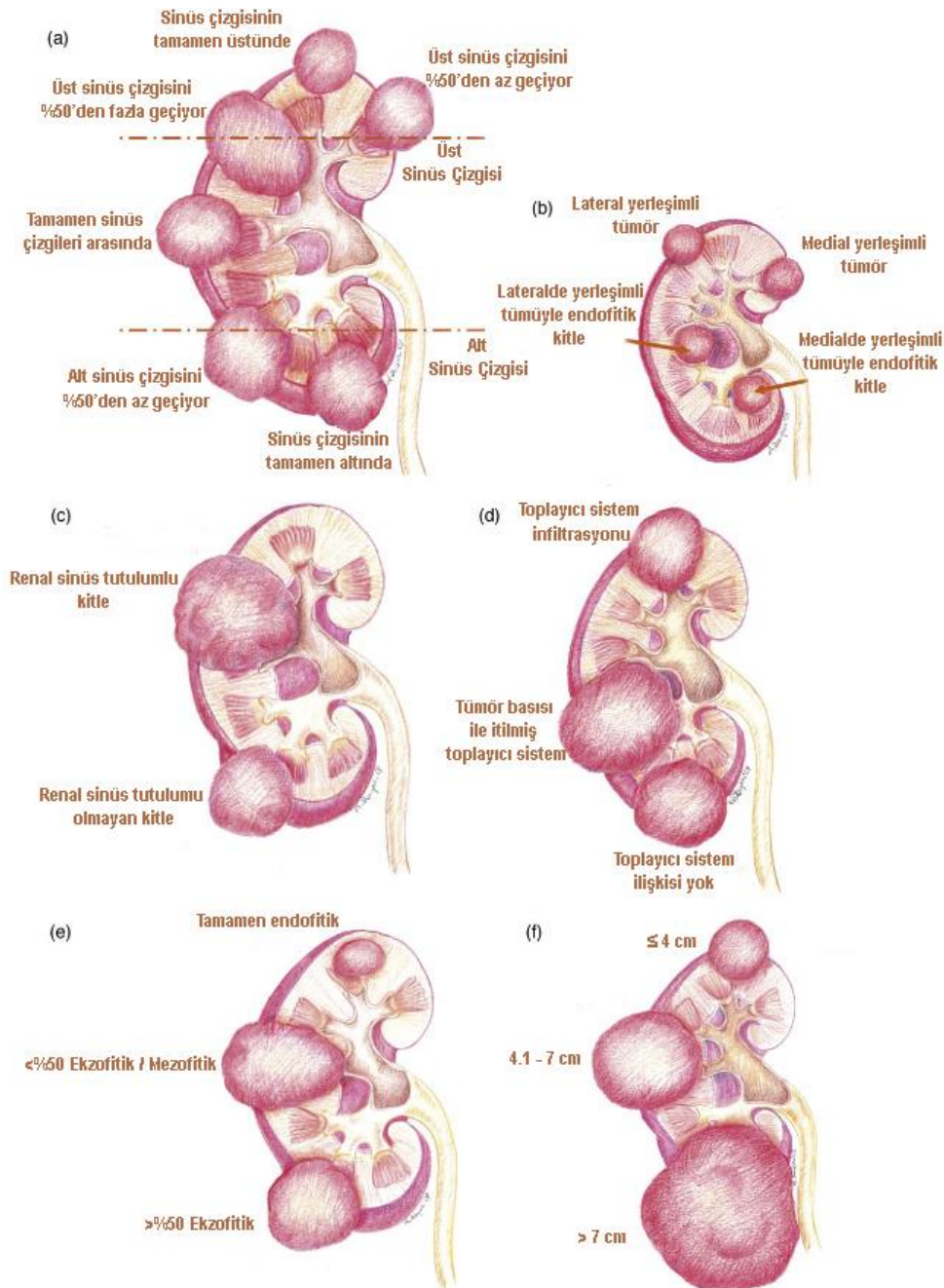


b) PADUA Sınıflandırması

Yaygın olarak kullanılan diğer nefrometri sistemi “*preoperative aspects and dimensions used for an anatomical*” (PADUA) sınıflamasıdır. Tümörün anatomik kompleksliğinin değerlendirilmesine tümör büyüklüğünü ve başka önemli anatomik özelliği dahil eden bu anatomik sınıflandırma sistemi: (1) Anterior veya posterior

yerleşim: (2) Uzunlamasına yerleşim; (3) Sınır yerleşimi; (4) Sinüsle ilişki; (5) Toplayıcı sistemle ilişki; (6) Tümörün parankim içindeki derinliğini içerir (Tablo 11, Şekil 5). Bu nefrometri sistemi 2009'da Padua Üniversitesinden Ficarra ve ark. tarafından tanımlanmıştır (3).

Şekil 15. PADUA skorlama sisteminde; (a) *Longitudinal sınıflandırılma*; (b) *Medial/lateral yerleşim*; (c) *böbrek sinüsü ile tümör ilişkisi*; (d) *Toplayıcı sistem ile tümör ilişkisi*; (e) *Endofitik/ekzofitik yerleşim*; (f) *tümör boyutu sınıflandırması* (3)



Tablo 15. PADUA Nefrometri Skorlama Sistemi (158)

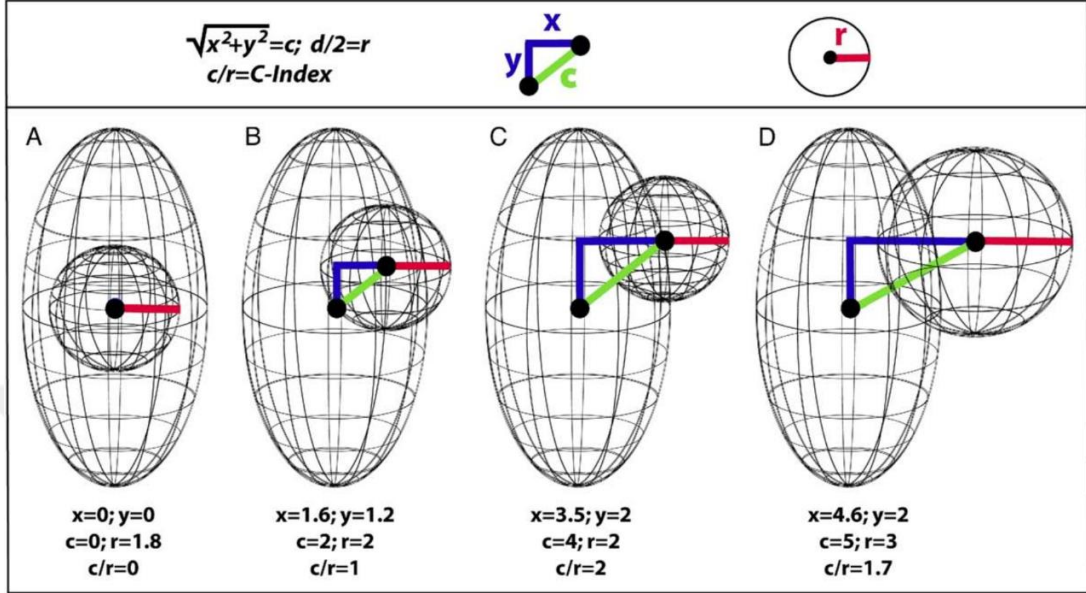
Anatomik Özellikler	1 puan	2 puan	3 puan
Renal kenar	Lateral	Medial	
Tümör boyutu (cm)	≤ 4	4.1-7	>7
Renal sinüs	Tutulum yok	Tutulum var	
Longitudinal (polar) lokalizasyon	Üst/alt	Orta	
Toplayıcı sistem	Tutulum yok	Tutulum var	
Ekzofitik oranı	$\geq \%50$	$\leq \%50$	Tamamen endofitik

Bu 7 özelliğin her birine 1-3 arasında bir puan verilir, nihai değer hepsinin toplamıdır. PADUA puan aralıkları 6-7, 8-9 ve 10-14 olan renal kitleler sırasıyla düşük, orta ve yüksek kompleks lezyonlar olarak kabul edilir ve puan toplamına tanımlayıcı bir eleman olarak “a” veya “p” son eki verilir. Ficarra ve ark., orjinal makalelerindeki hasta grubunda PADUA puanının komplikasyon oluşma ihtimalini daha iyi belirlediği bulunmuştur: Orta (8-9) ve yüksek (10-14) PADUA puanlı lezyonların, düşük kompleks lezyonlara oranla (6-7) sırasıyla 14 ve 30 kat daha yüksek komplikasyon riskine sahip olduğu saptanmıştır. PADUA puanlama sistemi için yapılan bir geçerlilik çalışmasında PADUA puanı ≥ 8 olan hastalarda komplikasyon riskinin puanı < 8 olanlara oranla 20 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (OR = 19.82; %95 güven aralığı 1.79-28.3 p=0.015) (191). Bir başka çalışmada ise daha yüksek PADUA puanına sahip açık PN hastalarında daha uzun operasyon süresi (p=0.007), daha uzun sıcak iskemi süresi (p=0.001) ve daha fazla kan kaybı saptanmıştır (192).

c) C İndeksi

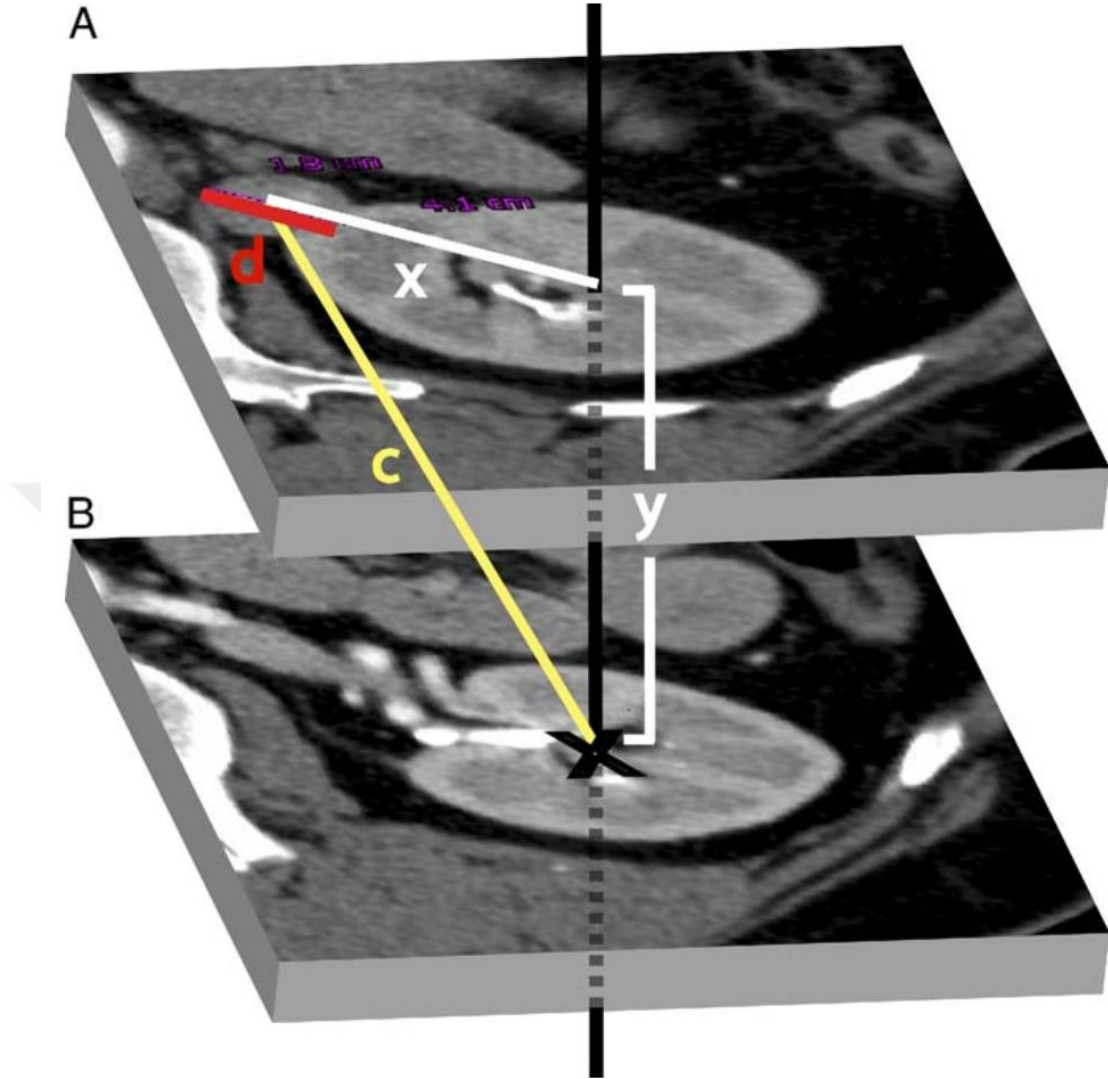
Santralite indeksi (Centrality index - C index) Simmons ve ark. tarafından, tümör büyüklüğünün ve merkezi yerleşiminin en kritik iki teknik zorluk belirleyicisi oldukları fikrine dayanarak ortaya atılmıştır. C indeksi, tümör merkeziyle böbrek merkezi arasındaki mesafenin (c) tümör yarıçapına bölünmesiyle bulunur; ancak c mesafesi Pisagor teoremine dayalı bir matematik formülle hesaplanan dolaylı bir hesaplamadır (Şekil 16).

Şekil 16. C-İndeks hesaplama formül ve örneği. (A'dan D'ye, C indeks modelinde c (yeşil çizgiler), x ve y (mavi çizgiler) kenarlarından oluşan üçgenin hipotenüsüdür. C indeksi, c 'yi r 'ye (kırmızı çizgiler) bölerek hesaplanır.) (4)



Nefrometri sistemi tamamen standart 2 boyutlu kesitsel BT görüntülerine dayandırılmıştır (Şekil 17). C indeksi = 0, böbrek merkezinde yer alan bir tümör anlamına gelir; C indeksi <1, tümörün bir bölümünün böbrek merkezi üzerine geldiğini gösterir; C indeksinin 1 olması tümör periferinin böbrek merkezine dokunduğunu gösterir. C indeksi arttıkça tümör periferi böbrek merkezinden uzaklaşır (4). Buna göre C indeksi ne kadar yüksek olursa C indeksi düşük olan tümörlere oranla nefron koruyucu cerrahinin uygulanabilirliği yükselir ve komplikasyon olasılığı düşer (193). Simmons ve ark., orjinal makalelerinde C indeksi <2 olan tümörlerde iskemi süresi ve operasyon süresinin daha uzun ve kan kaybı daha yüksek olduğu saptanmıştır. C indeksinin kantitatif, tekrarlanabilir ve objektif olma avantajları vardır ve gözlemciler arası değişkenlik yaklaşık %7'dir (4).

Şekil 17. C İndeks puanlama metodolojisi.



- 1) Orta düzlem, böbrek sınırlarını gösteren görüntü kesit numaralarının ortalaması alınarak tanımlanır ve x , böbrek çevresi etrafına çizilen elipsin merkezine yerleştirilir.
- 2) y , tümörün en geniş çapına sahip kesite ulaşmak için orta hattın yukarı veya aşağı kaydırılan bölümlerin sayısıdır. 3) Merkezi 90 derecelik aksenal referans noktasından tümör merkezine olan mesafe x mesafesidir. 4) Tümör çapı, x 'i ölçmek için çizilen çizgiye paralel olarak ölçülür. Mesafe c hesaplanır ve C indeksini belirlemek için tümör yarıçapına bölünür. (4)

2.3.3. Skorlama Sistemlerinde Değerlendirme Dışı Kalan Diğer Anatomik Özellikler

Yukarıda bahsedilen yaygın kullanılan puanlama sistemlerine ek olarak, tamamen tümöre spesifik faktörlere odaklanan ve puanlamanın kolay olabilmesi için veya kendi spesifik kullanım amaçları nedeniyle puanlama sistemlerince ihmal edilen

hastaya özgü bazı anatomik özellikler mevcuttur. Bunlardan perinefrik yağ ve renal vasküler varyantlar cerrahın göz önüne alması gereken ve en göze çarpan iki tanesidir.

a) Perinefritik Yağ

Obezite, dünya çapında bir sağlık sorunudur ve diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve bazı kanserler dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarının gelişmesinde rol alan faktörlerdendir (194, 195). Kronik kalori fazlalığı sonucunda, subkutanöz yağ dokusu başlangıçta az miktardaki bağışıklık hücresi infiltrasyonu ve birkaç ölü adiposit ile hiperplazi yoluyla genişler. Hiperplazik subkutan yağ dokusu nutrisyon maruziyetini kompanse edemediğinde, visseral yağ dokusu sağlıklı bir şekilde hipertrofiye gidecektir (196). Hipertrofik adipositler, sistemik, kronik ve düşük dereceli bir inflamasyon haline sebep olarak hücre ölümüne duyarlı hale gelir. Aynı zamanda, adiposit hipertrofisi, adipoz doku fibrozisini hızlandıran ve anjiyogenezi indükleyen adipoz dokuda lokal hipoksiyi indüklemektedir (197). Pan ve ark. adiposit tarafından salgılanan eksozomların, artmış nutrisyon yükünün sinyalini yerleşik makrofajlara iletebileceğini ve adipoz doku inflamasyonunu desteklemek için anti-enflamatuar M2 makrofaj polarizasyonunu inhibe ettiğini belirlemiştir (198).

Anderson ve ark., el yardımcı laparoskopik donör nefrektomide perirenal yağ kalınlığıyla operasyon süresi arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (199). Macleod ve ark., robot yardımcı PN'de cerrahinin kompleksliğini belirleyici olarak perirenal yağ ölçümlerini VKİ ve abdominal yağla karşılaştırdıkları çalışmalarında perinefritik yağ ölçümlerinin hem kan kaybı hem de artan operasyon süresiyle ilişkili olduğunu, ancak VKİ veya abdominal yağ miktarı ile ilişkisinin bulunmadığını saptadılar (200).

Perinefritik yağın miktarının yanında kalitesi de PN'nin teknik zorluğunu etkileyebilmektedir. Ameliyat notlarında "yoğun", "yapışkan" veya benzeri terimlerle ifade edilen yapışkan perinefritik yağ PN'de böbreği mobilize ederken veya renal damarları ortaya çıkarırken cerrahı zorlayabilir. Yapılan bir çalışmada, yağ dokusu yapışkan olan hastalarda operasyon süresi kontrol grubundaki hastalara göre yaklaşık 40 dakika daha uzun olarak saptanmıştır (201). Yağ niteliği ve miktarı birbirlerinden bağımsız değildir. Perinefritik yağ kalınlığının, ayrıca cinsiyet, yaş, tümör büyüklüğü, perinefritik çizgilenme ve ekzofitik niteliğin bu yapışkan yağ fenomeniyle ilişkili

olduğu gösterilmiştir. Viseral obezite varlığı olarak tanımlanan metabolik sendromdan kaynaklanan hafif kronik inflamasyonun bir inflamatuvar sinyal yolağını aktive ederek yapışkan yağa neden olduğu kanıtlanmıştır (202).

Yapışkan yağı ölçmek için Zheng ve ark., BT yoğunluk ölçümlerine dayanarak perinefrik yağ yüzey yoğunluğunun ölçülmesini önerdiler (203). Bu çalışmada perinefrik yağ yüzey yoğunluğu ölçümünün adezyon yeteneği yüksek "yapışkan" yağ nedeniyle perinefrik yağ diseksiyonunda zorluğun önceden belirlenebileceğini göstermektedir. Davidiuk ve ark., intraoperatif yapışkan perinefritik yağ bulunma olasılığını belirleyebilmek için Mayo Adezyon Olasılığı skoru "*Mayo Adhesive Probability Score*" (MAP) denen ve görüntü tabanlı bir puanlama sistemi tanımlamışlardır. MAP puanı renal ven düzeyinden ölçülen posterior perinefrik yağ kalınlığını ve çizgilenmeyi 0'dan 5'e kadar puanlanmasına dayanmaktadır (Tablo 12). Her MAP puanı için yapışık perinefritik yağ dokusu oranları 0 (n = 36; 6%), 1 (n =19; 16%); 2 (n = 16; 31%), 3-4 (n = 11; 73%) ve 5 (n=12; 100%) olarak bulunmuştur (10).

Tablo 16. MAP skora sistemi algoritması (10)

Değişkenler	MAP Skoru
Posterior Perinefritik Yağ Kalınlığı, cm	
<1	0
1-1.9	1
≥2	2
Perinefritik Yağın Yoğunluğu "Stranding"	
Yok	0
Tip 1	2
Tip 2	3

b) Renal Vasküler Varyantlar

Renal vasküler varyantlar renal arter ve venlerde görülen sayı, çıkış ve dallanma anomalileridir. LPN'den önce renal vasküler varyantların bilinmesi preoperatif planlama açısından hayati önem taşımaktadır.

En sık görülen varyant aksesuar renal arterlerdir ve insanların yaklaşık üçte birinde aksesuar renal arterler bulunabilir. Aksesuar renal arterlerin varlığı LPN sırasında hilar klemplemenin tam olmamasına, aşırı intraoperatif kanamaya, ürolojik komplikasyon görülme olasılığında artışa ve cerrahi alandaki görüntünün bozulmasından dolayı pozitif cerrahi sınıra yol açabilirler.

Renal arterin erken dallanması da bir başka sık görülen varyanttır. Özellikle sol tarafta renal arter aort duvarından 1-2 cm mesafeden itibaren dallanır, sağda ise retrokaval bölümde dal verir. Bu varyant özellikle böbrek transplantasyonunda önemlidir, çünkü başarılı bir anastomoz için renal arterin en az 1.5-2.0 cm uzunluğunda olması gerekmektedir (204). LPN'de arter diseksiyonu sırasında hangi dallanma seviyesine ulaşıldığına bağlı olarak sıcak iske mi oluşturma durumu değişmektedir. Ana gövdeye veya tüm dallara ulaşım hilus tam olarak klempe edebilir ancak dallardan birine ulaşılmamış ve diğer paralel dalların varlığının farkına varılmamışsa aksesuar arterler kanamaya sebep olabilir. Venöz anomaliler ise en sık şu 4 şekildedir: Çoklu renal venler, geç venöz konfluens, sirkumaortik sol renal ven ve retroaortik sol renal ven. Bunların cerrahiye etkisi oldukça düşüktür. Ancak, bu varyantların bilinmesinin istenmeyen venöz yaralanmaları önleyebileceği unutulmamalıdır.

Yukarıda tanımlanan nefrometri skora lama sistemleri, tümöre ve böbreğe ait belirli anatomik özellikleri kantitatif olarak değerlendirmekle birlikte perinefritik yağ ve vasküler anatomik varyantlar gibi cerrahi açıdan önemli özellikleri içermemektedir. Bu veriler eşliğinde tümör kompleksliğini kapsamlı ve kantitatif bir şekilde tanımlayan 7 temel anatomik özellik olduğu görülmektedir (Tablo 13). Pre-operatif değerlendirmede cerrahların bu anatomik özelliklere odaklanmaları, peri-operatif komplikasyonların azalmasına yardımcı olacaktır. Klinik karar verme aşamasında bir tavsiyede bulunabilmek için doktorun hastayla ilgili değişkenleri, tümör değişkenlerini kendi deneyimi ile birlikte değerlendirmeli ve cerrahi tipinin seçiminde göz önüne almalıdır.

Tablo 17. PN’de dikkat edilmesi gereken 7 anatomik özellik

Özellikler	Kullanılabilir Temel Ölçümler veya Tanımlar
Tümör büyüklüğü	Maksimal çap, rezeke edilmiş ve iskemi oluşturulmuş hacim
Yerleşim Yeri	Üst/alt polar; anterior/posterior; iç/dış kenar
Tümör komşuluğu	Hiler tümör ¹ ; santral tümör ² ; renal sinüse veya toplayıcı sisteme yakınlık; sinüs/toplayıcı sistemle ilişki; üretere yakınlık; ana vasküler sistemlere veya diğer organlara yakınlık
Ekzofitik/Endofitik olma	Böbrek periferinde mevcut tümör yüzdesi; C indeksi; renal tümör invazyon indeksi; temas yüzey alanı
Renal vasküler varyantlar	Aksesuar renal arterler, renal arterin erken dallanması; çoklu renal venler; geç venöz konfluens; sirkümaortik sol renal ven; retroaortik sol renal ven
Renal pelvik anatomi	Renal pelvik puan
Perinefritik yağ	VKİ, perirenal yağ kalınlığı, yapışkan yağ, perinefritik yağ yoğunluğu

¹ Hiler tümörler renal arter veya ven veya her ikisiyle doğrudan temas halinde olan renal kortikal tümörler olarak tanımlanmıştır.

² Santral tümör renal medüllerinin ötesinde renal sinüse doğru merkez şekilde uzanan tümör olarak tanımlanmıştır.

2.3.4. Böbrek Tümörlerinde Laparoskopik Cerrahi

2.3.4.1. Tarihçe

İlk laparoskopik girişim, 1901 yılında Almanya’da Georg Kelling tarafından bir köpeğin peritoneal kavitesine bir trokar yardımı ile girildikten sonra ve hava ile pnömoperitoneum oluşturularak sistoskop ile görüntü sağlanması ile gerçekleştirilmiştir. Ardından İsveç’ten Dr Jacobaeous, insanlarda intraperitoneal, intratorasik ve intraperikardiyal laparoskopik girişim yapmış ve tekniğini “laparothorakoskopie” olarak adlandırmıştır.

İlk zamanlarda sadece tanısal amaçlı kullanılan laparoskopide, 1912 yılında tradelenburg pozisyonunda, pnömoperitoneumun iğne yardımı ile oluşturulması ve takibinde kullanılan çift trokar tekniği ile operatif laparoskopinin temelleri atılmıştır.

İlk laparoskopik girişimler 1933 yılında jinekologlar tarafından tanımlanmış olup tubal ligasyon, over kist eksizyonu ve tubo-overyan abse drenajı tekniklerini kapsamaktaydı. 1952 yılında lens teknolojisindeki gelişmeler sayesinde daha

kompleks girişimlerin önü açılmıştır. 1983 yılında, yine bir jinekolog tarafından ilk laparoskopik appendektomi operasyonu yapılmış, 1987 yılında ise ilk laparoskopik kolesistektomi yapılmıştır.

1976'da Cortesi ve arkadaşları, pediatrik popülasyonda palpe edilemeyen inmemiş testislerin lokalizasyonu için bir tanı aracı olarak laparoskopinin kullanılmasına öncülük etmiştir (205). 1991 yılında Schuessler ve arkadaşları, prostat kanseri olan hastalarda pelvik lenf nodlarını örneklemek için yetişkin hastalarda laparoskopi uyguladılar (206). Bu ilk başarılı deneyimleri kısa bir süre sonra nefrektomi, nefroüretrektomi, radikal prostatektomi, mesane divertikülektomi, kist dekortikasyonu, varikosektomi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, üreterolitotomi ve orşiektomi gibi ameliyatlarda laparoskopi kullanımı takip etti.

1991 yılında Washington Üniversitesinden Ralph Clayman ve ekibi tarafından ilk laparoskopik radikal nefrektomi operasyonu tariflenmiştir. 85 yaşında kadın hastada travma nedeni ile çekilen BT'de sağ böbrek orta-alt polde 3 cm renal kitle, perop üreteral katater takılarak, işlem 5 port ile toplam 7 saatte başarı ile tamamlanmıştır (207). Laparoskopinin ameliyatlara için uygulanabilir olduğu görüldükten sonra, odak rekonstrüktif ürolojik prosedürlerin laparoskopik gerçekleştirilmesine yönelmiştir. Laparoskopik dikiş ve bağlama becerilerinin olgunlaşması ile Schuessler ve arkadaşları 1993 yılında bu becerileri kullanarak üreteropelvik obstrüksiyon için ilk laparoskopik pyeloplastiyi gerçekleştirmiştir (208).

1992 yılında Winfield ve arkadaşları tarafından benign hastalık için insanda ilk laparoskopik parsiyel nefrektomi gerçekleştirilmiştir (209) ve 1995 yılına gelindiğinde 6 vakadan 4 tanesini laparoskopik olarak tamamladıkları ilk seriyi yayınlamışlardır (210). Aynı yıl John Hopkins üniversitesinde Dr Kavoussi ve arkadaşları tarafından laparoskopik donor nefrektomi operasyonu tanımlanmıştır (211).

2.3.4.2. Endikasyon ve kontrendikasyonlar

Cerrahın laparoskopik yöntem ile operasyonu güvenle tamamlayabilmesi için temel giriş ve çıkış prensiplerine uyması zorunludur; herhangi bir kısayol, nispeten basit bir prosedürü zorlu bir girişime kolaylıkla dönüştürebilir. Genitoüriner sistemin organlarının çoğu retroperitonumda veya ekstraperitoneal boşlukta bulunur. Yaklaşım olarak retroperitoneal veya transperitoneal yaklaşım tercih edilebilir. Uygun yaklaşımın

seçimi yapılacak operasyona, hastanın vücut yapısına ve cerrahın becerilerine bağlıdır. Çoğu ürolojik laparoskopik prosedürler transperitoneal bir yaklaşımla güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir. Transperitoneal yaklaşım, cerrahın oryantasyonunu daha rahat sağlayabileceği tanıdık anatomik lokasyonların avantajına sahiptir; bununla birlikte karın iç organlarını potansiyel bir yaralanma ve yapışma oluşumu riskine sahiptir.

Laparoskopik prosedürlerin endikasyonları açık cerrahi ile aynıdır ve şu anda neredeyse tüm açık ürolojik prosedürler laparoskopik olarak gerçekleştirilebilmektedir. Kontrendikasyonlar ise çoğunlukla cerrahın beceri ve tecrübesine bağlı olmakla birlikte, ana kontrendikasyonlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- **Mutlak kontrendikasyonlar:**
 - Hemodinamik instabilite / şok
 - Dilate barsak ansları ile akut ileus
 - Artmış kafa içi basıncı
 - İntraabdominal enfeksiyon varlığı
- **Göreceli kontrendikasyonlar:**
 - Kalp yetmezliği
 - Akciğer yetmezliği
 - Hamilelik / büyük pelvik kitleler
 - Port bölgelerinde yumuşak doku enfeksiyonu
 - Önceki bir abdominal cerrahiden beklenen (geniş) adezyonlar
 - Abdominal aort anevrizması (artmış vasküler rüptür riski ile ilişkili olabilir)

2.3.4.3. Laparoscopi öncesi hasta hazırlığı

Ameliyat için hazırlık, aydınlatılmış onam alınması ile başlar. Hastaya mevcut tedavi seçeneklerinin yanı sıra her tedavinin riskleri ve yararlarının detaylı olarak anlatılmasının yanı sıra açık yöntemle dönüşüm olasılığı her zaman anlatılmalıdır. Operasyon öncesinde bütün hastalara batın içi görüntüleme (BT veya MRG) istenmeli, gerekirse üç boyutlu rekonstrüksiyon yapılmalıdır. Bir gece önceden barsak hazırlığı verilmelidir. Bu barsak hazırlığı sayesinde barsakların dekompresyonu sağlanarak daha iyi bir görüş alanı sağlanır. Ayrıca olası komplikasyonların yönetimi daha kolay olmaktadır. Operasyondan bir gece önceden itibaren hasta hidrate edilir.

Operasyondan otuz dakika önce birinci kuşak sefalosporin yapılmalıdır. İdrar çıkışının değerlendirilmesi için üretral katater takılmalı ve venöz tromboemboliyi engellemek için antitrombotik çoraplar giydirilmelidir. Ayrıca her hastaya nazogastrik tüp takılmalıdır (212).

2.3.4.4. Laparoskopik enstrümanlar

Laparoskopide görüntü elde etmek için monitör, kamera sistemi ve insüflatör gereklidir. Monitör, cerrahın göz seviyesinde ve tam karşısında olmalıdır. Görüntü kalitesi ekranın boyutundan çok çözünürlük kalitesi ile ilgilidir. İnsüflatör ise pnomoperitoneum veya pnomoretroperitoneum oluşturmak için gereklidir. Bu cihazlar hastaya verilecek gaz miktarını gazın veriliş hızını ve batın içi gaz miktarını kontrol ederler. Burada öncelikle tercih edilen gaz CO2'dir. Başlangıçta basınç 15 mmHg, gaz akım hızı da 1 lt/dk olması önerilir.

Görüntü genellikle 5 veya 10 mm çapında, 0 veya 30 derece lensler ile elde edilir. Transperitoneal yaklaşım tercih edilecekse giriş için en sık Veress iğnesi kullanılır. Bu iğne 14 G genişliktedir ve uzunluğu 12-15 cm arasında değişir. Güvenlik mekanizması olarak doku temasında geriye kayan künt uç kısmı ve keskin uçlu gövdesi bulunur. Trokarlar tek veya çok kullanımlı ve değişik çaplarda olabilirler. Geniş çaplı trokarların proksimal ucunda gaz kaçışını önlemek için çap düşürücü sistemleri ve valv mekanizmaları bulunur. Yine trokarlar bıçaklı veya bıçaksız olabilirler.

Laparoskopik enstrümanlardan el aletleri, tek veya çok kullanımlı olabildikleri gibi, kilitlenebilir veya kilitlenemeyen mekanizmaya sahip olabilirler. Uçları düz veya dişli olabilir. Dokuların kesilmesinde ise sıklıkla monopolar elektrokoter kullanılmaktadır. Monopolar koter daha çok "hook" tarzı enstrümanlarda kullanılmaktadır. Bu tip aletler ile çalışılırken açığa çıkan enerji, komşu organ yaralanmasına neden olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Bipolar forcepslerde ise açığa çıkan enerji, enstrümanın iki ucu arasında odaklandığı için yaralanma riskini azaltır. Monopolar ve bipolar elektrokoter dışında dokuların kesilmesi ve hemostazın sağlanması için pek çok enerji kaynağı kullanılmaktadır. Bunlardan "Thunderbeat®" (Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japonya) ultrasonik enerji kullanır. Elektrokoter ile kıyaslandığında daha düşük ısılarla kesme ve yakma işlemini sağlar.

Eş zamanlı dokuyu kesen ve 3-4 mm'lik vasküler yapıları koagule edebilen bu cihazın dezavantajı maliyet ve elektrokotere göre diseksiyon süresini uzatmasıdır. "Ligasure" (Valleylab, Colorado, ABD) ise 7 mm'ye kadar olan vasküler yapıların hemostazını sağlar.

Kanama kontrolü için bu cihazların yanı sıra klipler ve stapler cihazları da kullanılabilir. Vasküler yapıların büyük çoğunluğu klipler ile kontrol altına alınırlar. Klipler farklı boyutlarda ve titanyum veya polimer plastik yapıda olabilir. Titanyum klipler, sonraki işlemler sırasında düşebileceği için özellikle geniş çaplı damarlarda çok sayıda kullanılmalıdır. İşlem sonunda elde edilen spesmenin dışarı alınmasında ise çeşitli organ torbaları kullanılır (212).

2.3.4.5. Teknik yaklaşım

Laparoskopik böbrek cerrahisi için transperitoneal ve retroperitoneal olmak üzere iki yaklaşım mevcuttur. Retroperitoneal yaklaşım, daha çok eski operasyonlara bağlı intraperitoneal adezyonların izlendiği vakalar için tercih edilebilir. Ayrıca transperitoneal yöntemde göre daha kısa bir operasyon süresi içerdiği için de tercih edilmektedir. Seçilmiş böbrek tümörleri ile yapılan meta-analizlerde her iki yaklaşım arasında komplikasyon oranları ve onkolojik sonuçlar açısından fark bulunmamıştır (213). Retroperitoneal yaklaşımda daha sınırlı bir cerrahi alan izlenmesi, bu yaklaşımın ön plana çıkmasında en büyük engeldir. Parsiyel nefrektomi planlanan hastalarda kitlenin lokalizasyonu da seçilecek yaklaşım açısından fikir verebilir. Anterior veya medial yerleşimli kitlelerde transperitoneal yaklaşım daha ön plana çıkarken, posterior yerleşimli kitlelerde retroperitoneal yaklaşım tercih edilebilir.

Saf laparoskopik yöntemin yanı sıra el yardımcı laparoskopik yöntem de mevcuttur. Saf laparoskopik yöntemde sadece trokarlara ihtiyaç duyulurken, el yardımcı yöntemde trokarların yanı sıra el için ayrı bir giriş de gerekir. Yapılan çalışmalarda her iki yöntem arasında perioperatif parametrelerde farklılık izlenmemiştir. İki yöntem arasındaki tek fark olarak, el yardımcı yöntemde iyileşme ve gündelik hayata dönme süresinin daha uzun olmasıdır (214).

2.3.4.6. İntraoperatif sıvı yönetimi

Hastanın renal fonksiyonu ve kardiyovasküler durumuna göre intravenöz sıvı desteği intraoperatif dönemde ayarlanır. Vasküler klemp konulmasından yaklaşık 30-

45 dk önce mannitol (12.5 g) yapılır. Mannitol infüzyonunun böbrek fonksiyonlarının korunmasında etkisinin olmadığı Choi ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada gösterilmiş olsa da (215), bu işlemin amacı revaskularizasyona ve bunun sonucunda serbest radikallerin birikimine bağlı hasarı en aza indirmektir (216).

2.3.4.7. Laparoskopik parsiyel nefrektomi operasyon aşamaları

Transperitoneal yaklaşım için, 60 derece lateral dekübit pozisyonda dört portlu bir konfigürasyon kullanılır. Bu pozisyon, kolonun medializasyonuna yerçekimi etkisi ile büyük ölçüde yardımcı olur. Retroperitoneal yaklaşımda ise hasta 90 derece flank pozisyona getirilir. Flank pozisyonda aksillar sinir hasarının önüne geçmek için aksillanın altına desteklemek için rulo yerleştirilmelidir, ancak lateral dekübit pozisyonda bu gerekli değildir. Üstte kalan kol, yastıklı bir kol dayanağına konulmalı ve hastanın göğsünün üzerinde ameliyat bölgesinden uzağa yerleştirilmelidir. Hasta, koruyucu bantlar veya ipek yapışkan bant kullanarak ameliyat masasına güvenli bir şekilde bağlanır, cildi bantla temas noktalarından havlularla örtülerek önlemler alınır.

Şekil 18. Transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımda pozisyonlar; a) 60 derece sol yan pozisyon (transperitoneal), b) 90 derece sağ flank pozisyon (retroperitoneal)



Transperitoneal yaklaşımda pnömoperitoneum Veress iğnesi ile sağlanır (Şekil 19). Giriş için “Palmer noktası” veya paraumbilikal bölge kullanılır. Palmer noktası, sol midklavikuler hattın kostal arkı kestiği noktanın iki-üç cm aşağısında yer alır. Bu nokta, özellikle büyük damar yaralanmalarının en az olduğu bölgedir. Veress iğnesi ile girildikten sonra pnömoperitoneum 15 mmHg basınç ile sağlanır.

Şekil 19. Veress iğne girişinin mekanizması (217). İğne karın boşluğuna sokulurken, kör stilet abdominal içeriği keskin dış kanülden korur.

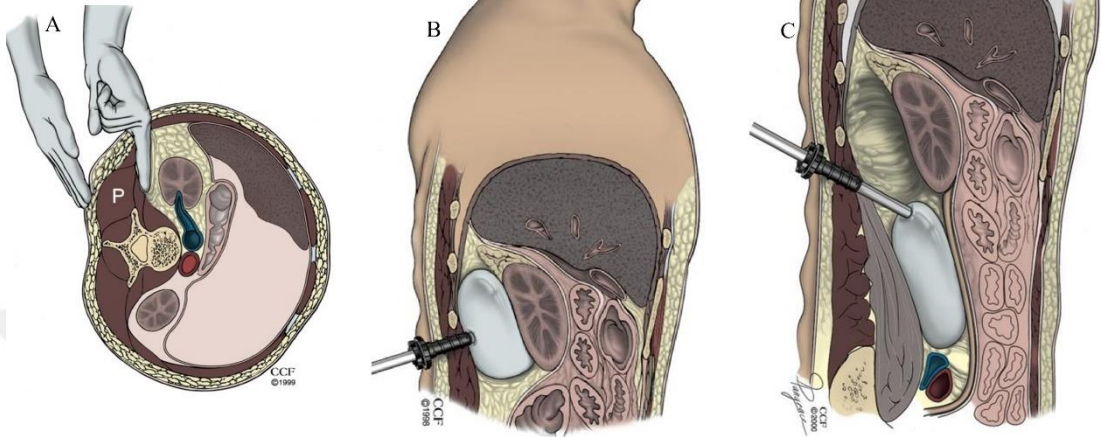


Retroperitoneal giriş için ise “Hasson” yöntemi tercih edilir. Bu yöntemde lateral dekubit pozisyonunun verilmesinin ardından 12. kotun altından yaklaşık 10 mm’lik bir cilt insizyonu açılır. Keskin ve künt diseksiyon ile lumbodorsal fasyaya doğru retroperitoneal alana ulaşana kadar gidilir. Retroperitoneal alana ulaşıldıktan sonra balon trokar yardımı ile dilatasyon sağlanır. Ardından trokarlar yerleştirilir. Genellikle üç veya dört trokar kullanılır ve 10-12 mmHg basınç ile çalışılır. Trokarlardan birisi kamera girişi için kullanılırken diğerleri çalışma portları olarak kullanılır (212).

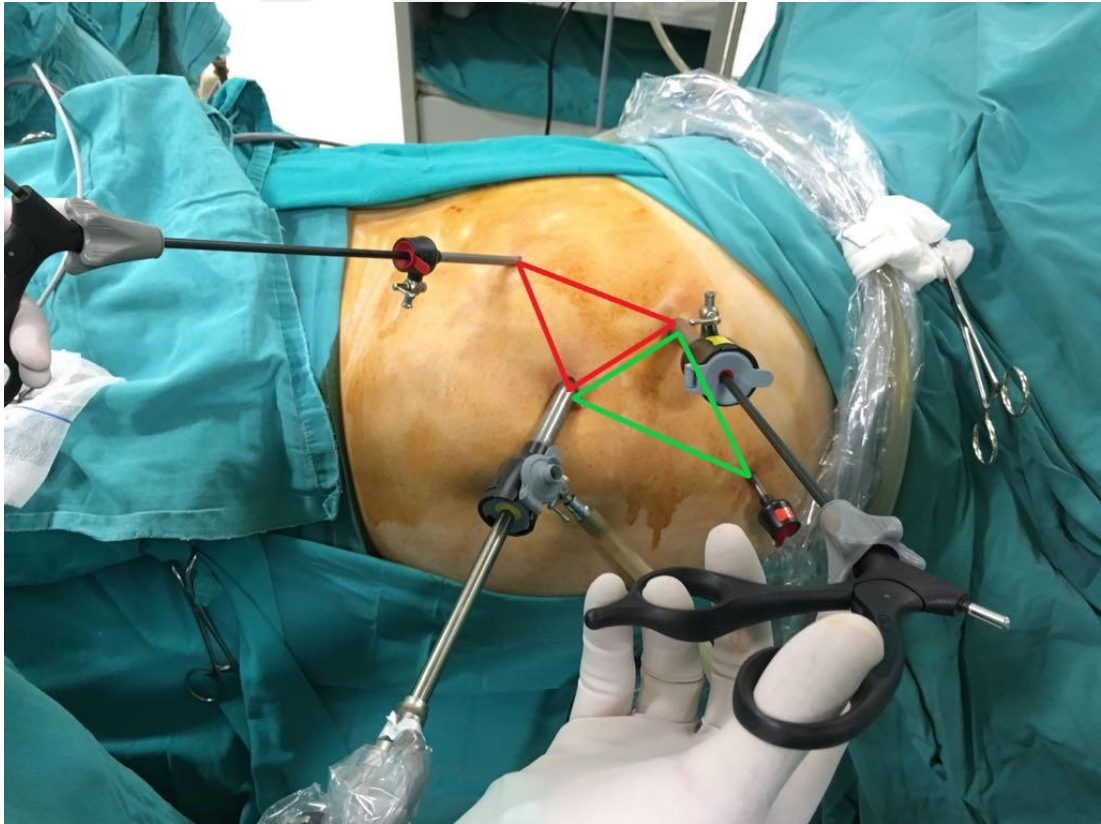
Port lokasyonları pnömoperitoneum oluşturulduktan sonra belirlenmelidir. Transperitoneal yaklaşımda optik port genelde pararektal alana veya umbilikus etrafına konulur ancak hasta ne kadar obez olursa optik port o kadar laterale yerleştirilmelidir. Ardından 12 mm çaplı çalışma portu midkalvikuler hattın yerleştirilir. Trokarlardan birisinin 12 mm çapında olması, “Bulldog” klemp ve laparoskopik intraoperatif ultrason probunun geçişine izin verdiği için gereklidir. Diğer çalışma portu olarak 5 mm çaplı trokar tercih edilir. Bunun yanında sağ tarafta karaciğerin ekartasyonu ve asistans için ksifoid altından, sol taraf içinse umbilikus altı

pararektal hattan 5 mm çaplı dördüncü trokar girilebilir. Bu trokarlar, hilus diseksiyonu sırasında ekartasyon amaçlı da kullanılabilir (Şekil 21).

Şekil 20. Retroperitoneal girişin ilüstrasyonu. A'da parmakla retroperitoneal alanın künt diseksiyonu, B ve C'de balon trokar ile retroperitoneal alanın diseksiyonu



Şekil 21. Sağ LPN port konfigürasyonu. Portlar arasında açıklığı cerrahi alana bakan üçgenler kırmızı ve yeşil renk ile gösterilmiştir.



Bıçaklı ve künt uçlu trokarlar arasında vasküler, viseral yaralanma ve trokar bölgesi kanamalarının karşılaştırıldığı çalışmaların kanıt düzeyi yeterli olmamakla birlikte (218), fasyanın her zaman kapatılmasına gerek olmaması ve komplikasyonun daha az olması sebebiyle bıçaklı yerine künt uçlu trokarlar tercih edilmelidir. Trokar yerleştirilirken dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, trokarların birbirine yakın olmaması ve cerrahi bölgeye bakan üçgenler oluşturmasıdır (Şekil 21). Bu konumlandırma enstrümanların çakışmasını önler ve uygun diseksiyonların kolaylıkla yapılmasının önünü açar (219).

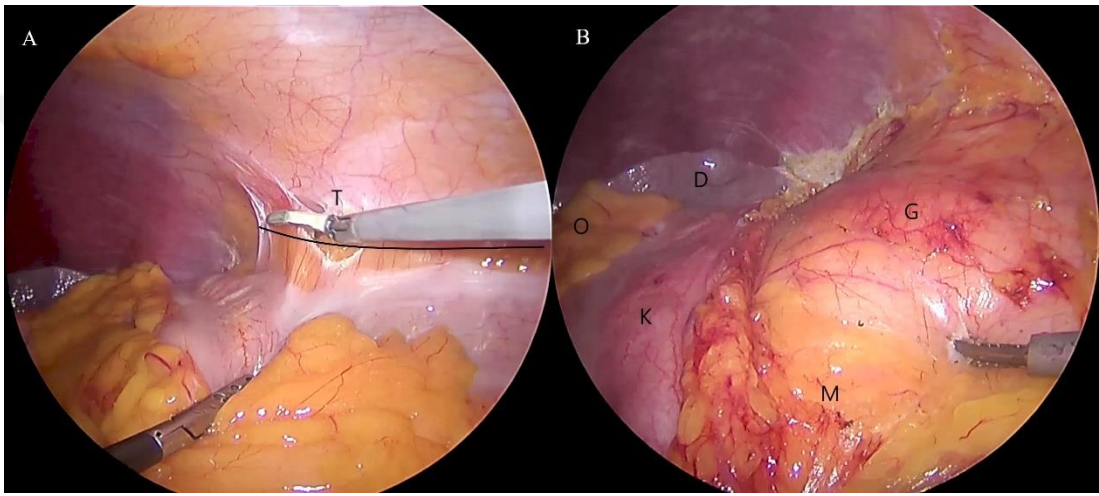
Şekil 22. Künt uçlu trokarlar ve Veress iğnesi



Transperitoneal yaklaşımda akses sağlandıktan sonra görece avasküler olan Toldt hattı insize edilerek kolonun mobilizasyonu sağlanır. Bu aşamada termal hasarın önlenmesi için insizyon hattı ile barsaklar arasında 1 cm'lik mesafe olmalıdır. Bu aşamadan sonra mesokolon ve Gerota fasyası arasındaki plan her iki plandaki yağların sarı renginin ton farkı ile ayırt edilir ve barsaklar sol taraf için pankreas kuyruğu ve

dalağın vasküler yapıları, sağ tarafta için de duodenum ve vena cava inferior vizualize edilene kadar diseke edilir (Şekil 23A-B). Dalağın lienorenal ligaman kesilerek, duodenumun da Kocher manevrası ile medialize edilmesi bu organların yaralanmasının önlenmesi ve ileri diseksiyonları kolaylaştırdığı için önemlidir (Şekil 24).

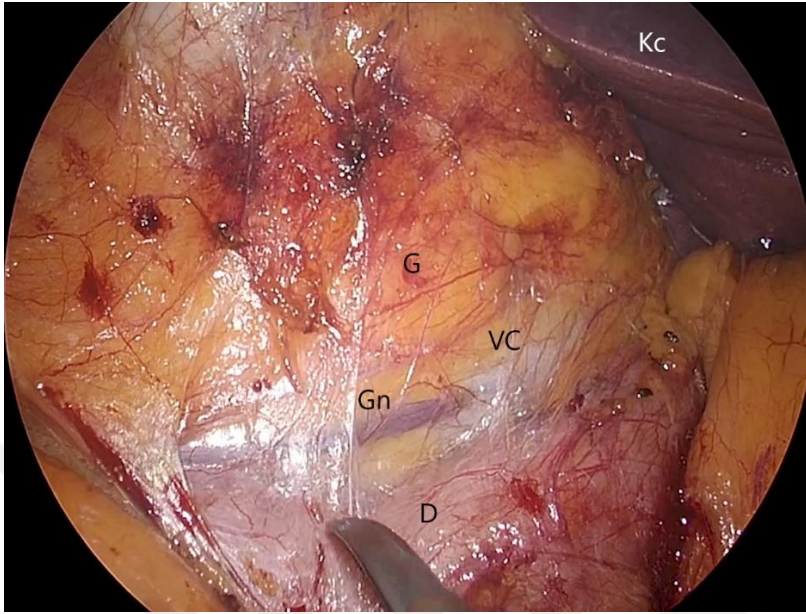
Şekil 23. Sol LPN için kolonun medializasyonu. A) Told hattının insizyonu, B) Mezokolon ile gerota fasyası arasındaki yağın ton farkı (T: Told hattı, K: Kolon, G: Gerota, M: Mezokolon, D: Dalak, O: Omentum)



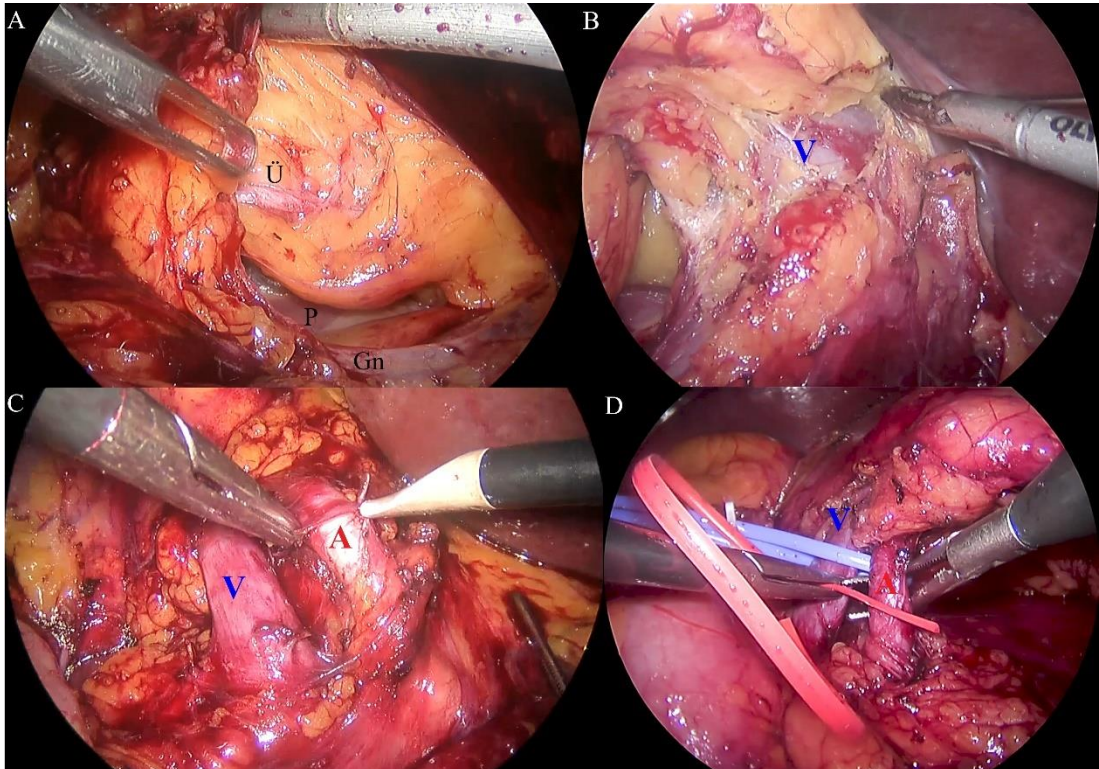
Bir sonraki aşamada gonadal ven üzerinden gerota fasyası insize edilerek üreter izole edilir ve askıya alınarak psoas kası bulunur (Şekil 25A). Üreter takip edilerek böbrek alt polüne ulaşılır (Şekil 25B). Bu aşamada kolayca rüptüre olabileceği için gonadal vene dikkat edilmelidir. Renal hilus bulunduktan sonra renal arter ve ven diseke edilir ve Bulldog klemplerin rahatça yerleştirilebilmesi amacı ile vasküler teypler ile askıya alınır (Şekil 25C-D).

Vasküler diseksiyonu perirenal yağlı dokunun diseksiyonu takip eder ve bu aşamada laparoskopik ultrasonografi, tümörün derinliği ve lokalizasyonunun tespiti için faydalıdır. Özellikle endofitik kitlelerde parsiyel nefrektominin teknikten bağımsız gerçekleştirilmesi için ultrasonografi kullanımı zorunludur. Yağ diseke edilerek kitle izole edildikten sonra monopolar elektrokoter ile tümörün sınırları işaretlenir ve bu aşamadan sonra renal arter ile ven bulldog klempler ile ayrı ayrı kapatılır. Ardından da soğuk makas ile tümörün rezeksiyonuna geçilir (220).

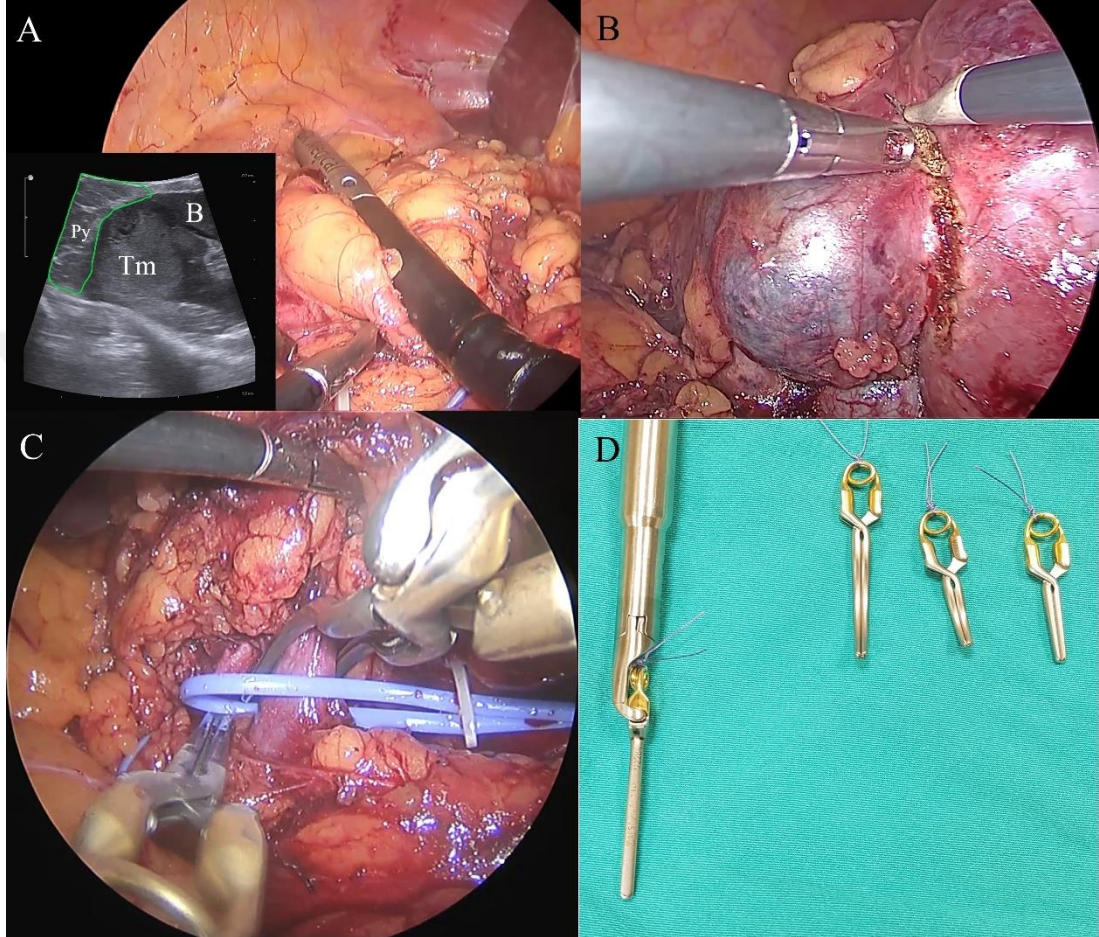
Şekil 24. Sağ LPN'de Kocher manevrası (D: Duodenum, G:Gerota, VC: Vena kava, Gn: Gonadal, Kc: Karaciğer)



Şekil 25. Üreterin bulunması (A) ve takip edilerek ulaşılan renal hilusta (B) vasküler yapıların monopolar koter ile diseksiyonu (C) ve vasküler yapıların ayrı ayrı askıya alınması (D). (Ü: Üreter, P: Psoas major kası, Gn: Gonadal ven, V: Renal ven, A: Renal arter)

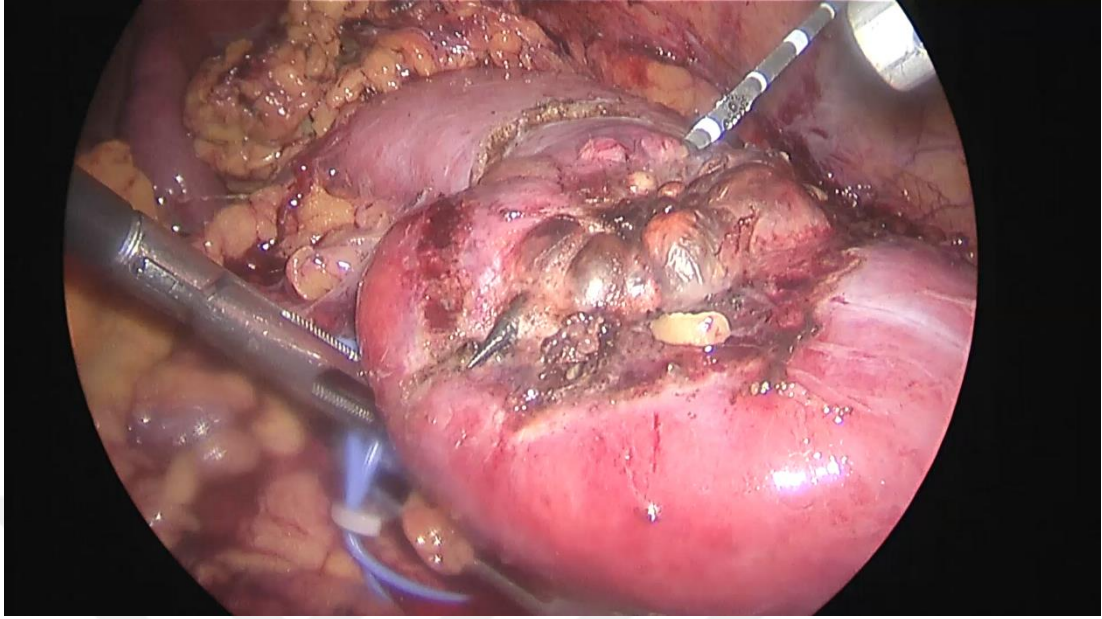


Şekil 26. A) Peritümöral yağlı doku diseksiyonunda USG kullanımı, B) Kitle sınırlarının monopolar koter ile işaretlenmesi, C) Vasküler yapıların endo-bulldog klempler ile kapatılması, D) Laparoskopik bulldog uygulayıcı (Applier) ile bulldog çeşitleri



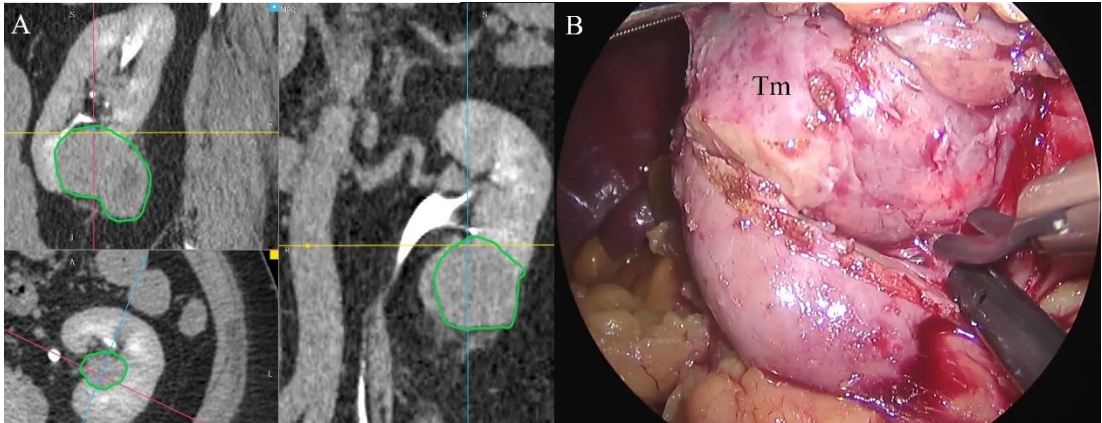
Parsiyel nefrektomide tümörün rezeksiyonu sırasında kanama kontrolü en sık kullanılan yöntem renal arter ve venin klemlenmesidir ancak bunun yanında kanama kontrolü için perkütan radyofrekans koagülasyon yönteminin de denendiği çalışmalar mevcuttur (Şekil 27). Bu yöntemde lezyona 1 cm uzaklıkta küresel şekilde koagülasyon uygulanmıştır. Bu yöntemde major komplikasyon olarak böbrek damarlarında ve toplayıcı sistemde hasar izlenmiştir. Ayrıca geç dönem üriner fistül ve tümör sınırlarını ayırt etmekte zorluk izlenebilir (214).

Şekil 27. Sol böbrekteki renal kitleye laparoskopi yardımlı radyofrekans ablasyon



Rezeksiyon aşamasında tümör kapsülünden kaçınmak ve uygun kaviteyi oluşturmak için soğuk makas eğri ucu dışarı bakacak şekilde rezeksiyon gerçekleştirilir. Cerrah, aspirasyon ile tümörü sınırından mobilize edip uygun cerrahi sınırı sağlarken cerrahi alanı da kansız tutmak için aspirasyon kullanır. Aynı zamanda, asistan kitleyi tümördeki yağ yoluyla kaldırarak veya böbrek parankimini karşı yönde ekarte ederek kitle ve renal parankim arasında plan oluşturur (Şekil 28) (220).

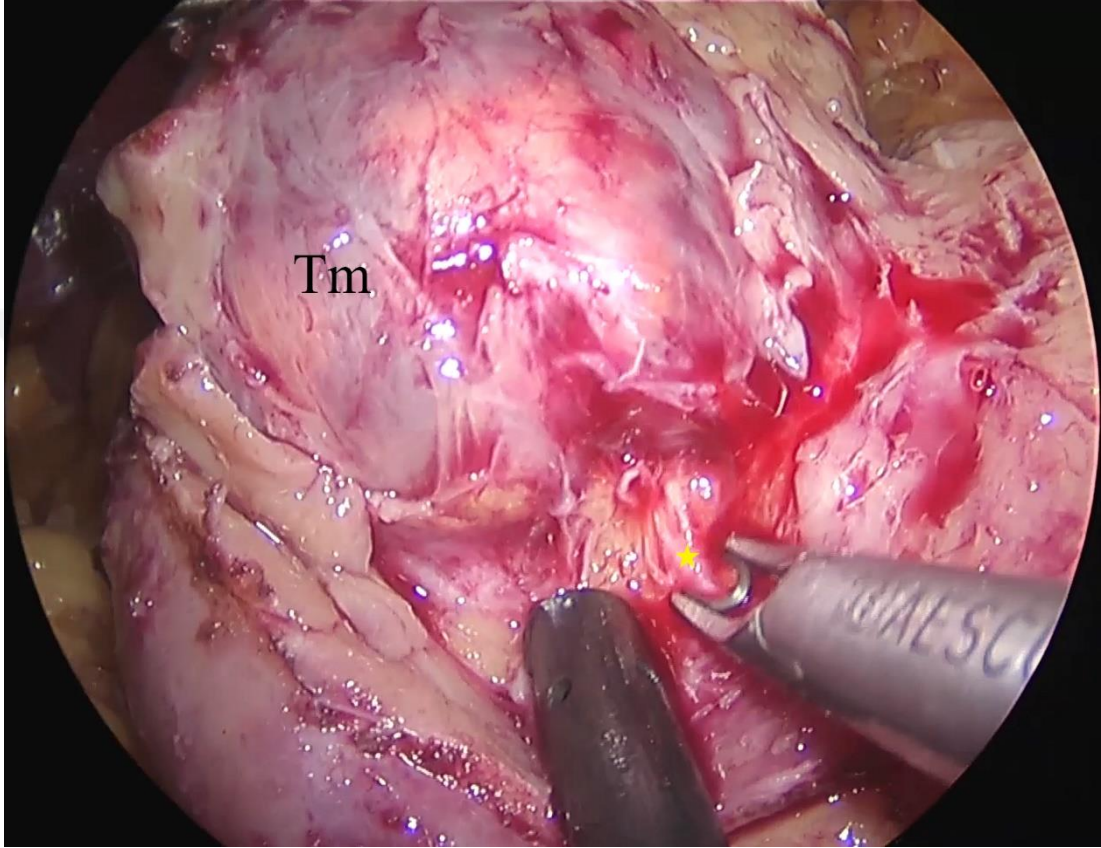
Şekil 28. Sol renal kitlenin sagittal, koronal ve aksiyal BT görüntüleri (Kitle yeşil çizgi ile işaretlendi.), B) Kitle eksizyonunun intraoperatif görüntüsü (Tm: Tümör)



Tümör yatağında görülen belirgin arterler metal klips veya Hem-o-lok™ klips ile kontrol edilebilir. Bu, sıcak iskemi süresinin uzamasına neden olabilir, ancak etkili

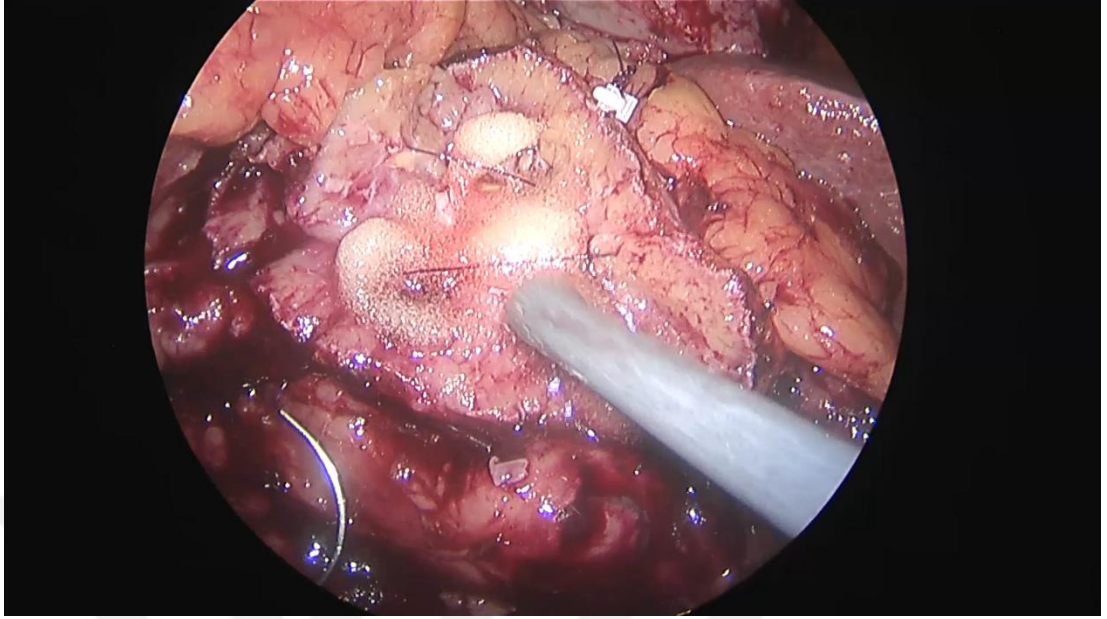
hemostaz sağlamak ve psödoanevrizma gibi postoperatif komplikasyonları azaltmak için önemlidir.

Şekil 29. Kitle eksizyonu sırasında gözlenen vasküler yapıların klip ile kontrolü (Tm: Tümör, yıldız işareti: lümeni açık görünen segmental arter)



Hemostazı sağlamak için ayrıca doku yapıştırıcıları mevcuttur. Trombin bazlı jelatin matrisi olarak Floseal® (Baxter Healthcare, USA) kullanılmaktadır. Bu ajan, operasyonun sonunda böbrekteki insizyona atılacak sütür yerine yerleştirilir. Bu ajanın kullanıldığı çalışmalarda kanamanın azaldığı görülmüştür. Ayrıca Tisseel® (fibrin bazlı yapıştırıcı; Baxter), BioGlue® (sığır serum albumin bazlı yapıştırıcı; CryoLife) ve Glubran® (siyanoakrilat bazlı yapıştırıcı; General Enterprise Marketing) gibi çeşitli hemaostatik ajanlar da mevcuttur (214).

Şekil 30. Renorrafide parankim kapatılmadan önce Floseal® uygulaması

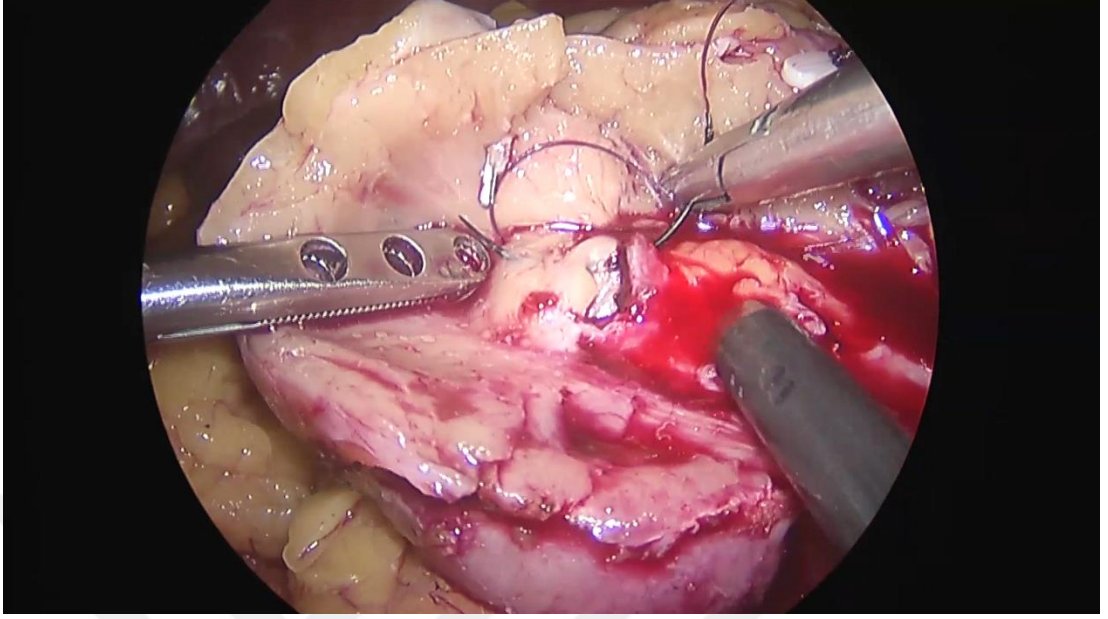


Rezeksiyonu renorrafi aşaması takip eder. Bu aşamada parankimdeki defekt kapatılır ve iki aşamada gerçekleştirilir. İlk adım, tümör yatağındaki açılmış toplayıcı sistemi, interlobar veya segmental vasküler yapıların sütünizasyonu ve onarılmasıdır. Bu adımda, genellikle sonunda Hem-o-lok klip olan 2/0 V-loc veya emilebilir monofilaman sütünler tercih edilmektedir. Parankimal defektin geniş olmayacağını tahmin ettiğimiz standart durumlarda, sütün geçtikten sonra sütün tutma gücü daha yüksek olan dikenli sütün kullanıyoruz. Bununla birlikte, defektin geniş olduğu santral veya endofitik kitlelerde, yırtmayı önlemek için parankimal sütünler geçtikten sonra doku gerginliği sağlayabileceğimiz monofilaman sütünleri tercih ediyoruz.

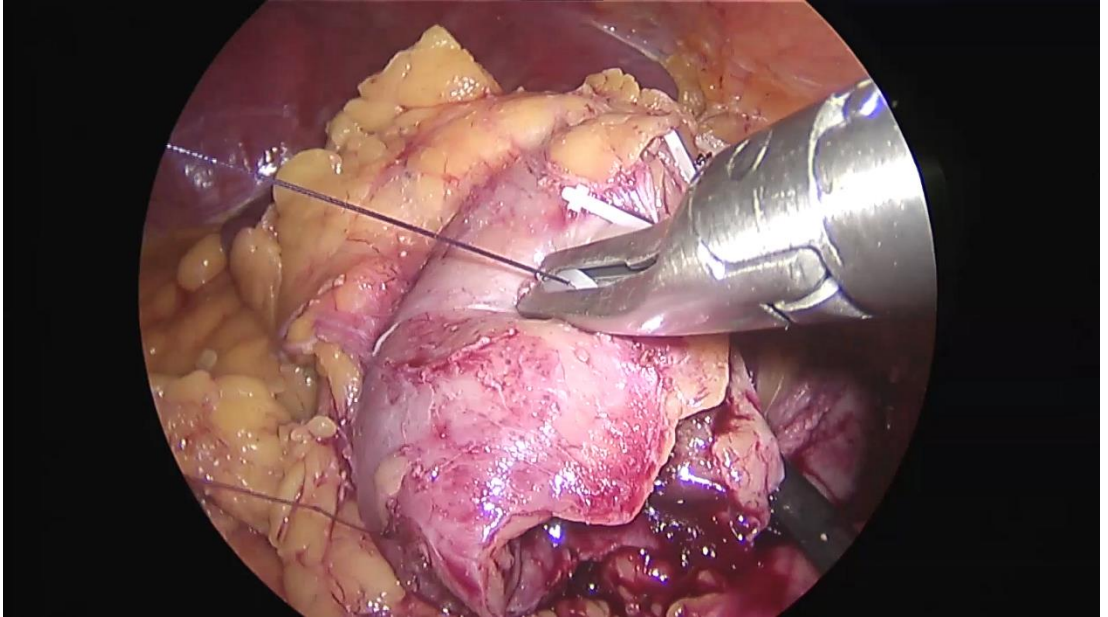
Renorafinin ikinci adımı, renal parankimi yeniden yakınlaştırmak için sürekli horizontal parankim dikişidir. Bu adımda, kayan klip tekniği ile emilebilen, örgülü bir sütün olan 2/0 vicryl kullanılır. Parankim, her sütün geçtikten sonra hem-o-lok klipler ile yaklaştırılarak sabitlenir ve doku gerginliği azalır ve parankimin yırtılması önlenir.

Renorrafi bittikten sonra klemler, bulldog çıkarıcı ile hizalanarak çıkarılır. Böbreğin revaskülarizasyonundan sonra rezeksiyon bölgesinin hemostazı insüflasyon basıncını 5 mm Hg'ye düşürülmesi ile kontrol edilir. Bu aşamada hemostaz sağlamak için monokril sütünlerin her iki ucu gerilir ve Hem-o-lok klipler ile sabitlenir (219).

Şekil 31. Renorrafinin ilk aşaması defekt tabanının 2/0 monofilaman suture ile onarımı.



Şekil 32. Renorrafinin ikinci aşaması olan horizontal parankim sutureları



Parsiyel nefrektomi, iskemik hasarı azaltmak için vasküler yapılar tutulmadan, noniskemik veya kitleyi besleyen segmental arterin tutulması ile selektif iskemik olarak yapılabilir.

Sıfır iskemi tekniği daha çok periferik yerleşen medullaya uzanmayan ekzofitik kitleler için tercih edilebilir. Bu teknikte kanamanın iskemik yöntemle göre daha fazla

olması beklenebilir ancak süreye karşı anksiyeteye yer vermeden cerrahi sınıra dikkat edilerek rezeksiyon gerçekleştirilmelidir. Görseelliği iyileştirmek için hastaya kontrollü hipotansiyon uygulanabilir ve hemostaz sağlamak için bipolar koter kullanılabilir. Standart vasküler diseksiyon kanama nedeniyle iskemiye geçme olasılığı dikkate alınarak her zaman yapılmalıdır. Kliniğimizden güncel bir çalışmada non-iskemik PN'nin kompleks olmayan kitlelerde transperitoneal ve retroperitoneal benzer sonuçlar ile uygulandığı gösterilmiştir (221).

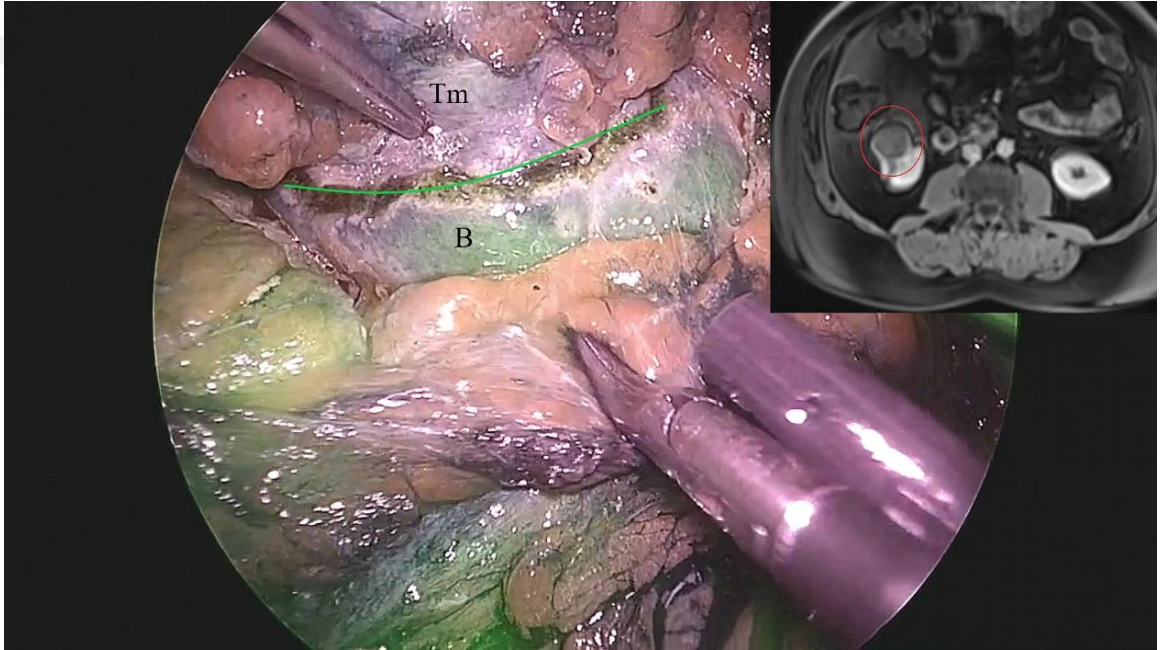
Selektif vasküler diseksiyon hiler, santral, intrarenal ve polar lezyonlar gibi daha karmaşık tümörlerin global iskemi oluşturulmadan rezekte edilmesini sağlar. Ana renal arter ve ven, renal hiluma ulaştıktan sonra mobilize edilir ve tümörü besleyen spesifik arter dallarını tanımlamak için proksimalden distale doğru mikrodiseksiyon yapılır. Mikrodiseksiyondan sonra, kitleyi beslediği düşünülen segmental dal, grasper ile tutulur ve intraoperatif doppler ultrason ile kontrol edilir. Bu aşamada gerekli endovizyon sistemi mevcutsa, indosiyanın yeşil boyası (ICG), renal arterler uç arterler olduğu için demarkasyon hattını etkili bir şekilde gösterecektir. ICG, selektif klemplemeden hemen önce 2.5 mg / mL'lik bir çözeltiye seyreltilir ve arter bulldog ile klemplendikten sonra anestezi ekibi tarafından intravenöz olarak bolus verildi. Demarkasyon hattının kitlenin dışında olduğu görüldükten sonra, daha önce tarif edilen adımlara benzer şekilde rezeksiyon ve renorafi gerçekleştirilir (219).

2.3.5. Nefron Koruyucu Cerrahi Komplikasyonları

PN operasyonu, her koşulda RN'den daha zor bir ameliyat olması nedeniyle çeşitli komplikasyonlar olması kaçınılmazdır. Çeşitli serilerde açık PN komplikasyonları %4.1-38.6 arasında değişmektedir. Ancak son yıllarda, gerek intraoperatif, gerekse postoperatif erken ve geç komplikasyon oranları belirgin olarak azalmıştır. Görülen komplikasyonların en az yarısı medikal sorunlardır. Bunlar arasında böbrek yetmezliği, miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve plörezi sayılabilir. Bu komplikasyonların erken tanısı ve tıbbi tedavisi gereklidir. Geniş açık PN serilerinde en sık görülen cerrahi komplikasyonlar idrar kaçağı (%3.9) ve kanamadır (%3.2) (222-224). Patard ve ark.nın yaptığı çalışmada, 4 cm'den küçük tümörlerde cerrahi ve medikal komplikasyon oranları benzer bulunurken, T1b tümörlerde kan kaybı, transfüzyon ve fistül oranları daha yüksek bulunmuştur (224). Fistül olasılığı, özellikle santral yerleşimli tümörlerde daha yüksektir (222). Bu

komplasyonları en aza indirmek için ameliyatın titizlikle yapılması, gerektiğinde üreteral “JJ” stent kullanımı ve ameliyat alanının iyi şekilde drene edilmesi gereklidir. Cerrahi komplasyonların çoğu konservatif tedaviyle düzelir. Kanama ve şiddetli hematuri arteriovenöz fistül veya psödoanevrizmaya bağılı olabilir, bu koşulda anjoembolizasyonla sorun çözülebilir. Tekrar operasyon gereken olgularda, mümkünse kanama kontrolü, fistül onarımı veya nefrektomi uygulanır.

Şekil 33. Sağ böbrekte segmental dalın selektif klemplenmesinden sonra ICG enjeksiyonu ile tümör (Tm) ile normal böbrek parankimi (B) arasındaki demarkasyon hattı (Yeşil çizgi)



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 22.04.2020 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/239 sayılı kararı ile alınan, kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.1.Kohortun Seçimi ve Alt Grupların Tanımı

Ekim 2010 ile Eylül 2020 tarihleri arasında yapılan tetkikler sonucunda renal kitle tespit edilerek laparoskopik parsiyel nefrektomi gerçekleştirilen 517 hastadan intraoperatif ameliyat görüntüleri ile preoperatif BT ve/veya MRG imajları elde edilen ve en az 1 yıllık takipleri yapılan 335 renal ünite çalışmaya dahil edildi. Bunun dışında pelvik böbrek (n=1), atnalı böbrek (n=4), allograft böbreğinde kitle olan (n=2) (225) ve sekonder parsiyel nefrektomi (n= 3) yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Postoperatif renal fonksiyonlar için postoperatif 1.ay, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl, 4.yıl ve 5.yıl takipleri yapılan olguların glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri ile aynı zamanlardaki KBH evreleri kaydedildi. Renal fonksiyonların analizinde soliter böbreği olan 11 hasta ve bilateral renal kitle nedeniyle bilateral parsiyel nefrektomi yapılan 9 hasta dışlandı (n=29).

Çalışmamızda İLUS'un etkinliği, YPY varlığı ve MAP skoruna göre 2 farklı şekilde değerlendirildi. Laparoskopik ultrason probu 2014 yılından sonra temin edildi ve kliniğimizde kullanımına başlandı. Bu tarihten önceki olgular ultrasonografinin kullanılmadığı gruba dahil edildi. YPY varlığı ve MAP skoruna göre İLUS'un etkisini incelediğimiz kısımda, eğilim skoru eşleştirmesi (*Propensity score matching*) ile olgular standardize edildi.

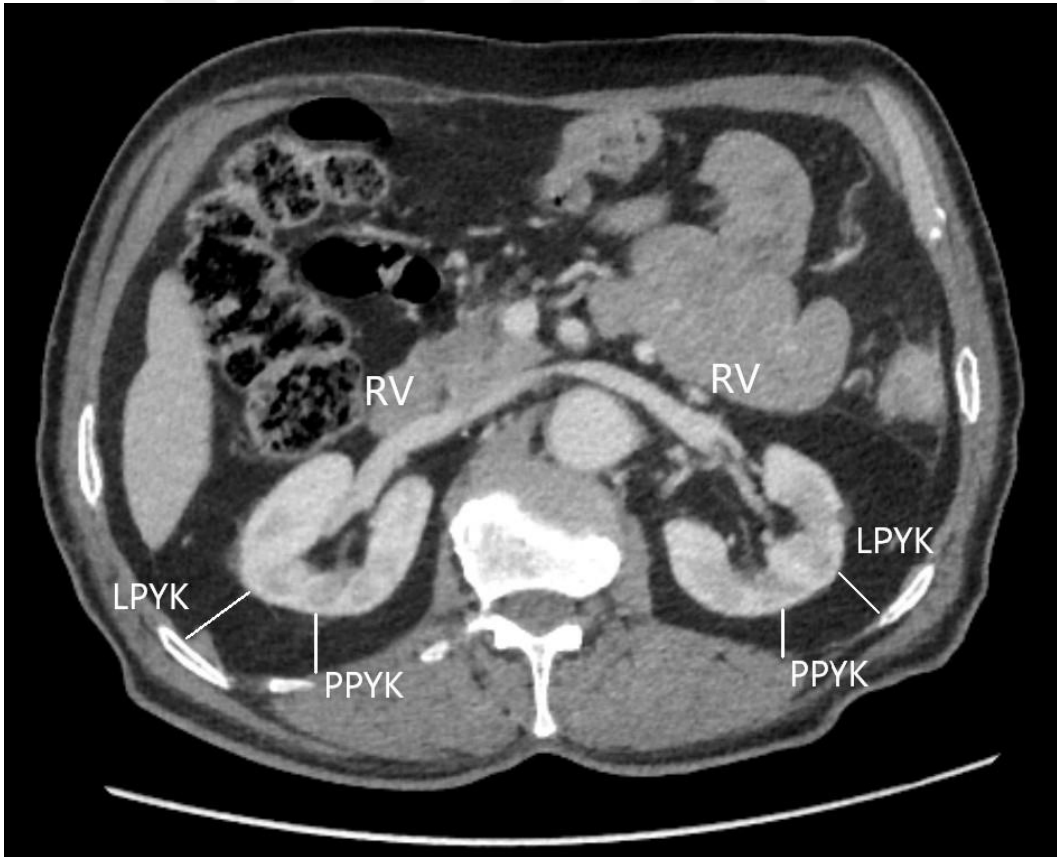
3.2.Preoperatif Verilerin Toplanması

Olguların yağlı doku özellikleri ile operasyonun kompleksitesini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, VKİ, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), sigara kullanımı, geçirilmiş abdominal cerrahi, ipsilateral taş cerrahi öyküsü, preoperatif GFR (CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü) ve hemoglobin değeri her hasta için toplandı.

Bütün olgulara operasyon öncesi MR veya BT ile görüntüleme yapıldı ve tümör karakteristiği ile ilgili olarak kitle boyutu ve tarafı, kitlenin uzanımı (ekzofitik, mezofitik, endofitik), R.E.N.A.L. nefrometri skorları hesaplandı.

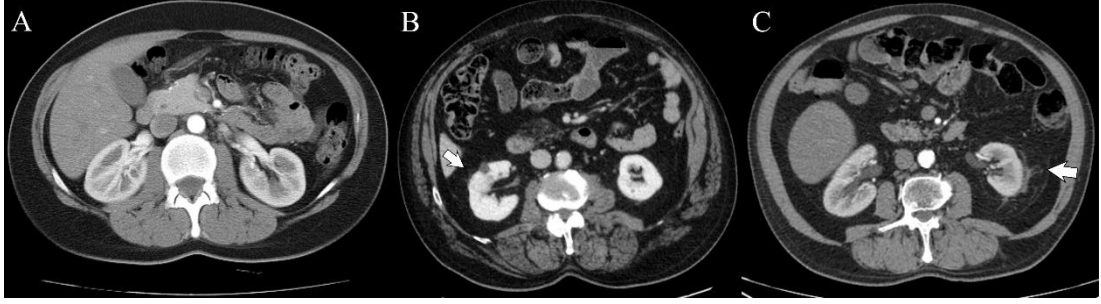
Bir radyoloji uzmanı tarafından tüm hastaların BT veya T1 ağırlıklı MR görüntüleri incelenerek, daha önce Eisner ve arkadaşları tarafından tanımlandığı şekliyle renal ven hizasından, aksiyel kesitlerde lateral ve posterior renal korteks ile abdomen duvar kasları arasındaki yağ dokusunun kalınlığı milimetre cinsinden, posterior ile lateral perinefritik yağ kalınlığı (PPYK, LPYK) olarak ölçüldü (Şekil 16) (226). Perinefritik yağlı dokunun radyolojik görüntüsünün kirli olup olmadığı diğer bir deyişle “*stranding*”i Davidiuk ve ark. ile Aizenstein ve ark.’nın çalışmalarında da tariflendiği şekliyle ciddiyetine göre 3 derecede belirlendi (10, 227). Tablo 16’da belirtilen algoritma ile her hasta için MAP skoru hesaplandı (10).

Şekil 34. Renal ven seviyesinde perirenal yağ kalınlığının ölçümü



RV: Renal ven, LPYK: Lateral perirenal yağ kalınlığı, PPYK: Posterior perirenal yağ kalınlığı

Şekil 35. Perirenal yağlı doku yapışıklığının radyolojik olarak derecelendirilmesi (Stranding)



A: Stranding yok. Böbreğin etrafındaki yağ dokusunda yoğunluk artışı veya inflamasyon mevcut değil ve yağlı doku tamamen siyah izlenir. B: Tip 1 "stranding". Perirenal yağda hafif yoğunluk artışı mevcut, ince inflamasyon çizgileri görünebilir. C: Tip 2 "stranding". Perirenal yağ ciddi şekilde yoğun izlenmekle birlikte kalın ve dansitesi yüksek inflamasyon çizgileri izlenir.

3.3. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi Tekniği

Tüm vakalara barsak hazırlığı amacı ile operasyondan önceki gece 18:00 ve 21:00'de oral laksatif ve operasyon sabahı rektal lavman uygulandı. Bütün olgular tek bir cerrah tarafından laparoskopik yöntem ile opere edildi. Operasyon öncesi tüm olgulara nazogastrik ve foley katater takıldı. Cerrahi için kitlenin ve hastanın özelliklerine göre transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşım tercih edildi. Transperitoneal yaklaşım için hastalar 60 derece oblik, retroperitoneal yaklaşım için 90 derece lateral dekubit pozisyonuna alındı. Transperitoneal yaklaşımda batın içerisine giriş için Veress iğnesi, retroperitoneal yaklaşımda ise "Hasson" yöntemi kullanıldı. Pozisyon verildikten sonra portlar açıklığı çalışma alanını gösterecek şekilde üçgen konfigürasyonunda yerleştirildi.

Transperitoneal yaklaşımda sol taraf için inen kolon ve lienorenal ligaman kesilerek dalak, sağ taraf için ise çıkan kolon ve duodenum medialize edildi. Bu aşamadan sonra transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşım için cerrahi basamaklar benzer olarak uygulandı. Gerota fasyası gonadal venin üzerinden açılarak üreter bulundu ve askıya alınarak psoas kası vizüalize edildi ve süperiora takip edilerek renal hilusa ulaşıldı. Burada ultrasonik enerji cihazları, monopolar hook elektrokoter ve laparoskopik right angle disektör yardımı ile ven ve arter ayrı ayrı diseke edilerek vasküler teypler ile askıya alındı.

Ardından renal kitlenin izolasyonu için perirenal yağlı doku diseksiyonuna başlandı. Bu aşamada hastaların bir kısmında laparoskopik ultrasonografi probu kullanıldı. Renal kitle izole edildikten sonra monopolar hook elektrokoter ile sınırları bir miktar sağlam parankim dokusunu içerecek şekilde belirlendi. Renal arter ve ven,

“Bulldog” klempler ile ayrı ayrı tutulduktan sonra iskemi oluşturan olgularda soğuk makas yardımı ile kitle eksizyonu gerçekleştirildi. Eksizyon aşamasında gözlenebilen vasküler yapılar pnömatik metal klip uygulayıcılar (Challenger® Ti-P) veya Weck® Hem-o-lok® polimer klipler ile ligate edildi. Tümör yatağına ait cerrahi defektin tabanı derinlik veya genişliğine göre monofilaman süturlar veya V-loc® ile parankim ise poliglaktin (Vicryl®) sütürler ile onarıldı. “Bulldog” klempler alınıp kanama kontrolü yapıldıktan sonra kitle, batin içerisine gönderilen organ torbası içerisine konularak “Gibson” insizyonundan vücut dışına alındı. Hastaların operasyon görüntüleri ilk portun girişinden spesmen çıkarıldıktan sonra fasyanın kontrol edilmesine kadar kaydedildi.

3.4. İntraoperatif Verilerin Toplanması

Operasyon kayıtları izlenerek, kolonun medializasyonundan vasküler yapıların tamamının askıya alınması “vasküler diseksiyon süresi”, perirenal yağlı dokunun diseksiyonunun başlangıcı ile kitlenin etrafının monopolar koter yardımı ile çizilmesine kadar geçen süre “peritümöral yağlı doku diseksiyon süresi”, iskemik grupta endo-bulldog klempler ile vasküler yapıların oklüde edilmesinden kitlenin tümüyle çıkarılmasına kadar geçen süre “eksizyon süresi” olarak kaydedildi. İskemi oluşturulan olgularda sıcak iskemi süresi ile ameliyat süresi de ayrıca not edildi.

Vasküler yapıların sayıları radyolojik görüntülerden ziyade vasküler diseksiyon ile gözlenen damar sayısı göz önüne alarak arter ve ven sayısı olarak not edildi. İskemi tipi non-iskemik, selektif ve global iskemi olarak, operasyon sırasında gerçekleşen yaralanmalar ise peroperatif komplikasyon olarak kaydedildi. Tahmini kan kaybı mililitre cinsinden hesaplandı.

İntraoperatif olarak yağ dokusunun yapışık olup olmadığı laparoskopik parsiyel nefrektomi için tecrübeli cerrah tarafından operasyon kayıtları izlenerek peritümöral yağ dokusunun makroskopik görüntüsüne göre “iyi” veya “kötü” şeklinde subjektif olarak belirlendi. Bunun dışında olgular intraoperatif laparoskopik ultrasonografinin kullanımına göre 2 gruba ayrıldı.

3.5. Postoperatif Verilerin Toplanması

Hastaların laboratuvar parametreleri olarak postoperatif 1. gün eGFR ve hemoglobin değişimleri kaydedildi. Hastaların postoperatif dönemdeki

komplifikasyonları Clavien-Dindo komplifikasyon sınıflamasına göre derecelendirildi (I-V, tablo 18) (228). Hastanın hospitalizasyon süresi gün olarak ve takip süresi de operasyon süresinden son kontrol süresine kadar ay olarak kaydedildi.

Spesmenlerin patolojik değerlendirilmesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda üropatoloji konusunda uzman bir patolog tarafından WHO/ISUP derecelendirme sistemine göre, postoperatif evreleme TNM sınıflaması ile yapıldı (82). Cerrahi sınırın negatif olması, sıcak iske mi süresinin 20 dakikanın altında olması ve postoperatif komplifikasyonun olmaması "trifekta" olarak değerlendirildi (229, 230). Trifekta parametrelerine ek olarak ilk 1 yıl takibinde %90'dan fazla eGFR korunumu olması ve KBH evre artışının olmaması ile beş parametrenin varlığı "pentafekta" olarak değerlendirildi (231).

Tablo 18. Cerrahi komplifikasyonların sınıflaması için kullanılan Clavien-Dindo sistemi

<i>Derece</i>	TANIM
<i>1</i>	Medikal tedavi, cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişime gerek duyulmayan normal postoperatif izlemde meydana gelen herhangi bir değişiklik. Kabul edilen tedavi rejimleri diüretikler, antiemetikler, antipiretikler, analjezikler ve elektrolitler gibi ilaçlar ve fizyoterapidir. Ayrıca bu grup yatak başında açılarak tedavi edilebilen yara yeri enfeksiyonunu içermektedir.
<i>2</i>	Derece 1 komplifikasyonlarda kullanılmasına izin verilen ilaçlar dışındaki diğer ilaçların kullanılmasını gerektiren durumlardır. Total parenteral nutrisyon ve kan transfüzyonları bu grubun içinde yer alır.
<i>3</i>	Cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişim gereksinimi vardır
<i>3a</i>	Genel anestezi gerektirmeyen girişimler
<i>3b</i>	Genel anestezi gerektiren girişimler
<i>4</i>	Ara yoğun bakım yada yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren hayatı tehdit eden komplifikasyonlar (Santral sinir sistemi komplifikasyonlarından transiyent iskemik atak dışındaki beyin hemorajisi, iskemik inme ve subaraknoid kanama gibi durumlar)
<i>4a</i>	Tek organ disfonksiyonu (Dializ dahil)
<i>4b</i>	Çoklu organ disfonksiyonu
<i>5</i>	Hastanın ölümü

3.6.İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İkili gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan veriler için de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenler arasındaki ilişkinin

incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Yapışık perirenal yağ varlığına etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde binary lojistik regresyon analizi kullanılarak %95 güven aralığı ve "Odds ratio" hesaplandı. Yapışık perirenal yağ varlığına göre LPYK, PPYK, "stranding" ve MAP skoru için eğri altında kalan alan (AUC: Area under curve), %95 güven aralığı ve kesme değerini belirlemek amacıyla ROC (Receiver operating curve) analizi kullanıldı. Ultrasonografinin operasyon aşamalarına etkisini incelerken YPY ve İLUS kullanımı belirteç, R.E.N.A.L. ve MAP skoru da öngörücü alınarak 2 farklı şekilde eğilim skoru eşleştirmesi (Propensity score matching) uygulandı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca, IQR ("*Interquartile range*" (Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil))) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1.Hastaların Demografik Özelliklerinin Yağ Özelliği ve R.E.N.A.L. Skor Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Değerlendirmeye alınan 335 renal ünite intraoperatif yağlı dokunun özelliklerine göre “iyi” ve “kötü” olarak iki gruba ayrıldı. Hastalardan 9 tanesinde bilateral renal kitle, 11 tanesinde de soliter böbrek mevcuttu. İyi yağ özelliklerine sahip hasta grubundaki toplam sayı 242 (%72,2) iken kötü yağ özelliklerine sahip 93 (%27,7) hasta mevcuttu.

Hastaların yağ özelliklerine göre karşılaştırıldığı demografik veriler tablo 19’da verilmiştir. Yağ özelliklerine göre yaş değerlerinin ortalamaları iyi yağ grubunda 55,18 yıl iken kötü grupta 60,73 yıl olarak elde edilmiştir ve perirenal yağı kötü olanların yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). Yağ özelliği iyi olan hastalarda kadın cinsiyet ($n=128$ (%52,9)) çoğunlukta iken, kötü yağ grubunda erkek cinsiyetin ($n=79$ (%84,9)) çoğunlukta olduğu izlendi ($p>0,001$). Yağ özelliklerine göre KAH hastalığı, iyi yağa sahip olanların %12,8’inde ve kötü olanların %23,7’sinde mevcuttu ($p=0,015$). Benzer şekilde iyi yağa sahip olanların %41,7’sinde ve kötü yağa sahip olanların %64,5’inde HT hastalığı mevcut ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Yağ özelliği iyi olanların “*Charlson Comorbidity Index*” değerlerinin ortalaması 3,71 ve kötü olanların ortalaması 4,39 olarak belirlendi ($p<0,001$). Yağ özelliği iyi olanların ortalaması 28,91 kg/m^2 ve kötü olanların ortalaması 30,15 kg/m^2 ’idi ($p=0,039$). Perirenal yağı iyi olanların preoperatif GFR ortalaması 93,96 ml/dk/1,73 m^2 ve kötü olanların ortalaması 82,5 ml/dk/1,73 m^2 olarak hesaplandı ($p<0,001$). Hastaların GFR değeri 60 ml/dk/1,73 m^2 kestirim değeri alınarak Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı’nın böbrek hastalığı sonuçları kalite inisiyatifi (KDOQI) değerlendirmesine göre KBH evresi G1-2 ve G3’ten fazla olanlar olarak ayrılarak yağ özelliğine göre değerlendirildiğinde preoperatif KBH evresi dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Yağ özelliği iyi olanların %6,6’sında ve kötü olanların %19,4’ünde preoperatif KBH evresi G3-5 olarak belirlendi.

Tablo 19. Perirenal yağ özelliklerine göre demografik verilerin karşılaştırılması

	İyi	Kötü	Toplam	Test İstatistiği	p
Renal ünite sayısı	242	93	335	---	---
Yaş (yıl)	55,18 ± 13,47	60,73 ± 11,26	56,72 ± 13,12	t=-3,527	<0,001
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	128 (52,9)	14 (15,1)	142 (42,4)	$\chi^2=39,389$	<0,001
<i>Erkek</i>	114 (47,1)	79 (84,9)	193 (57,6)		
Geçirilmiş abdominal cerrahi	28 (11,6)	9 (9,7)	37 (11)	$\chi^2=0,245$	0,621
Diyabetes Mellitus	45 (18,6)	20 (21,5)	65 (19,4)	$\chi^2=0,364$	0,546
Koroner arter Hastalığı	31 (12,8)	22 (23,7)	53 (15,8)	$\chi^2=5,934$	0,015
Hipertansiyon	101 (41,7)	60 (64,5)	161 (48,1)	$\chi^2=11,964$	<0,001
İpsilateral Taş Hastalığı Öyküsü	13 (5,4)	4 (4,3)	17 (5,1)	---	0,788 ^F
Charlson Komorbidite İndeksi	3,71 ± 1,55	4,39 ± 1,65	3,9 ± 1,61	t=-3,533	<0,001
VKİ (Kg/m^2)	28,91 ± 5,08	30,15 ± 4,35	29,26 ± 4,91	t=-2,075	0,039
Preoperatif Hemoglobün (gr/dL)	13,54 ± 1,85	14,07 ± 1,64	13,69 ± 1,81	t=-2,399	0,017
Preoperatif Kreatinin (mg/dL)	0,76	0,91	0,8	U=6556	<0,001
	(0,65 - 0,93)	(0,79 - 1,1)	(0,68 - 0,98)		
Preoperatif eGFR ($ml/dk/1,73 m^2$)	93,96 ± 19,08	82,5 ± 20,81	90,78 ± 20,21	t=4,616	<0,001
Preoperatif KBH evresi					
<i>G1-2</i>	226 (93,4)	75 (80,6)	301 (89,9)	$\chi^2=11,964$	<0,001
<i>G3-5</i>	16 (6,6)	18 (19,4)	34 (10,1)		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, Ortalama ± Standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), KBH: kronik böbrek hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

Değerlendirmeye alınan 335 renal ünite yağ özellikleri dışında R.E.N.A.L. nefrometri skoruna göre, düşük (4-6), orta (7-9) ve yüksek (10-12) kompleksiteye sahip olgular olarak 3 gruba ayrılarak da incelendi. Operasyon tarafında geçirilmiş cerrahi ve KAH'nın düşük kompleksite grubunda daha fazla olduğu görülürken diğer demografik verilerde gruplar arasında fark izlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20. RENAL skor gruplarına göre demografik verilerin karşılaştırılması

	4-6	7-9	10-12	Test İstatistiği	p
Renal ünite sayısı	147 (43,8)	147 (43,8)	41 (12,3)		
Yaş (yıl)	57,9 ± 13,14	56,12 ± 12,85	54,66 ± 13,88	F=1,264	0,284
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	59 (40,1)	68 (46,3)	15 (36,6)	$\chi^2=1,772$	0,412
<i>Erkek</i>	88 (59,9)	79 (53,7)	26 (63,4)		
Geçirilmiş abdominal cerrahi	24 (16,3) ^a	9 (6,1) ^{bc}	4 (9,8) ^{ac}	$\chi^2=7,868$	0,020
Diyabetes Mellitus	32 (21,8)	27 (18,4)	6 (14,6)	$\chi^2=1,223$	0,542
Koroner arter Hastalığı	31 (21,1) ^a	20 (13,6) ^{ab}	2 (4,9) ^{bc}	$\chi^2=7,291$	0,026
Hipertansiyon	77 (52,4)	65 (44,2)	19 (46,3)	$\chi^2=2,017$	0,365
Preoperatif KBH evresi					
<i>G1-2</i>	130 (88,4)	135 (91,8)	36 (87,8)	$\chi^2=1,147$	0,564
<i>G3-5</i>	17 (11,6)	12 (8,2)	5 (12,2)		
İpsilateral Taş Hastalığı Öyküsü	9 (6,1)	7 (4,8)	1 (2,4)	$\chi^2=0,956$	0,620
Charlson Komorbidite İndeksi	3,99 ± 1,55	3,86 ± 1,67	3,46 ± 1,58	F=1,747	0,176
VKİ (Kg/m^2)	29,57 ± 4,75	29,4 ± 5,02	27,62 ± 4,87	F=2,660	0,071
Preoperatif Hemoglobin (gr/dL)	13,84 ± 1,77	13,52 ± 1,76	13,74 ± 2,1	F=1,154	0,317
Preoperatif Kreatinin (mg/dL)	0,86 ± 0,23	0,82 ± 0,23	0,88 ± 0,24	F=1,324	0,267
Preoperatif eGFR ($ml/dk/1,73 m^2$)	89,17 ± 20,05	92,43 ± 19,26	90,58 ± 23,89	H=2,489	0,288

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, F: tek yönlü varyans (ANOVA) test istatistiği (a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur), H: Kruskal Wallis test istatistiği, Ortalama ± Standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), KBH: kronik böbrek hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

4.2.Preoperatif Radyolojik Verilerin Karşılaştırılması

Preoperatif radyolojik görüntülerden elde edilen tümöre ve hastaya ait verilerin gruplara göre karşılaştırılması tablo 21’de gösterilmektedir. Ekzofitik uzanım oranı, iyi yağ grubunda %61,2 iken kötü grupta %80,6 olarak izlenmiştir (p=0.003). Perirenal yağı iyi olanların LPYK ortalaması 15,13 mm iken kötü olanların ortalaması 25,05 mm olarak elde edildi (p<0,001). PPYK ortancalarına bakıldığında perirenal yağı iyi olanların ortancası 9,35 mm iken kötü olanlarda 22 mm olduğu görüldü (p<0,001). Radyolojik perirenal yağ yoğunluğu “Stranding” açısından değerlendirildi, perirenal yağı iyi olan grupta sırasıyla %77,7, %21,1 ve %1,2 hasta stranding yok, tip 1 ve tip 2 olarak değerlendirilirken, kötü grubunda sırasıyla %29, %53,8, %17,2 hastada stranding yok, tip 1 ve tip 2 olarak değerlendirilmiştir (p<0,001). Yağ özelliği iyi olanların MAP skoru ortalaması 1,11 ve kötü olanların ortalaması 3,15 olarak bulundu (p<0,001).

Tablo 21. Perirenal yağ özelliğine göre tümör ve hastaya ait radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

	İyi	Kötü	Toplam	Test istatistiği	p
Tümör Boyutu (mm)	34 (25 - 43,25)	36 (30 - 47,5)	35 (26 - 45)	U=9825,5	0,072
Tümör tarafı					
<i>Sağ</i>	131 (54,1)	45 (48,4)	176 (52,5)	$\chi^2=0,889$	0,346
<i>Sol</i>	111 (45,9)	48 (51,6)	159 (47,5)		
Kitlenin Uzanımı					
<i>Ekzofitik</i>	148 (61,2)	75 (80,6)	223 (66,6)	$\chi^2=11,961$	0,003
<i>Mezofitik</i>	67 (27,7)	11 (11,8)	78 (23,3)		
<i>Endofitik</i>	27 (11,2)	7 (7,5)	34 (10,1)		
R.EN.A.L. Skoru	6,96 ± 1,98	6,86 ± 1,8	6,93 ± 1,93	t=0,436	0,663
R.EN.A.L. Skor Grupları					
4-6	106 (43,8)	41 (44,1)	147 (43,9)	$\chi^2=0,854$	0,652
7-9	104 (43)	43 (46,2)	147 (43,9)		
10-12	32 (13,2)	9 (9,7)	41 (12,2)		
LPYK (mm)	15,13 ± 8,05	25,05 ± 10,46	17,89 ± 9,83	t=-8,251	<0,001
	14 (9 - 20)	25 (18 - 30)	17 (10 - 23)		
PPYK (mm)	11,51 ± 7,79	22,57 ± 10,75	14,58 ± 10,01	U=4228,5	<0,001
	9,35 (6 - 16)	22 (15 - 30)	13 (7 - 21)		
Radyolojik Perirenal Yağ Yoğunluğu "STRANDING"					
<i>Yok</i>	188 (77,7)	27 (29)	215 (64,2)	$\chi^2=78,781$	<0,001
<i>Tip 1</i>	51 (21,1)	50 (53,8)	101 (30,1)		
<i>Tip 2</i>	3 (1,2)	16 (17,2)	19 (5,7)		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, Ortalama ± Standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), LPYK: Lateral perirenal yağ kalınlığı, PPYK: Posterior perirenal yağ kalınlığı, Stranding: Radyolojik yağlı doku özelliği, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

Preoperatif radyolojik görüntülerden elde edilen verilerin kompleksite gruplarına göre karşılaştırılması tablo 22'de gösterilmektedir. Tümör boyutu ortalaması düşük kompleksiteli grupta, orta ve yüksek kompleksiteli gruba göre daha düşük izlenirken, orta ve yüksek kompleksiteli tümörler arasında anlamlı bir boyut farkı izlenmedi ($p<0,001$). Kitle uzanımları incelendiğinde, düşük kompleksiteli tümörlerin %94'ü ekzofitik uzanımlı iken, yüksek kompleksiteli gruptaki olguların %56'sında endofitik uzanımı olmasından kaynaklanan istatistiksel fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Diğer veriler için gruplar arasında istatistiksel bir fark izlenmedi (Tablo 22).

Tablo 22. RENAL skor gruplarına göre tümör ve hastaya ait radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	4-6	7-9	10-12	Test İstatistiği	p
Tümör Boyutu (mm)	28,76 ± 10,73 ^a	42,23 ± 14,41 ^b	40,51 ± 16 ^b	F=44,629	<0,001
Tümör tarafı					
<i>Sağ</i>	70 (47,6)	81 (55,1)	25 (61)	$\chi^2=2,985$	0,225
<i>Sol</i>	77 (52,4)	66 (44,9)	16 (39)		
Kitlenin Uzanımı					
<i>Ekzofitik</i>	138 (93,9)^a	85 (57,8) ^b	0 (0)	$\chi^2=183,718$	<0,001
<i>Mezofitik</i>	7 (4,8) ^a	53 (36,1)^b	18 (43,9)^b		
<i>Endofitik</i>	2 (1,4) ^a	9 (6,1) ^a	23 (56,1)^b		
MAP Skoru	1,69 ± 1,6	1,71 ± 1,64	1,51 ± 1,45	H=0,268	0,875
MAP skoru Grupları					
<i>0-1</i>	82 (55,8)	78 (53,1)	22 (53,7)	$\chi^2=0,931$	0,920
<i>2-3</i>	35 (23,8)	41 (27,9)	12 (29,3)		
<i>4-5</i>	30 (20,4)	28 (19)	7 (17,1)		
LPYK (mm)	18,3 ± 9,47	17,87 ± 10,27	16,45 ± 9,58	H=0,975	0,614
	17 (11 - 23)	16 (9 - 24)	17 (10 - 23)		
PPYK (mm)	14,63 ± 9,7	15,03 ± 10,56	12,78 ± 9,11	H=1,223	0,542
	12 (7 - 20)	13 (7 - 22)	12 (3 - 21)		
Radyolojik Perirenal Yağ Yoğunluğu "STRANDING"					
<i>Yok</i>	93 (63,3)	94 (63,9)	28 (68,3)	$\chi^2=1,343$	0,854
<i>Tip 1</i>	46 (31,3)	43 (29,3)	12 (29,3)		
<i>Tip 2</i>	8 (5,4)	10 (6,8)	1 (2,4)		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, F: tek yönlü varyans (ANOVA) test istatistiği (a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur), H: Kruskal Wallis test istatistiği, Ortalama ± Standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), LPYK: Lateral perirenal yağ kalınlığı, PPYK: Posterior perirenal yağ kalınlığı, Stranding: Radyolojik yağlı doku özelliği, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

4.3. Parsiyel Nefrektominin Perioperatif Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastaların operatif ve postoperatif verilerinin karşılaştırılması tablo 23'de gösterilmektedir. Vasküler diseksiyon süresi ortancaları iyi yağ grubunda 10 dk iken kötü grupta 11 dk idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı belirlendi ($p<0,001$). Bu farklılığa etki edebilecek diğer faktör olan vasküler yapıların sayısı ve çeşitliliklerine tablo 25'de bakıldığında iki grup arasında fark olmadığı görüldü (Arter için $p=0,162$, ven için $p=0,230$). Perirenal yağlı doku diseksiyon süresi ortancası iyi yağ grubunda 7 dk iken kötü yağ grubunda 16 dk olarak bulundu ($p<0,001$). Ameliyatın diğer aşamaları olan kitle eksizyonu ve sıcak iskemi süreleri arasında istatistiksel açıdan fark izlenmemiş olup ameliyat süresi ortalaması iyi yağ grubunda 76,95 dk ve kötü olanlarda 90,61 dk olarak bulundu ($p<0,001$). Tahmini kan kaybı ortancaları sırasıyla iyi ve kötü yağ grubunda 100 ml ve 130 ml olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranları, GFR

(Δ GFR) ve hemoglobin değişimi (Δ Hb) ile yatış süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 23).

Olguların 27'sine (%8,1) non-iskemik, 17'sine de (%5,1) selektif iskemik parsiyel nefrektomi yapıldı. Selektif iskemi uygulanan olguların 12 tanesinde "indocyanine green" yardımı ile selektif arteriyel iskemi oluşturuldu. Gruplar arasında oluşturulan iskemi tipleri arasında yağ özelliklerine göre anlamlı fark izlenmedi ($p=0,821$).

Tablo 23. Perirenal yağ özelliğine göre operatif ve postoperatif verilerin karşılaştırılması

	İyi	Kötü	Toplam	Test istatistiği	p
Yaklaşım					
<i>Transperitoneal</i>	233 (96,3)	91 (97,8)	324 (96,7)	---	0,734 ^F
<i>Retroperitoneal</i>	9 (3,7)	2 (2,2)	11 (3,3)		
Vasküler diseksiyon süresi (dk)	10,5 \pm 4,71 10 (7 - 12)	12,6 \pm 5,54 11 (9 - 16,5)	11,08 \pm 5,04 10 (8 - 13)	U=8409,5	<0,001
Yağlı doku diseksiyon süresi (dk)	7,77 \pm 4,34 7 (5 - 9)	16,46 \pm 7,51 16 (10,5 - 21)	10,19 \pm 6,66 8 (6 - 13)	U=2787	<0,001
Kitle eksizyon süresi (dk)	6,73 \pm 3,69 5,5 (4 - 8,63)	6,57 \pm 3,33 6 (4 - 8)	6,68 \pm 3,59 6 (4 - 8)	t=0,359	0,72
Ameliyat süresi (dk)	76,95 \pm 22,93 75 (60 - 90)	90,61 \pm 25,02 90 (72,5 - 105)	80,75 \pm 24,27 80 (64 - 90)	t=-4,759	<0,001
Sıcak iskemi süresi* (dk)	14,01 \pm 4,94 13 (10 - 17)	13,55 \pm 4,21 14 (11 - 16)	13,88 \pm 4,75 13 (10 - 16)	t=0,751	0,453
Tahmini kan kaybı (ml)	112,73 \pm 82,34 100 (50 - 160)	147,74 \pm 105,11 130 (70 - 200)	122,45 \pm 90,46 100 (50 - 160)	U=8968,5	0,004
İntraoperatif komplikasyon	14 (5,8)	4 (4,3)	18 (5,4)	---	0,788 ^F
Δ Hb (mg/dl)	1,63 \pm 1,01 1,5 (0,875 - 2,2)	1,67 \pm 0,97 1,5 (0,9 - 2,25)	1,64 \pm 1 1,5 (0,9 - 2,2)	t=-0,329	0,742
ES Replasmanı	8 (3,3)	2 (2,1)	10 (2,9)	---	0,732 ^F
Postop 1.gün Δ eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	15,03 \pm 11,12 13,52 (7,05 - 22,75)	15,21 \pm 11,18 14,85 (6,58 - 22,17)	15,08 \pm 11,12 14,05 (6,88 - 22,65)	U=11227,5	0,974
Clavien-Dindo Komplikasyon Sınıflaması					
Yok	215 (88,8)	86 (92,5)	301 (89,8)	$\chi^2=4,444$	0,108
Clavien I-II	22 (9,1)	3 (3,2)	25 (7,5)		
Clavien III-IV	5 (2,1)	4 (4,3)	9 (2,7)		
Yatış süresi (Gün)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	U=11159,5	0,897

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, ortalama \pm standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), Hb:Hemoglobin, ES: Eritrosit süpsansiyonu *: Sıcak iskemi süreleri iskemi oluşturulan hastalar için değerlendirildi. kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

Olguların kompleksite gruplarına göre perioperatif verilerin karşılaştırılması tablo 24’de verilmektedir. Yağlı doku diseksiyon süresinde, orta kompleksite grubunun düşük kompleksiteden daha uzun ortancaya sahip olmasından kaynaklanan bir istatistiksel fark mevcuttu (9’a karşı 7 dk, p=0,005). Operasyon aşamalarından kitle eksizyonu ve sıcak iskemi süresinin kompleksite arttıkça uzadığı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Ameliyat süresinin de kompleksite ile doğru orantılı olarak arttığı ancak istatistiksel farkın düşük kompleksitedeki sürenin orta ve yüksek kompleksiteye oranla düşük olmasından kaynaklandığı bulundu (p<0,001). Tahmini kan kaybı ve peroperatif komplikasyonlar arasında fark izlenmezken postoperatif 1.gün GFR düşüşünün kompleksite ile birlikte arttığı izlendi (p=0,001). Yatış sürelerinde de orta kompleksitedeki grubun ortancasının düşük kompleksite grubundan fazla olmasından kaynaklanan istatistiksel bir fark izlendi (3’e karşı 2 gün, p=0,028).

Tablo 24. RENAL skor gruplarına göre operatif ve postoperatif verilerin karşılaştırılması

	4-6	7-9	10-12	Test istatistiği	p
Vasküler diseksiyon süresi (dk)	10,36 ± 4,16 10 (8 - 12)	11,63 ± 5,57 10 (8 - 14)	11,71 ± 5,68 10 (8 - 14)	H=2,01	0,366
Yağlı doku diseksiyon süresi (dk)	9,13 ± 6,12 7 (5 - 11) ^{ac}	11,2 ± 7,23 9 (6 - 14) ^b	10,34 ± 5,9 8 (6 - 13) ^{bc}	H=10,761	0,005
Kitle eksizyon süresi (dk)	5,55 ± 3,21 5 (4 - 6) ^a	7,09 ± 3,56 6 (4 - 9) ^b	9,3 ± 3,36 9 (7 - 12) ^c	H=50,771	<0,001
Ameliyat süresi (dk)	74,33 ± 22,15 75 (55 - 90) ^a	83,93 ± 24,12 80 (70 - 95) ^b	92,37 ± 26,07 90 (77 - 105) ^b	H=19,705	<0,001
Sıcak iskemi süresi* (dk)	11,17 ± 3,09 11 (9 - 13) ^a	14,94 ± 4,59 15 (12 - 17) ^b	18,29 ± 4,65 18 (15 - 21) ^c	H=85,279	<0,001
Tahmini kan kaybı (ml)	123,81 ± 90,69 100 (50 - 160)	121,16 ± 93,23 100 (50 - 150)	122,2 ± 81,01 100 (50 - 200)	H=0,228	0,892
İntraoperatif komplikasyon	11 (7,5)	6 (4,1)	1 (2,4)	$\chi^2=2,463$	0,292
Δ Hb (mg/dl)	1,61 ± 1 2 (1 - 2)	1,58 ± 0,95 2 (1 - 2)	1,91 ± 1,13 2 (1 - 3)	F=1,843	0,160
ES Replasmanı	5 (3,4)	4 (2,7)	1 (2,4)	$\chi^2=0,166$	0,921
Postop 1.gün Δ eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	12,57 ± 9,9 12 (6 - 18) ^a	16,33 ± 11,4 16 (8 - 25) ^b	19,61 ± 12,24 21 (8 - 28) ^c	F=8,160	0,001
Clavien-Dindo Komplikasyon Sınıflaması					
Yok	135 (91,8)	129 (87,8)	37 (90,2)	$\chi^2=2,357$	0,670
Clavien I-II	10 (6,8)	12 (8,2)	3 (7,3)		
Clavien III-IV	2 (1,4)	6 (4,1)	1 (2,4)		
Yatış süresi (Gün)	2 (2 - 3) ^{ac}	3 (2 - 3) ^b	2 (2 - 3) ^{bc}	H=7,150	0,028

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, F: tek yönlü varyans (ANOVA) test istatistiği (a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur), H: Kruskal Wallis test istatistiği, Ortalama ± Standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), Hb:Hemoglobin, ES: Eritrosit süspansiyonu *: Sıcak iskemi süreleri iskemi oluşturulan hastalar için değerlendirildi, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi

Tablo 25. Perirenal yağ özelliğine göre gruplar arası arter ve ven sayılarının karşılaştırılması

		Kötü	İyi	Test İstatistiği	p
Arter Sayısı	1	67 (72,8)	193 (79,8)	$\chi^2=2,173$	0,337
	2	22 (23,9)	45 (18,6)		
	3	3 (3,3)	4 (1,7)		
Ven Sayısı	1	77 (83,7)	188 (77,7)	$\chi^2=1,491$	0,474
	2	14 (15,2)	51 (21,1)		
	3	1 (1,1)	3 (1,2)		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

18 olguda (%5,4) intraoperatif komplikasyon gelişti ve açık operasyona geçiş olmaksızın hepsi laparoskopik olarak tamamlandı. Komplikasyonlar çeşitlerine göre tablo 26'da belirtilmektedir. Kötü yağ grubunda gerçekleşen dört komplikasyonun üçü ven yaralanması iken biri arter yaralanmasıydı. Vasküler yaralanmalar laparoskopik olarak 4-0 polipropilen suture ile onarıldı. Perirenal diseksiyon sırasında üreterde gerçekleşen termal hasar nedeniyle 1 olguda parsiyel nefrektomi sonrası intraoperatif üreteral JJ stent yerleştirildi, 6 hafta sonra yapılan retrograd pyelografide üreterde patoloji izlenmedi. Gruplar arası intraoperatif komplikasyonlar yönünden fark izlenmedi (p=0,788).

Tablo 26. İntraoperatif komplikasyonların sayısı ve açıklamaları

	İyi	Kötü
Renal ven yaralandı ve onarıldı	4 (1,1)	3 (0,8)
Renal arter yaralandı ve onarıldı	4 (1,1)	1 (0,2)
Segmental arter yaralandı ve sakrifiye edildi	2 (0,5)	---
Segmental ven yaralandı ve sakrifiye edildi	1 (0,3)	---
Normal parankimde yaralanma	1 (0,3)	---
Üreterde termal hasar	1 (0,3)	---
Epigastrik arter yaralanması	1 (0,3)	---

Kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

Postoperatif komplikasyon izlenen 34 olgunun (%10,1) yağ özellikleri ve Clavien-Dindo komplikasyon sınıflamasına göre derecelendirme ve açıklamaları tablo 23'de verilmektedir. Gruplardaki sadece JJ stent takılan hastalardan ikisi postoperatif konservatif olarak gerilemeyen üriner ekstravazasyon ve biri de postoperatif tespit edilen üreter taşına bağlı gelişen hidronefroz nedeniyledi. Sağ soliter böbrekli bir olguya operasyon sonrası erken dönemde inferior miyokard infarktüsü nedeni ile

kardiyoloji bölümünce balon ile perkütan translüminal koroner anjiyoplasti yapıldı ve antiagregan tedavi başlandı. Koroner yoğun bakım takiplerinde dren miktarının artması ve dren sıvısından çalışılan biyokimyada üriner ekstrevasyasyon tespit edilmesi üzerine hastaya yatak başında fleksible sistoskopi kullanılarak lokal anestezi altında üreteral J stent takıldı. Aynı zamanda hematürisi de gelişen hastaya mesane irigasyonu uygulandı ve kan transfüzyonu yapıldı. Kontrolde birinci ayda hastanın JJ stenti çekildi. Yağ özelliklerine göre gruplar arasında postoperatif komplikasyonlar açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,108). Olgularımızın hiçbirinde Clavien 4 ve 5 komplikasyon izlenmedi.

Tablo 27. Postoperatif komplikasyonların perirenal yağ özelliklerine göre Clavien-Dindo komplikasyon sınıflandırma sistemi ile karşılaştırılması

Clavien	İyi		Kötü	
	n	Açıklama	n	Açıklama
I	3	Hemoglobin düşüşü takip edildi, replasman yapılmadı		
	3	Uzamış üriner ekstrevasyasyon konservatif takip edildi		
	1	Uzamış lenfatik drenaj		
II	4	Kan transfüzyonu	2	ES replasmanı
	2	Kan transfüzyonu ve deliryum	1	Pulmoner emboli
	3	Atelektazi, ateş ve antibiyoterapi		
	1	Uzamış şilöz drenaj		
	2	Subileus, rektal kontrastlı BT uygulanması		
	1	Dispne		
	1	Yara yeri enfeksiyonu		
	1	Hematüri nedeniyle takip		
IIIa	1	Pnömotoraks nedeniyle göğüs tüpü takılması	1	Plevral efüzyon, torasentez
			1	Üriner retansiyon nedeniyle üretral kateterizasyon
IIIb	2	Anjiyoembolizasyon, mesane irigasyonu ve jj stent takılması, ES replasmanı	1	JJ stent takılması
	2	JJ stent takılması		
Iva	---		1	AMI, hematüri, JJ stent takılması, ES replasmanı
Ivb	---		---	
V	---		---	

AMI: Akut miyokard infarktüsü

Olguların postoperatif sonuçları, takip süreleri ve fonksiyonel sonuçları içeren trifekta ile pentafekta verilerinin perirenal yağ özelliklerine göre karşılaştırılması ile ilgili veriler tablo 28’de verilmektedir. Yağ özelliklerine göre iyi yağ grubunda tümör histolojileri sırasıyla %55, %23 ve %22, bhRHK, bh dışı malign ve benign patolojiler iken, kötü yağa sahip olanların sırasıyla %63, %24 ve %13’ünde bhRHK, bh dışı malign ve benign patolojilerdi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

olmasa da bhRHK oranının kötü yağ grubunda daha fazla olduğu görülmektedir (p=0,138). Trifekta ve pentafekta oranlarında gruplar arası istatistiksel fark izlenmemekle birlikte eGFR'nin %90'ın üzerinde korunumu iyi yağ grubunda daha fazla bulundu (p=0,010). Sırasıyla ortalama 37 ay ve 43 aylık takipler iyi ve kötü yağ grupları arasında lokal nüks veya metakron metastaz gelişimleri açısından gruplar arasında fark izlenmedi (p=0,669, p=0,067).

Tablo 28. Perirenal yağ özelliğine göre postoperatif sonuçlar ve takip verilerinin karşılaştırılması

	İyi	Kötü	Toplam	Test istatistiği	p
Takip Süresi (ay)	37 (24 - 58,25)	43 (23 - 64,5)	40 (24 - 60)	t=-0,974	0,331
Patolojik evre					
<i>T1a</i>	158 (65,3)	53 (57)	211 (63)	$\chi^2=3,383$	0,641
<i>T1b</i>	71 (29,3)	36 (38,7)	107 (31,9)		
$\geq T2$	13 (5,4)	4 (4,4)	17 (5,1)		
Cerrahi sınır pozitifliği	6 (2,5)	2 (2,2)	8 (2,4)	---	1,000 ^F
Tümör histolojisi					
<i>Benign</i>	12 (12,9)	54 (22,31)	66 (19,7)	$\chi^2=3,96$	0,138
<i>bh dışı malign</i>	22 (23,66)	56 (23,14)	78 (23,28)		
<i>bhRHK</i>	59 (63,44)	132 (54,55)	191 (57,01)		
Malign Tümör Derecesi					
<i>Düşük (Grade 1-2)[†]</i>	140 (85,4)	54 (77,1)	194 (82,9)	$\chi^2=2,341$	0,126
<i>Yüksek (Grade 3-4)[†]</i>	24 (14,6)	16 (22,9)	40 (17,1)		
Trifeta varlığı	190 (78,51)	80 (86,02)	270 (80,6)	$\chi^2=2,422$	0,120
1.yılda eGFR'nin >% 90 korunumu*	170 (75,22)	48 (60)	218 (71,24)	$\chi^2=6,682$	0,010
1.yılda KBH evre değişimi varlığı*	49 (21,68)	26 (32,5)	75 (24,51)	$\chi^2=3,738$	0,053
Pentafekta varlığı*	122 (53,98)	36 (45)	158 (51,63)	$\chi^2=1,909$	0,167
Metakron metastazı gelişimi	1 (0,4)	3 (3,2)	4 (1,2)	---	0,067 ^F
Lokal Nüks gelişimi	2 (0,8)	1 (1,1)	3 (0,9)	$\chi^2=0,804$	0,669

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, ortalama \pm standart sapma, ortalama (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), bhRHK: berrak hücreli renal hücreli karsinom, KBH: kronik böbrek hastalığı, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi. *: Böbrek fonksiyonları ile ilgili takip verilerinde soliter böbreği olan ve bilateral kitlesi olan hastalar dışlanarak değerlendirildi. [†]: Değerlendirmeye 2016 WHO/ISUP kriterlerine göre değerlendirilen patolojiler alındı.

Kompleksite gruplarına göre postoperatif sonuçların karşılaştırılması ile ilgili sonuçlar tablo 29'da verilmektedir. Düşük kompleksiteli olguların %81'inde T1a evre patoloji elde edilirken, orta ve yüksek kompleksiteli grupta sırasıyla %46 ve %43 T1b evre elde edildi ve bu fark istatistiksel anlamlıydı (p<0,001). Histolojilere bakıldığında istatistiksel bir fark elde edilmese de kompleksite arttıkça bhRHk oranının arttığı izlendi (p=0,147). Trifekta oranının düşük, orta ve yüksek kompleksiteli grupta sırasıyla %90, %72 ve %73 olduğu bulundu. Burada düşük kompleksiteli gruptaki

yüksek orandan kaynaklanan istatistiksel bir fark izlenmedi ($p<0,001$). Diğer postoperatif verilerde gruplar arasında fark izlenmedi (Tablo 29).

Tablo 29. RENAL skor gruplarına göre postoperatif sonuçlar ve takip verilerinin karşılaştırılması

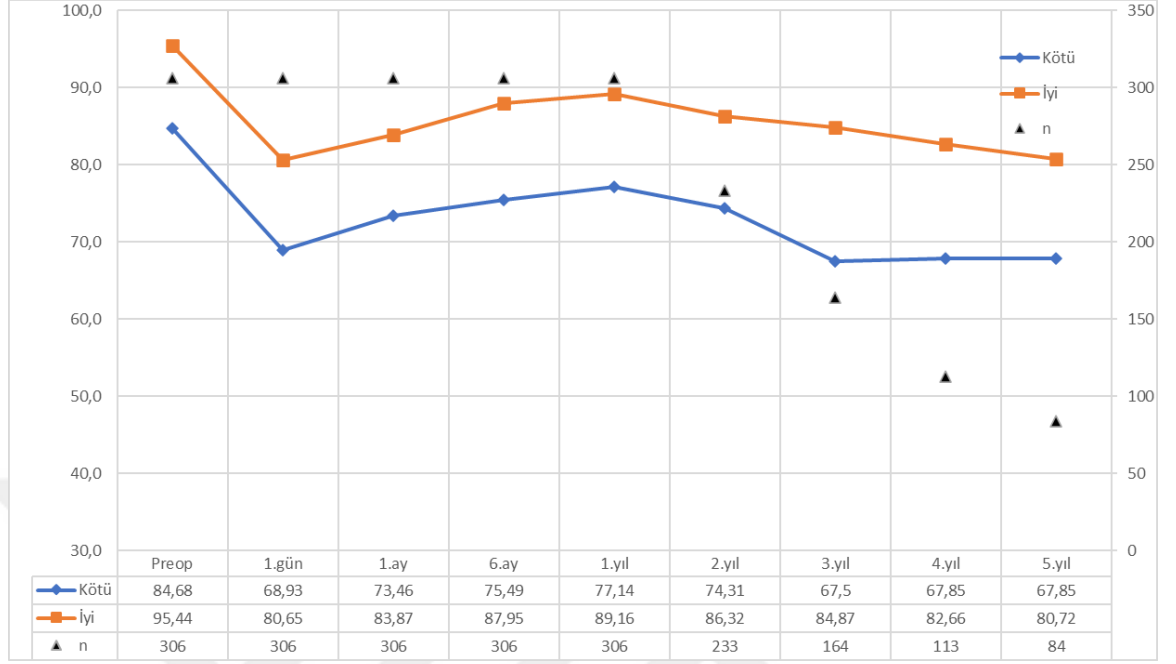
	4-6	7-9	10-12	Test istatistiği	p
Takip Süresi (ay)	43 (27 - 65)	39 (25 - 62)	24 (14 - 44)	H=14,212	0,001
Patolojik evre					
<i>T1a</i>	120 (81,6)^a	72 (49) ^b	19 (46,3) ^b	$\chi^2=42,198$	<0,001
<i>T1b</i>	21 (14,3) ^a	68 (46,3)^b	18 (43,9)^b		
$\geq T2$	6 (4,1)	7 (4,8)	4 (9,8)		
Cerrahi sınır pozitifliği	1 (0,7)	6 (4,1)	1 (2,4)	$\chi^2=3,648$	0,161
Tümör histolojisi					
<i>Benign</i>	36 (24,5)	23 (15,6)	7 (17,1)	$\chi^2=6,794$	0,147
<i>bh dışı malign</i>	38 (25,9)	33 (22,4)	7 (17,1)		
<i>bhRHK</i>	73 (49,7)	91 (61,9)	27 (65,9)		
Trifeta varlığı	133 (90,5)^a	107 (72,8) ^b	30 (73,2) ^b	$\chi^2=16,351$	<0,001
1.yılda eGFR'nin >% 90 korunumu*	97 (74)	94 (69,6)	27 (67,5)	$\chi^2=0,947$	0,623
1.yılda KBH evre değişimi varlığı*	35 (26,7)	31 (23)	9 (22,5)	$\chi^2=0,607$	0,738
Pentafakta varlığı*	72 (55)	67 (49,6)	19 (47,5)	$\chi^2=1,072$	0,585
Metakron metastazı gelişimi	1 (0,7)	3 (2)	0 (0)	$\chi^2=1,718$	0,424
Lokal Nüks gelişimi	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0)	$\chi^2=1,858$	0,762

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, H: Kruskal Wallis test istatistiği (a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur), Ortalama \pm Standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), bhRHK: berrak hücreli renal hücreli karsinom, KBH: kronik böbrek hastalığı, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.*: Böbrek fonksiyonları ile ilgili takip verilerinde soliter böbreği olan ve bilateral kitlesi olan hastalar dışlanarak değerlendirildi.

4.4. Yapışık Yağ Varlığına Göre Perioperatif Böbrek Fonksiyonlarının karşılaştırılması

Postoperatif renal fonksiyon sonuçları değerlendirilirken soliter böbreği olan 11 hasta ve bilateral renal kitle ile opere edilen 9 hastanın verileri değerlendirme dışı bırakıldı. Preoperatif GFR değeri iyi yağ grubunda ortalama 95,44 ml/dk/1,73 m², kötü yağ grubunda ise 84,68 ml/dk/1,73 m² olarak bulundu. Postoperatif 1.günde her iki grupta GFR düşüşü izlenirken, bu düşüşün ilk 1 yıl içerisinde preoperatif ortalamasına ulaşamasa da düzeldiği görüldü (Şekil 36). Grafikte de görüldüğü üzere olguların GFR değerlerinde her iki yağ özelliğinde birbirine paralel bir düşüş izlenmektedir (Şekil 36).

Şekil 36. Preoperatif ve postoperatif GFR değer ortalamalarının yağ özelliklerine göre karşılaştırmalı grafiği



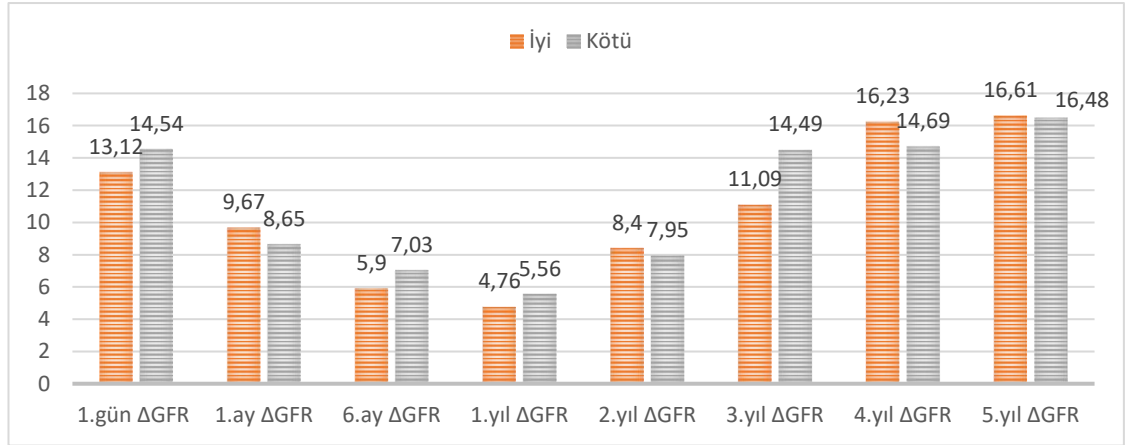
GFR değişimlerinin (Δ GFR) perirenal yağ özelliklerine göre karşılaştırılması ile ilgili veriler tablo 30'da verilmiştir.

Tablo 30. Δ GFR ortancalarının yağ özelliklerine göre karşılaştırılması

	n	İyi	Kötü	Test istatistiği	p
1.gün ΔGFR	306	13,12 (6,64 - 22,59)	14,54 (6,74 - 24,33)	U=8713,5	0,631
1.ay ΔGFR	306	9,67 (5,08 - 18,17)	8,65 (3,52 - 16,3)	U=8548	0,469
6.ay ΔGFR	306	5,97 (2,83 - 11,88)	7,03 (3,29 - 13,69)	U=8261	0,275
1.yıl ΔGFR	306	4,76 (2,52 - 9,35)	5,56 (2,69 - 9,94)	U=7001	0,296
2.yıl ΔGFR	233	8,45 (3,83 - 15,6)	7,95 (2,66 - 19,04)	U=5074	0,797
3.yıl ΔGFR	164	11,09 (6,06 - 16,8)	14,49 (6,33 - 26,48)	U=2198	0,077
4.yıl ΔGFR	113	16,23 (8,4 - 24,27)	14,69 (8,7 - 25,37)	U=1312	0,846
5.yıl ΔGFR	84	16,61 (11,38 - 27,24)	16,48 (10,88 - 29,87)	U=739	0,770

U: Mann-Whitney U test istatistiği, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), GFR: Glomerül filtrasyon hızı ($ml/dk/1,73 m^2$)

Şekil 37. ΔGFR ortancalarının yağ özelliklerine göre karşılaştırılması



4.5. Yapışık Yağ Varlığının Preoperatif Klinik ve Radyolojik Faktörler ile İlişkisi

Perirenal yapışık yağlı doku varlığına etki eden bağımsız risk faktörleri univariate ve multivariate model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelendi. Univariate analiz sonuçları tablo 31’de verilmektedir. Cinsiyet bağımsız risk faktörü olarak elde edildi ve erkeklerin perirenal yapışık yağlı doku varlığı riski kadınlara göre 6,34 kat daha fazla olarak bulundu. Perirenal yapışık yağlı doku varlığı riski, 50 yaşın altındaki olgulara göre 50-60 yaş arasında 1,69 kat, 60 yaş üzerindeki olgularda 2,77 kat fazladır. Yapışık yağ riski VKİ 25 kg/m²’den düşük olanlara göre 25-30 aralığındaki olgularda 2,97 kat, 30’dan fazla olan olgularda 3,14 kat artmıştır. KAH olanların olmayanlara göre 2,11 kat, HT olanların olmayanlara göre 2,54 kat, “Charlson Comorbidity Index” değeri 2’nin altında olanlara göre 5’ten fazla olanlarda ise 2,91 kat yapışık yağlı doku ile karşılaşma riski bulundu. Preoperatif KBH evresi G3-4 olanların G1-2 olanlara göre “*sticky fat*” riski 3,39 kat daha fazladır. Postoperatif tümör histolojisi bhRHK olanların riski benign olanlara göre 2,01 kat arttığı izlendi. MAP skorunun parametrelerinden olan PPYK’nin 10 mm’den küçük olmasına göre risk 10-20 mm aralığındaki değerlerde 5,52 kat, 20 mm’den kalın olan olgularda ise 20,83 kat arttığı saptandı. “*Stranding*” olarak da isimlendirilen preoperatif radyolojik perirenal yağ özelliği tip 1 olanların olmayanlara göre 6,83 kat ve tip 2 olanların “*stranding*”i olmayanlara göre 37,14 kat daha fazla YPY riski altında olduğu bulundu. LPYK’nın YPY riskini univariate analizlerde 15 mm’den küçük olanlara göre 15-25

mm aralığında 3,9 kat, 25 mm'den daha kalın olan olgularda da 14,59 kat arttırdığı saptandı (Tablo 31).

Tablo 31. Yapışık yağlı doku varlığına etki eden faktörlerin univariate lojistik regresyon ile incelenmesi

	Beta	OR (% 95 GA)	p	DSO
Cinsiyet (Ref: Kadın)	1,846	6,34 (3,4 - 11,8)	<0,001	72,2
Yaş (yıl) (Ref: <50)				
50-60	0,523	1,69 (0,85 - 3,36)	0,137	72,2
>60	1,018	2,77 (1,5 - 5,12)	0,001	
VKİ (kg/m²) (Ref: <25)				
25-30	1,089	2,97 (1,3 - 6,76)	0,010	72,2
>30	1,146	3,14 (1,37 - 7,21)	0,007	
İpsilateral taş cerrahisi öyküsü (Ref: yok)	-0,234	0,79 (0,25 - 2,49)	0,690	72,2
İpsilateral geçirilmiş abdominal cerrahi (Ref: yok)	-0,200	0,82 (0,37 - 1,81)	0,621	72,2
Diyabetes Mellitus (Ref: yok)	0,182	1,2 (0,66 - 2,17)	0,547	72,2
Koroner Arter Hastalığı (Ref: yok)	0,746	2,11 (1,15 - 3,88)	0,016	72,2
Sigara Kullanımı (Ref: İçmiyor)	0,476	1,61 (0,97 - 2,67)	0,065	72,2
Hipertansiyon (Ref:yok)	0,931	2,54 (1,55 - 4,17)	<0,001	72,2
Charlson Komorbidite İndeksi (Ref: ≤2)				
3-4	0,632	1,88 (0,96 - 3,7)	0,067	72,2
≥5	1,067	2,91 (1,49 - 5,68)	0,002	
Preop KBH evresi (Ref: G1-G2)	1,221	3,39 (1,65 - 6,98)	0,001	72,8
Tümör Boyutu (mm) (Ref: <30)				
30-40	0,290	1,34 (0,73 - 2,45)	0,349	72,2
>40	0,411	1,51 (0,85 - 2,66)	0,157	
R.E.N.A.L. Nefrometri Skoru (Ref: 4-6)				
7-9	0,067	1,07 (0,64 - 1,77)	0,796	72,2
10-12	-0,319	0,73 (0,32 - 1,66)	0,448	
Tümör Histolojisi, (Ref: Benign)				
Berrak hücreli dışı malign	0,570	1,77 (0,8 - 3,92)	0,161	72,2
bhRHK	0,699	2,01 (1 - 4,04)	0,049	
Lateral Yağ Kalınlığı (mm) (Ref: <15)				
15-25	1,361	3,9 (2,03 - 7,49)	<0,001	77,3
>25	2,681	14,59 (7,13 - 29,87)	<0,001	
Posterior Yağ Kalınlığı (mm) (Ref: <10)				
10-20	1,709	5,52 (2,51 - 12,14)	<0,001	77,3
>20	3,037	20,83 (9,33 - 46,54)	<0,001	
Radyolojik "Stranding" (Ref: yok)				
Tip 1	1,921	6,83 (3,89 - 11,96)	<0,001	76,1
Tip 2	3,615	37,14 (10,15 - 135,91)	<0,001	

GA:Güven aralığı, DSO: Doğru sınıflandırma oranı, Ref: Referans, KBH: kronik böbrek hastalığı

Multivariate analiz sonucuna bakıldığında ise erkeklerin yapışık yağlı dokuya sahip olma riski kadınlara göre 4,19 kat, preoperatif KBH evresi G3-4 olanların G1-2 olanlara göre 5,23 kat, PPYK 10 mm'nin altında olanlara göre 10-20 olanlarda 3,29 kat, 20 mm'den büyük olanlarda 8,03 kat, "stranding"i tip 1 olanların olmayanlara göre 3,49 kat ve tip 2 olanların olmayanlara göre 11,02 kat daha fazlaydı (Tablo 29).

Tablo 32. Yapışık yağlı doku varlığına etki eden faktörlerin multivariate lojistik regresyon ile incelenmesi

	Beta	OR (% 95 GA)	p	DSO
Cinsiyet (Ref: Kadın)	1,432	4,19 (1,96 - 8,95)	<0,001	83,6
Preop KBH evresi (Ref: G1-G2)	1,654	5,23 (1,94 - 14,07)	0,001	
PPYK (Ref: <10) (mm)				
10-20	1,192	3,29 (1,41 - 7,72)	0,006	
>20	2,083	8,03 (3,26 - 19,78)	<0,001	
Radyolojik "Stranding" (Ref: yok)				
Tip 1	1,250	3,49 (1,84 - 6,6)	<0,001	
Tip 2	2,400	11,02 (2,67 - 45,48)	0,002	

KBH: Kronik böbrek hastalığı, PPYK: Posterior perirenal yağ kalınlığı, Stranding: Radyolojik yağlı doku özelliği, DSO: Doğru sınıflandırma oranı, Ref: Referans, Multivariate analizinde bağımsız değişkenler modele Backward: Wald yöntemi ile dahil edildi.

4.6.MAP Skorunun Yapışık Yağlı Dokuyu Öngörmedeki Yeri

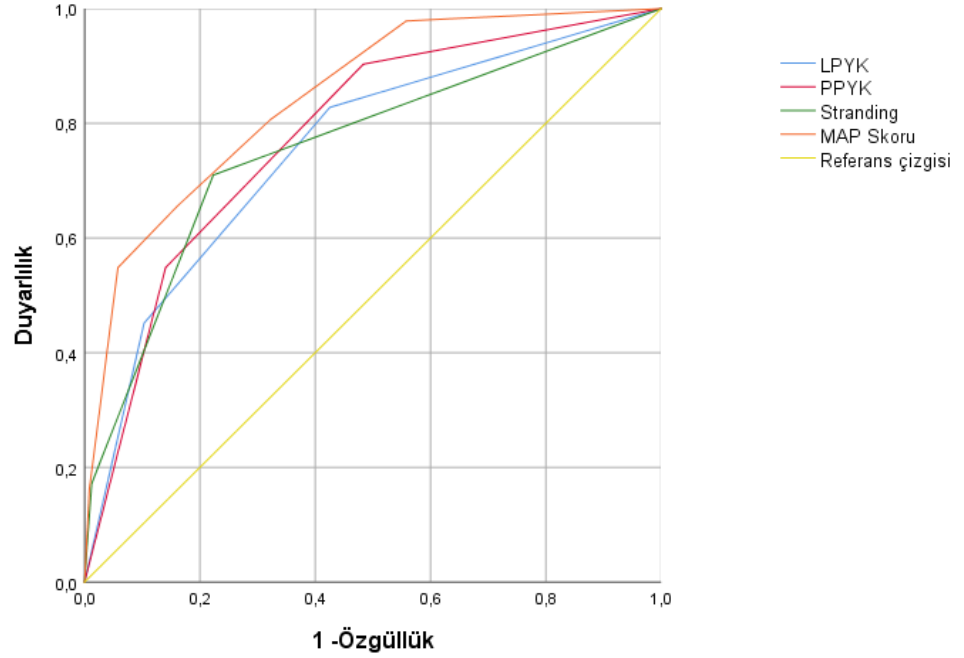
LPYK için kestirim değeri 18,5 alındığında eğri altında kalan alan (AUC) 0,794 olarak elde edildi ($p<0,001$). Bu kesme değerinde duyarlılık %72,1 ve özgüllük %72,8 olarak bulundu. PPYK için kestirim değeri 14,5 alındığında AUC 0,795 olarak elde edildi ($p<0,001$). Bu kestirim değerinde duyarlılık %73,5 ve özgüllük %71,2 olarak bulundu. MAP skoru için kestirim değeri 1,5 alındığında AUC 0,857 olarak hesaplandı ($p<0,001$). Bu kestirim değeri için duyarlılık %80,7 ve özgüllük %74,1 olarak bulundu (Tablo 33). LPYK, PPYK, stranding ve MAP skoru için "Receiver Operating Characteristic" ROC eğrileri şekil 39'da verilmektedir.

Tablo 33. İntraoperatif yapışık yağlı doku varlığına göre lateral, posterior yağ kalınlığı, radyolojik yağ özellikleri ve MAP skoru için ROC analizi sonuçları

	AUC (%95 GA)	p	Kestirim değeri	Duyarlılık	Özgüllük
LPYK	0,755 (0,730 - 0,858)	<0,001	18,5	72,1	72,8
PPYK	0,779 (0,734 - 0,857)	<0,001	14,5	73,5	71,2
Stranding	0,758 (0,678 - 0,825)	<0,001	1	67,6	79,9
MAP skoru	0,846 (0,784 - 0,890)	<0,001	1,5	76,5	71,2

LPYK: Lateral perirenal yağ kalınlığı, PPYK: Posterior perirenal yağ kalınlığı, Stranding: Radyolojik yağlı doku özelliği

Şekil 38. Perirenal yapışık yağlı doku varlığı LPYK (A), PPYK (B), stranding (C), MAP skoru (D) için ROC eğrisi (Test yönü: \geq)



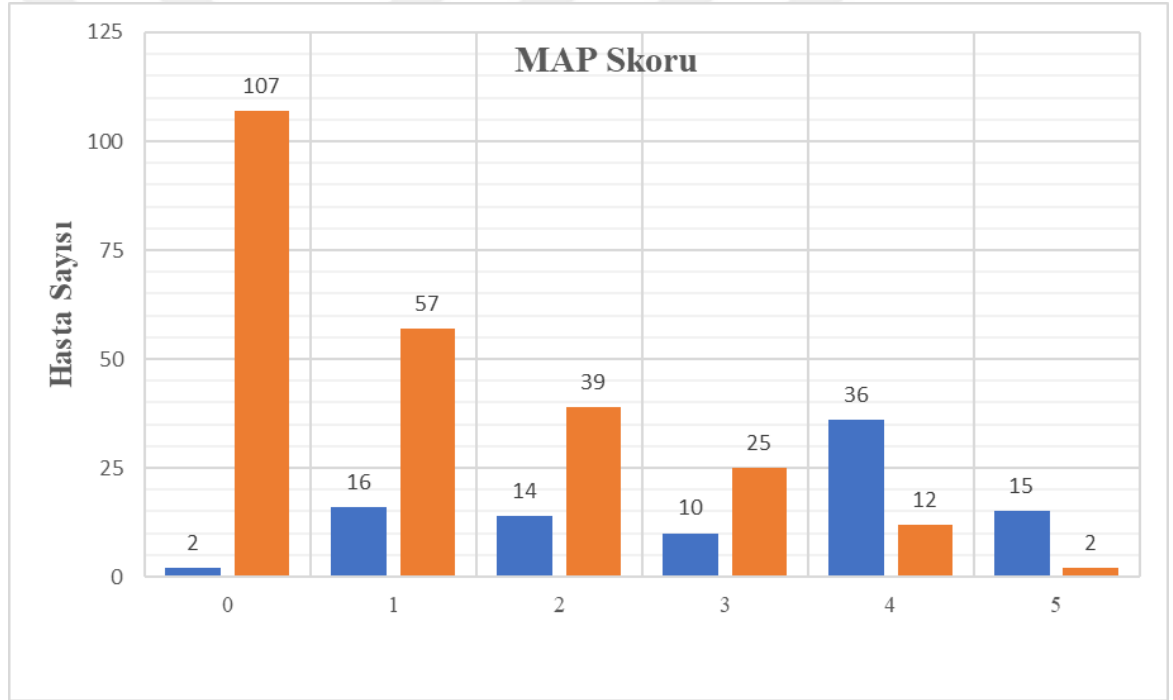
MAP skoru sınıflarına göre perirenal yapışık yağlı doku varlığının dağılımları ile ilgili veriler tablo 34'da gösterilmektedir. Yağ özelliklerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). MAP skoru 0 olanların %1,8'i, 1 olanların %21,9'unun, 2 olanların %26,4'ünün, 3 olanların %28,6'sının, 4 olanların %75'inin ve 5 olanların %88,2'sinin yapışık yani perirenal yağa sahip olduğu tespit edildi (Şekil 40).

Tablo 34. MAP skoru sınıflarına göre perirenal yağ özelliklerinin karşılaştırılması

	Kötü	İyi	Test İstatistiği	p	
MAP Skoru	0	2 (1,8) ^a	107 (98,2)	$\chi^2=22,249$	<0,001
	1	16 (21,9) ^{ab}	57 (78,1)		
	2	14 (26,4) ^{bc}	39 (73,6)		
	3	10 (28,6) ^c	25 (71,4)		
	4	36 (75) ^d	12 (25)		
	5	15 (88,2) ^d	2 (11,8)		
Toplam	93 (27,7)	242 (72,3)			

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, a-d: Aynı harfe sahip skor sınıfları arasında fark yoktur. Kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

Şekil 39. MAP skoru sınıflarına göre perirenal yapışık yağ varlığının grafiği



4.7. MAP Skorunun Perioperatif Sonuçlar ile ilişkisi

MAP skorunu düşük (0-3) ve yüksek (4-5) olarak sınıflandırarak perioperatif sonuçların karşılaştırılması tablo 35'te gösterilmektedir. Vasküler ve yağlı doku diseksiyon süresinin MAP skoru yüksek olan grupta daha fazla olduğu bulunurken kitle eksizyonu ve sıcak iskemi süresinin gruplar arasında benzer olduğu görüldü (Tablo 35). Operasyon süresi yüksek skorlu grupta ortalama 86 dk iken düşük skorlu grupta 79 dk olarak bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,041).

Tablo 35. MAP skoru sınıflarına göre (Düşük: 0-3, yüksek: 4-5) operatif ve postoperatif sonuçların karşılaştırılması

	MAP Skoru		Test istatistiği	p
	0-3	4-5		
Vasküler diseksiyon süresi (dk)	10,55 ± 4,48 10 (8 - 12)	13,27 ± 6,5 12 (9 - 17)	U=6512	0,001
Yağlı doku disseksiyon süresi (dk)	8,81 ± 5,36 7 (5 - 11)	15,89 ± 8,33 15 (10 - 20)	U=3576	<0,001
Kitle eksizyon süresi (dk)	6,71 ± 3,61 6 (4 - 8,5)	6,56 ± 3,54 6 (4 - 7,5)	U=8597	0,798
Sıcak iskemi süresi* (dk)	14,04 ± 4,72 13 (10 - 17)	13,22 ± 4,83 12 (10 - 16)	t=1,188	0,236
Ameliyat süresi (dk)	79,41 ± 24,26 80 (60 - 90)	86,28 ± 23,73 85 (70 - 100)	t=-2,056	0,041
Tahmini kan kaybı (ml)	116,67 ± 83,03 100 (50 - 160)	146,46 ± 114,01 120 (50 - 200)	U=7565	0,083
İntraoperatif komplikasyon	15 (4,5)	3 (0,9)	---	1,000 ^F
ΔHb (mg/dl)	1,6 ± 1 1,5 (0,9 - 2,2)	1,8 ± 0,97 1,7 (1,1 - 2,4)	t=-1,449	0,148
ES Replasmanı	9 (2,7)	1 (0,3)	---	0,694 ^F
Postop 1.gün ΔeGFR (ml/dk/1,73 m ²)	15,01 ± 10,95 13,82 (7,09 - 22,59)	15,41 ± 11,9 14,98 (6,57 - 22,65)	t=-0,261	0,794
Postoperatif komplikasyon	28 (8,4)	6 (1,8)	χ ² =0,075	0,785
Clavien-Dindo Komplikasyon Sınıflaması				
Yok	242 (72,2)	59 (17,6)	---	0,162 ^F
Clavien I-II	19 (5,7)	6 (1,8)		
Clavien III-IV	9 (2,7)	0		
Yatış süresi (Gün)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	U=8682	0,884
Patolojik evre				
T1a	176 (52,5)	35 (10,4)	χ ² =3,429	0,18
T1b	80 (23,9)	27 (8,1)		
≥T2	14 (4,2)	3 (0,9)		
Cerrahi sınır pozitifliği	7 (2,1)	1 (0,3)	---	1,000 ^F
Tümör histolojisi				
Benign	58 (17,3)	8 (2,4)	χ ² =2,813	0,245
bh dışı malign	61 (18,2)	17 (5,1)		
bhRHK	151 (45,1)	40 (11,9)		
Trifeta varlığı	214 (63,9)	56 (16,7)	χ ² =1,592	0,207
Pentafekta varlığı	144 (43)	30 (9)	χ ² =1,082	0,298

χ²: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, *: Sıcak iskemi süreleri iskemi oluşturulan hastalar için değerlendirildi ortalama ± standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), bhRHK: berrak hücreli renal hücreli karsinom, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

Perirenal yağ dokusunun özellikleri hakkında preoperatif öngörü sağlayan MAP skoru ile kitlenin kompleksitesini öngörmek için kullanılan R.E.N.A.L. nefrometri skoru ile operasyonun aşamaları olan vasküler ve perirenal yağlı doku diseksiyonu, kitle eksizyon süresi, sıcak iskemi süresi ve ameliyat süresi arasındaki ilişkinin korelasyon analizi tablo 36'da verilmektedir. MAP skorunun diseksiyon süreleri ve ameliyat süresi ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. MAP skoru ile en fazla korelasyon perirenal yağlı doku diseksiyonu arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki tespit edildi ($r=0,454$, $p<0,001$). R.E.N.A.L. skoru ile bütün parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlense de en fazla sıcak iskemi süresi ile orta dereceli ve pozitif yönlü bir korelasyon izlendi ($r=0,543$, $p<0,001$).

Tablo 36. MAP ve R.E.N.A.L. skoru ile operasyon aşamalarının süreleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi

		MAP skoru	R.E.N.A.L. Skoru
Vasküler Diseksiyon Süresi	<i>r</i>	0,228	0,090
	<i>p</i>	<0,001	0,101
Perirenal Yağ Diseksiyon Süresi	<i>r</i>	0,454	0,145
	<i>p</i>	<0,001	0,008
Kitle Eksizyon Süresi	<i>r</i>	-0,094	0,409
	<i>p</i>	0,087	<0,001
Sıcak İskemi Süresi	<i>r</i>	-0,094	0,543
	<i>p</i>	0,101	<0,001
Ameliyat Süresi	<i>r</i>	0,110	0,271
	<i>p</i>	0,044	<0,001

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

4.8. Yapışık Yağlı Doku Varlığında İntraoperatif Ultrason Kullanımının Perioperatif Sonuçlara Etkisi

İntraoperatif ultrason kullanımının operasyon aşamaları ve sonuçlarına etkilerini incelemek için 335 olgudan eğilim skoru eşleştirmesi (Propensity score matching) sonrasında iyi ve kötü yağ özelliğine sahip 93'er toplamda 186 olgu seçildi. Seçilen olguların yağ özelliklerinin ultrason kullanımına göre dağılımı tablo 37'de görülmekte olup dağılımlar arasında fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 37. Perirenal yağ doku özellikleri ve ultrason kullanımının karşılaştırılması

Perirenal Yağlı Doku	Ultrason Kullanımı		Toplam
	Kullanılmadı	Kullanıldı	
Kötü	36 (38,7)	57 (61,3)	93
İyi	29 (31,2)	64 (68,8)	93
Toplam	65 (34,9)	121 (65,1)	186
Test istatistiği	$\chi^2=1,159$		
p	0,282		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, USG: intraoperatif ultrason kullanımı, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi. Kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

Olguların yağ özellikleri ve İLUS kullanımına göre perioperatif sonuçları tablo 38 ve 39'da karşılaştırıldı. İyi yağ grubunda İLUS kullanımına göre sonuçlar arasında fark izlenmezken, kötü yağ grubunda operasyon aşamalarından perirenal yağ diseksiyonu ($p=0,014$) ile kitle eksizyonu ($p=0,050$) ve toplam ameliyat süresinin ($p=0,005$) ultrason kullanılmayan grupta istatistiksel olarak daha uzun olduğu görüldü (Tablo 34).

Postoperatif sonuçlara bakıldığında iyi ve kötü yağ grubunda İLUS kullanımı ile perioperatif komplikasyon ve diğer sonuçlar arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 39).

Tablo 38. İntraoperatif ultrason kullanımına göre preoperatif tümör özellikleri ve operatif verilerin karşılaştırılması

	Yağ Özelliği			
	İyi		Kötü	
	İLUS Kullanımı			
	Kullanıldı	Kullanılmadı	Kullanıldı	Kullanılmadı
n (%)	64 (34,4)	29 (15,6)	57 (30,6)	36 (19,4)
Tümör Boyutu (mm)	34,88 ± 13,57	39,28 ± 14,81	37,77 ± 11,83	38,19 ± 15,04
	35 (24 - 45)	41 (31 - 50)	37 (30 - 45)	36 (26,5 - 51)
<i>Test istatistiği</i>	t=1,408		t=0,151	
<i>p</i>	0,163		0,880	
R.E.N.A.L Skoru	7,83 ± 2,04	7,55 ± 1,68	7,12 ± 1,78	6,44 ± 1,76
	8 (6 - 10)	8 (6 - 8)	7 (6 - 8)	6 (5 - 8)
<i>Test istatistiği</i>	t=-0,639		t=-1,794	
<i>p</i>	0,525		0,076	
Vasküler Diseksiyon Süresi (dk)	11,11 ± 4,09	10,69 ± 6,34	12,9 ± 5,86	12,12 ± 5,04
	10 (8 - 13)	10 (7 - 11)	11 (9 - 17)	11 (9 - 14,5)
<i>Test istatistiği</i>	U=781,5		U=970	
<i>p</i>	0,222		0,658	
Perirenal Yağ Diseksiyon Süresi (dk)	7,62 ± 3,36	8,31 ± 3,72	14,77 ± 5,96	19,14 ± 8,92
	7 (6 - 9)	8 (5 - 11)	15 (10 - 19)	18 (12,5 - 23)
<i>Test istatistiği</i>	U=816		U=714,5	
<i>p</i>	0,350		0,014	
Kitle Eksizyon Süresi (dk)	6,66 ± 3,36	8,36 ± 4,24	6,03 ± 3,04	7,43 ± 3,62
	6 (4 - 9)	8 (5 - 11)	6 (4 - 7)	7 (4,5 - 9)
<i>Test istatistiği</i>	U=706,5		U=779	
<i>p</i>	0,065		0,050	
Sıcak İskemi Süresi (dk)	14,06 ± 4,88	15,89 ± 5,34	13,49 ± 4,01	13,66 ± 4,59
	13 (10 - 17)	16 (12 - 19)	14 (11 - 16)	14 (10,5 - 17)
<i>Test istatistiği</i>	t=1,576		t=0,175	
<i>p</i>	0,119		0,862	
Ameliyat Süresi (dk)	81,53 ± 20,86	83,93 ± 28,36	84,86 ± 23,48	99,72 ± 24,98
	80 (70 - 94)	80 (64 - 100)	80 (70 - 90)	98 (82,5 - 120)
<i>Test istatistiği</i>	t=0,458		t=2,9	
<i>p</i>	0,648		0,005	
Tahmini Kan Kaybı (ml)	119,22 ± 89,02	103,97 ± 82,74	139,39 ± 108,39	160,97 ± 99,74
	100 (50 - 195)	90 (50 - 150)	100 (50 - 200)	140 (100 - 177,5)
<i>Test istatistiği</i>	U=837		U=841	
<i>p</i>	0,448		0,143	

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, ortalama ± standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), İLUS: İntraoperatif laparoskopik ultrason kullanımı

Tablo 39. İntraoperatif ultrason kullanımına göre preoperatif postoperatif verilerin karşılaştırılması

	Yağ Özelliği			
	İyi		Kötü	
	İLUS Kullanımı			
	Kullanıldı	Kullanılmadı	Kullanıldı	Kullanılmadı
n (%)	64 (34,4)	29 (15,6)	57 (30,6)	36 (19,4)
ES Transfüzyonu	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,1)
<i>Test istatistiği</i>	---		---	
<i>p</i>	0,529		0,147	
Peroperatif Komplikasyon	5 (2,7)	0 (0)	1 (0,5)	3 (1,6)
<i>Test istatistiği</i>	---		---	
<i>p</i>	0,320		0,295	
Postop 1. gün ΔHemoglobin (g/L)	1,92 ± 1,14	1,53 ± 0,9	1,63 ± 0,93	1,73 ± 1,02
	1,9 (1,1 - 2,75)	1,6 (0,9 - 2,2)	1,5 (0,9 - 2,2)	1,5 (1 - 2,25)
<i>Test istatistiği</i>	t=-1,631		t=0,505	
<i>p</i>	0,106		0,615	
Postop 1. gün ΔGFR (ml/dk/1,73 m²)	16,94 ± 11,81	17,05 ± 9,24	15,25 ± 11,23	15,15 ± 11,25
	16,04 (6,38 - 25,63)	15,09 (10,86 - 21,78)	14,05 (6,6 - 21,68)	14,89 (6,52 - 23,83)
<i>Test istatistiği</i>	t=0,044		t=-0,044	
<i>p</i>	0,965		0,965	
Clavien-Dindo Komplikasyon Sınıflaması				
<i>n</i>	6 (3,2)	4 (2,2)	2 (1,1)	5 (2,7)
<i>Grade I</i>	4 (2,2)	---	---	---
<i>Grade II</i>	2 (1,1)	2 (1,1)	---	3 (1,6)
<i>Grade IIIa</i>	---	---	1 (0,5)	1 (0,5)
<i>Grade IIIb</i>	---	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,5)
<i>Test istatistiği</i>	---		---	
<i>p</i>	0,133		0,429	
Yatış Süresi (Gün)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	3 (2 - 3,5)
	U=893		U=836,5	
<i>p</i>	0,748		0,099	

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, ortalama ± standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. Persantil)), İLUS: İntraoperatif laparoskopik ultrason kullanımı, ES: Eritrosit süspansiyonu, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

4.9. MAP Skor Gruplarına Göre İntraoperatif Ultrason Kullanımının Perioperatif Sonuçlara Etkisi

İntraoperatif ultrason kullanımının MAP skoru ile ilişkisini incelerken, tablo 34'de ardışık gruplardan sadece 3 ve 4 arasında fark izlenmesi nedeniyle, MAP skorunu düşük (0-3) ve yüksek (4-5) olarak gruplandırarak incelendi. Ayrıca yine 335 olgudan eğilim skoru eşleştirmesi (Propensity score matching) sonrasında İLUS kullanılan ve kullanılmayan 126'şar toplamda 252 olgu seçildi. Seçilen olguların MAP skorlarının ultrason kullanımına göre dağılımı tablo 40'da görülmekte olup dağılımlar arasında fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 40. MAP skoru gruplarına göre intraoperatif ultrason kullanımı ile perirenal yağ özelliklerinin karşılaştırılması

İLUS Kullanımı	MAP Skoru		Toplam
	0-3	4-5	
Kullanıldı	104 (41,3)	22 (8,7)	126
Kullanılmadı	93 (36,9)	33 (13,1)	126
Toplam	197	55	252
Test istatistiği	$\chi^2=2,814$		
<i>p</i>	0,093		

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, İLUS: İntraoperatif laparoskopik ultrason kullanımı, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

Olguların MAP skor grupları ve İLUS kullanımına göre perioperatif sonuçları tablo 41 ve 42’de karşılaştırıldı. MAP skoru düşük olan olgularda İLUS kullanımı ile operatif ve postoperatif sonuçlarda fark izlenmedi ($p>0,05$). Yüksek skorlu grupta ise operasyonun aşamalarından perirenal yağ diseksiyon süresinin İLUS kullanılmayan grupta daha uzun olduğu bulundu (15 dk’ya karşı 19 dk, $p=0,029$). Diğer operatif sonuçlarda gruplar arasında fark izlenmedi (Tablo 41).

Postoperatif veriler incelendiğinde yine düşük MAP skorlu olguların İLUS kullanımına göre sonuçları arasında fark izlenmedi ($p>0,05$). Yüksek MAP skorlu olgularda ise İLUS kullanılmayanlarda yatış süresinin ve komplikasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği izlendi (Tablo 42) ($p<0,05$)

Tablo 41. Operatif verilerin MAP skor alt gruplarında ultrason kullanımına göre karşılaştırılması

	MAP Skoru			
	0-3		4-5	
	İLUS Kullanımı			
	Kullanıldı	Kullanılmadı	Kullanıldı	Kullanılmadı
Tümör Boyutu (mm)	36,2 ± 13,28	34,6 ± 14,04	37,45 ± 12,84	42,27 ± 22,36
	35 (28 - 43)	33 (25 - 43)	35 (30 - 45)	39,5 (25 - 51)
<i>Test istatistiği</i>	t=-0,823		t=1,014	
<i>p</i>	0,411		0,315	
R.EN.A.L Skoru	7,02 ± 2,01	6,7 ± 1,79	7,09 ± 1,91	6,27 ± 1,96
	7 (5 - 9)	7 (5 - 8)	7 (6 - 8)	6 (4 - 8)
<i>Test istatistiği</i>	t=-1,179		t=-1,541	
<i>p</i>	0,240		0,129	
Vasküler Diseksiyon Süresi (dk)	10,19 ± 3,7	10,75 ± 5,45	14,32 ± 6,69	12,82 ± 6,25
	10 (8 - 11)	10 (8 - 12)	14 (9 - 19)	11 (9 - 13)
<i>Test istatistiği</i>	U=4805		U=317	
<i>p</i>	0,938		0,428	
Perirenal Yağ Diseksiyon Süresi (dk)	9,08 ± 5,46	9,69 ± 6,08	14,7 ± 5,8	20,59 ± 10,45
	8 (5 - 12)	8 (5,5 - 12)	15 (10 - 19)	19 (14 - 25)
<i>Test istatistiği</i>	U=4532,5		U=236,5	
<i>p</i>	0,446		0,029	
Kitle Eksizyon Süresi (dk)	6,48 ± 3,21	7,31 ± 4,11	6,14 ± 3,12	7,86 ± 4,07
	6 (4 - 8)	6 (4 - 9)	5,5 (4 - 7)	7 (5 - 10)
<i>Test istatistiği</i>	U=4410,5		U=267	
<i>p</i>	0,284		0,097	
Sıcak İskemi Süresi (dk)	14,05 ± 4,76	14,48 ± 5,05	13,24 ± 4,34	13,92 ± 5,99
	13 (11 - 16)	14 (10 - 17)	12 (10 - 16)	13 (11 - 17)
<i>Test istatistiği</i>	t=0,589		t=0,456	
<i>p</i>	0,557		0,651	
Ameliyat Süresi (dk)	79,1 ± 22,58	83,78 ± 27,11	85,45 ± 21,98	93,73 ± 25,13
	80 (70 - 90)	80 (60 - 100)	85 (70 - 90)	90 (75 - 100)
<i>Test istatistiği</i>	t=1,322		t=1,291	
<i>p</i>	0,188		0,202	
Tahmini Kan Kaybı (ml)	118,82 ± 81,41	118,13 ± 82,79	156,52 ± 122,54	158,18 ± 107,6
	100 (50 - 160)	100 (50 - 160)	110 (75 - 200)	140 (100 - 160)
<i>Test istatistiği</i>	U=4829,5		U=334,5	
<i>p</i>	0,987		0,623	

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, ortalama ± standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), İLUS: İntraoperatif laparoskopik ultrason kullanımı

Tablo 42. Postoperatif verilerin MAP skor alt gruplarında ultrason kullanımına göre karşılaştırılması

	MAP Skoru			
	0-3		4-5	
	İLUS Kullanımı			
	Kullanıldı	Kullanılmadı	Kullanıldı	Kullanılmadı
ES Transfüzyonu	1 (0,4)	6 (2,4)	0 (0)	1 (0,4)
<i>Test istatistiği</i>	---		---	
<i>p</i>	0,122		0,400	
Peroperatif Komplikasyon	5 (2)	4 (1,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
<i>Test istatistiği</i>	---		---	
<i>p</i>	0,738		0,557	
Postop 1. gün ΔHemoglobin (g/L)	1,66 ± 1	1,46 ± 0,89	1,59 ± 0,98	1,89 ± 1,01
	1,5 (0,9 - 2,3)	1,5 (0,8 - 2)	1,4 (0,9 - 2,2)	1,5 (1,2 - 2,3)
<i>Test istatistiği</i>	U=4350		U=303	
<i>p</i>	0,223		0,302	
Postop 1. gün ΔGFR (ml/dk/1,73 m²)	16,72 ± 9,89	15,95 ± 10,85	16,08 ± 11,28	15,58 ± 12,21
	15,1 (8,9 - 23,8)	14,9 (9,8 - 23,4)	15,6 (9 - 23,9)	15,5 (6,9 - 22,6)
<i>Test istatistiği</i>	U=4716		U=347	
<i>p</i>	0,764		0,783	
Clavien-Dindo Komplikasyon Sınıflaması				
<i>n</i>	8 (3,2)	13 (5,2)	0 (0)	4 (1,6)
<i>Grade I</i>	2 (0,8)	1 (0,4)	---	---
<i>Grade II</i>	2 (0,8)	7 (2,8)	---	4 (1,6)
<i>Grade IIIa</i>	1 (0,4)	2 (0,8)	---	---
<i>Grade IIIb</i>	3 (1,2)	3 (1,2)	---	---
<i>Test istatistiği</i>	χ ² =0,783		---	
<i>p</i>	0,376		0,021	
Yatış Süresi (Gün)	2,88 ± 1,92	3,05 ± 1,73	2,42 ± 0,66	3,64 ± 2,82
	3 (2 - 3)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	3 (2 - 4)
<i>Test istatistiği</i>	U=4626		U=231	
<i>p</i>	0,565		0,012	

F: Fisher's Exact testi, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, ortalama ± standart sapma, ortanca (IQR: Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)), İLUS: İntraoperatif laparoskopik ultrason kullanımı, Δ:İlgili parametrenin preoperatif değerine göre değişim, kategorik veriler n (%) olarak gösterildi.

5. TARTIŞMA

5.1. Nefron Koruyucu Cerrahinin Rasyoneli

PN'nin lokal RHK tedavisinde kullanımı için onkolojik ve tıbbi gerekçeler, son yirmi yılda PN'yi, malign kortikal tümörlerin onkolojik kontrolünü maksimize ederken, böbrek fonksiyonunu koruyup, azalan nefron sayısı ile ilişkili uzun vadeli riskleri en aza indirmesi ile idealize eden epidemiyolojik, histolojik, onkolojik ve renal fonksiyonel verilerin artışı ile birleşimi üzerine inşa edildi. Tarihsel olarak, lokalize renal kitleler RN ile tedavi edilirken; PN 1887 gibi erken bir tarihte tanımlanmış olsa da, geleneksel olarak cerrahi karmaşıklığı, artan komplikasyon oranı ve tekniğin tanınmaması nedeniyle, soliter böbreği, iki taraflı tümörü veya altta yatan KBH olan hastalarla sınırlı kalmıştır. Bu paradigma 1990'ların başında bir dizi yeni radyolojik, patolojik, onkolojik ve kardiyovasküler sonuçlardaki gelişmeler ile değişmeye başladı (232).

Kesitsel görüntülemenin artan kullanımı ile küçük böbrek kitlelerinin büyük çoğunluğu tesadüfen tanınmakta (91) ve asemptomatik olan bu lezyonların % 15-20'si benign tümörler oluşturmaktadır (233). Paradoksal olarak, böbrek cerrahisi ve diğer müdahalelerin oranları artmış olsa da, RHK'den kaynaklanan ölüm oranında son on yılda beklenen oranda düşüş olmadığı izlenmektedir. Bu da küçük renal kitlelerin tanı ve tedavisinde artışın mortaliteyi azaltmadığını düşündürmektedir (234). Bu çalışmalar, metastaz veya mortalite potansiyeli düşük küçük, renal kitleye sahip aslında önemsiz olmayan orandaki hastanın RN ile böbrek fonksiyonlarının büyük oranda düşürüldüğünün farkına varılmasını sağlamıştır (232).

PN ve RN onkolojik sonuçları karşılaştıran çalışmaların çoğu retrospektiftir ve sadece bir adet prospektif RKÇ mevcuttur. Bu çalışmada organa sınırlı 5 cm'den küçük RHK'lerde PN ile RN'nin KÖS'in benzer olduğu bulunmuştur (120). T1b tümörler için de benzer sonuçlar çalışmalarla gösterilmiştir. Mayo Klinik ve MSKCC tarafından, 4.1-7 cm sporadik tek taraflı renal kitleler için ameliyat edilen 1159 hastayı kapsayan ortak bir çalışma, PN ile RN yapılan hastalar karşılaştırıldığında, GS veya KÖS açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir (235). PN ve RN ile tedavi edilen 7 cm'den büyük bhRHK'lerin uzun dönem takiplerinde (ortanca 102 ay) sağkalım

sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada, PN grubunun anlamlı daha uzun GS ($p=0,014$) ve KÖS'e ($p=0,04$) sahip olduğu görülmüştür (236).

Tarihsel olarak, RN'nin normal böbrek parankiminin de feda edilmesi ile doğal olarak kalıcı kreatinin artışına sebep olduğu ancak bunun diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç olmadıkça hasta için önemli olmadığına inanılıyordu. Bu varsayım, donör nefrektomi geçiren hastaların diyaliz gerektiren veya ölümlü sonuçlanan daha yüksek böbrek yetmezliği oranlarına sahip olmadığını bildiren böbrek transplantasyon literatüründen alınan klinik sonuç verilerinden kaynaklanmaktadır (237, 238). Ancak donör nefrektomi geçiren hasta popülasyonu ile böbrek kitlesi olan hastaların popülasyonu arasındaki temel farklılıklardan olan donörlerin daha genç olma eğilimi (<40 yaş), dikkatlice seçilmesi ve tıbbi komorbiditeler açısından taranıyor olması bu varsayımları geçersiz kılmaktadır. Aksine, spontan böbrek tümörlü hastalar daha yaşlı (ortalama yaş 61) ve sıklıkla böbrek fonksiyonunu etkilediği bilinen sistemik komorbiditelere (örn., hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık, metabolik sendrom) sahiptir (96, 232). Huang ve arkadaşlarının çalışmasında, her iki böbreği normal olan ve peroperatif normal kreatinin düzeyli klinik T1a tümörlü hastalarda, yeni ortaya çıkan KBH için tek risk faktörü RN olarak bulunmuştur. GFR'nin, 3 yılda 60 ml/dk/m^2 'nin altına inmeme olasılığı PN için %80 iken, RN için %35 olarak bulunmuştur (96). Büyük veri tabanlarının birkaç retrospektif analizi, RN'ye kıyasla PN için azalmış bir kardiyovasküler spesifik mortalite (96, 122) ve daha iyi GS göstermektedir ancak bazı serilerde bu durum sadece daha genç hasta popülasyonu ve cerrahi müdahale sırasında önemli komorbiditesi olmayan hastalar için gözlenmiştir (239, 240). Preoperatif normal böbrek fonksiyonu olan hastalar cerrahi tedavi seçiminden bağımsız (PN ve RN grubunda) olarak genellikle stabil uzun dönem böbrek fonksiyonu gösterirken (241), preoperatif GFR değeri düşük olan ($<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) hastalardaki düşük GS, cerrahinin etkisi değil de preoperatif KBH'ye sebep olan komorbiditelerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir (242). Steven C. Campbell ve arkadaşlarının 2017 yılında renal kanser cerrahisi ile KBH ilişkisini inceledikleri çalışması, preoperatif düşük GFR'ye sahip hastaların ($<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$), preoperatif normal GFR düzeyi olup cerrahi ile indüklenmiş KBH'ye sahip olanlardan daha düşük renal kanser dışı sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir (243). Bu sebeple, özellikle önceden KBH olan

hastalarda, hemodiyaliz gerektiren SDBY gelişme riskini sınırlamak için PN, tercih edilen tedavidir (1).

PN'nin potansiyel fonksiyonel faydalarına dair artan farkındalık, gelişen cerrahi teknikler ve deneyim, renal kitlelerin yönetimi için kılavuzların yayınlanması ile özellikle klinik T1a evre küçük renal kitleler için PN sayısında hatırı sayılır bir artışa sebep olmuştur (244). PN'de vasküler yapıların kontrolü, kitlenin güvenli cerrahi sınırlar ile izolasyonu ve eksizyonu, sonrasında toplayıcı sisteminin onarımı ve tatmin edici bir renorafı yapılması operasyonun zorluğunun başlıca sebepleridir. Bu zorluklara rağmen, prosedürlerin çoğu komplikasyonsuz tamamlanır ve ortaya çıkanlar ise genellikle minör komplikasyonlardır (232). Literatürde bildirilen komplikasyon oranları, farklı kriterler ve raporlama nedeniyle % 10 ile 36 arasında geniş aralıkta değişmektedir (245, 246). MSKCC'de yapılan çalışmada, PN ve RN arasında genel komplikasyon oranlarında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmezken, PN daha yüksek komplikasyon oranlarına (sırasıyla % 9 ve % 3) ve müdahale ihtiyacına (sırasıyla % 2.5 ve % 0.6) neden olmuştur (247). Ayrıca Van Poppel ve arkadaşlarına ait olan ve literatürdeki APN ile RN'yi kıyaslayan tek randomize kontrollü çalışmada; her iki teknik arasında komplikasyon oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (sırası ile %15 ve %16,2) (120).

5.2. Nefrometri Skorlarının Nefron Koruyucu Cerrahideki Yeri

PN seçilen cerrahi teknikten bağımsız doğası gereği emek isteyen zor bir prosedürdür. Operasyon sırasında tümörün ortaya konması, rezeksiyonu ve geride kalan dokunun rekonstrüksiyonun karmaşık ve teknik niteliği nedeniyle böbrek ve tümör arasındaki anatomik ilişkinin ayrıntılı olarak anlaşılmasını sağlayan kapsamlı bir preoperatif planlama gerekir. Bu ihtiyacın ışığında son on yılda, "nefrometri skorlarının" gelişimine tanık olundu. İlk kez 2009'da ortaya atılan bu araçların amacı, preoperatif planlamayı, karar vermeyi ve danışmanlığı kolaylaştırmaktı. O zamandan bu yana, öngörü gücünü iyileştirmek ve klinik uygulanabilirliği arttırmak amacıyla birçok puanlama sistemi oluşturulmuş ve rapor edilmiştir (248). Bunlardan en öne çıkanları R.E.N.A.L. (2), PADUA (3) ve C indeks (4) skorum sistemleriydi. Bu sistemler PN karmaşıklığını ve komplikasyon olasılığını, radyolojik görüntü temelinde tümöre özgü faktörler ve anatomik özellikler göz önüne alarak sayısal algoritmalar ile standardize ederek hasta yönetimi ve seçimine yardımcı olmuştur. Biz de

çalışmamızda, bu nefrometri skorlarından kolay hesaplanabilen ve güncel meta-analiz (248) ile de gösterildiği gibi birçok perioperatif sonuçla iyi korelasyon gösteren R.E.N.A.L. skorunu kullandık (2).

Cerrahi sonuçlarla ilgili olarak, daha yüksek nefrometri skoru, tümör karmaşıklığının bir göstergesi olan sıcak iskemi süresini doğrudan etkilemektedir (249). Güncel bir çalışmada yazarlar, yüksek kompleksitede RENAL ve PADUA skorlarına sahip hastaların sırasıyla 5,7 ve 2,6 kat daha uzun sıcak iskemi süresine sahip olduğu sonucuna varmışlardır (250). Çalışmamızda da sıcak iskemi süre ortancalarının sırasıyla 11, 15 ve 18 dk olarak RENAL skor kompleksitesi arttıkça arttığını gözlemledik ($p<0,001$). Sıcak iskemi süresi dışında kitle eksizyonu ve toplam operatif sürenin de kompleksite ile korele olarak arttığı gözlenirken; vasküler diseksiyon ve yağ diseksiyon sürelerinin artan kompleksite ile birlikte artmadığı gözlemlendi (Tablo 24). Operasyon aşamaları değerlendirildiğinde, en fazla korelasyonun RENAL skoru ile iskemi süresi arasında olduğu gözlemlendi ($r=0,543$, $p<0,001$).

Nefrometri skorları arasında en çok araştırılan bir diğer parametre komplikasyonlardır. İlk nefrometri skorları olan RENAL ve PADUA skorlarının hem sürekli hem de kategorik değişkenler olarak genel komplikasyonları öngörme güçleri güncel meta-analiz ile de gösterilmiştir. Bu meta-analizde RENAL skorunun, sürekli (OR: 1.17; %95 GA: 1.05-1.30; $p=0.002$) ve kategorik veri olarak (Düşük-orta-yüksek kompleksite; OR: 2.75; %95 GA: 1.80-4.23; $p<0.001$) komplikasyonların bağımsız prediktörleri olduğu bulunmuştur (248). Çalışmamızda, bu sonuçlardan farklı olarak regresyon analizi ile komplikasyonların öngörülmesini değerlendirmesek de, kompleksite grupları arasında komplikasyonlar açısından fark izlenmedi (Tablo 24). Bu durum kohortumuz için yüksek kompleksiteye sahip gruptaki kısıtlı hasta sayımız ($n=41$) ve cerrahi tecrübenin başlarında düşük kompleksiteli hasta seçiminden kaynaklanıyor olabilir.

Veccia ve arkadaşlarının güncel meta-analizinde RENAL skoru yeni başlayan KBH'nin bağımsız bir prediktörü olarak bulunmamıştır (248). Çalışmamızda, her ne kadar postoperatif 1.gün eGFR düşüşü yüksek kompleksiteli grupta fazla olsa da ($p=0,001$), 1.yıla geldiğimizde GFR korunumu ($p=0,632$) ve KBH evre değişiminin ($p=0,738$) gruplar arasında benzer olduğu görüldü. Aynı meta-analizde hiçbir

nefrotometri skorunun trifektayı öngörmedeki gücünün yeterli olmadığı öne sürülürken kliniğimizden yapılan bir çalışmada, LPN yapılan hastalarda trifektayı öngören tek faktör RENAL skoru olarak bulunmuştur (OR:0,729, GA:0,6-0,886, p=0,002) (188). Şimdiki çalışmamızda da düşük kompleksitedeki hastalarda trifekta elde edilme oranının %90,5'e kadar çıktığı ve bu oranın diğer gruplar ile istatistiksel fark oluşturduğu görüldü (p<0,001).

5.3. Parsiyel Nefrektomide Yapışık Perirenal Yağ Varlığının Sonuçlara Etkisi

Her ne kadar nefrotometri skorları operatif zorluğun öngörülmesine ciddi katkılar sağlasa da tamamen tümöre bağlı faktörlere odaklanarak teknik aşamaları etkileyerek NKC'yi imkansız kılacak faktörleri değerlendirmeye almaz (10). Bu faktörlerin başında, renal hilus disseksiyonu ve peritümöral yağ disseksiyonu sırasında tümör eksizyonu ve renorafı için iyi bir cerrahi saha oluşturulamamasına yol açan toksik yağ olarak da adlandırılan yapışkan perinefrik yağ (YPY) varlığı gelmektedir (244). YPY tanımı hala subjektiftir ve çalışmalar arasında karşılaştırılabilirlik sağlamak için objektif bir tanım ihtiyacı gerekli olsa da, YPY için bazı yazarlarca "Aynı müstehcenlik gibi, gördüğünüzde anlarsınız" yorumu yapılmıştır (7). Literatürdeki çalışmalarda kohortlar oluşturulurken, operasyon notlarındaki "yoğun", "yapışık", "toksik" gibi ifadeler temel alınmıştır. Objektifliği artırma arayışı içerisinde Zheng ve arkadaşları, peritümöral disseksiyon zorluğunu yağ disseksiyonunun süresini temel alan 3 dereceli bir sistem ile tanımlamışlardır. Ancak, çalışmalarında bunu amaçları doğrultusunda istatistiksel analizi daha iyi yapabilmek adına, iki aşamalı "zor olmayan disseksiyon" ve "zor disseksiyon" sistemi olarak revize etmişlerdir (203). Bizim çalışmamızda da YPY subjektif olarak belirlendi ve olgular "iyi" ve "kötü" olarak gruplandırıldı. Ancak bizim çalışmamızın bu konuda diğerlerinden ayrılan tarafı, objektifliği arttırmak adına olguların kayıtlarının, LPN konusunda tecrübeli bir cerrah ile hastaların bilgilerinden bağımsız olarak tekrar izlenerek yağlı dokunun özelliğine karar verilmesiydi. Laparoskopik tecrübesinin en başından bu yana titizlikle sakladığımız operasyon video görüntülerinin hasta bazlı kaydedilerek incelenmesinin, günümüzde temel bir teknoloji haline geldiğini ve titiz hata analizi yoluyla daha iyi cerrahi eğitim, sürekli performans geliştirme ve kalite iyileştirme girişimleri dahil olmak üzere birçok kullanıma hizmet ettiğini söyleyebiliriz (251).

Çalışmamızda YPY varlığının daha uzun operasyon süresine ve artmış tahmini kan kaybına sebep olurken sıcak iskemi süresinde artış izlenmedi. YPY, damar klemplenmeden önce tümörün ve vasküler yapıların etrafından hazırlık aşamasında uzaklaştırıldığı için bu durum, operasyon süresini uzatsa da rezeksiyon ve sıcak iskemi süresini etkilemesi beklenmez. Bu sonuçlar Lee ve arkadaşlarının 2017 yılındaki YPY ile ilgili derlemesindeki çalışmaların sonuçları ile benzer izlendi (252). Farklı olarak, 2019 yılında Borregales ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, YPY'nin çalışmamıza benzer şekilde komplikasyon oranlarını etkilemese de sıcak iskemi süresinin toksik yağlı olgularda daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulguların ürettiği bir hipotez olarak, YPY'nin arter ve venin selektif klemplenmesini zorlaştırabileceği ve bu nedenle tam olmayan klemplemeye bağlı olarak uzun iskemi süresine yol açabileceğini öne sürmüşlerdir (253). Biz çalışmamızda, vasküler diseksiyonun kötü yağ grubunda daha uzun olsa da arter ve venin ayrı ayrı diseksiyonunu imkansız kılacak bir yapışıklık ile karşılaşmadık (Tablo23). Çalışmamızın YPY ile ilgili literatürdeki bilgilere ek olarak katkısı, subjektif olarak değinilen zor vasküler ve yağ diseksiyonunun çalışmamızda dakika olarak kantitatif ölçüm ile objektif bir temele oturtulması olmuştur. Süre konusunda spesifik olmak gerekirse vasküler ve yağlı doku diseksiyon süresi kötü yağ grubunda daha uzun iken kitle eksizyon ve toplam sıcak iskemi süresinin fark göstermediği tablo 23'de gösterilmiştir. Vasküler diseksiyon süreleri arasında farka sebep olabilecek diğer bir faktör olan arter ve ven sayısının gruplar arası dağılımını incelediğimizde iki grup arasında fark olmadığını gördük (Tablo 25).

Hem hiler diseksiyon hem de tümör izolasyonu için gerekli yağ diseksiyon zorluğunun artması ile ameliyat süresindeki artışla paralel tahmini kan kaybı artışı da şaşırtıcı değildir. Artan kanama, diseksiyon sırasında renal dekapsülasyon ve doğrudan YPY içerisindeki artmış vaskülarizasyon sebebiyle oluşan kanamadan kaynaklanabilir. Çalışmamızda her ne kadar kan kaybı artsa da hemoglobin değişimi ve kan ürünleri replasmanları arasında fark izlenmemiştir (Tablo 23). Literatürde de çalışmamızda olduğu gibi geniş hasta serilerine sahip Kocher, Khene, Dariane, Kawamura (5, 6, 254, 255) gibi yazarlar çalışmalarında YPY varlığında daha yüksek tahmini kan kaybı göstermişlerdir. YPY ile ilgili literatürün gelişiminin başlarında, Davidiuk ve Bylund gibi yazarlar ise çalışmalarında tahmini kan kaybı artışı

gözlemlememişler ve bu durumun, Davidiuk'un (10) çalışmasında kötü yağa sahip hasta sayısının az olmasından (n=30) ve Bylund'ın (201) ise çalışmasına üçü laparoskopik kriyoablasyon geçiren çok çeşitli ve az sayıdaki hastayı (n=29) almasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir.

Çalışmamızda tahmini kan kaybı ve operasyon süresi daha uzun olsa da peroperatif komplikasyon, yatış süresi, cerrahi sınır pozitifliği ve trifekta sonuçlarının yağ özelliğine göre gruplar arasında anlamlı fark göstermemesi literatürdeki ilgili çalışmalarla benzerdir (252). Şaşırtıcı görünse de, PN'nin karmaşıklığı göz önüne alındığında bu bulgular, NKC'yi başarıyla gerçekleştirmek isteyen cerrahların karşılaşılabilecekleri potansiyel komplikasyonlarla baş edebilecek kapasitede olduğunu ve olması gerektiğini düşündürmektedir. Dariane (254) ile Shumate (256) yayımlarında, çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında trifekta oranlarında fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu durum PN'nin temel amaçlarından olan trifektanın bileşenlerine baktığımızda (*Cerrahi sınırın negatif olması, sıcak iskemi süresinin 20 dakikanın altında olması ve postoperatif komplikasyonun olmaması*), YPY'nin bu amaca ulaşmayı çoğunlukla engellemediğini ancak ulaşırken atılan adımları zorlaştırdığını kolaylıkla söyleyebiliriz.

PN'den sonraki renal fonksiyonel iyileşme, preoperatif böbrek fonksiyonu ile korunan renal parankim kalitesi ve miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (243). Bu bilgilerin ışığında PN'nin uzun vadeli fonksiyonel sonuçlarının daha güvenilir değerlendirilmesinde trifekta yerine pentafekta sonuçlarının dikkate alınması daha doğru olacaktır (231). YPY'nin PN'de renal fonksiyonun korunumuna etkisinin bu yönde incelendiği çalışmalar literatürde sınırlı kalmıştır. Bylund ve arkadaşları 29 hastalık kısıtlı sayıdaki örneklem ile yaptıkları çalışmalarında postoperatif böbrek fonksiyonun değişiminde gruplar arası bir fark bulamamıştır (201). Dariane ve arkadaşları ise YPY'li hastalarda preoperatif GFR ortancalarının daha düşük ve KBH evre değişiminin daha fazla olduğunu bulurken pentafekta oranları arasında fark gösterememiştir (254). Her iki çalışmada da yazarlar bu sonuçların arkasındaki nedenleri tartışmıyorlar. Biz de çalışmamızda Dariane ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, toksik yağa sahip hasta grubunun tablo 28'de belirtildiği üzere GFR korunumu (İyi yağ grubunda %75,22 iken kötü yağ grubunda %60, p=0,010) ve KBH evre değişimi (İyi yağ grubunda %21,68 iken kötü yağ grubunda %32,5, p=0,053)

açısından daha kötü olduğunu, bu durumun istatistiksel olarak yansımaya da pentafekta sonuçlarında da benzer izlendiğini gördük (İyi yağ grubunda %53,98 iken kötü yağ grubunda %45, p=0,167).

Kötü yağa sahip olgularda daha düşük GFR korunumu ve daha fazla KBH evre değişimi görülse de Δ GFR değerlerinin gruplar arasında benzer olduğu izlendi (Tablo 30). Bu sonuçlar ilk bakışta çelişkili görünmekle birlikte, bu durumu açıklamak için için preoperatif dönemi inceleyerek başlamak doğru olacaktır. Preoperatif GFR değerlerine baktığımızda kötü yağa sahip hastaların ortalama GFR değerinin 11 ml/dk/1.73 m² daha düşük olduğu ve GFR'ı 60 ml/dk/1.73 m²'dan düşük olan olguların oranının kötü yağ grubunda fazla olduğu izlenmektedir (Tablo 19). PN sonrası beklenen erken dönemdeki hızlı GFR düşüşünü özellikle 6. aydan sonra düzelme preoperatif değerlere ulaşmasa da düzelme takip etmektedir. Bu ilişki şekil 36'da grafik ile gösterilmiştir ve her iki yağ grubu ortalamaları birbirine paralel seyretmektedir. GFR korunumu daha kötüyken Δ GFR değerlerinin benzer izlenmesi toksik yağ grubunun renal fonksiyonel rezervinin daha düşük olmasından kaynaklanan oransal bir durumdur. Bu sonuçların kliniğe yansımaya baktığımızda yakın tarihli yapılan bir çalışma, cerrahi tedavi gören böbrek tümörü olan hastalarda preoperatif böbrek fonksiyonu 60 ml/dk/1.73 m²'dan (Evre 3A) daha düşük olduğunda prognostik riskin arttığını belirtmiştir (257). Fonksiyonel rezervi az olan bu hasta grubunda, YPY'nin daha sık görüldüğünü, NKC yapacak cerrahın operasyonun kendine has zorluklarına ek olarak YPY varlığını öngörerek üstesinden gelebilecek yeterlilikte olmasının hastanın prognozuna önemli katkılar sağlayacağını vurgulamak gerekir.

5.4. Yapışık Yağ Varlığının Öngörülmesindeki Klinik ve Radyolojik Faktörler

YPY'yi öngörebilmek için klinik ve radyolojik prediktif faktör arayışında ilk olarak 2013 yılında Bylund ve arkadaşları (n=29) yaptıkları çalışmalarında cinsiyet, yaş, tümör boyutu, perinefritik dokunun yoğunluğu, ekzofitik uzanım ve perinefritik yağ kalınlığının toksik yağ ile ilişkili olduğunu ortaya koyarak YPY ile ilişkili potansiyel klinik özelliklere ilk bakış sağlamış ve gelecekteki araştırmalar için bir başlangıç noktası olmuştur (246). Benzer tarihlerde Gorin ve arkadaşlarının LPN ve RPN sırasında karşılaşılan komplikasyonların artmış perirenal yağ kalınlığı ile korelasyon gösterdiğini ortaya koyan çalışmaları, PN konusunda deneyimli cerrahlar

tarafından intraoperatif YPY ile karşılaşma riskini öngören bir modelin gerekliliği hakkında yorum almıştır (7). Lee ve arkadaşlarının 2017 yılındaki YPY ile ilgili derlemesinde risk faktörleri; erkek cinsiyet, artmış yaş, artmış VKİ, artmış bel çevresi uzunluğu, artmış perinefritik yağ kalınlığı ve radyolojik yağ yoğunluğu “*stranding*” şeklinde özetlenmiştir (252). Bizim çalışmamızda, YPY ile ilgili olası prediktif faktörleri incelediğimizde literatürdeki mevcut verileri destekler nitelikte olup erkek cinsiyet, PPYK ve radyolojik yağ yoğunluğunun YPY’yi öngörmeye belirleyici faktörler olduğunu gördük. Bu faktörlere ek olarak preoperatif KBH evresi G3 ve daha yüksek olanların, G1-2 evresine kıyasla, YPY ile karşılaşma olasılığının 5,7 kat daha fazla olduğunu buldu (OR=5,723, %95 GA=1,94-14,07, p=0,001). Fang ve arkadaşlarının 2020 yılındaki çalışmasında (258) perirenal yağ kalınlığının eGFR değeri ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilse de çalışmamız preoperatif KBH evresi ile YPY varlığı ilişkisini gösteren ilk çalışma niteliğindedir.

YPY için şüphesiz suçlanan faktörlerin başında, getirdiği fazla kalori yükü sonrasında artan inflamasyon ve fibrozis ile obezite gelmektedir (196-198). Obezite derecesini göstermek için, hem kadınlar hem de erkeklerde deri altı yağ ile güçlü ilişki gösteren VKİ yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak VKİ, yağ ve kas ağırlığı arasında veya visseral ile subkutan yağ miktarı arasındaki ayrımı yapamamaktadır ve perirenal yağ ile arasında her iki cinsiyet için korelasyon gösterilememiştir. Başka bir deyişle, VKİ yüksek ve vücudunda fazla yağ bulunan obez hastalarda, yağın böbrek etrafında olması gerekmez (259, 260). Bu sebeple VKİ, her ne kadar çalışmamızda ve literatürde toksik yağa sahip hastalarda artmış görünse de, multivariate regresyon analizlerinde YPY’yi öngörmeye geride kalmaktadır .

Kötü yağ grubundaki radyolojik verilere baktığımızda ise ilgili literatür ile benzer olarak, LPYK, PPYK ve yağın radyolojik yoğunluğunun bizim çalışmamızda da kötü yağ grubunda daha fazla olduğunu görmekteyiz (Tablo 22). Bylund ve arkadaşlarının 2013 yılındaki ilk çalışmasında bahsedilse de (201) diğer çalışmalarda göz önüne alınmayan ekzofitik lezyonlardaki YPY oranının fazla olması çalışmamızda da izlenmiştir. Bu sonuç, sadece nefrometri skorları ile değerlendirildiğinde görece non-komplike ekzofitik bir lezyonun, peritümöral yağ diseksiyonunun YPY ile karşılaşılması sebebiyle tümör bütünlüğünün bozulmasına yol açabileceği için göz ardı edilmemelidir. Bu sonuca malignitenin oluşturduğu inflamatuvar mikroçevredeki hücre

proliferasyonu, artan anjiyogenez, artmış sitokin ve kemokin üretimi bu çevredeki fibrozisin oluşumuna neden olabileceği öne sürülebilir (261). Bu hipotezden yola çıkarak tümör histolojisi ve derecesini incelediğimizde bhRHK ve yüksek dereceli tümör oranı kötü yağ grubunda daha fazla olsa da bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$, tablo 28).

5.5.MAP Skorunun Yapışık Perirenal Yağı Öngörmedeki Yeri

YPY kendi başına görüntüleme teknikleri ile görünmez ve bunu öngörebilecek belirteçlerin belirlenmesi önemlidir (252). Bu ihtiyacın ışığında Davidiuk ve arkadaşları 2014 yılında YPY ile karşılaşma olasılığını öngörmek üzere univariate regresyon analizinde toksik yağ ile ilişkili olarak belirledikleri erkek cinsiyet, artmış VKİ, artmış LPYK ve PPYK ile radyolojik perirenal yağ özelliklerinden (Stranding) ileri seçim ile belirlenen öngörü gücü en yüksek olan, PPYK ve stranding üzerinden Mayo Adezyon Olasılığı skorunu "*Mayo Adhesive Probability Score*" (MAP) geliştirmişlerdir (10). Kullanımı kolay olan bu skorlama sisteminin harici doğrulaması geçen yıllar içerisinde birçok kohort ile yapılmıştır (5, 6, 8, 9, 255).

Biz de çalışmamızda MAP skorunun YPY'yi öngörmedeki geçerliliğini analiz ettiğimizde, Davidiuk ve arkadaşlarının modeli oluşturdukları kohorttaki ile benzer şekilde (10), ROC analizinde eğri altında kalan alanın 0,837 (%95 GA=0,784-0,890) olduğunu gördük. Lee ve arkadaşlarının YPY ile ilişkili faktörleri tartışan yayınları özetlediği çalışmasında (252), MAP puanının farklı merkezlerde YPY'nin güvenilir bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar da bu literatürü destekler niteliktedir.

MAP skoru ile iyi ve kötü yağ oranlarının dağılımını incelediğimizde, ardışık gruplardan 3 ve 4 skorları arasında dağılımın farklılık gösterirken, 0-1, 1-2, 2-3 ve 4-5 ardışık skorlarında dağılımların benzer olduğunu gördük. Ayrıca Martin ve arkadaşlarının MAP skorunun değerlendiriciler arasındaki farkları ve yeniden üretilebilirliğini değerlendirdiği çalışmalarında, "orta" aralıktaki tekrarlanabilirliğin düşük (0-3) ve yüksek (4-5) puana bölündüğünde arttığını ortaya koyan çalışmalarının da katkısı ile (8), LPN'nin perioperatif sonuçlarını değerlendirirken olgularımızı MAP skoru düşük ve yüksek olarak sınıflandırarak karşılaştırdık.

Bugüne kadar, mevcut literatür RPN sırasında YPY ile perioperatif sonuçlar arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. MAP skorunun LPN sırasındaki cerrahi karmaşıklık üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. 2017 yılında Bier ve arkadaşları, MAP skoru daha yüksek olan olgularda, LPN’de cerrahi sürenin önemli ölçüde uzadığını ancak MAP skoru ile komplikasyonlar veya sıcak iskemi süresi arasında anlamlı bir korelasyon gözlememiştir (262). 2020 yılında Yuanxin ve arkadaşlarının MAP skoru ≥ 3 ve ≤ 2 olan hastalarda LPN’nin perioperatif sonuçlarının karşılaştırdığı çalışmada, daha yüksek MAP skoru olan grupta daha uzun ameliyat süresi (131’e karşı 110 dakika, $p < 0.001$) ile diseksiyon süresi (71’e karşı 54 dakika, $p < 0.001$) ve daha fazla tahmini kan kaybı (50’ye karşı 20 mL, $p < 0.001$) izlenmiştir (263). Biz de çalışmamızda, önceki çalışmalara benzer olarak ameliyat sürelerinin yüksek skorlu olgularda artarken, iskemi süresi, komplikasyon oranı ve postoperatif sonuçların ise gruplar arasında fark göstermediğini gözlemledik (Tablo 30). Çalışmamızda, Yuanxin’in güncel çalışmasından farklı olarak tahmini kan kaybında gruplar arası istatistiksel fark izlenmemiştir (100 ml’ye karşı, 120 ml, $p=0,083$). MAP skorunun komplikasyonlar ile ilişkisinin olmadığı Veccia ve arkadaşlarının nefrometri skorları ile ilgili güncel meta-analizinde de gösterilmiştir (248).

MAP skoru yüksekliğinin operasyonun hangi aşamasını öngörebileceği sorusunun cevabını arayan Ishiyama (RPN-2017) ve Yuanxin (LPN-2020), çalışmalarında operasyon süresini diseksiyon (*Gerota fasyasının ilk açılışından arterin klemplenmesine kadar olan süre*) ve rezeksiyon (*Arterin klemplenmesinden operasyonun bitişine kadar geçen süre*) olarak ayırmışlardır (263, 264). Biz de çalışmamızda operasyonu aşamalara ayırarak inceledik ancak mevcut literatüre ek olarak operasyon aşamalarını, vasküler diseksiyon süresi, peritümöral yağlı doku diseksiyon süresi, eksizyon süresi olarak detaylandırdık. Vasküler (10 dk’ya karşı 12 dk, $p=0,001$) ve yağlı doku diseksiyon sürelerinin (7 dk’ya karşı 15 dk, $p<0,001$) yüksek skorlu grupta yüksek olduğu görülürken, rezeksiyon süreleri ve sıcak iskemi süresinin benzer olduğu izlendi. MAP skoru ile operasyon aşamalarının korelasyon analizine baktığımızda, her ne kadar vasküler diseksiyon süreleri arasında anlamlı fark görülse de, aşamalardan en fazla yağ diseksiyonu ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur ($r=0,454$, $p<0,001$). RENAL skorunun ise diseksiyon sürelerinden ziyade kitle eksizyonu ($r=0,409$, $p<0,001$) ve sıcak iskemi süresi ($r=0,543$, $p<0,001$) ile

korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmamız, MAP skoru ve yağlı doku diseksiyonu ilişkisinin ortaya koymasıyla ve bu skorun RENAL gibi nefrometri skorları ile preoperatif planlama yaparken kullanımının, cerrahinin hangi aşamasının daha zor olacağı hakkında öngörü sağlayabileceğini göstermesiyle literatürdeki benzer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Artmış tümör kompleksitesinin bir sonucu olarak RN'ye dönülme riski gösterilebilir ve güncel meta-analizde RENAL skoru ile korelasyonunun altı çizilmiştir. Bununla birlikte, MAP skoru bu konuda RENAL skorundan üstün gelmiştir. Daha yüksek MAP skoru olan hastalarda RN'ye dönülme riski 7.66 kat artmıştır (248). Daha yüksek MAP skorunun ilerlemiş hastalığın bir sonucu olabileceği ve cerrahin vakayı radikal bir vakaya dönüştürmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (265). Çalışmamızda YPY nedeniyle RN'ye dönüş olmadığı için bu konuyla ilgili sonuçlara çalışmamızda yer verilememiştir.

5.6.Parsiyel Nefrektomi Teknikleri

Günümüzde PN farklı tekniklerle uygulanabilmektedir. Başlangıçta operasyonun kompleksitesi de göz önüne alınarak sadece açık teknik ile uygulanırken laparoskopinin yaygınlaşması, endovizyon sistemlerinin gelişimi, rekonstrüktif becerilerin artması ve LPN'nin iyileşme dönemindeki avantajları sayesinde renal kitleler için seçenek olarak kullanımı artmıştır.

LPN ve APN'yi karşılaştıran çalışmalarda, laparoskopik uzmanlığı olan merkezlerde PS (222, 266, 267) ve GS (267) için hiçbir fark izlenmezken, Gill ve arkadaşları yüksek evreli tümörlerde (pT1b / pT3a) bile LPN ve APN'nin karşılaştırılabilir onkolojik etkinlikte olduğunu göstermiştir. Kliniğimizde klinik evre T1a ve T1b hastalarla yapılan bir çalışmada da LPN'nin sıcak iskemisi süresi minimize edildiği sürece 4 cm'den büyük böbrek tümörleri için etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (188). Gill ve arkadaşlarının 2007 yılında LPN ve APN'yi kıyasladıkları çalışmalarında, ortalama tahmini kan kaybı laparoskopik yaklaşımla daha düşük bulunmuşken (sırası ile 300 cc ve 376 cc; $p=0,0001$), postoperatif mortalite, derin ven trombozu ve pulmoner emboli oranları benzer izlenmiştir. Laparoskopik yaklaşımda ameliyat süresi ve sıcak iskemisi süresi daha uzundur (sırası ile 30,7 ve 20,1; $p=0,0001$) (227). Bir eşleştirilmiş çift (*Matched-pair*)

karşılaştırmasında, GFR düşüşünün, LPN grubunda APN'ye göre ameliyat sonrası erken dönemde daha fazlayken, 3.6 yıllık takipten sonra gruplar arası fark izlenmediğini göstermiştir (267). Başka bir karşılaştırmalı çalışmada, cerrahi yaklaşımın postoperatif KBH gelişimi için bağımsız bir belirleyici olmadığı görülmüş (268). Bir prospektif çalışmada, aynı deneyimli cerrah tarafından gerçekleştirilen RPN ve APN'nin peri-operatif sonuçları karşılaştırılmış. RPN daha düşük tahmini kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış süresi açısından APN'den üstün iken sıcak iskemik süresi, ameliyat süresi, erken ve kısa dönem komplikasyonlar, GFR değişimleri ve cerrahi sınır pozitifliği gruplar arasında benzer bulunmuştur (184). LPN ve RPN konusunda 200'den fazla olguda deneyimi olan iki farklı cerrah tarafından T1-T2 böbrek tümörleri için LPN ve RPN uygulanan son 50 hastayı içeren başka bir çalışmada, her iki teknikte deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında peri-operatif, kısa dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırılabilir olduğu, sıcak iskemik süresinin LPN grubunda daha uzun olduğu ancak bunun fonksiyonel sonuçlara yansımadağı görülmüştür (185).

Açık, laparoskopik ve robot yardımcı PN'yi 5 yıllık medyan takip ile karşılaştıran retrospektif "*propensity score matched*" bir çalışmada, benzer oranlarda lokal nüks, uzak metastaz ve kansere bağlı ölüm oranları bulunmuştur (183).

PN teknikleri ile ilgili çalışmalar EAU kılavuzlarında da belirtildiği üzere cerrahın tecrübe ve becerisine göre açık, laparoskopik veya robot yardımcı olarak yapılabilir. Dikkat edilmesi gereken açık PN yapılabilecek iken minimal invaziv RN'nin yapılmaması gerekliliğidir (1).

5.7.İntraoperatif Ultrason Kullanımının Parsiyel Nefrektomideki Yeri

Ultrasonun ilk kullanımı 1958 yılında intraabdominal patolojileri tespitinde tarif edilmiştir. Ürolojideki ilk kullanımı ise böbrek taşlarının lokasyonunun belirlenmesi ile başlamıştır. RHK'da ilk kullanımı ise APN'de 1988 yılında Gilbert ve arkadaşlarının, soliter böbrekteki endofitik nonpalpabl kitlenin vizualizasyonu ile ilgili vaka sunumunda tanımlanmıştır (269). Ultrasonun erken kullanımına rağmen, minimal invaziv cerrahideki kullanımı özel laparoskopik ultrason problemlerinin piyasaya sürülmesi ile 1983 yılından sonra olmuştur (270). ILUS ile ilgili Martin ve Gill 2001 yılındaki yayınlarında (271), ILUS'un lenfoselektomi, renal kist dekortikasyonu,

nefrolitotomi ve kriyocerrahide kullanımını incelemiş, ürologların ameliyat sırasında ultrasonografiyi ilk kullanan cerrahlar arasında olduğu ve bu eğilimin İLUS'un, minimal invaziv ürolojide sağlam bir yer edinerek devam ettiği yorumunu yapmışlardır. Endofitik kitlelerde NKC yapabilmek için cerrahi teknikten bağımsız ultrason kullanımı bir zorunluluktur. Gill ve arkadaşları ayrıca intraparankimal tümörler için LPN'nin etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, endofitik kitlelerde NKC'nin başarı ile gerçekleştirilmesi için tümör rezeksiyonuna rehberlik eden İLUS'un etkili kullanımı, sağlam onkolojik prensipler ve laparoskopik cerrahi teknikte tecrübeye ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır (11).

PN uygulayacak her cerrah preoperatif radyolojik imajları detaylı incelemeli ve hastanın anatomisi, kitlenin özellikleri ve vasküler yapılar hakkında bilgi edinerek operasyon hakkında öngörü sağlamalıdır. İntraoperatif ultrason bu planlamaya ek olarak kitlenin sınırları, ana renal arter ya da segmental artere yakınlığı ile ilgili gerçek zamanlı görüntü sağlayarak trifektanın sağlanmasına kılavuzluk yapmaktadır. İskemi süresini ve etkilediği alanı azaltarak böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkı sağlamak adına, selektif iskemi oluşturmak isteyen cerrahlar için intraoperatif ultrason, gerçek zamanlı olarak böbreğin kitleyi besleyen segmental arterinin bulunmasında çok kullanışlı bir araç olarak görünmektedir.

5.8.Yapışık Perirenal Yağ Varlığında İntraoperatif Ultrason Kullanımı

YPY'nin PN'nin sonuçlarına etkisi ve nasıl öngörülebileceği ile ilgili literatürde bilgiler hala olgunlaşmakla birlikte, YPY'yi öngördüğümüzde operasyonu nasıl kolaylaştırabileceğimiz ile ilgili bilgiler yetersizdir. Biz de çalışmamızda, taktik hissin kısıtlı olduğu LPN'de, YPY ile komplike olan operasyon aşamalarına intraoperatif laparoskopik ultrasonografinin (İLUS) etkisini inceledik. İyi yağ grubunda ultrason kullanımının perioperatif sonuçlarda bir farka yol açmadığı görülürken, kötü yağ grubunda USG kullanılmayanlarda yağ diseksiyonu ve ameliyat süresinin daha uzun olduğu izlendi (Tablo 38). Tahmini kan kaybı kötü yağ grubunda ultrason kullanılmadığında daha fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (140 ml'ye karşı 100 ml, p=0,143).

YPY varlığında İLUS'un beklediğimiz ve istediğimiz gibi perirenal yağ diseksiyonunu kolaylaştırdığını söyleyebiliriz ancak YPY intraoperatif karşılaşılan bir

bulgu iken PN yapacak cerrahın bunu önceden öngörerek hazırlığını yapması gerekir ki bu aşamada MAP skorunun YPY'yi tahmin etmedeki yerini daha önce tartışılmıştı. İLUS'un perioperatif sonuçlara etkisini, preoperatif belirlediğimiz MAP skoruna göre analiz ettiğimizde düşük skorlu grupta (0-3) İLUS kullanımının sonuçlara etkisi görülmezken, yüksek skorlu grupta perirenal yağ diseksiyon süresinin, komplikasyon oranının ve yatış süresinin anlamlı olarak İLUS kullanılmayan grupta daha fazla olduğu bulundu (Tablo 41-42).

Cosmo ve arkadaşları, RPN'de intraoperatif ultrason kullanımı ile ilgili yaptıkları derlemede ultrasonun, yoğun perirenal adipoz dokusunun bulunduğu durumlarda kitle sınırlarının daha kolay belirlenmesini sağladığından, ameliyat süresini ve iskemi süresini azaltabileceği yorumunu yapmışlardır (272). Kliniğimizde İLUS'u 2014 yılından sonra kullanmaya başlandı ve LPN tecrübemizde YPY varlığı nedeniyle 2014 yılı öncesinde 4 hastada perirenal yağlı diseksiyonda kitle lokalize edilemediği, 1 hastada da endofitik kitlede sınırların belirlenmesi aşamasına kadar hazırlık yapıp elektif olarak açık yöntemle geçilerek açık ultrason probu ile PN gerçekleştirildi. Literatürde bazı çalışmalarda yazarlarca belirtilen YPY nedeniyle RN'ye dönüş serimizde rastlanmadı (256). Bu komplikasyon ile karşılaşan yazarlardan biri olan Khene ve arkadaşları, YPY'nin bazen tümörü ortaya koymak için yağ diseksiyonunun imkansız hale getirdiğini ve cerrahın taktik his ile daha iyi bir cerrahi saha sağlayacağını umarak açık tekniğe geçebileceğini veya PN'nin mümkün olmayacağını öngörüyorsa RN'ye geçilmesi gerektiği yorumunu yapmıştır (5). RN'ye dönüş ile ilgili benzer makalelerde ultrasonunun kullanımı ile ilgili bir yorum bulunmamakla birlikte, İLUS öncesi tecrübelerimize de dayanarak, intraoperatif sinüs invazyonu gibi onkolojik kaygıları bir kenara bırakarak, YPY'nin açık veya laparoskopik ultrason probu ile üstesinden gelinebilecek bir sorun olduğunu düşünmekteyiz.

İLUS kullanımımızda radyoloji uzmanlarından yardım almadık ve bu konuda spesifik bazı kullanımlar dışında intraoperatif radyoloji konsültasyonuna ihtiyaç olmadığını, günlük pratiğinde transabdominal probu kullanan hekimlerin İLUS kullanımında sorun yaşamayacağını düşünüyoruz.

Preoperatif radyolojik görüntülerin 3 boyutlu rekonstrüksiyonu ile elde edilen sanal modellerin, preoperatif planlama ve intraoperatif karar vermedeki rolü artık geniş çapta kabul edilmekle birlikte (273) İLUS'un bu konudaki önemli katkılarından biri, cerrahın intraoperatif kullanabildiği, diseksiyonlar sonrası kaybolabilen anatomik oryantasyon içerisinde gerçek zamanlı rehber olarak operasyonu kolaylaştırmasıdır. Ayrıca özellikle endofitik kitlelerde öne çıkan ve YPY varlığında da tecrübe ettiğimiz diğer bir faydası da, maksimum nefronun korunmasının planlandığı NKC'de kitle sınırlarının onkolojik olarak güvenli ancak renal fonksiyonları da maksimize edecek şekilde de geniş olmayan en doğru sınırın planlanmasını sağlamasıdır. Gelişen teknoloji ile birlikte hayatımızın her yerine giren arttırılmış gerçeklik cerrahide de karşımıza çıkmaktadır. Porpiglia ve arkadaşları 2020 yılındaki çalışmalarında, RPN sırasında tümörleri ve intrarenal yapıları tanımlamada aşırı hassas modellere dayalı üç boyutlu arttırılmış gerçeklik sistemlerinin doğruluğunu standart ultrason ile karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında, bu teknoloji ile yalnızca USG ile görselleştirilmesi zor intraparakimal yapıları tanımlamada ve rezeksiyon fazının kalitesinde potansiyel bir iyileşme ile daha iyi fonksiyonel geri dönüş ile postoperatif komplikasyonlarda hafif bir azalma sağlanabileceğini belirtmişlerdir (274). Teknolojinin en önemli limitasyonunun, arttırılmış gerçekliğin robot konsoluna manuel superpozisyona ihtiyacı ve bunun için cerrah dışında iki asistanın gerekli olması olarak gösterilirken, teknolojinin ileri aşamasındaki amaçlarının hastanın organ hareketlerine göre otomatize edilen modelin geliştirilmesi olarak gösterilmiş. Gelişen teknolojilerin cerrahideki uygulamaları ile önümüzde her zaman yeni bir kapı aralanmakta olduğu aşıkardır ancak bu çalışmada belki de dikkat çekilmesi gereken en önemli faktör, çalışmada intraoperatif USG'nin standart olarak kabul edilerek onun üzerine çalışmanın planlanmış olmasıdır. Her ne kadar popülerize edilerek ve cerrahın işini kolaylaştırır da robot yardımcı cerrahi yüksek maliyeti ile çoğu kliniğin ulaşamadığı bir teknolojidir. Çalışmamızda intraoperatif USG kullanımının etkinliğini LPN deneyimimiz içerisinde araştırsak da, İLUS'a sahip olmayan kliniklerin de doğru preoperatif planlanama ile tespit edebilecekleri YPY varlığında açık yöntemle ulaşımı daha kolay olan yüzeysel USG problemleri ile minimal invaziv RN'den ziyade NKC'yi gerçekleştirmeleri gerektiğini söyleyebiliriz.

Kliniğimizde 2010 yılında başladığımız LPN deneyimimiz içerisinde 2014 yılından sonra İLUS kullanımına başladık ve bu süreçten sonra cihaz arızası, bakımı gibi durumların dışında operasyon planlamamızı, endofitik, santral yerleşimli veya YPY varlığı olabileceğini düşündüğümüz olgular için İLUS'u en efektif kullanabileceğimiz şekilde yaptık. Çalışmamıza bu yönüyle baktığımızda, elde ettiğimiz sonuçlarda laparoskopi ve parsiyel nefrektomi konusunda belli bir tecrübenin de katkısının olduğu düşünülebilir. Gill ve arkadaşlarının LPN yapılan 800 olguyu değerlendirdikleri yazılarında, LPN'nin ilk dönemlerinde, daha uzun sıcak iskemi süresi ve daha fazla postoperatif komplikasyon görülmekte iken; yöntemdeki gelişmeler ve artan tecrübe ile daha iyi sonuçlar alındığını belirtmişler (275). Bu çalışmaya benzer olarak kliniğimizden, 517 hastalık LPN deneyimimizde yıllar içerisinde daha yüksek nefrometri skorlu kompleks kitlelerin benzer perioperatif sonuçlar ile gerçekleştirdiğini gösterdiğimiz çalışmamız 2020 yılındaki ulusal kongrede sunulmuştur (276). İLUS'un etkisini tecrübe faktöründen arındırmak istediğimizde ise elimizdeki verilerde kötü yağa sahip olan ve İLUS'un kullanılmadığı olgu sayısının düşük (n=18) olduğunu gördük. Bu durum çalışmamızın kısıtlaması olarak gösterilebilir ve iyi dizayn edilmiş prospektif randomize kontrollü bir çalışma ile İLUS'un etkileri ile ilgili daha kaliteli veriler elde edilebilir ancak böyle bir çalışma dizaynının, LPN yapılabilecek bir olgunun vakasının RN ile sonuçlanmasına sebebiyet verebileceği göz önüne alarak, NKC'nin temel felsefesine ters düşeceğini söylemek yanlış olmaz.

5.9.Çalışmanın Limitasyonları

Çalışmamızın limitasyonlarına baktığımızda başta sonuçların genelleştirilebilirliğini etkileyen tek merkezlilik ve retrospektif dizaynı gelmektedir. Veritabanımız, böbrek fonksiyonunun stabilitesini etkileyebilecek hiperlipidemi ve proteinüri hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. Radyolojik verilerin değerlendirilmesi ve skorumun yapılmasında 1 radyoloji uzmanının değerlendirmeyi yapması bir kısıtlama olarak gösterilebilir ancak Martin ve arkadaşlarının MAP skorunun tekrarlanabilirliğinin 0-3 ve 4-5 şeklinde düşük ve yüksek diye gruplandırıldığında okuyucular arasındaki farkların daha az olduğunu belirttiği çalışmasını (8) kaynak gösterecek olursak bu durumun, PN sonuçlarının ve İLUS kullanımının etkisi ile ilgili analizlerde minimize edilmeye çalışıldığını

söyleyebiliriz. Diğer bir limitasyonumuzun, intraoperatif YPY varlığının subjektif bir değerlendirme olması olduğunu söyleyebiliriz ancak bu tanım literatürde de henüz netlik kazanmamış bir sorundur. Çalışmamızda bu durumun getirebileceği muhtemel bias, operasyon kayıtlarının PN konusunda tecrübeli bir cerrah ile izlenerek, gerekli görülen durumlarda konu ile ilgilenen başka üroloji uzmanlarının da görüşleri alınarak minimize edilmeye çalışıldı. Son olarak İLUS kullanımının etkisi değerlendirilirken tecrübenin elimine edilmemiş olması çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Literatürde YPY varlığı ve MAP skoru ile ilgili prospektif çalışmalar olmakla birlikte, intraoperatif USG kullanımının bu konuda etkinliğinin değerlendirildiği prospektif randomize çalışmanın eksikliği görülmektedir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Uygun kitlelerde cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak, teknik olarak mümkün ise NKC gerçekleştirilmelidir ve yapılan çalışmalarda LPN'nin APN ve RPN ile benzer sonuçlar ile gerçekleştirildiği görülmektedir (1).

LPN aşamalardan oluşan, zamana karşı yarışılan karmaşık bir cerrahidir ve literatürde kompleksitenin belirlenmesinde daha çok tümöre ait faktörlerin ilişkisi araştırılsa da YPY varlığı da PN'yi zorlaştıran ciddi bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda YPY'nin, erkek cinsiyet, evre 3 veya daha ileri KBH varlığı, artmış PPYK ve radyolojik yağ yoğunluğu ile ilişkisi gösterilmiştir. YPY'nin perioperatif sonuçlara etkisine bakıldığında, peritümöral yağlı doku diseksiyonunun uzamasına (7 dakikaya karşı 16 dakika) sebep olurken kitlenin rezeksiyonu ve sıcak iskemiyi süresini etkilememektedir. Onkolojik sonuçlarda fark izlenmezken, kötü yağ grubunda preoperatif GFR ve KBH evresi daha düşük izlenmekle birlikte eGFR değişimlerinin gruplar arası fark göstermediği görüldü.

Hastanın preoperatif değerlendirilmesi ve planlaması LPN'de önemli bir yere sahiptir. PN literatürü son 10 yıl içerisinde farklı sonuçları öngören birçok nefrometri skorunun üretimine sahne olmuştur. Bunlardan biri de YPY varlığını öngören MAP skorudur (10). Daha önce birçok çalışmada YPY'yi tahmin etmedeki gücü doğrulanan MAP skorunun çalışmamızda da ROC analizlerinde (Eğri altında kalan alan: 0,846, $p<0,001$) etkinliği gösterilmiştir. MAP skoru yüksek olanlarda (4-5), vasküler ve peritümöral yağ doku diseksiyon süresi daha uzun izlenirken, MAP skorunun daha çok yağ diseksiyonu ile korele olduğunu gözlemlendi ($r=0,454$, $p<0,001$).

“Preoperatif YPY varlığını öngördüğümüz olgularda ne yapabiliriz?” sorusunun literatürde cevabının olmadığını gördüğümüz çalışmamızda, İLUS kullanımının özellikle YPY varlığında ve bunu öngördüğümüz MAP skoru yüksek olgularda, perirenal yağ diseksiyonunu kolaylaştırdığı ve süreyi kısalttığı görüldü.

YPY, belli klinik ve radyolojik faktörler ile öngörülerek preoperatif planlama aşamasında İLUS gibi uygun cihazların temini ile radikal cerrahi için bir endikasyon yerine üstesinden gelinebilecek durum olarak düşünülmelidir.

Günümüzde yapışık peritümöral yağ doku histolojisinin incelendiği bir çalışma bulunmakla birlikte (9), özellikle tümör çevresindeki YPY varlığının histopatolojik veya immünohistokimyasal inceleme ile değerlendirilmesi, altta yatan patogenezin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

İntraoperatif ultrasonun YPY varlığındaki kullanımının faydalarının daha iyi anlaşılması için prospektif, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmesi gereklidir.

Hem tümör özellikleri hem de perinefritik yağ özelliklerini değerlendirmeye alan, özellikle preoperatif böbrek fonksiyonlarının da değerlendirildiği yeni bir skorlama sistemi oluşturulması perioperatif sonuçların daha iyi öngörülmesini sağlayacaktır.

Parsiyel nefrektomide böbrek fonksiyonlarındaki değişimin YPY ile ilişkisi çalışmamızda gösterilememiştir. Fonksiyonel sonuçların daha iyi anlaşılması için tümör ile birlikte çıkarılan veya etkilenen sağlıklı parankim volümünün de değerlendirildiği bir çalışma gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2020. European Association of Urology Guidelines 2020 Edition. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
2. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009;182(3):844-53.
3. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009;56(5):786-93.
4. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol.* 2010;183(5):1708-13.
5. Khene ZE, Peyronnet B, Mathieu R, Fardoun T, Verhoest G, Bensalah K. Analysis of the impact of adherent perirenal fat on peri-operative outcomes of robotic partial nephrectomy. *World J Urol.* 2015;33(11):1801-6.
6. Kocher NJ, Kunchala S, Reynolds C, Lehman E, Nie S, Raman JD. Adherent perinephric fat at minimally invasive partial nephrectomy is associated with adverse peri-operative outcomes and malignant renal histology. *BJU Int.* 2016;117(4):636-41.
7. Gorin MA, Mullins JK, Pierorazio PM, Jayram G, Allaf ME. Increased intra-abdominal fat predicts perioperative complications following minimally invasive partial nephrectomy. *Urology.* 2013;81(6):1225-31.
8. Martin L, Rouviere O, Bezza R, Bailleux J, Abbas F, Schott-Pethelaz AM, et al. Mayo Adhesive Probability Score Is an Independent Computed Tomography Scan Predictor of Adherent Perinephric Fat in Open Partial Nephrectomy. *Urology.* 2017;103:124-8.
9. Dariane C, Le Guilchet T, Hurel S, Audenet F, Beaugerie A, Badoual C, et al. Prospective assessment and histological analysis of adherent perinephric fat in partial nephrectomies. *Urol Oncol.* 2017;35(2):39.e9-.e17.
10. Davidiuk AJ, Parker AS, Thomas CS, Leibovich BC, Castle EP, Heckman MG, et al. Mayo adhesive probability score: an accurate image-based scoring system to predict adherent perinephric fat in partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2014;66(6):1165-71.
11. Chung BI, Lee UJ, Kamoi K, Canes DA, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy for completely intraparenchymal tumors. *J Urol.* 2011;186(6):2182-7.
12. Fukuda M, Mima F, Nakano Y. Studies on echolaparoscopy. *Scan J Gastroenterol.* 1982;17(Suppl 78):186.

13. Alharbi F, Chahwan C, Le Gal S, Guleryuz K, Tillou X, Doerfler A. Intraoperative ultrasound control of surgical margins during partial nephrectomy. *Urology Annals*. 2016;8(4):430-3.
14. Hyams ES, Perlmutter M, Stifelman MD. A prospective evaluation of the utility of laparoscopic Doppler technology during minimally invasive partial nephrectomy. *Urology*. 2011;77(3):617-20.
15. Wein A KL, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2016.
16. Jaworski P. Structures of the kidney. 2006 https://commons.wikimedia.org/wiki/File:KidneyStructures_PioM.svg adresinden 22/07/2020 tarihinde erişilmiştir.
17. Jones O. The Kidneys/Clinical Relevance: Variation in Arterial Supply to the Kidney. 2019 <https://teachmeanatomy.info/abdomen/viscera/kidney/> adresinden 17/07/2020 tarihinde erişilmiştir.
18. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2015;68(6):980-92.
19. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. Böbrek Anatomisi. In: Böbrek Fizyopatolojisi. Ed. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. Türkiye, Reaktif, 2017; 1-6.
20. Algaba F. Renal adenomas: pathological differential diagnosis with malignant tumors. *Adv Urol*. 2008;2008:974848.
21. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol*. 2006;13(1):26-56.
22. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Yoshimura K, Terai A. Risk factors for renal cysts. *BJU Int*. 2004;93(9):1300-2.
23. Sigmon DF, Shikhman R, Nielson JL. Renal Cyst. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470390/> adresinden 18/04/2020 tarihinde erişilmiştir. 2020 [
24. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*. 1997;157(5):1852-3.
25. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*. 2005;95(7):939-42.
26. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475-88.

27. Porpiglia F, Fiori C, Billia M, Renard J, Di Stasio A, Vaccino D, et al. Retroperitoneal decortication of simple renal cysts vs decortication with wadding using perirenal fat tissue: results of a prospective randomized trial. *BJU Int.* 2009;103(11):1532-6.
28. Gabr AH, Gdor Y, Roberts WW, Wolf JS, Jr. Radiographic surveillance of minimally and moderately complex renal cysts. *BJU Int.* 2009;103(8):1116-9.
29. O'Malley RL, Godoy G, Hecht EM, Stifelman MD, Taneja SS. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol.* 2009;182(3):1091-5.
30. Raman JD, Hall DW, Cadeddu JA. Renal ablative therapy: radiofrequency ablation and cryoablation. *J Surg Oncol.* 2009;100(8):639-44.
31. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology.* 2005;66(3):484-8.
32. Skalski M. Bosniak classification of renal cysts (illustrations). <https://radiopaedia.org/cases/bosniak-classification-of-renal-cysts-illustrations?lang=us> adresinden 22/07/2020 tarihinde indirilmiştir.
33. L. Z. Zur Kenntnis der Onkocyten. *Virchows Arch.* 1942(308):360–2.
34. Licht MR. Renal adenoma and oncocytoma. *Semin Urol Oncol.* 1995;13(4):262-6.
35. Minor LD PM, Campbell SC. Benign renal tumors. *AUA Update.* 2003;22:170–5.
36. Renshaw AA. Subclassification of renal cell neoplasms: an update for the practising pathologist. *Histopathology.* 2002;41(4):283-300.
37. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Renal oncocytoma: a clinicopathological analysis of 45 consecutive cases. *BJU Int.* 2005;96(9):1275-9.
38. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15(1):21-40.
39. Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol.* 2003;169(5):1635-42.
40. Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol.* 2016;195(4 Pt 1):834-46.
41. Simpfendorfer C, Herts BR, Motta-Ramirez GA, Lockwood DS, Zhou M, Leiber M, et al. Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative-attenuation pixels aid diagnosis? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(2):438-43.
42. Milner J, McNeil B, Alioto J, Proud K, Rubinas T, Picken M, et al. Fat poor renal angiomyolipoma: patient, computerized tomography and histological findings. *J Urol.* 2006;176(3):905-9.

43. Ouzaid I, Autorino R, Fatica R, Herts BR, McLennan G, Remer EM, et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int.* 2014;114(3):412-7.
44. Seyam RM, Alkhudair WK, Kattan SA, Alotaibi MF, Alzahrani HM, Altaweel WM. The Risks of Renal Angiomyolipoma: Reviewing the Evidence. *J Kidney Cancer VHL.* 2017;4(4):13-25.
45. Curatolo P, Bjornvold M, Dill PE, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, et al. The Role of mTOR Inhibitors in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence-based and Expert Opinions. *Drugs.* 2016;76(5):551-65.
46. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.
47. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2020;70(1):7-30.
48. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53.
49. Indolfi P, Terenziani M, Casale F, Carli M, Bisogno G, Schiavetti A, et al. Renal cell carcinoma in children: a clinicopathologic study. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):530-5.
50. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2006;33(5):527-33.
51. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005;114(1):101-8.
52. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol.* 2003;13(4):245-51.
53. Gago-ominguez M, Castela JE, Yuan JM, Ross RK, Yu MC. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13(3):287-93.
54. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):438-46.
55. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk Factors for Renal Cell Carcinoma in the VITAL Study. *The Journal of Urology.* 2013;190(5):1657-61.
56. Lindblad P CW, Chan J. *Diabetologia.* 1999;42:107-12.

57. Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(6):1730-9.
58. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1695-706.
59. Wolk A, Larsson SC, Johansson JE, Ekman P. Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *Jama.* 2006;296(11):1371-6.
60. Song DY, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1881-90.
61. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 1989;14(2):119-23.
62. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):81-90.
63. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *The Journal of Pathology.* 1997;183(2):131-3.
64. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1469-89.
65. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
66. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(7):655-63.
67. Delahunt B. Sarcomatoid renal carcinoma: the final common dedifferentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology.* 1999;31(3):185-90.
68. Yap NY, Rajandram R, Ng KL, Pailoor J, Fadzli A, Gobe GC. Genetic and Chromosomal Aberrations and Their Clinical Significance in Renal Neoplasms. *Biomed Res Int.* 2015;2015:476 - 508.
69. Muglia VF, Westphalen AC. Bosniak classification for complex renal cysts: history and critical analysis. *Radiol Bras.* 2014;47(6):368-73.
70. Andeen NK, Tretiakova M. Clear cell. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneytumormalignantccclear.html> adresinden 15/07/2020 tarihinde erişilmiştir.

71. Bonsib SM. T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1199-202.
72. Ficarra V, Guillè F, Schips L, de la Taille A, Galetti TP, Tostain J, et al. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;104(10):2116-23.
73. Delahunt B GD, Eble JN. Tumors of the kidney. *Urological Pathology*. 2014:72-204.
74. Hagenkord JM, Gatalica Z, Jonasch E, Monzon FA. Clinical genomics of renal epithelial tumors. *Cancer Genet*. 2011;204(6):285-97.
75. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol*. 2015;67(1):85-97.
76. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, Davis C, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374(2):135-45.
77. Lohse CM, Cheville JC. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. *Clin Lab Med*. 2005;25(2):433-64.
78. Cnicholsonpath. Renal cell carcinoma, chromophobe type. <https://search.creativecommons.org/photos/cb67d967-e649-4b63-93ec-fd4051639224> adresinden 22/07/2020 tarihinde erişilmiştir.: CC BY 2.0. p. Renal cell carcinoma, chromophobe type in a 70 year old woman, 200x.
79. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, Leibovich BC, Boorjian SA, Cheville JC, et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2015;115(3):405-11.
80. Wei S, Al-Saleem T. The Pathology and Molecular Genetics of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Mini-Review. *J Kidney Cancer VHL*. 2017;4(2):19-23.
81. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*. 2018;73(4):560-9.
82. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*. 2010;58(4):588-95.
83. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Cheville JC, Lohse C, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*. 2011;185(6):2035-9.

84. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2017;198(3):520-9.
85. Roberts WW, Bhayani SB, Allaf ME, Chan TY, Kavoussi LR, Jarrett TW. Pathological stage does not alter the prognosis for renal lesions determined to be stage T1 by computerized tomography. *J Urol*. 2005;173(3):713-5.
86. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A, et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*. 2009;181(5):2027-32.
87. Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC, McKiernan JM. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;103(12):1622-5.
88. Bedke J, Buse S, Pritsch M, Macher-Goeppinger S, Schirmacher P, Haferkamp A, et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*. 2009;103(10):1349-54.
89. Thompson RH, Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol*. 2005;173(3):918-21.
90. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Meisner M, Swanson DA, Wood CG. Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007;178(5):1878-82.
91. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51(2):203-5.
92. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2003;44(2):226-32.
93. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003;170(5):1742-6.
94. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706-20.
95. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289-96.

96. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):735-40.
97. Yuh BI, Cohan RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(3):747-55.
98. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236(2):441-50.
99. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics.* 2008;28(5):1325-38.
100. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2217-20.
101. Silverman SG, Israel GM, Trinh QD. Incompletely characterized incidental renal masses: emerging data support conservative management. *Radiology.* 2015;275(1):28-42.
102. Zhang L, Li XS, Zhou LQ. Natural history of small renal masses. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(9):1232-7.
103. Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, Harmsen WS, Sebo TJ, Callstrom MR, et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int.* 2012;110(10):1444-8.
104. Ramamurthy NK, Moosavi B, McInnes MD, Flood TA, Schieda N. Multiparametric MRI of solid renal masses: pearls and pitfalls. *Clin Radiol.* 2015;70(3):304-16.
105. Wang H, Cheng L, Zhang X, Wang D, Guo A, Gao Y, et al. Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0 T. *Radiology.* 2010;257(1):135-43.
106. Heidenreich A, Ravary V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004;22(5):307-15.
107. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology.* 1990;36(4):300-2.
108. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166(6):2126-8.
109. Klatter T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World Journal of Urology.* 2018;36(12):1943-52.
110. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997;10(6):537-44.

111. Nguyen DP, Vilaseca A, Vertosick EA, Corradi RB, Touijer KA, Benfante NE, et al. Histologic subtype impacts cancer-specific survival in patients with sarcomatoid-variant renal cell carcinoma treated surgically. *World J Urol.* 2016;34(4):539-44.
112. Cho DS, Kim SI, Choo SH, Jang SH, Ahn HS, Kim SJ. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scand J Urol.* 2016;50(3):186-91.
113. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):859-63.
114. Boissier R, Campagna J, Branger N, Karsenty G, Lechevallier E. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: A review. *Urol Oncol.* 2017;35(4):135-41.
115. Yadlapalli SB SD, Vaishampayan U. *Renal Cell Carcinoma: Clinical Presentation, Staging, and Prognostic Factors.* Springer International Publishing. 2015; *Kidney Cancer: Principles and Practice:*105-21.
116. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):454-63.
117. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-9.
118. Miller DC, Ruterbusch J, Colt JS, Davis FG, Linehan WM, Chow WH, et al. Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study. *J Urol.* 2010;184(6):2254-8.
119. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012;62(6):1097-117.
120. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;59(4):543-52.
121. 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? *J Urol.* 2009;181(1):55-61; discussion -2.

122. Kates M, Badalato GM, Pitman M, McKiernan JM. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *J Urol.* 2011;186(4):1247-53.
123. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer.* 2008;112(3):511-20.
124. Shvero A, Nativ O, Abu-Ghanem Y, Zilberman D, Zaher B, Levitt M, et al. Oncologic Outcomes of Partial Nephrectomy for Stage T3a Renal Cell Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(3):e613-e7.
125. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009;181(6):2430-6; discussion 6-7.
126. Gershman B, Takahashi N, Moreira DM, Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radiographic size of retroperitoneal lymph nodes predicts pathological nodal involvement for patients with renal cell carcinoma: development of a risk prediction model. *BJU Int.* 2016;118(5):742-9.
127. Uzosike AC, Patel HD, Alam R, Schwen ZR, Gupta M, Gorin MA, et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *J Urol.* 2018;199(3):641-8.
128. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):598-601.
129. Peng C, Gu L, Yang L, Wang B, Huang Q, Shen D, et al. Surgical Strategy for the Management of Renal Cell Carcinoma with Inferior Vena Cava Tumor Thrombus. *IntechOpen* 2018; DOI: 105772/intechopen73294.
130. Hatakeyama S, Yoneyama T, Hamano I, Murasawa H, Narita T, Oikawa M, et al. Prognostic benefit of surgical management in renal cell carcinoma patients with thrombus extending to the renal vein and inferior vena cava: 17-year experience at a single center. *BMC Urol.* 2013;13:47.
131. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004;171(3):1071-6.
132. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(5):417-27.

133. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):164-70.
134. Stewart GD, De Santis M, Escudier B, Powles T, Sonpavde G. Immunotherapy for Renal Cancer: Sequencing and Combinations. *Eur Urol Focus.* 2016;2(6):582-8.
135. Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(6):1757-61.
136. Raman R, Vaena D. Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:367354.
137. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
138. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother.* 2007;30(8):825-30.
139. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(1):24-37.
140. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(26):2443-54.
141. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1430-7.
142. Amin A, Plimack ER, Ernstoff MS, Lewis LD, Bauer TM, McDermott DF, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):109.
143. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(34):3851-8.
144. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-15.

145. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-27.
146. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, Sonnet S, Kully C, Gasser T, et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol.* 2002;196(2):186-93.
147. Clifford SC, Prowse AH, Affara NA, Buys CH, Maher ER. Inactivation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary renal cell carcinoma: evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumourigenesis. *Genes Chromosomes Cancer.* 1998;22(3):200-9.
148. Krieg M, Haas R, Brauch H, Acker T, Flamme I, Plate KH. Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Oncogene.* 2000;19(48):5435-43.
149. Linehan WM, Srinivasan R. Targeted therapies: treating advanced kidney cancer-miles to go before we sleep. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(11):614-5.
150. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(5):381-93.
151. Clark PE. Recent advances in targeted therapy for renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2007;17(5):331-6.
152. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(2):F271-81.
153. Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol.* 2006;24(35):5593-600.
154. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist.* 2002;7 Suppl 4:31-9.
155. De Paulsen N, Brychzy A, Fournier MC, Klausner RD, Gnarr JR, Pause A, et al. Role of transforming growth factor-alpha in von Hippel-Lindau (VHL)(-/-) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(4):1387-92.
156. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, Otterness DM, Loomis DC, Kaper F, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol.* 2002;22(20):7004-14.

157. Caulton S. The regulation of HIF1 α by pVHL. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIF_and_pVHL.png adresinden 22/07/2020 tarihinde erişilmiştir.
158. Altuğ MU, Acar C. Üroonkoloji Kitabı. In: özen H, Türkeri L, Bedük Y, Çal Ç, editors. Renal Hücreli Karsinomda Açık Nefron Koruyucu Cerrahi. 2nd ed2017. p. 1111-32.
159. Escudier B, Albiges L, Blesius A, Loriot Y, Massard C, Fizazi K. How to select targeted therapy in renal cell cancer. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii59-62.
160. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(22):2271-81.
161. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *International Journal of Urology.* 2009;16(5):432-43.
162. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2376-81.
163. Moore LE, Nickerson ML, Brennan P, Toro JR, Jaeger E, Rinsky J, et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. *PLoS Genet.* 2011;7(10):e1002312.
164. Ljungberg BJ, Jacobsen J, Rudolfsson SH, Lindh G, Grankvist K, Rasmuson T. Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and -2 mRNA expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2006;98(3):661-7.
165. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* 1997;16(1):68-73.
166. Sudarshan S, Linehan WM. Genetic basis of cancer of the kidney. *Semin Oncol.* 2006;33(5):544-51.
167. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(12):1542-52.
168. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol.* 2009;26(2):202-9.
169. Singer EA, Friend JC, Hawks G, Vocke C, Metwalli AR, Pinto PA, et al. A phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and

- renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer (RCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15_suppl):TPS4680-TPS4680.
170. Escudier B, Molinie V, Bracarda S, Maroto P, Szczylik C, Nathan P, et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer*. 2016;69:226-35.
171. Koh Y, Lim HY, Ahn JH, Lee JL, Rha SY, Kim YJ, et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1026-31.
172. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117(13):2873-82.
173. Ljungberg B. The role of metastasectomy in renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Curr Urol Rep*. 2013;14(1):19-25.
174. Bex A. Integrating metastasectomy and stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *EJC Suppl*. 2013;11(2):192-203.
175. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(12):1236-42.
176. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59(6):816-20.
177. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
178. Russo P, Goetzl M, Simmons R, Katz J, Motzer R, Reuter V. Partial nephrectomy: the rationale for expanding the indications. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(7):680-7.
179. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol*. 2000;163(2):442-5.
180. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int*. 2006;97(5):939-45.
181. Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994;152(1):39-42.
182. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*. 2008;22(5):953-7.

183. Chang KD, Abdel Raheem A, Kim KH, Oh CK, Park SY, Kim YS, et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int.* 2018;122(4):618-26.
184. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, Haertig A, Chartier-Kastler E, Bitker MO, et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol.* 2013;31(6):924-9.
185. Alimi Q, Peyronnet B, Sebe P, Cote JF, Kammerer-Jacquet SF, Khene ZE, et al. Comparison of Short-Term Functional, Oncological, and Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy Beyond the Learning Curve. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(9):1047-52.
186. Arora S, Keeley J, Pucheril D, Menon M, Rogers CG. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? *Urol Oncol.* 2018;36(7):339.e17-.e23.
187. Peyronnet B, Tondut L, Bernhard JC, Vaessen C, Doumerc N, Sebe P, et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int.* 2018;121(6):916-22.
188. Mercimek MN, Ozden E, Gulsen M, Yakupoglu YK, Bostanci Y, Sarikaya S. Which Is the Best Predictor to Achieve Trifecta in Patients Undergoing Elective Laparoscopic Partial Nephrectomy with Global Hilar Clamping? Comparative Analysis in Patients with Clinical T1a and T1b Renal Tumors. *J Endourol.* 2020; DOI: 10.1089/end.2020.0758.
189. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter DJ, Li T, Kutikov A, et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2011;60(4):724-30.
190. Altunrende F, Laydner H, Hernandez AV, Autorino R, Khanna R, White MA, et al. Correlation of the RENAL nephrometry score with warm ischemia time after robotic partial nephrectomy. *World J Urol.* 2013;31(5):1165-9.
191. Tyrizis SI, Papadoukakis S, Katafigiotis I, Adamakis I, Anastasiou I, Stravodimos KG, et al. Implementation and external validation of Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) score for predicting complications in 74 consecutive partial nephrectomies. *BJU Int.* 2012;109(12):1813-8.
192. Kong W, Zhang J, Dong B, Chen Y, Xue W, Liu D, et al. Application of a standardized anatomical classification in a Chinese partial nephrectomy series. *Int J Urol.* 2012;19(6):551-8.

193. Waldert M, Klatte T. Nephrometry scoring systems for surgical decision-making in nephron-sparing surgery. *Curr Opin Urol*. 2014;24(5):437-40.
194. Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson-Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(2):88-112.
195. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev*. 2011;12(2):131-41.
196. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Compr Physiol*. 2018;9(1):1-58.
197. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
198. Pan Y, Hui X, Hoo RLC, Ye D, Chan CYC, Feng T, et al. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(2):834-49.
199. Anderson KM, Lindler TU, Lamberton GR, Baron PW, Ojogho OK, Baldwin DD. Laparoscopic donor nephrectomy: effect of perirenal fat upon donor operative time. *J Endourol*. 2008;22(10):2269-74.
200. Macleod LC, Hsi RS, Gore JL, Wright JL, Harper JD. Perinephric fat thickness is an independent predictor of operative complexity during robot-assisted partial nephrectomy. *J Endourol*. 2014;28(5):587-91.
201. Bylund JR, Qiong H, Crispin PL, Venkatesh R, Strup SE. Association of clinical and radiographic features with perinephric "sticky" fat. *J Endourol*. 2013;27(3):370-3.
202. Hagiwara M, Miyajima A, Hasegawa M, Jinzaki M, Kikuchi E, Nakagawa K, et al. Visceral obesity is a strong predictor of perioperative outcome in patients undergoing laparoscopic radical nephrectomy. *BJU Int*. 2012;110(11 Pt C):E980-4.
203. Zheng Y, Espiritu P, Hakky T, Jutras K, Spiess PE. Predicting ease of perinephric fat dissection at time of open partial nephrectomy using preoperative fat density characteristics. *BJU International*. 2014;114(6):872-80.
204. Türkvatan A, Ozdemir M, Cumhuri T, Olçer T. Multidetector CT angiography of renal vasculature: normal anatomy and variants. *Eur Radiol*. 2009;19(1):236-44.
205. Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E, Manenti A, Baldini A, Morano FP. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy*. 1976;8(1):33-4.
206. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997;50(6):854-7.

207. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol*. 1991;146(2):278-82.
208. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol*. 1993;150(6):1795-9.
209. Winfield HN, Donovan JF, Godet AS, Clayman RV. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. *J Endourol*. 1993;7(6):521-6.
210. Winfield HN, Donovan JF, Lund GO, Kreder KJ, Stanley KE, Brown BP, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: initial experience and comparison to the open surgical approach. *J Urol*. 1995;153(5):1409-14.
211. Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation*. 1995;60(9):1047-9.
212. Sözen S, Bilen CY. Üroonkolojik Laparoskopji Atlası. Birinci baskı. Ankara, İşkur matbaa, 2009; 67-75.
213. Fan X, Xu K, Lin T, Liu H, Yin Z, Dong W, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2013;111(4):611-21.
214. Al-Aown A, Kallidonis P, Kontogiannis S, Kyriayis I, Panagopoulos V, Stolzenburg JU, et al. Laparoscopic radical and partial nephrectomy: The clinical efficacy and acceptance of the techniques. *Urol Ann*. 2014;6(2):101-6.
215. Choi K, Hill S, Hale N, Phillips S, Deem S. Intraoperative mannitol during robotic-assisted-laparoscopic partial nephrectomy. *J Robot Surg*. 2019;13(3):401-5.
216. Spaliviero M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int*. 2007;99(5 Pt B):1313-28.
217. Key A. Entry and Exit: Transperitoneal Laparoscopic and Robotic Approach. <https://abdominalkey.com/entry-and-exit-transperitoneal-laparoscopic-and-robotic-approach/> adresinden 12/12/2020 tarihinde erişilmiştir.
218. la Chapelle CF, Swank HA, Wessels ME, Mol BW, Rubinstein SM, Jansen FW. Trocar types in laparoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):Cd009814.
219. Gülşen M, Özden E, Yakupoğlu YK. Laparoscopic Partial Nephrectomy: Tips and Tricks. *Bull Urooncol* 2020. 2020;19:96-97.
220. Özden E, Çetin H. Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Journal of Urological Surgery*. 2015;1:48-52.
221. Mercimek MN, Ozden E. Comparison of functional outcomes of off-clamp laparoscopic partial nephrectomy access techniques: A preliminary report. *Int Braz J Urol*. 2021;47(1):103-11.

222. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007;178(1):41-6.
223. Campbell SC, Novick AC, Strem SB, Klein E, Licht M. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol.* 1994;151(5):1177-80.
224. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol.* 2007;52(1):148-54.
225. Ozden E, Gulsen M, Mercimek MN, Bostanci Y, Sarikaya S, Yakupoglu YK. Laparoscopic Partial Nephrectomy in Allograft Kidney. *Urology.* 2020;146:e5-e7.
226. Eisner BH, Zargooshi J, Berger AD, Cooperberg MR, Doyle SM, Sheth S, et al. Gender differences in subcutaneous and perirenal fat distribution. *Surg Radiol Anat.* 2010;32(9):879-82.
227. Aizenstein RI, Owens C, Sabnis S, Wilbur AC, Hibbeln JF, O'Neil HK. The perinephric space and renal fascia: review of normal anatomy, pathology, and pathways of disease spread. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1997;38(4):325-67.
228. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96.
229. Buffi N, Lista G, Larcher A, Lughezzani G, Ficarra V, Cestari A, et al. Margin, Ischemia, and Complications (MIC) Score in Partial Nephrectomy: A New System for Evaluating Achievement of Optimal Outcomes in Nephron-sparing Surgery. *Eur Urol.* 2012;62(4):617-8.
230. Porpiglia F, Bertolo R, Amparore D, Fiori C. Margins, ischaemia and complications rate after laparoscopic partial nephrectomy: impact of learning curve and tumour anatomical characteristics. *BJU International.* 2013;112(8):1125-32.
231. Zargar H, Allaf ME, Bhayani S, Stifelman M, Rogers C, Ball MW, et al. Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study. *BJU International.* 2015;116(3):407-14.
232. Donin NM, Huang WC. Rationale for Partial Nephrectomy, Current Practice Patterns. In: Libertino JA, Gee JR, editors. *Renal Cancer: Contemporary Management.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 159-84.

233. Corcoran AT, Russo P, Lowrance WT, Asnis-Alibozek A, Libertino JA, Pryma DA, et al. A review of contemporary data on surgically resected renal masses--benign or malignant? *Urology*. 2013;81(4):707-13.
234. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1331-4.
235. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol*. 2009;182(6):2601-6.
236. Janssen MWW, Linxweiler J, Terwey S, Ruge S, Ohlmann CH, Becker F, et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196427.
237. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet*. 1992;340(8823):807-10.
238. Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation*. 2001;72(3):444-9.
239. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol*. 2015;67(2):252-9.
240. Sun M, Becker A, Tian Z, Roghmann F, Abdollah F, Larouche A, et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. *Eur Urol*. 2014;65(1):235-41.
241. 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;65(2):372-7.
242. 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;68(6):996-1003.
243. Wu J, Suk-Ouichai C, Dong W, Antonio EC, Derweesh IH, Lane BR, et al. Analysis of survival for patients with chronic kidney disease primarily related to renal cancer surgery. *BJU International*. 2018;121(1):93-100.
244. Tran MGB, Aben KKH, Werkhoven E, Neves JB, Fowler S, Sullivan M, et al. Guideline adherence for the surgical treatment of T1 renal tumours correlates with hospital volume: an analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit. *BJU International*. 2020;125(1):73-81.


245. Link RE, Bhayani SB, Allaf ME, Varkarakis I, Inagaki T, Rogers C, et al. Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. *J Urol.* 2005;173(5):1690-4.
246. Gupta NP, Kumar A, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Kumar R. Open nephron-sparing surgery in renal tumors with normal contralateral kidney: A single centre experience of 8 years. *Indian J Urol.* 2007;23(1):18-22.
247. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol.* 2004;171(1):130-4.
248. Veccia A, Antonelli A, Uzzo RG, Novara G, Kutikov A, Ficarra V, et al. Predictive Value of Nephrometry Scores in Nephron-sparing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Focus.* 2020;6(3):490-504.
249. Buffi NM, Saita A, Lughezzani G, Porter J, Dell'Oglio P, Amparore D, et al. Robot-assisted Partial Nephrectomy for Complex (PADUA Score ≥ 10) Tumors: Techniques and Results from a Multicenter Experience at Four High-volume Centers. *Eur Urol.* 2020;77(1):95-100.
250. Schiavina R, Novara G, Borghesi M, Ficarra V, Ahlawat R, Moon DA, et al. PADUA and R.E.N.A.L. nephrometry scores correlate with perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of the Vattikuti Global Quality Initiative in Robotic Urologic Surgery (GQI-RUS) database. *BJU Int.* 2017;119(3):456-63.
251. Russell KM, Broderick TJ, Demaria EJ, Kothari SN, Merrell RC. Laparoscopic telescope with alpha port and aesop to view open surgical procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2001;11(4):213-8.
252. Lee S-M, Robertson I, Stonier T, Simson N, Amer T, Aboumarzouk OM. Contemporary outcomes and prediction of adherent perinephric fat at partial nephrectomy: a systematic review. *Scandinavian Journal of Urology.* 2017;51(6):429-34.
253. Borregales LD, Adibi M, Thomas AZ, Reis RB, Chery LJ, Devine CE, et al. Predicting Adherent Perinephric Fat Using Preoperative Clinical and Radiological Factors in Patients Undergoing Partial Nephrectomy. *European Urology Focus*; DOI: 101016/jeuf201910007.
254. Dariane C, Le Guilchet T, Hurel S, Audenet F, Beaugerie A, Badoual C, et al. Prospective assessment and histological analysis of adherent perinephric fat in partial nephrectomies. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2017;35(2):39.e9-.e17.
255. Kawamura N, Saito K, Inoue M, Ito M, Kijima T, Yoshida S, et al. Adherent Perinephric Fat in Asian Patients: Predictors and Impact on Perioperative Outcomes of Partial Nephrectomy. *Urologia Internationalis.* 2018;101(4):437-42.

256. Shumate AM, Roth G, Ball CT, Thiel DD. Prospective evaluation of the effect of adherent perinephric fat on outcomes of robotic assisted partial nephrectomy following elimination of the learning curve. *International braz j urol.* 2019;45:1136-43.
257. Huang WC, Donin NM, Levey AS, Campbell SC. Chronic Kidney Disease and Kidney Cancer Surgery: New Perspectives. *Journal of Urology.* 2020;203(3):475-85.
258. Fang Y, Xu Y, Yang Y, Liu C, Zhao D, Ke J. The Relationship between Perirenal Fat Thickness and Reduced Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6076145-.
259. Friedl K. Can You Be Large and Not Obese? The Distinction Between Body Weight, Body Fat, and Abdominal Fat in Occupational Standards. *Diabetes technology & therapeutics.* 2004;6:732-49.
260. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2(4):367-73.
261. Demaria S, Pikarsky E, Karin M, Coussens LM, Chen YC, El-Omar EM, et al. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J Immunother.* 2010;33(4):335-51.
262. Bier S, Aufderklamm S, Todenhöfer T, Kruck S, Schuster K, Rausch S, et al. Prediction of Postoperative Risks in Laparoscopic Partial Nephrectomy Using RENAL, Mayo Adhesive Probability and Renal Pelvic Score. *Anticancer Res.* 2017;37(3):1369-73.
263. Yao Y, Xu Y, Gu L, Liu K, Li P, Xuan Y, et al. The Mayo Adhesive Probability Score Predicts Longer Dissection Time During Laparoscopic Partial Nephrectomy. *J Endourol.* 2020;34(5):594-9.
264. Ishiyama R, Kondo T, Takagi T, Iizuka J, Kobayashi H, Omae K, et al. Impact of the Mayo Adhesive Probability Score on the Complexity of Robot-Assisted Partial Nephrectomy. *J Endourol.* 2018;32(10):928-33.
265. Thiel DD, Davidiuk AJ, Meschia C, Serie D, Custer K, Petrou SP, et al. Mayo Adhesive Probability Score Is Associated With Localized Renal Cell Carcinoma Progression-free Survival. *Urology.* 2016;89:54-60.
266. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol.* 2010;183(2):473-9.
267. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol.* 2009;55(5):1171-8.
268. Muramaki M, Miyake H, Sakai I, Fujisawa M. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Curr Urol.* 2013;6(3):129-35.

269. Gilbert BR, Russo P, Zirinsky K, Kazam E, Fair WR, Vaughan ED, Jr. Intraoperative sonography: application in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1988;139(3):582-4.
270. Fazio LM, Downey D, Nguan CY, Karnik V, Al-Omar M, Kwan K, et al. Intraoperative laparoscopic renal ultrasonography: use in advanced laparoscopic renal surgery. *Urology*. 2006;68(4):723-7.
271. Matin SF, Gill IS. Laparoscopic ultrasonography. *J Endourol*. 2001;15(1):87-92.
272. Di Cosmo G, Verzotti E, Silvestri T, Lissiani A, Knez R, Pavan N, et al. Intraoperative ultrasound in robot-assisted partial nephrectomy: State of the art. *Arch Ital Urol Androl*. 2018;90(3):195-8.
273. Porpiglia F, Bertolo R, Checcucci E, Amparore D, Autorino R, Dasgupta P, et al. Development and validation of 3D printed virtual models for robot-assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy: urologists' and patients' perception. *World Journal of Urology*. 2018;36(2):201-7.
274. Porpiglia F, Checcucci E, Amparore D, Piramide F, Volpi G, Granato S, et al. Three-dimensional Augmented Reality Robot-assisted Partial Nephrectomy in Case of Complex Tumours (PADUA ≥ 10): A New Intraoperative Tool Overcoming the Ultrasound Guidance. *Eur Urol*. 2020;78(2):229-38.
275. Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM. 800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series. *J Urol*. 2010;183(1):34-41.
276. Gülşen M, Özden E, Mercimek MN, Köse E, Bostancı Y, Yakupoğlu YK, et al. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomide OMÜ Deneyimi. 5 Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi. Online2020. p. 152.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



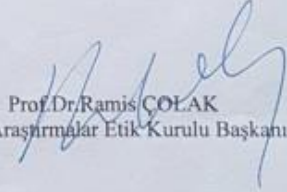
T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/239 22.04.2020

Sayın Prof. Dr. Ender Özden

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda MAP skorunun perirenal yağlı dokudaki yapışıklıkları tahmin etmedeki doğruluğu ve intraoperatif ultrason kullanımının cerrahi sonuçlara etkileribaşlıklı OMÜ KAİK 2020/159 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 22.04.2020 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel: 0362 312 1919 / 2782 - 4576007 Cms@oak@gmail.com
Eski Dış Hekimliği Fakültesi 2. Kat Atakum/SAMSUN

Ek 2. Tez İntihal Raporu

tez

ORJİNALLIK RAPORU

%7 BENZERLİK ENDEKSİ

%6 İNTERNET KAYNAKLARI

%2 YAYINLAR

%1 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	docplayer.biz.tr	İnternet Kaynağı	%1
2	www.nefroloji.org.tr	İnternet Kaynağı	<%1
3	devecimd.com	İnternet Kaynağı	<%1
4	www.iris-interaktif.com	İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Suleyman Demirel University	Öğrenci Ödevi	<%1
6	uroturk.org.tr	İnternet Kaynağı	<%1
7	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	İnternet Kaynağı	<%1
8	cms.galenos.com.tr	İnternet Kaynağı	<%1
9	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi	Öğrenci Ödevi	<%1

Dr. Mustafa GÜLSEN
Orjinal ABD
Diy. No: 69115

Prof. Dr. Emine ÖZDİK
Orjinal ABD
Diy. No: 69115

- 10 Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) <% 1
Öğrenci Ödevi
- 11 www.ejmanager.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 12 avys.omu.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı
- 13 ÖZBEK, Rıdvan, ÖZTÜRK, Erdem, YIKILMAZ, Taha Numan, KEKİLLİ, Onur and BAŞAR, Halil. "Retropertoneal Kanamaya Neden Olan Dev Renal Anjiomyolipoma Olgusu", Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2018. <% 1
Yayın
- 14 istanbulsaglik.gov.tr <% 1
İnternet Kaynağı
- 15 www.turkhipertansiyon.org <% 1
İnternet Kaynağı
- 16 iconsanar.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 17 www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 <% 1
İnternet Kaynağı
- 18 Submitted to Okan Üniversitesi <% 1
Öğrenci Ödevi
- 19 onunda-iki-bakan-oglu-ve-reza-zarrab-

Dr. Murat GÜLŞEN
Orman Uroloji ABD
15

Prof. Dr. Ender ÖZDEN
Orman Uroloji ABD
Orman A.B.D. Ort. Uroloji
Doğ. No: 9882007

tutuklandi-914825-1mynet.com

İnternet Kaynağı

<% 1

20

Submitted to Gyeongsang National University

Öğrenci Ödevi

<% 1

21

"SCIENTIFIC PROGRAM OF 36TH WORLD CONGRESS OF ENDOUROLOGY PROGRAM BOOK", Journal of Endourology, 2018

Yayın

<% 1

22

www.tahud.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

23

acikerisim.pau.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

24

Submitted to University of Nottingham

Öğrenci Ödevi

<% 1

25

BOYLU, Uğur, GÜZEL, Rasim, TURAN, Turgay, LEE, Benjamin R., THOMAS, Raju and GÜMÜŞ, Eyüp. "Robotik parsiyel nefrektomide R.E.N.A.L. nefrometri skorunun prediktif değeri", TÜBİTAK, 2011.

Yayın

<% 1

26

avesis.hacettepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

27

www.androlojibulten.org

İnternet Kaynağı

<% 1

Hou, Weibin, Weigang Yan, and Zhigang

Dr. Mustafa GÜLSEN
Dip. No: 100115

Prof. Dr. Enkel ÖZDEN
Onu Top Fakültesi
Grup A B D Cg. Dnye
Dip No: 99922007

- 37 İnternet Kaynağı <% 1
- 38 acikerisim.uludag.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı
- 39 library.cu.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı
- 40 bobrektasicaresi.blogspot.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 41 bonnus.ulb.uni-bonn.de <% 1
İnternet Kaynağı
- 42 www.slideshare.net <% 1
İnternet Kaynağı
- 43 SÖZEN, Sinan, KÜPELİ, Bora, ACAR, Cenk, ŞEN, İlker and BOZKIRLI, İbrahim. "Retroperitoneal laparoskopik parsiyel nefrektomi: ilk tecrübemiz", Türk Üroloji Derneği, 2007.
Yayın
- 44 ATILGAN, Doğan, KILIÇ, Şahin, GENÇTEN, Yusuf, ULUOCAK, Nihat, FIRAT, Fatih, KÖLÜKÇÜ, Engin and PARLAKTAŞ, Bekir Sūha. "The impact of non-hilar clamping open partial technique performed for the treatment of patients with small renal masses with lower R.E.N.A.L. nephrometry scores on renal

Dr. M. R. GÜLŞEN
Üroloji A.B.D.
Dip. No: 99022087

Prof. Dr. Enker ÖZDEN
OMU Tıp Fakültesi
Üroloji A.B.D. Öğr. Üyesi
Dip. No: 99022087

functions during the early postoperative period",
Aves Yayıncılık, 2014.

Yayın

45 www.selcukmedj.org <% 1
İnternet Kaynağı

46 "Renal Cell Carcinoma", Springer Science and
Business Media LLC, 2017 <% 1
Yayın

47 www.professores.uff.br <% 1
İnternet Kaynağı

48 Submitted to Anglia Ruskin University <% 1
Öğrenci Ödevi

49 glokomkatarakt.dergisi.org <% 1
İnternet Kaynağı

50 "Diagnosis and Surgical Management of Renal
Tumors", Springer Science and Business Media
LLC, 2019 <% 1
Yayın

51 www.istanbulsaglik.gov.tr <% 1
İnternet Kaynağı

52 www.doktordiyorki.com <% 1
İnternet Kaynağı

53 www.uroturk.org.tr <% 1
İnternet Kaynağı

Submitted to Konya Necmettin Erbakan

Dr. Feriye GÜLŞEN
Uzm. Dr. A.B.D. Oğr. Üyesi
Dip No: 98092067

Prof. Dr. Ender ÖZDEN
OMD Tıp Fakültesi
Uroloji A.B.D. Oğr. Üyesi
Dip No: 98092067

54 University <% 1
Updated Content

55 Ümit Özçelik, Eryiğit Eren, Devrim Ulaş Urut, Tutkun Talih, Mehmet Tokaç, Ayhan Dinçkan. "Correlation Between the Mayo Adhesive Probability Score and the Operative Time in Laparoscopic Donor Nephrectomy", Transplantation Proceedings, 2020
Yayın

56 Davidluk, Andrew J., Alexander S. Parker, Colleen S. Thomas, Bradley C. Leibovich, Erik P. Castle, Michael G. Heckman, Kaitlynn Custer, and David D. Thiel. "Mayo Adhesive Probability Score: An Accurate Image-based Scoring System to Predict Adherent Perinephric Fat in Partial Nephrectomy", European Urology, 2014.
Yayın

57 profiles.ucsf.edu <% 1
İnternet Kaynağı

58 www.mikrobik.net <% 1
İnternet Kaynağı

59 www.j-humansciences.com <% 1
İnternet Kaynağı

60 acikerisim.pau.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı

Dr. Y. GÖLSEN
S. 115

Prof. Dr. Emel ÖZDEN
OMÜ Tıp Fakültesi
Ortopedi A.B.D. C/3. Ortaç
Dış No: 95762067

61 link.springer.com <% 1
İnternet Kaynağı

62 doczz.net <% 1
İnternet Kaynağı

63 www.scopemed.org <% 1
İnternet Kaynağı

64 ŞİRİNOCAK, Pınar Bekdik, SELÇUK, Adin, ESEN, Erkan and YILMAZ, Zahide. "Hipopne veya Apne Predominansı Olan Obstrüktif Uyku Apne ", Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2017.
Yayın

65 www.turkurolojidergisi.com <% 1
İnternet Kaynağı

66 www.intbrazjurol.com.br <% 1
İnternet Kaynağı

67 OKUR, Erdal, BAYSUNGUR, Volkan, TEZEL, Çağatay, ERGENE, Gökhan, SEVİLGİN, Gökçen and HALEZEROĞLU, Semih. "Comparison of perioperative results of conventional versus thoracoscopic lobectomy for clinical stage I lung carcinoma", Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derneği, 2009.
Yayın

68 www.iris.unisa.it <% 1
İnternet Kaynağı

Dr. Tamer GÜLGEN
Göğüs Hastalıkları ABD
Uroloji No: 1115

Prof. Dr. Emel ÖZDEN
OMÜ Tıp Fakültesi
Uroloji A.B.D. Öğt. Üyesi
Diy. No: 92292067

69 olvz.be <% 1
İnternet Kaynağı

70 OKTAY, Bülent, YAVAŞÇAOĞLU, İsmet,
VURUŞKAN, Hakan, KORDAN, Yakup,
ÇALIŞKAN, Zülküf and ÖZTÜRK, Murat.
"Laparoskopik radikal nefrektominin erken
sonuçlarının açık radikal nefrektomi ile
karşılaştırılması", Türk Üroloji Derneği, 2005.
Yayın

71 www.sporbilim.com <% 1
İnternet Kaynağı

72 dspace.marmara.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı

73 repub.eur.nl <% 1
İnternet Kaynağı

74 "SCIENTIFIC PROGRAM OF 34TH WORLD
CONGRESS OF ENDOUROLOGY & SWL
PROGRAM BOOK AND ABSTRACTS", Journal
of Endourology, 2016
Yayın

75 www.jcancer.org <% 1
İnternet Kaynağı

76 endouroloji.org.tr <% 1
İnternet Kaynağı

www.turkiyeesru.org

Dr. FATMA GÜLŞEN
0531 444 1115

Prof. Dr. Ender ÖZDEMİR
0542 136 4444
Genel A.B.D. 0312 0798
0542 136 4444

77

İnternet Kaynağı

<% 1

78

ÇELİK, Serdar, ALTUN, Zekiye Sultan and AKTAŞ, Safiye. "Mesane Kanserinde Yeni İmmünoterapötik Ajanlardan Kontrol Noktası İnhibitörlerinin (CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 İnhibitörleri) Etkileri ve Mekanizmaları", Galenos Yayınevi, 2018.

Yayın

<% 1

79

portal.mena.org.eg

İnternet Kaynağı

<% 1

80

www.scielo.br

İnternet Kaynağı

<% 1

81

research.avondale.edu.au

İnternet Kaynağı

<% 1

82

psyc.mef.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

83

Ömer Acar, Tarık Esen. "Parsiyel Nefrektomi'de Cerrahi Teknik (Açık/Laparoskopik/Robotik) Önemli mi?", Endouroloji Bulteni, 2016

Yayın

<% 1

84

Kocher, Neil J., Sudhir Kunchala, Christopher Reynolds, Erik Lehman, Sarah Nie, and Jay D. Raman. "Adherent perinephric fat at minimally invasive partial nephrectomy is associated with

<% 1

Dr. Merve GÜŞEN
Diyadinin 115
115

Prof. Dr. Bülent ÖZDEN
OMU Tıp Fakültesi
Genel A.B.D. Cerr. Uzmanı
Diyadinin 98082067

adverse perioperative outcomes and malignant renal histology", BJU International, 2015.

Kayın

85

silo.tips
internet Kaynağı

< 0% 1

Aıntıları çıkar

uzunlnde

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çikart

uzunlnde

Dr. M. GULSEN
0212 231 115

Prof. Dr. Ekber ÖZDEN
0212 231 115
0212 231 115