

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL HÜCRELİ KANSERİN ALT TİPLERİNİN AYRIMINDA
MULTİPARAMETRİK MRG'NİN TANISAL ETKİNLİĞİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cemal AYDOĞAN

TRABZON - 2021

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL HÜCRELİ KANSERİN ALT TİPLERİNİN AYRIMINDA
MULTİPARAMETRİK MRG'NİN TANISAL ETKİNLİĞİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cemal AYDOĞAN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ayşegül CANSU**

TRABZON - 2021

TEŐEKKÖR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Hasan DİNÇ, Prof. Dr. Ahmet SARI, Prof. Dr. Ali AHMETOđLU, Prof. Dr. Polat KOŐUCU, Prof. Dr. Sibel KUL, Doç. Dr. Şükrü OđUZ, Dr. Öğr. Üyesi İlker EYÜBOđLU, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk AKKAYA'ya şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak önemli katkıları olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Ayşegöl CANSU'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar yoluma çıkan her zorlukta sabır ve sevgiyle her zaman yanımda olan aileme ve eşim Zeynep AYDOğAN'a, hayatımı renklendiren biricik oğlum Selim'e teşekkür ederim...

Dr. Cemal AYDOğAN

ÖZET

RENAL HÜCRELİ KANSERİN ALT TİPLERİNİN AYRIMINDA MULTİPARAMETRİK MRG'NİN TANISAL ETKİNLİĞİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntüler, dinamik kontrastlı MRG ve ADC değerleri kullanılarak, multiparametrik MRG'nin renal hücreli kanserin (RHK) sık görülen alt tiplerinin ayırımındaki tanısal etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza böbrekte kitle nedeniyle opere edilen ve operasyon öncesi kontrastlı dinamik üst abdomen MRG incelemesi bulunan 91 hastadaki (18'i kadın, 73'ü erkek; yaş aralığı, 18-85 yaş; ortalama yaş 61,8) 59 şeffaf hücreli tip, 29 papiller hücreli tip ve 10 kromofob tip 98 adet tümör (ortalama tümör çapı, 4 cm) dahil edildi. 3 Tesla MRG cihazı ile aksiyel planda DAG sekansları, T2 ağırlıklı sekanslar, kontrast öncesi ve sonrasında üç fazda (kortikomedüller faz, nefrografik faz, ekskretuar faz) T1 ağırlıklı sekanslar değerlendirildi. Normal renal parankimden ve tümörden "region of interest" (ROI) ölçümleri kullanılarak sinyal intensite değişim yüzdesi, tümör-korteks kontrastlanma indeksi, kontrast yıkanma oranı, tümör apperent diffusion coefficient (ADC) değeri, tümör-korteks ADC oranı ve tümörün kalitatif olarak T2 skorlaması yapıldı. Şeffaf hücreli RHK'yi şeffaf dışı RHK'den ayırt etmek için, ROC (receiver operating characteristics) analizi kullanıldı. Nominal ve ordinal değişkenler arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Cramer's V katsayısı hesaplandı. İstatistik anlamlılık sınır değeri olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Şeffaf hücreli RHK'yi şeffaf dışı RHK'den ayırt etmek için; kortikomedüller fazda sinyal intensitesi değişim yüzdesinin duyarlılığı %78, özgüllüğü %88 (AUC 0,88, kesim noktası $> 0,130,6$), tümör-korteks kontrastlanma indeksinin duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %82 (AUC 0,89, kesim noktası $> 0,52$), tümör ADC değerinin duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %90 (AUC 0,92, kesim noktası $> 1,14$), ADC oranının duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %87 (AUC 0,91, kesim noktası $> 0,61$), kontrast yıkanma oranının duyarlılığı %76, özgüllüğü ise %70 (AUC 0,72, kesim noktası $> 0,5,82$) bulundu. T2 skoru ile şeffaf hücreli ve şeffaf dışı RHK'leri belirlemede istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde bir uyumun olduğu gösterildi (Cramer's V=0,762, $p < 0,001$).

Sonuç: Şeffaf, papiller ve kromofob hücreli RHK'ler dinamik kontrastlı MRG'de farklı kontrastlanma paterninin yanı sıra özgül difüzyon ve T2 sinyal özelliği göstermektedir. RHK'nin en sık görülen alt tiplerinin ayırımında T2 skorlama sistemi ve ADC oranının da dahil olduğu bileşenlerden oluşan multiparametrik MRG kullanımının tanısal doğruluğu arttırdığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli kanser, Multiparametrik MRG, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC oranı, T2 skorlama, Kontrast yıkanma oranı.

SUMMARY

DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF MULTIPARAMETRIC MRI IN DETERMINING SUBTYPES OF RENAL CELL CANCER

Purpose: The aim of this study is to evaluate the diagnostic efficiency of multiparametric MRI in differentiation of common subtypes of renal cell cancer (RCC) by using conventional T2-weighted images, dynamic contrast-enhanced MRI and ADC values.

Materials and Methods: Ninety-eight tumors (mean tumor diameter, 4 cm) of 59 clear cell type, 29 papillary cell type and 10 chromophobe type renal cell cancers in 91 patients (18 female, 73 male; age range, 18-85 years; mean age 61.8 years) who were operated for renal cell cancer and had pre-operative contrast enhanced upper abdomen MRI were included in our study. In the axial plane, DWI sequences, T2-weighted sequences, pre-contrast T1-weighted sequence and after contrast T1-weighted sequences in three phases (corticomedullary phase, nephrographic phase, excretory phase) were obtained. Region of interest measurements within uninvolved renal parenchyma and tumor were used to calculate signal intensity change percentage, tumor-cortex contrast index, contrast washout rate, apparent diffusion coefficient (ADC) value of the tumor, tumor-cortex ADC ratio and qualitative T2 scoring. In order to distinguish clear cell RCC from non-clear cell RCCs, ROC (receiver operating characteristics) analysis was used to determine the cutting points of the radiological parameters and the area under the curve, sensitivity and specificity values were calculated. The level of significance was determined as $p < 0,05$.

Findings: In differentiating clear cell RCC from non-clear cell RCC, the sensitivity of corticomedullary phase signal intensity change was 78%, specificity 88% (AUC 0.88, cut-off point $> 130.6\%$), sensitivity of tumor-cortex enhancement index was 86%, and specificity 82% (AUC 0.89, cut-off point > 0.52), sensitivity of tumor ADC value 81% and specificity 90% (AUC 0.92, cutoff point > 1.14), sensitivity of ADC ratio 80% and specificity 87% (AUC 0.91, cut-off point > 0.61), the sensitivity of the washout rate was 76%, and the specificity was 70% (AUC 0.72, cut-off point $> 5.82\%$). It was shown that there is a statistically significant, high level of agreement between the T2 score and the presence of clear cell RCC in pathological evaluation (Cramer's $V=0,762$, $p < 0,001$).

Conclusion: Clear cell, papillary and chromophobe RCCs demonstrate different enhancement patterns on dynamic contrast-enhanced MR images as well as specific diffusion and T2 signal characteristics. We think that the diagnostic sensitivity and specificity of the use of multiparametric MRI, which consists of components including the T2 scoring system and ADC ratio used in our study, is high in distinguishing the most common subtypes of RCC

Key Words: Renal cell cancer, Multiparametric MRI, Diffusion-weighted imaging, ADC ratio, T2 scoring, Washout rate.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
RESİMLER DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Embriyolojisi.....	3
2.2. Böbrek Anatomisi	4
2.3. Renal Hücreli Kanser.....	6
2.3.1. Epidemiyoloji.....	6
2.3.2. Risk Faktörleri	7
2.3.2.1. Beslenme.....	7
2.3.2.2. Sigara	7
2.3.2.3. Fiziksel Aktivite.....	7
2.3.2.4. Obezite	7
2.3.2.5. Hipertansiyon.....	8
2.3.2.6. İlaçlar	8
2.3.2.7. Mesleksel Faktörler.....	8
2.3.2.8. Radyasyon.....	9
2.3.2.9. Virüsler	9
2.3.2.10. Edinsel Kistik Hastalık	9
2.3.2.11. Kalıtsallık.....	9
2.3.4. Semptom ve Bulgular	9
2.3.6. Patoloji	10
2.3.6.1. Derecelendirme	11
2.3.4.2. Böbrek tümörlerinde 2016 WHO sınıflaması.....	12
2.3.4.3. Renal Hücreli Kanserin Alt tipleri	14

2.3.4.3.1. Şeffaf (Berrak) Hücreli Karsinom.....	14
2.3.4.3.2. Papiller Hücreli Karsinom.....	15
2.3.4.3.3. Kromofob Hücreli Karsinom	15
2.3.4.3.4. Berrak Hücreli Papiller Böbrek Hücreli Karsinom	16
2.3.4.3.5. Multiloküler Kistik Berrak Hücreli Karsinom	16
2.3.4.3.6. Toplayıcı Duktus (Bellini Duct) Karsinomu.....	16
2.3.4.3.7. Renal Medüller Karsinom	16
2.3.4.3.8. Xp11 Translokasyon Karsinomu	17
2.3.4.3.9. Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Karsinom	17
2.3.4.3.10. Tübülökistik RHK.....	17
2.3.4.3.11. Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili RHK	17
2.3.4.3.12. Herediter Leiomyomatozis ve RHK ile İlişkili RHK.....	18
2.3.4.3.13. Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği İlişkili RHK	18
2.3.4.3.14. Sınıflandırılmayan RHK	18
2.3.4.3.15. Papiller Adenom	18
2.3.4.3.16. Onkositom.....	19
2.3.5. Evreleme	19
2.3.9. Prognostik Faktörler ve Alt Tiplerin Prognoza Etkisi	20
2.3.10. Tedavi	22
2.3.10.1. Total ve Radikal Nefrektomi	22
2.3.10.2. Parsiyel Nefrektomi	22
2.3.10.3. İmmünoterapi ve Antianjiogenik Tedaviler.....	23
2.4. Renal Hücreli Kanserde Görüntüleme	23
2.4.1. Ultrasonografi (US)	23
2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	24
2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta Grubu	29
3.2. MRG Protokolü.....	29
3.3. Histopatolojik Tanı	31
3.4. MRG Değerlendirme	31
3.5. İstatistiksel Analiz.....	32

4. BULGULAR.....	34
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Kitle Özelliklerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler	34
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	72



KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AML	: Anjiomyolipom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ÇKBT	: Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
FDS	: Fuhrman Derecelendirme Sistemi
FOV	: Field Of View
FSE	: Fast Spin Echo
GRE	: Gradient-Recalled Echo
Gd-DTPA	: Gadopentate Dimeglumine
HASTE	: Half-Fourier acquisitionsingle-shot turbo spin-echo
HU	: Hounsfield Unit
İV	: İntravenöz
İVK	: İnferior Vena Kava
KRHK	: Kromofob Renal Hücreli Karsinom
KKRHK	: Kazanılmış kistik hastalık ile ilişkili böbrek hücreli karsinom
mTOR	: Mammalian Target of Rapamisin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PACS	: Picture Archiving Communication Systems
PRHK	: Papiller Renal Hücreli Karsinom
RHK	: Renal Hücreli Kanser
ROC	: Receiver operating characteristics
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
Sİ	: Sinyal İntensitesi
T2A	: T2 Ağırlıklı
TE	: Echo Time
TR	: Repetition Time
TSE	: Turbo spin-eko
US	: Ultrasonografi
VHL	: Von HippelLindau

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Fuhrman Derecelendirme Sistemi	11
Tablo 2. ISUP Derecelendirme Sistemi.....	11
Tablo 3. 2016 WHO Böbrek Tümörü Sınıflandırması	13
Tablo 4. Renal Hücreli Kanser 2017 TNM Evrelemesi	20
Tablo 5. Multiparametrik MRG’de Kullanılan Sekanslar	28
Tablo 6. MRG’de Kullanılan Sekanslar ve Parametreler	30
Tablo 7. T2 Sinyal Özelliğine Göre Skorlama	32
Tablo 8. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Nekroz Varlığı	34
Tablo 9. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Nekroz Varlığı.....	35
Tablo 10. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Tümör Dokusu Sinyal İntensite Değişim Yüzdeleri	36
Tablo 11. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Sinyal İntensite Değişim Yüzdelерinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları	40
Tablo 12. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Farklı Fazlardaki Sinyal İntensite Değişim Yüzdeleri	42
Tablo 13. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Farklı Fazlardaki Sinyal İntensite Değişim Yüzdesi Değerlerinin ROC Analizi	43
Tablo 14. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Tümör- Korteks Kontrastlanma İndeksi	45
Tablo 15. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Tümör- Korteks Kontrastlanma İndekslerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları	47
Tablo 16. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Farklı Fazlardaki Tümör-Korteks Kontrastlanma İndeksi	49
Tablo 17. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Farklı Fazlardaki Tümör-Korteks Kontrastlanma İndekslerinin ROC Analizi	50
Tablo 18. Kitlelerin Tiplerine Göre Kontrast Yıkanma Oranı Yüzdelерinin Karşılaştıırılması	52
Tablo 19. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Kontrast Yıkanma Oranı Yüzdelерinin Karşılaştıırılması	53
Tablo 20. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör Kontrast Yıkanma Oranı Yüzdesinin ROC Analizi.....	53
Tablo 21. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Tümör ADC Değerleri Dağılı	55
Tablo 22. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Tümör Dokusu ADC Değerlerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları	56

Tablo 23.	Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Tümör ADC Değerleri Dağılımı	57
Tablo 24.	Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör ADC Değerlerinin ROC Analizi	58
Tablo 25.	Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Tümör-Korteks ADC Oranı Dağılımı.....	59
Tablo 26.	Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Tümör-Korteks ADC Oranlarının Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları	60
Tablo 27.	Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre ADC Oranı Dağılımı	61
Tablo 28.	Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör-Korteks ADC Oranının ROC Analizi.....	61
Tablo 29.	T2 Skoru ile Patolojik Olarak Şeffaf Hücreli RHK Tanısı Arasındaki Uyum	62
Tablo 30.	Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Çalışmada Kullanılan Radyolojik Parametrelerin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Böbrek Anatomik Yapısı.....	5
Şekil 2. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Ortanca Sinyal İntensite Değişim Yüzdeleri.....	37
Şekil 3. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre (a: şeffaf hücreli RHK, b: Papiller RHK, c: Kromofob RHK) Farklı Fazlardaki Tümör ve Korteks Ortanca Sinyal İntensite Değişim Yüzdeleri	38
Şekil 4. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Farklı Fazlardaki Sinyal İntensite Değişim Yüzdesi Değerlerinin ROC Eğrisi	43
Şekil 5. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Ortanca Tümör-Korteks Kontraslanma İndeksi.....	46
Şekil 6. Şeffaf Hücreli RHK tahmini İçin Farklı Fazlardaki Tümör-Korteks Kontraslanma İndeksi Değerlerinin ROC Eğrisi.....	50
Şekil 7. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Kontrast Yıkanma Oranının ROC Eğrisi	54
Şekil 8. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör ADC Değerlerinin ROC Eğrisi	58
Şekil 9. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör-Korteks ADC Oranının ROC Eğrisi	61

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1.	Şeffaf tip RHK nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 51 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi.....	39
Resim 2.	Şeffaf tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 41 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi.....	41
Resim 3.	Şeffaf Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 65 yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi.....	42
Resim 4.	Papiller Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 44 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi.....	47
Resim 5.	Papiller Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 70 Yaşında Kadın Hastanın Multifazik MRG İncelemesi	48
Resim 6.	Kromofob Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 85 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi.....	49
Resim 7.	Kromofob Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 54 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi.....	51
Resim 8.	Şeffaf Tip RHK Tanısı Alan 51 Yaşında Hastada ADC ve Patolojik Preperat Görüntüsü.....	56
Resim 9.	Papiller Tip RHK Tanısı Alan 70 Yaşında Hastada ADC ve Patolojik Preperat Görüntüsü	57
Resim 10.	Kromofob Tip RHK Tanısı Alan 54 Yaşında Hastada ADC ve Patolojik Preperat Görüntüsü	60
Resim 11.	Aksiyel Yağ Baskısız T2A Görüntüler 5 Farklı Hastada T2 Skorlama Örnekleri	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli kanser (RHK) yetişkinlerde en sık görülen malign renal tümördür (1). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekte ve genelde ortalama tanı 50-60'lı yaşlarda olmaktadır (2). RHK'nin sıklık sırasına göre şeffaf tip (%75), papiller tip (%10-15) ve kromofob tip (%5) olmak üzere üç ana alt tipi bulunmaktadır (1,3). Bu farklı alt grupların kendilerine özgü histopatolojik görünimleri, genetik özellikleri ve klinik davranışları bulunmaktadır (4-6). Papiller ve kromofob alt tipler şeffaf hücreli RHK'lerden daha iyi prognoza sahiptir (7). Bu alt tiplerin farklı genetik özelliklere sahip olması tümörün davranışını, uygulanan tedaviye yanıtı ve hasta prognozunu doğrudan etkilemektedir (8-12). Örneğin metastatik veya ileri evre olan RHK'li olgularda hedefe yönelik tedavide kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinden sunitinib ve sorafenib şeffaf hücreli RHK alt tipinde daha etkilidir. Buna karşılık mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibitörü olan temsirolimus ise şeffaf hücreli dışı RHK'lerde daha etkilidir (4,13-15). Alt tiplerin farklı prognozlara sahip olması ve hedefe yönelik tedavilere yanıtın alt tiplere göre değişkenlik göstermesi tedavi öncesi spesifik tanının belirlenmesini gerektirmektedir.

Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması nedeniyle renal tümörlerin %70'i insidental olarak saptanmaktadır. Böylece tanı anında bu tümörlerin boyutları ve evresi azalmaktadır (16-20). RHK'nin geleneksel tedavi yöntemi nefron koruyucu ya da radikal nefrektomi şeklindedir (21,22). Bu bilgiler ışığında RHK'nin onkolojik ve cerrahi yönetiminde renal dokuyu ve fonksiyonu koruyan minimal invaziv tanı ve tedavi yöntemleri önem kazanmıştır (19,20).

Perkütan biyopsi preoperatif dönemde RHK'nin patolojik alt tiplerinin belirlenmesinde yaklaşık %70-90 oranında doğrulukla kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir (23,24). Ancak biyopsi işleminin komplikasyonları, örnekleme hatası ve hatalı alt tiplendirme gibi durumlar perkütan biyopsinin evrensel olarak kabul edilmesini engellemektedir (25).

RHK'nin alt tiplerinin ayrımında, şeffaf hücreli tipin papiller ve kromofob tiplerine göre vaskülaritesi fazla olduğundan dinamik kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılması yararlı olabilir (10,26-28). Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise BT'den daha yüksek kontrast rezolüsyona sahip

olması nedeniyle şeffaf hücreli alt tipi, papiller ve kromofob tipten ayırmda daha yüksek doğrulukla kullanılmaktadır (29–31). Dinamik kontrastlı MRG’de kortikomedüller fazda sinyal intensitesi (Sİ) değışikliklerinin şeffaf hücreli ve papiller tipi ayırt etmede en etkili yöntem olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (30,31). Bir diğler parametre olan tümörün kontrastlanma oranı da yüksek duyarlılık ve özgüllük ile RHK alt tiplerinin ayırımında kullanılabilir (32).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) hücreler arasındaki suyun difüzyonunun kantitatif olarak ölçölüp Apperent diffusion coefficient (ADC) değeri olarak belirtildiğı MRG inceleme yöntemidir (33,34). Son yıllarda yapılan çalışmalar ADC değerin RHK’nin alt tiplerini belirlemede yeni bir kantitatif yöntem olabileceğini öngörmektedir (35–38).

RHK’lerin iç yapısındaki nekroz, kistik dejenerasyon, hücresel yoğunluk ve hemosiderin içeriğine göre farklı T2 sinyal özellikleri gösterirler. Şeffaf hücreli alt tipler daha çok T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde yüksek sinyal intensitesine sahip olurken, papiller alt tip ise çoğunlukla hipointens görünüme sahip olmaktadır. Kromofob alt tipin T2 sinyal intensitesi ise değışkenlik göstermekle birlikte çoğunlukla hafif hipointens olma eğilimindedir (39,40). RHK in alt tiplerini belirlemek ve RHK’yi benign renal kortikal tümörlerden ayırmak için farklı parametrelerin kullanıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bilgilerimize göre literatürde multiparametrik MRG’nin kullanıldığı çok az çalışma mevcuttur (41–44).

Bu çalışmanın amacı konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntüler, dinamik kontrastlı MRG ve ADC değeri kullanılarak multiparametrik MRG’nin sık görülen RHK alt tiplerinin ayırımındaki tanısal etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Embriyolojisi

Ürogenital sistemin embriyonik gelişimi orta mezodermden köken almakta olup kloakaya açılmaktadır (45). Üriner sistem retroperitoneal yerleşimli ve nefrojenik korddan gelişmektedir. Böbrekler, pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere kraniokaudal yönde gelişimini üç aşamada tamamlamaktadır. Kalıcı böbrekler metanefrozdan gelişmektedir. Pronefroz insan embriyosunda servikal bölgedeki 7 ile 10 adet nefrotom denilen solid hücre topluluğu şeklinde görülür. İlk oluşan nefrotomlar sonuncular oluşmadan geriler ve 4. haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm dokular kaybolur. Üst torasik ve lumbal segmentlerin ara mezoderminden mezonefroz gelişir (45,46). Mezonefrik tübüllerin boyu uzayarak, bükülerek medial uzantıların ucundan renal korpuskulu oluşturan glomerulus ve Bowman kapsülü gelişir. Tübüllerin lateral uzantısı ise mezonefrik veya Wolffian kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanalla birleşir. İkinci ayın ortalarında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli organ halinde belirir. Ayrıca bu dönemde gelişmekte olan gonad mezonefrozun medialinde yer alır ve bu iki organ ürogenital şişlik adı verilen dokuların abarıklığını oluşturur. İkinci ayın sonunda, kranial tübül ve glomerüller dejenere olup büyük bir çoğunluğu regrese olurken, mezonefrik kaudal tübüller erkeklerde testisin efferent kanalcıklarını oluştururlar. Bayanlarda bu yapı bir kısım kalıntıları bırakarak dejenere olmaktadır (47). Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar beşinci haftanın başında gelişmeye başlar. Ortalama dört hafta sonra da fonksiyon görür hale gelirler. İdrar amnion boşluğuna bırakılır ve amnion sıvısıyla karışır. Kalıcı böbrekler mezoderm kökenli olan metanefrik divertikül ve metanefrik blastem olmak üzere iki kaynaktan gelişir. Metanefrik divertikül, mezonefrik kanalın kloakaya açılan kısmına yakın dışa doğru bir çıkıntı şeklindedir ve buradan üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüller gelişmektedir (45–48). Her bir toplayıcı tübülün sonu, tübüllerin indükleyici etkisiyle metanefrik mezoderm içindeki mezodermal hücreleri uyarmaktadır. Bu şekilde nefronların kökeni olan küçük metanefrik veziküller oluşur. Bunlar da büyüyerek proksimal ucundan glomerül gelişecek olan renal (metanefrik) tübüllerini oluşturur. Her bir nefron, glomerül,

proksimal tübül, distal tübül ve henle kulpundan oluşmaktadır (46,47,49). Nefronlar doğuma kadar oluşmaya devam ederler. Fetal böbrekler lobüle formdadır. Bu lobulasyon genelde nefronların büyüyüp çoğaldığı infantil dönemde kaybolur. Yenidoğanda yaklaşık iki milyon nefron vardır. Prematüreler hariç termde nefron oluşumu tamamlanır. Glomerüler filtrasyon intrauterin 9. Haftada başlar ancak böbreklerin tam anlamıyla fonksiyon görmesi ve filtrasyon artışı doğumdan sonra olmaktadır (45,47–49).

2.2. Böbrek Anatomisi

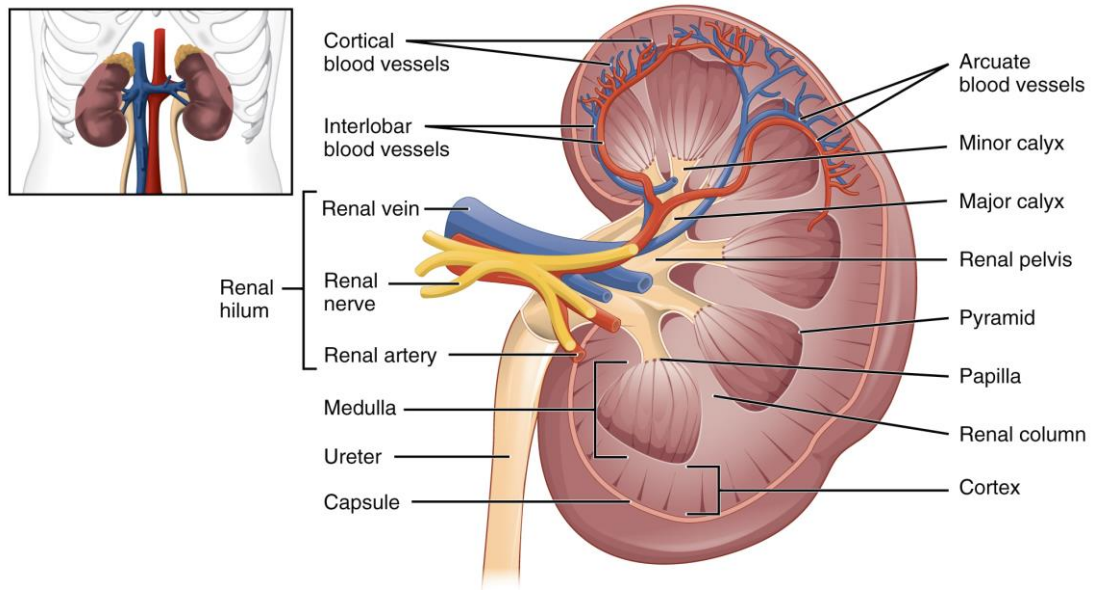
Böbrekler, retroperitoneal yerleşimlidir ve T12-L3 vertebralar arasında yer alır. Kraniokaudal uzunluğu 9-13 cm'dir. Sağ böbrek karaciğer sağ lobu nedeniyle sola göre daha aşağıda yerleşmiştir. Böbreklerin dış yüzeyinde fibroelastik bir yapıya sahip olan kapsül ile örtülüdür. Bunların yüzeyinde, önde Gerota fasyası, arkada Zuckerkandl fasyası mevcuttur. Renal kapsül ile fasyalar arasındaki boşluğa perirenal boşluk, Gerota fasyası önündeki retroperitoneal boşluğa ise pararenal boşluk adı verilir (50).

Böbrek medialinde ve posteriorunda psoas kasları, posteriorunda quadratus lumborum kasları bulunmaktadır. Böbreklerin uzun eksenleri, psoas kaslarının uzun eksenlerine paraleldir (51).

Morfolojik olarak böbrek, parankim ve sinüs (hilus) olarak ikiye ayrılmaktadır. Parankim korteks ve medulladan oluşur. Dış kısmına renal korteks, iç kısmına ise renal medulla adı verilir. Renal medulla yaklaşık 10-12 renal piramid bulunur. Renal piramidlerin apeksleri renal papilla adını alır. Her bir piramis ve buna uyan alandaki korteks bir renal lobu oluşturur. Her bir papilla, minör kaliks adı verilen sayıları 7-14 arasında değişen boşluklara açılır. Minör kaliksler birleşerek sayıları 2-3 olan majör kaliksleri, onlar da renal pelvisi oluşturur. Renal pelvis, renal sinüs içerisinde bulunmaktadır ve üreter ile devamlılık göstermektedir (51).

Renal sinüs (hilus), böbreğin arteri, veni, sinirleri ve renal pelvisin böbrek içerisine girdiği ya da çıktığı alandır. Renal sinüs, bu yapıları destekleyen, miktarı kişilere göre değişkenlik gösteren yağ dokusu ile doludur (51).

Böbrekler her iki tarafta da genellikle birer adet olan ve abdominal aortadan yaklaşık L2 vertebra seviyesinde ayrılan renal arterlerle beslenir. Sağ renal arter, genelde 5 adet segmental dala ayrılır. Segmental dallardan her bir renal piramide gitmek üzere lobar dallar verir. Lobar arterler böbrek dokusuna girmeden önce 2-3 interlobar arter dalı oluşturur. İnterlobar arterler renal piramisin her iki yanında seyrederek medulla-korteks sınırında arkuat arter dallarına ayrılır. Arkuat arterlerden ayrılan interlobüler arterler renal kortekste seyrederek afferent glomerüler arteriollerini meydana getirir (50).



Şekil 1. Böbrek Anatomik Yapısı (25.3 Gross Anatomy of the Kidney, Rice University).

Renal venler, inferior vena kavaya drene olurlar. Lenfatikler renal kortekste çok sayıda olup medullada yer almazlar. Renal sinüs yoluyla hiler bölge ve para-aortik lenf düğümlerine akar (52).

Böbreğe gelen sinirler medulla spinalisten ayrılan T10-11-12. köklerin oluşturduğu renal pleksustan köken almaktadır (50).

2.3. Renal Hücreli Kanser

2.3.1. Epidemiyoloji

Erişkin böbrek kanseri, böbrek parankimi ya da pelvis kaynaklı malign tümörleri içermektedir. Histopatolojik olarak böbrek karsinomlarının %10'undan daha azını oluşturan renal pelvis kanserlerinin tama yakını tranzisyonel hücreli kanserdir. Adenokarsinomlar primer olarak renal parankim kaynaklıdır ve böbrek kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır (53). Renal hücreli karsinomlar tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturur. Bu oran Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde daha yüksektir. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülürler. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılında, yaklaşık 51200 yeni böbrek parankim ve pelvis karsinomu ve kanser kaynaklı 13000 ölüm bildirilmiştir. Dünya genelinde RHK kaynaklı ölüm yıllık 100000'den fazladır (54).

Böbrek hücreli karsinom, her yaşta görülebilir ancak görülme sıklığı 6. ve 7. dekatta pik yapmaktadır. Sıklığı son 2 dekatta artmıştır. Günümüzde; renal hücreli karsinomun daha erkenevrede ve evre 1 tümörlerde de daha küçük tümör boyutlarında saptandığı gösterilmiştir. Şüphesiz bu yeni gelişmeler tanısı tekniklerin gelişmesine ve tümörün daha erken saptanabilmesine bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tanı anında lokalize evrede tümör saptanma insidansının artması, bu gözlemi desteklemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bazı Avrupa ülkelerinde renal hücreli karsinomun, daha erken evrelerde tanı alması mortalite oranlarının da azalmasını sağlamıştır. Renal hücreli kanserin tüm evrelerinde sağkalım oranlarında artış izlenmektedir. Buna rağmen, renal hücreli kanser tanısı alan hastaların %30'undan fazlasında metastatik hastalık bulunmakta ve tedavi edilen lokalize tümörlü hastaların %40'ında rekürrens gelişmektedir. Metastatik olan renal hücreli kanserli olgularda ortalama sağkalım yaklaşık 12 aydır (54,55).

2.3.2. Risk Faktörleri

2.3.2.1. Beslenme

Et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi, hazır yiyecek ağırlıklı beslenme sonucu aşırı protein ve yağ alımına bağlı olarak kronik böbrek hastalıklarına yatkınlık artmakta ve bunun sonucunda böbrek kanseri riski artış göstermektedir (56). Yapılan çalışmalarda E vitamini veya kalsiyum takviyesi alan kadınlarda riskin azaldığı gösterilmiştir. Erkeklerde de 5 yıldan uzun süre E vitamini veya demir takviyesi alanlarda riskin azaldığı tespit edilmiştir. A-karoten, β -karoten, likopen, A vitamini, folat, tiamin, C vitamini, α -tokoferol, β -tokoferol, γ -tokoferol ve selenyum gibi bileşiklerin RHK riskini azalttığı gözlenmiştir (57).

2.3.2.2. Sigara

Sigara kullanımının RHK riskini artırdığı bilinmektedir. Sigara maruziyetinin artması ile risk de doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Sigara kullanımıyla yüksek miktarda kadmiyum maruziyeti oluşmaktadır. Kadmiyumun sigara içenlerde RHK gelişimi üzerinde etkisi olduğu tespit edilmiştir. Sigara kullanan kişilerde, kullanmayanlara oranla 2 kat daha fazla böbrek kanseri görülmektedir. Sigara içimi sonlandırıldıktan sonraki ilk 10 yıl kanser riski azalmamıştır. 10 yıldan sonraki süreçte böbrek kanseri olma riski zamana bağımlı olarak azalmaktadır (58,59).

2.3.2.3. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin artışıyla böbrek tümörü riskinin azaldığı görülmüştür. Bu etki, fiziksel aktivitenin obeziteyi önleyici bir faktör olmasıyla açıklanmaktadır (60).

2.3.2.4. Obezite

Obezite, RHK için iyi bilinen risk faktörlerinden biridir. Tanı anında vücut kitle indeksi ile RHK sağkalımı arasında belirgin bir ters orantı gözlenmiştir. Obezitenin

renal karsinogenezi etkilediği mekanizmaların yeterince araştırılmamasına rağmen kanser riski artışında insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), seks steroid hormonları ve adiponektin gibi belirli büyüme faktörlerinin söz konusu olduğu düşünülmüştür (61).

2.3.2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon nedeniyle böbrekte artan reaktif oksijen türevleri ve lipid peroksidasyonu sonucu RHK riski artmaktadır (62). Risk artışı, hipertansiyona bağlı primer etkilere veya hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olabilir (63).

2.3.2.6. İlaçlar

Renal hücreli kanser ile analjezikler arasındaki ilişki tartışmalıdır. Analjezik olarak non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç olan fenasetin kullanımının böbrek transizyonel hücreli kanser oluşumunda etkisi bulunmuş ama RHK ile ilişkisi gösterilememiştir (64). Ancak, bir çalışmada uzun süreli NSAİ ilaç kullanımının RHK riskini arttırabileceği gösteren sonuçlar elde edilmiştir (65). Yapılan başka bir çalışmada fenasetin ve parasetamol kullananlarda RHK riskinin arttığına dair bulgu olmamasına rağmen, düzenli kullanan küçük bir grupta minör bir karsinojenik etki elde edildiği bulunmuştur (66). Bir diğer çalışmada, hidroklorotiyazid kullanımı ile erkeklerde anlamlı risk artışı izlenmemişken kadınlarda anlamlı risk artışı tespit edilmiştir (61).

2.3.2.7. Mesleksel Faktörler

Otopsi araştırmaları ve hayvan çalışmaları, asbest liflerinin böbrek dokusunda birikebileceğini göstermiştir. Asbest malzemelerinin kullanıldığı yalıtım sanayi gibi alanlarda çalışan işçilerde, önemli ölçüde artmış mortalite tanımlanmıştır. Asfalt ve katran gibi yüksek seviyelerde polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalan işçilerin, böbrek kanseri riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (67–69).

2.3.2.8. Radyasyon

Malignite nedeni ile iyonizan radyasyon tedavisi alan hastalarda böbrek tümörü gelişme riski artmıştır (69).

2.3.2.9. Virüsler

HIV enfeksiyonuna bağlı immünsüprese hastalarda, RHK prevalansı 8,5 kat artmıştır. Poliomavirüs SV40, herpes simpleks ve adenovirüs 7'nin etkisi deneysel çalışmalarda tespit edilmiştir (69).

2.3.2.10. Edinsel Kistik Hastalık

Uzun süre diyalize giren hastaların yaklaşık %35 ila 47'si edinsel kistik hastalığı beraberinde getirmektedir. Edinsel kistik hastalık insidansı, üç yıllık diyaliz sonrası %44 ve on yıllık diyaliz sonrası %90 olarak tahmin edilir. Bu hastalığa sahip kişilerin yaklaşık %5 ila %9'unda RHK gelişmektedir. Bu nedenle, yüksek oranda RHK gelişme riski nedeniyle uzun süre diyalizde olan bağışıklığı baskılanmış bireylerde yakın takip yapılmalıdır (69–72).

2.3.2.11. Kalıtsallık

RCC vakalarının çoğu sporadiktir, bununla birlikte, kalıtsal bir paterne sahip bazı tanımlanmış RHK tipleri vardır (69).

2.3.4. Semptom ve Bulgular

Böbrek tümörleri, böbreklerin retroperitoneal yerleşimli olmasından dolayı erken dönemde asemptomatiktir. Klasik triad olan; yan (flank) ağrısı, hematüri, ele gelen kitle ileri evre habercisi olup hastaların ancak %6-10'unda saptanır. Fizik muayenenin RHK teşhisinde rolü kısıtlıdır (73).

RHK'da semptomlar kitlenin kendisine, paraneoplastik sendromlara ya da metastazlara bağılı olarak ortaya çıkmaktadır. Kitle etkisi, kitlede hemoraji gelişimi, venöz obstrüksiyona ve çevre dokulara invazyon gelişimine bağılı ağrı olabilir. Metastaza bağılı kemik ağrısı gibi tutulan organa yönelik semptomlar gelişebilir. Fizik muayenede, kitle veya lenfadenomegali palpe edilebilir. Venöz tutulum sonucunda varikozel, bilateral alt ekstremitelerde ödem görülebilir. Hematüri, özellikle sigara tüketimi olan 40 yaş üzeri hastalarda ayrıntılı değerlendirilmelidir (74,75).

RHK'ların yaklaşık %20'sinde paraneoplastik sendromlar bulunur. Paraneoplastik sendromlar, tümörün kendisinden salınan mediatörlere ya da vücudun tümöre karşı oluşturduğu immün yanıtı bağılı olarak gelişen semptom ve bulgulardan oluşur. Paraneoplastik sendromlara ait, izlenen en sık semptom ve bulgular kaşeksi, gece terlemeleri, hipertansiyon, hiperglisemi, polisitemi, anemi, kanama bozuklukları, hiperkalsemi ve hiperkalsemiye bağılı bulantı ve letarjidir (76).

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması, rastlantısal olarak saptanan renal kitle oranlarını arttırmıştır. RHK'ların önemli bir kısmı çeşitli nedenlerle yapılan noninvaziv görüntüleme yöntemleri sayesinde rastlantısal olarak tanı almaktadır (77).

2.3.6. Patoloji

RHK, böbrekte görülen en sık tümöral lezyon olup, tüm böbrek malignitelerinin %90'ını oluşturmaktadır. Bunu nefroblastom (Wilms tümörü), kaliks ve pelvisin primer tümörleri izler. Diğer böbrek kanseri türleri nadirdir (78).

Renal hücreli karsinomlar, renal tübüler epitelden köken alırlar ve bu nedenle baskın olarak kortekse yerleşirler. Renal hücre kanserleri morfoloji ve büyüme paternleri temelinde sınıflandırılır. Bununla birlikte, renal tümörlerin genetik temelini anlaşılmamasını sağlayan son gelişmeler, bu tümörlerin moleküler kökenlerini dikkate alan yeni bir sınıflandırmaya yol açmıştır. En sık görülen üç form, şeffaf hücreli karsinom, papiller renal hücreli karsinom ve kromofob renal hücreli karsinomdur (78).

2.3.6.1. Derecelendirme

Renal hücreli kanserler için çok çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmektedir. Bununla birlikte, bu sistemler yakın zamanlarda tanımlanmış renal hücreli karsinom tiplerinin çoğu için onaylanmamıştır. Önerilen sayısız derecelendirme sınıflamalarından en yaygın kullanılanı Fuhrman ve arkadaşlarının tanımladığı derecelendirme sistemidir (Tablo 1). Fuhrman derecelendirme sistemi ilk kez 1982 yılında Fuhrman ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (79).

Tablo 1. Fuhrman Derecelendirme Sistemi

Grade 1	Çekirdek yuvarlak, tekdüze, yaklaşık olarak 10 µm çapındadır. Çekirdekçik yoktur ya da çok küçüktür.
Grade 2	Çekirdek hafif düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 15 µm çapındadır. Ancak 400 büyütme ile görünen çekirdekçiğe sahiptir.
Grade 3	Çekirdek yaklaşık 20 µm çapında, yuvarlak veya oval şekilli, düzensiz sınırlı, kaba granüler kromatine sahiptir ve 100 büyütmede çekirdekçik izlenebilir.
Grade 4	100 büyütme ile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir. Çekirdek derece 3'e benzer. Ancak çok çekirdekli ya da acayip şekilli olup kromatin kabalaşması görülebilir.

Fuhrman sisteminin yorumlanmasında, onaylanmasında ve tekrarlanabilirliğinde problemler yaşanmaktadır. Bu nedenlerle Fuhrman sistemi yerine 4 kademeli WHO/ISUP derecelendirme sisteminin (Tablo 2) kullanılması önerilmektedir. Bu dereceleme sisteminde nükleolus yapısı, boyanma özelliği, nükleer polimorfizm, rabdoid ve /veya sarkomatoid farklılaşma özellikleri kullanılmaktadır (grade 1-4) (80).

Tablo 2. ISUP Derecelendirme Sistemi

Grade 1	Nükleol yok ya da belirsiz ve 400x büyütmede bazofiliktir.
Grade 2	Nükleol belirgin ve 400x büyütmede eozinofiliktir, 100x büyütmede belirgin değil ancak görülebilir.
Grade 3	Nükleol 100x büyütmede belirgin ve eozinofiliktir
Grade 4	Belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve / veya sarkomatoid ve / veya rabdoid diferansiyasyon

2.3.4.2. Böbrek tümörlerinde 2016 WHO sınıflaması

Böbrek hücreli tümörler yapısal, genetik ve klinik davranış özellikleri bakımından farklılıklar barındıran geniş morfolojik spektruma sahip tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2004 böbrek tümörü sınıflandırmasını yayınlamasının ardından, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin (ISUP) Vancouver konsensus konferansını (2012) temel alarak, 2016'da böbrek tümörü sınıflandırmasını güncellemiştir. 2012 ISUP Vancouver sınıflandırmasında tanımlanan tümöral antitelere bazıları WHO sınıflamasına dahil edilmiştir (81).

2016 WHO sınıflamasında yeni tanımlanmış epitelyal renal tümörler; kalıtsal leiomyomatosiss ve renal hücreli karsinom sendromu ile ilişkili RHK, süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili RHK, tübülokistik RHK, edinsel kistik hastalık ile ilişkili RHK ve şeffaf hücreli papiller RHK'dir (81).

Papiller RHK, tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Son moleküler çalışmalar, tip 2 papiller RHK'ların, farklı moleküler özellikte alt gruplara sahip olduğunu göstermektedir. Eozinofilik sitoplazmaya sahip onkositom benzeri düşük dereceli papiller RHK'lar, onkositik papiller RHK olarak adlandırılmıştır. Bu morfolojiye sahip tümörler henüz tam olarak karakterize edilemedikleri için bu tümör grubu tip 2 papiller RCC olarak sınıflanmıştır (81).

Renal papiller adenomun tanımı değiştirilmiştir. 2015 yılına kadar, papiller adenomlar 0,5 cm'lik tümörler olarak tanımlanırken WHO 2016 sınıflandırmasında papiller adenomlar, papiller veya tübüler yapı, düşük WHO / ISUP derecesi ve çapı 1,5 cm olan kapsülü olmayan tümörler olarak tanımlanmıştır. Kriterlerde belirtilen cut-off değerinin artırılması, kapsülsüz grade 1-2 tümörlerin metastaz yapma kapasitesine sahip olmadığını gösteren verilere dayanmaktadır (82).

2004 WHO sınıflandırmasında mevcut olan nöroblastom ile ilişkili RHK, yeni sınıflandırmada yer almamaktadır. Bu tümörlerin bazılarının MiT ailesi translokasyon RHK'larını temsil ettiği düşünülmektedir (83).

Tablo 3. 2016 WHO Böbrek Tümörü Sınıflandırması

BÖBREK HÜCRELİ TÜMÖRLER	
• Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom	
• Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmı	
• Papiller böbrek hücreli karsinom	
• Herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili RHK	
• Kromofob böbrek hücreli karsinom	
• Toplayıcı kanal karsinomu	
• Renal medüller karsinom	
• MiT ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinomları	
• Süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinom	
• Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom	
• Tübülökistik böbrek hücreli karsinom	
• Edinsel kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom	
• Şeffaf hücreli papiller böbrek hücreli karsinom	
• Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinom,	
• Papiller adenom	
• Onkositom	
MEZENKİMAL TÜMÖRLER	
Genellikle erişkinlerde görülen mezenkimal tümörler	
• Leiomyosarkom	• Leiomyom
• Anjiosarkom	• Hemanjiom
• Rabdomyosarkom	• Lenfanjiom
• Osteosarkom	• Hemanjioblastom
• Sinoviyal sarkom	• Jukstaglomerüler hücreli tümör
• Ewing sarkom	• Renomedüller interstisyel hücreli tümör
• Anjiomyolipom	• Schwannom
• Epiteloid anjiomyolipom	• Soliter fibröz tümör
Genellikle çocuklarda görülen mezenkimal tümörler	
• Şeffaf hücreli sarkom	• Konjenital mezoblastik nefroma
• Rabdoid tümör	• Yenidoğanın kemikleşme gösteren böbrek tümörü
MİKST EPİTELYAL VE STROMAL TÜMÖR AİLESİ	
• Kistik nefroma	• Mikst epitelial ve stromal tümör
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	
• İyi diferansiye nöroendokrin tümör	• Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
• Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	• Feokromasitoma
METANEFRIK TÜMÖRLER	
• Metanefrik adenom	
• Metanefrik adenofibrom	
• Metanefrik stromal tümör	
GENELLİKLE ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN NEFROBLASTİK VE KİSTİK TÜMÖRLER	
• Nefrojenik kalıntılar	• Kistik parsiyel farklılaşma gösteren nefroblastom
• Nefroblastom	• Pediatrik kistik nefroma
DİĞER TÜMÖRLER	
• Böbrek hematopoetik neoplazileri	• Germ hücreli tümörler

2.3.4.3. Renal Hücreli Kanserin Alt tipleri

2.3.4.3.1. Şeffaf (Berrak) Hücreli Karsinom

Böbrek hücreli kanserlerin en sık görülen tipidir. Böbrek kanserlerinin % 75'ini oluşturur (78). Gross morfolojik olarak, renal parankimden köken alarak, egzofitik ya da renal sinüse doğru ekspansil büyüyen kitle olarak görülür. Nekroz, kanama, kistik dejenerasyon alanları sıktır. Hücre içerisinde yüksek miktarda bulunan yağ ve glikojen içeriğinin histopatolojik işlemler sırasında kaybolması sonucunda hücreler mikroskopide berrak şekilde görünmektedir (51).

Çoğu sporadik olmasına rağmen, Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığında ya da ailesel formlarda ortaya çıkabilir. VHL hastalığı çalışmaları, şeffaf hücreli karsinomun oluşumuna ilişkin moleküler bir anlayış getirmiştir. VHL hastalığı otozomal dominant kalıtsal geçiş gösterir. VHL sendromlu hastalarda, kalıtım 3p25 kromozomu üzerindeki VHL geninin germline mutasyonunun geçişi ile olur ve somatik mutasyon ile ikinci alleli kaybedilir. Böylece tümör baskılayıcı geninin her ikisinin kaybı şeffaf hücreli karsinom gelişiminde anahtar basamaktır. VHL geni ayrıca sporadik berrak hücre karsinomlarının büyük çoğunluğu ile de ilişkilidir. VHL genini barındıran kromozom 3p üzerindeki bir segmentin kaybına yol açan sitogenetik anormallikler sıklıkla görülmektedir. Sporadik vakaların %60'ında, somatik mutasyon veya hipermetilasyon ile ikinci allel inaktive edilir. Bu nedenle, VHL geninin her iki kopyasının kaybolması veya inaktivasyonu hem sporadik hem de ailesel berrak hücreli karsinom formlarında altta yatan en sık moleküler anormallik gibi görünmektedir. VHL proteini hipoksinin neden olduğu faktörlerin (HIF) yıkımına neden olur. HIF'ler, önemli bir anjiyogenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu ve ayrıca tümör hücresi büyümesini yönlendiren bir dizi başka genin ekspresyonunu uyarak karsinogeneze katkıda bulunan transkripsiyon faktörleridir. VHL hastalığı ile ilgisi olmayan şeffaf hücreli karsinomun nadir ailesel formu da kromozom 3'ün kısa kolunu (3p) tutan sitogenetik anormallikler ile ilişkilidir. Ek olarak, histon metilasyonunu düzenleyen proteinleri kodlayan genlerde loss-off fonksiyon mutasyonları tanımlanmış olup böbrek karsinomunun bu alt tipinin

oluşumunda “epigenom” değişikliklerinin merkezi bir role sahip olduğu düşünülmektedir (78).

2.3.4.3.2. Papiller Hücreli Karsinom

Papiller renal hücreli karsinomlar (PRHK) tüm böbrek kanserlerinin %10-15'ini oluşturur ve papiller büyüme paterni gösterir. Bu neoplazmlar sıklıkla multifokal ve bilateral olup erken evre tümörler olarak ortaya çıkmaktadır (78).

PRHK'ler, değişen derecelerde papilla formasyonu gösterirler. Nekroz, kanama ya da kistik dejenerasyon gösteren alanları bulunabilir. PRHK tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki morfolojik gruba ayrılır:

Tip1: Sitoplazması az, yoğun tümörlerdir (51). Tip1 PRHK daha iyi gidişli olduğundan subtip verilmesi gereklidir.

Tip2: Büyük boyutlara ulaşan, nekrotik alanlar içeren agresif tümörlerdir (51).

Şeffaf hücreli karsinomlar gibi, ailevi ve sporadik formları vardır fakat farklı olarak, papiller RHK'ler, kromozom 3'teki anormalliklerle ilişkili değildir. Kalıtsal papiller RHK olgularının çoğunda suçlu bulunan, kromozom 7q.'da yerleşmiş MET protoonkogen genidir. Kromozom 7'deki duplikasyonlara bağlı olarak MET geninin artan dozu, proksimal tübüler epitelyal hücre prekürsörlerinde anormal büyümeyi destekliyor görünmektedir (78).

2.3.4.3.3. Kromofob Hücreli Karsinom

Kromofob hücreli renal karsinomlar, tüm RHK'lerin %5'ini temsil eden en az görülen formdur. Bu tümörler toplayıcı kanalların interkalat hücrelerinden kaynaklanırlar. Onkositomlar ile benzer hücre kökeninden gelişmekte olup aynı tümör içerisinde onkositom ve kromofob hücreli karsinom bir arada bulunabilmekte ve bu tümörlere hibrid tümörler adı verilmektedir. İsimleri, koyu boyanan (daha az berrak olan) tümör hücrelerinden kaynaklanır. Bu neoplazmlar, aşırı hipoploidiye yol açan birçok kromozom kaybıyla farklılık gösterirler. Genel olarak prognozu iyidir (78).

2.3.4.3.4. Berrak Hücreli Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

Berrak hücreli papiller RHK, düşük nükleer gradeli hücrelerden oluşan renal epitelyal neoplazmdır. İnce fibröz kapsüllü olan, kistik özellikte, iyi sınırlı tümörlerdir. Nekroz, hemoraji izlenmez. Bu tümörlerin bazıları daha önce renal anjiyomatöz tümörler olarak adlandırılmıştır (84–86).

2.3.4.3.5. Multiloküler Kistik Berrak Hücreli Karsinom

Böbrek parankiminden fibröz psödokapsülle ayrılan, tamamen kistler ve kalın asimetrik septalardan oluşan, solid alan içermeyen kitlelerdir. Bu kanser tipinde şimdiye dek nüks veya metastaz bildirilmemiştir. Bu nedenle ‘düşük malign potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi’ bu lezyon için WHO tarafından önerilen yeni terminolojidir (82).

2.3.4.3.6. Toplayıcı Duktus (Bellini Duct) Karsinomu

Toplayıcı kanal karsinomu distal Bellini’nin toplayıcı kanallarından köken alır. Genellikle medullada ve santral yerleşimlidirler. Diğer RHK’lerin aksine tümör sınırları belirsizdir ve böbrek içinde metastatik tümör nodülleri izlenebilir. Görüntüleme yöntemleri ile solid kitle olarak izlenir, tanı anında osteoblastik tipte kemik metastazı sıktır. Prognoz çok kötü olup 1/3 olguda tanı anında uzak metastaz mevcuttur (87).

2.3.4.3.7. Renal Medüller Karsinom

Renal medüller karsinom toplayıcı kanallardan gelişen, sıklıkla orak hücre hemoglobinopatisi olan hastalarda görülen, agresif seyirli nadir bir tümördür. Vakaların %85’i HbAS, %9’u HbSC, %4’ü HbSS olup, %2 olguda orak hücreli hemoglobinopati izlenmemiştir. Makroskopik olarak, renal medüllada yerleşim gösteren, sınırları düzensiz, lobule görünümde, hemoraji ve nekroz alanları içeren tümör izlenir. Uzak metastaz yaygındır ve prognozu kötüdür (88,89).

2.3.4.3.8. Xp11 Translokasyon Karsinomu

Çocukluk döneminde RHK olguları nadir izlenir. Son yıllardaki çalışmalar sonucunda pediatrik RHK olgularının morfolojik ve genetik olarak yetişkin olgulardan farklı olduğu görülmüştür. Xp11 gen translokasyonunun izlendiği RHK, çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir (90,91).

2.3.4.3.9. Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom

Daha önceleri sarkom ya da sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom olarak tanımlanmış tümörlerdir. Kadınlarda 4 kat daha sıktır. Görülen vaka sayısı azdır. Düşük derecede atipi gösteren polimorfik epitelyal hücreler izlenir. Tümör genellikle tanı konulduğunda erken evre olarak tespit edilir ve iyi bir gidiş gösterir (88).

2.3.4.3.10. Tübülökistik RHK

Oldukça nadir bir tümördür. İyi sınırlı kistik özellikte olup septalı, değişken boyutta kist ve tübül yapısından oluşur. Bu tümörler genellikle iyi seyirli, metastaz potansiyeli düşük tümörlerdir. Bildirilen 70 vakadan sadece 4'ü kemik, karaciğer ve lenf nodlarına metastaz göstermiştir (88).

2.3.4.3.11. Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili RHK

Kazanılmış kistik hastalık ile ilişkili renal hücreli karsinom, son dönem böbrek hastalığı ve edinsel kistik böbrek hastalığı gelişen böbreklerde ortaya çıkmaktadır (92). Uzun süre diyalize giren hastaların yaklaşık %35-47'si edinsel kistik hastalığı beraberinde getirmektedir (93,94). Kazanılmış kistik hastalık insidansı, üç yıllık diyaliz sonrası %44 ve on yıllık diyalizden sonra %90 olarak tahmin edilmektedir. Bu hastalığa sahip hastaların yaklaşık %5-9'unda kazanılmış kistik hastalık ile ilişkili renal hücreli karsinom gelişmektedir (95). Tümör multisentrik ve bilateral olma eğilimindedir. İyi sınırlı, fokal hemoraji ve nekroz içeren, fokal kalsifiye kapsülü olan tümör izlenir. Son dönem böbrek yetmezliği ve kazanılmış kistik hastalığı olan

olgularda intratümöral kalsiyum oksalat birikimi izlenir. İleri evre böbrek yetmezlikli hastalarda immünite baskılanması, serbest radikaller ve oksalat kristal birikimlerinin tümör gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Prognoz genellikle iyidir (96).

2.3.4.3.12. Herediter Leiomyomatozis ve RHK ile İlişkili RHK

Fumarat hidrataz (fumaraz) genindeki mutasyonlarla karakterize otozomal dominant tümör sendromudur. Bu hastalarda deri ve uterusun leiomyomaları, uterin leiomyosarkomlar ve tip 2 papiller RHK görülür. Bu gruptaki papiller kanser soliter formda, erken başlangıçlı ve agresif seyirlidir (97,98).

2.3.4.3.13. Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği İlişkili RHK

Süksinat dehidrogenaz (SDH) kompleksinin (SDHA, B, C ve D) dört alt biriminden birinin germline mutasyonunun neden olduğu nadir bir RHK alt tipidir (99). Genellikle genç erişkinlerde görülür. Genellikle iyi prognoza sahiptir (82).

2.3.4.3.14. Sınıflandırılmayan RHK

Tüm RHK'ların %0,7-5,7'sini oluşturmaktadır. Kabul edilen RHK tiplerine uymayan özelliklere sahip tümörlerden oluşan gruptur. Bu tümörler, tanımlanan tiplerin birleşimi veya tanımlanamayan hücre tiplerinin karışımı veya epitelyal komponent içermeyen tamamen sarkomatoid görünümde olan tümörler şeklinde izlenebilir. Bu tümörler kötü prognostik faktörlere sahiptir (100).

2.3.4.3.15. Papiller Adenom

Korteks yerleşimli, yeni sınıflandırmada boyutları 1,5 cm'den küçük olarak kabul edilen, iyi sınırlı, korteks yerleşimli, tübüler, papiller ve tubulopapiller yapıların oluşturduğu benign tümördür. Histopatolojik olarak düşük dereceli papiller adenokarsinomlardan ayrımı güçtür (101).

2.3.4.3.16. Onkositom

Onkositom, toplayıcı duktusların interkaler hücrelerinden köken alan benign bir tümördür. Renal tümörlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Onkositomları diğer renal tümörlerden ayıran, kromozom 1,14 ve Y kromozomlarında görülen kayıp değişikliklerdir. Onkositomlar histolojik olarak, mitokondri bolluğu ile karakterizedir. İnce granüler eozinofilik sitoplazmalı görünümün altında yatan sebep mitokondriden zengin sitoplazmaya sahip olmasıdır. Birt-Hogg-Dube sendromunda kromofob renal hücreli karsinom ve onkositom birlikteliği bildirilmiştir (101).

2.3.5. Evreleme

Renal hücreli kanser evrelemesinde 2017 yılında Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından yeniden düzenlenen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (102).

Tablo 4. Renal Hücreli Kanser 2017 TNM Evrelemesi

T- Primer Tümör			
TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.			
T0: Primer tümöre ait bulgu yok.			
T1: Tümör böbreğe sınırlı olup 7 cm'den küçüktür.			
T1a: Tümör ≤ 4 cm ve tümör böbreğe sınırlı.			
T1b: Tümör >4 cm fakat ≤ 7 cm.			
T2: Tümör 7 cm'den büyük olup böbreğe sınırlıdır.			
T2a: Tümör >7 cm, fakat ≤ 10 cm.			
T2b: Tümör >10 cm.			
T3: Tümör majör venlere invazyon yapmış veya sürrenal bezi veya perirenal bölgeyi tutmuş ancak gerotayı aşmamıştır.			
T3a: Tümör renal veni veya sürrenal bezi veya perirenal dokuyu tutmuştur.			
T3b: Tümör renal ven ya da inferior vena kavayı diyafram altında tutmuştur.			
T3c: Tümör vena kavayı diyafram üstünde tutmuştur.			
T4: Tümör Gerota fasyasının ötesine yayılmaktadır (aynı taraftaki adrenal bez içine yayılım da dahil).			
N- Bölgesel Lenf Düğümleri			
NX: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.			
N0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yok.			
N1: Bölgesel lenf düğümüne metastaz mevcut.			
M- Uzak Metastaz			
M0: Uzak metastaz yok.			
M1: Uzak metastaz var.			
Evre 1	T1	M0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T1-2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
Evre 4	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.3.9. Prognostik Faktörler ve Alt Tiplerin Prognosta Etkisi

Böbrek kanserlerinde prognostik faktörler hasta ilişkili prognostik faktörler ve tümör ile ilişkili prognostik faktörler olarak ayrılmaktadır. Hasta ile ilişkili prognostik faktörler yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik bölge, sosyoekonomik düzey, semptomatik olması, düşük performans durumu, akut faz reaktanlarında yükseklik (sedimentasyon, CRP), kilo kaybı, anemi, hiperkalsemi ve alkalen fosfataz yüksekliğidir. Tümör ile ilişkili prognostik faktörler TNM evresi, nükleer derece, histolojik tip, sarkomatoid diferansiyasyon varlığı, cerrahi sınır durumu, metastaz varlığı, proliferasyon belirleyicileri vb. şeklinde özetlenebilir (103,104).

ISUP birliği ve yeni 2016 WHO sınıflamasında onaylanan prognostik faktörler (105);

- Tümörün histolojik subtipi
- ISUP nükleer derecelendirme sistemi (şeffaf hücreli ve papiller RHK'lar için)
- Derece 4 tümör olarak tanımlanan sarkomatoid ve/veya rabdoid diferansiyasyon
- Nekroz varlığı
- Mikroskopik vasküler invazyon
- TNM evresi

Renal hücreli karsinomlarda prognozu belirleyen en önemli faktörler evre, derece ve histopatolojik tiptir (81,106). TNM evrelemesi tümörün anatomik yaygınlığına dayalı bir sistemdir. Tümör çapı evrelemede önemli bir kriterdir. Günümüzde RHK'lerin %50'den fazlası diğer medikal sebeplerle yapılan görüntüleme yöntemleri (US, MRG) esnasında rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Bu durum da küçük renal kitlelerin (<4 cm) tespit edilmesini artırmaktadır. Kitlelerin rastlantısal olarak saptanma oranlarının artması asemptomatik olguların artmasına ve böbrek kanserlerinin tipik klinik üçlemesi olan yan ağrısı, makroskopik hematüri ve ele gelen kitle şikayetlerinin görülme oranlarının oldukça azalmasına sebep olmuştur. Bu şikayetler artık daha ileri evrelerde gözlenmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (103).

Histopatolojik olarak nadir görülen toplayıcı duktus karsinomu ve böbreğin medüller karsinomu en kötü prognoza sahip alt tiplerdir. Bunları sırayla şeffaf renal hücreli karsinom, papiller renal hücreli karsinom ve kromofob renal hücreli karsinom takip eder. Yeni tanımlanan antiteler az görülmekte ve haklarındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte, şimdilik iyi prognozlu gibi görünmektedirler. Ancak güvenilir sonuçlar için daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır (81).

Nükleer derece prognozu belirleyen bir diğer faktördür. Yakın zamana kadar Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte nükleer boyut ve nükleolün ölçülmesi zorluklar yaratmakta ve ölçümler subjektif olmaktadır. Bu nedenle 2016 WHO tarafınanüriner sistem tümörlerinde 2016 WHO/ISUP derecelendirme sisteminin kullanılması önerilmiştir. Bu sistemde boyut

ölçümü olmaksızın nükleus, nükleolus ve sitoplazma özellikleri değerlendirilmektedir. Bu sistem sadece şeffaf hücreli RHK ve papiller RHK için önerilmektedir (80).

Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon alanlarının varlığı prognozu kötü yönde etkiler. Bu nedenle çok küçük bir alanda da olsa tanımlanması önemlidir. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon alanları tüm RHK'lerde olabilir. Tümör nekrozu RHK'lerde yaklaşık %25-30 oranında bulunur ve sıklıkla morfolojik tip ile ilişkilidir. Papiller RHK'de sık, kromofob RHK'de daha azdır. Tümör nekrozunun da prognostik bulgu olarak raporda yer alması gerektiği vurgulanmaktadır (103).

2.3.10. Tedavi

2.3.10.1. Total ve Radikal Nefrektomi

Böbrek parankiminin tamamının çıkartılması total (basit) nefrektomi adını alır. Buna ek olarak aynı taraf adrenal bezin, proksimal üreterin çıkartılması ve bölgesel lenfadenektomi yapılması radikal nefrektomidir. Bölgesel lenfadenektomi ve ipsilateral adrenalektomi gerekliliği tartışmalıdır. Böbrek tümörlerinin, günümüzde daha düşük evrede saptanabilmesi nedeni ile günümüzde giderek daha az tercih edilen tedavi yöntemi olmaktadır. Çoğunlukla, nefron koruyucu cerrahiye teknik açıdan uygunsuz bulunan hastalarda tercih edilmektedir (107).

RHK'si böbrek ile sınırlı olan hastalarda, beş yıllık kansere özgü sağ kalım oranı %80-90 arasındadır. Bununla birlikte, bu hastalar uzun süreli böbrek yetmezliği riski altındadır ve bildirilen risk %30'un üzerindedir (108).

Nefrektomi, açık cerrahi girişim veya laparoskopik/robotik olarak yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, laparoskopik ve açık nefrektomi ile beş yıl içinde kansere özgü sağ kalım açısından farklılık saptanmamıştır. Laparoskopik nefrektomide daha az kan kaybı ve daha kısa iyileşme süresi bildirilmektedir (109).

2.3.10.2. Parsiyel Nefrektomi

Erken evre böbrek kanserlerinde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilen parsiyel nefrektomide, sağlam dokudan minimal rezeksiyon yapılarak tümörün

güvenilir sınırlarla çıkartılması amaçlanır. Total-radikal nefrektomi ile karşılaştırılan çalışmalarda parsiyel nefrektomi uygulanan hastalarda onkolojik olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Parsiyel nefrektomi, böbrek fonksiyonunun korunmasında total nefrektomiye göre daha etkindir. Parsiyel nefrektomi açık ve minimal invaziv (laparoskopik ve robot yardımlı) olarak yapılabilmektedir. Günümüzde ablatif tedavi (kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon, radioterapi) seçenekleri de bulunmakta olup parsiyel nefrektomi öncelikle tercih edilmektedir (110,111).

2.3.10.3. İmmünoterapi ve Antianjiogenik Tedaviler

Renal hücreli kanserde metastaz veya rekürrens gelişiminde sistemik kemoterapiler etkili olmamaktadır. RHK'nin moleküler yapısının ortaya konması ile bağışıklık sistemini aktive eden, tümöre olan bağışıklık yanıtını arttıran ve hedefe yönelik tedavi olarak tanımlanan neovaskülarizasyonu engelleyen ajanlar kullanılmaktadır (112).

2.4. Renal Hücreli Kanserde Görüntüleme

2.4.1. Ultrasonografi (US)

Erken tanı ve tarama yöntemi olarak en değerli görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografinin en önemli avantajları diğer tetkiklere göre ucuz, kolay ulaşılabilir olması ve radyasyon içermemesidir. Bu nedenle ilk basamak görüntüleme metodu olarak kullanılır. US'nin önemli bir üstünlüğü de solid-kistik ayrımının yapılabilmesidir. Komplike olmamış kistler BT incelemesinde sıvıya ait dansitede, başka bir ifade ile düşük dansiteli (hipodens) olarak izlenirler. Ancak komplike hemorajik kistik lezyonlar BT incelemesinde yüksek dansiteli (hiperdens) olarak izlenir. Solid kitleler de BT'de hiperdens görüneceğinden lezyonun solid ya da komplike kist ayrımının yapılmasında US kullanılmaktadır. Kistik lezyonlar, mural nodüllerin varlığı, içerdiği septasyonların yapısı ve kalsifikasyonlar açısından değerlendirilir. Bu özellikler maligniteyi düşündürmektedir. Bu özellikleri barındıran lezyonlar kesin tanı için BT ya da MRG ile incelenmelidir. BT ile kıyaslandığında

US'nin en önemli sınırlılığı, küçük boyutlu lezyonların tanımlanmasındadır. Bunun sebeplerinden biri, RHK'nin US'de hipoekoik, hiperekoik, ya da parankime benzer ekojenitede şekillerde izlenmesidir. Solid hiperekojenik RHK, benign anjiyomyolipomla benzerlik gösterebilir. Bunların yanı sıra, US'nin operatör bağımlı bir tetkik olması lezyonların değerlendirilmesi ve ölçümlerinde farklılıklara neden olabilmektedir. Doppler US ile temel olarak, lezyon vaskülaritesi, vena kava ve renal ven invazyonu açısından değerlendirme yapılır. Doppler US'de lezyon kanlanmasıyla ilgili bulgular, özellikle lokal ablatif tedavilerde işlem sırasında kanama ihtimali açısından önemlidir (113).

2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi, böbrek kitlelerinin tanımlanması ve evrelemesinde tercih edilen yöntemdir. Tümörün sınırları, yayılımı, venöz invazyonu, lenf nodlarında büyüme, adrenal bez tutulumu ve uzak metastazları değerlendirmede yararlıdır. BT teknolojisindeki gelişmelerle çok kesitli BT (ÇKBT) yaygın olarak kullanılmakta olup bu cihazlarla çok ince kesit kalınlığında oldukça hızlı görüntüler elde edilmektedir. Elde edilen aksiyal plan görüntülerden yüksek çözünürlüklü koronal ve sagittal planlarda reformat görüntüler oluşturulabilmektedir.

ÇKBT ile rutin BT görüntülerinde renal kitleler saptanabilmekle beraber, renal kitlelere yönelik multifazik böbrek protokollü çekimler kullanılmaktadır. Multifazik böbrek protokolünde, kontrastsız inceleme sonrasında intravenöz kontrast madde uygulanması ile kortikomedüller faz, nefrogram fazı ve ürografik (pyelogram) faz görüntüler elde edilmektedir. Bu görüntüler için, kortikomedüller fazda (30-70 sn.), nefrogram fazında (90-180 sn), pyelogram fazında (8-10.dk) görüntülerin elde edilmesi gerekmektedir. Kortikomedüller fazda arteriyel yapılar belirgin boyanma gösterdiğinden renal arterlerin sayısı ve varyasyonlar hakkında bilgi elde edilir. Nefrogram fazında parankimin tamamı kontrastlandığından, renal lezyonların kontrastlanmasının değerlendirilmesi ve lezyonların saptanması mümkündür. Pyelogram fazı kitlenin hilus ve toplayıcı sistem ile ilişkisi, invazyon olup olmaması ile ilgili faydalı bilgiler vermektedir (51).

BT incelemesinde renal lezyonların kontrastlanma göstermesi malign potansiyel için önemli bir bulgudur. İntravenöz kontrast madde uygulanması sonrası elde edilen görüntülerde, kontrast öncesi elde olunan görüntülere göre lezyon dansitesinin en az 15-20 Hounsfield Ünitesi (HU) kadar artış göstermesi kontrastlanma olduğunu göstermektedir. Kontrast öncesi ve sonrası görüntülerde 10-20 HU arasında artış gösteren lezyonlar şüpheli olarak tanımlanır ve MRG ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Hipovasküler malign kitlelerin BT görüntüleri, az miktarda kontrast tutmaları nedeniyle komplike renal kistlerle karışabilir. Bu lezyonların karakterizasyonunda MRG'den yararlanılmalıdır (113).

2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme renal lezyonları görüntüleme ve karakterize etme açısından en iyi noninvaziv yöntemdir. Mükemmel bir yumuşak doku rezolusyonuna sahip olmasının yanında fonksiyonel bilgiler verebilmesi ve tekrarlayan incelemeler açısından iyonizan radyasyon içermemesi en büyük avantajlarıdır.

Bilinen ya da şüpheli böbrek hastalığı olan hastaların değerlendirilmesi için pulse sekanslar, yüzeyel koiller ve gradiyentlerdeki ilerleme ile MR görüntüleme protokolleri geliştirilmiştir. Böbreklerin seviyesine yerleştirilen phased-array yüzeyel koil kullanılarak, high-field sistemlerde gerçekleştirilir. Yüzeyel koil kullanılması sinyal gürültü oranını (SNR) artırır ve yüksek rezolüsyonlu imajlar elde edilebilmesi için daha küçük görüntü alanları alınmasına izin verir (114).

Başlangıçta alınan koronal ve sagittal nefes tutmalı T2 ağırlıklı sekanslar, tetkikin geri kalan bölümü için uygun odak ve görüntü alanı seçimine olanak sağlar. Karaciğer için kullanılan T1 ağırlıklı spin eko (SE) imajlar yerine ekstrahepatik abdominal yapılar için ideal olan T1 ağırlıklı gradient eko (GRE) imajlar alınabilir. Tekrarlama zamanı (TR) hastanın nefes tutabilmesi esasına bağlı olarak tespit edilir. Kimyasal shift görüntüleme ile tespit edilebilen böbrek ve böbreküstü bez lezyonlarındaki yağın değerlendirilebilmesi için T1 ağırlıklı imajlar alınmalıdır.

T2 ağırlıklı görüntüler için; aksiyel, yağ baskılı ve nefes tetikli fast spin echo (FSE) sekanslar, makul akuzisyon zamanlı yüksek SNR imajlar sağlamaktadır.

Görüntü alanı ve kesit kalınlığı T1ağırlıklı imajlara benzerdir. Ek olarak kontrastsız sekanslar uygulanabilir. Örneğin bir anjiomyolipomdan şüpheleniliyorsa, orijinal iç faz ve dış faz T1 ağırlıklı imajların TR'si korunarak, frekans selektif yağ baskılı T1-GRE veya su baskılı T1-GRE görüntüler elde edilebilir. Bu sekanslar çoğu anjiomyolipomdaki makroskobik yağ varlığının kesin tespiti ve karakterizasyonunu sağlar (114).

Böbreklerin, böbrek damarlarının, inferior vena kava (İVK) ve omurganın ince kesit veya dilimlerde dinamik değerlendirilmesine olanak tanıdığı için genellikle kontrastlı imajlarda koronal plan tercih edilir. İncelemenin kontrastlı bölümü iki boyutlu (2D) veya üç boyutlu (3D) sekanslarda gerçekleştirilebilir. 3D imajlar böbrek parankimi ve damarların eş zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır(114).

Böbrek arterleri, venler ve İVK'nın görüntülenmesi için sonradan 3D sekanslar işlenir. 2D incelemeye paralel olarak, nefes tutmalı kontrast öncesi görüntüler ve üç kontrastlı sekans, böbrek damarlanmasının arteriyel ve venöz fazda değerlendirilmesi ve renal parankimin kortikomedüller ve nefrogram fazının saptanması için gereklidir. Koronal planda görüntüleme yapılırken, "phasewrap"ın azaltılması için hastanın kolları başının üstünde olmalıdır. Son olarak diyaframın en üstünden iliyak krestlere kadar geç, aksiyel 2D, yağ baskılı T1 imajlar alınır (114)

Abdominal aortada kontrastlanma maksimum seviyeye ulaştığında başlangıçta kortikomedüller faz alınır. Bu faz 40-55 saniyeler arasında alınmakta olup arteriyel vasküler anatomi optimal değerlendirilir. Sonrasında intravenöz kontrast madde sonrası yaklaşık 70-90 sn. arasında nefrografik faz elde edilmektedir. Nefrografik faz renal kitlelerin tanınmasındaki en önemli faz olması nedeniyle son derece önemlidir. Son olarak 180. saniyede ekskretuar faz alınmaktadır. Ekskretuar fazda ise renal kitle ile toplayıcı sistem ilişkisi daha ayrıntılı değerlendirilebilmektedir. Ayrıca bazı durumlarda kontrast sonrası alınan görüntülerden kontrast öncesi alınan görüntüler çıkarım yapılarak çıkarım görüntüler elde olunmaktadır (31,115).

İnsan vücudunun yaklaşık %60'ı sudan oluşur. Su ve diğer iyonlar sürekli hareket halinde izlenirler. Bu sırada aralarında çarpışmalar ve enerji transferi gerçekleşir (116). Su moleküllerinin bu rastlantısal hareketine difüzyon adı verilir. Çevrede hareketi sınırlandıran bir yapı bulunmazsa bu difüzyon türü kısıtlanmamış yani izotropik difüzyon olarak tanımlanır. İzotropik difüzyon her yöne olabilir.

Çevrede hareketi sınırlandıran hücre zarı veya akson gibi oluşumlar varsa da buna anizotropik difüzyon adı verilir (117). Moleküler hareketliliğin ölçütü “Difüzyon (D) Katsayısı” olarak tanımlanmıştır. Saf suyun difüzyon katsayısı 40 °C’de $2.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ’dir. Difüzyonun neden olduğu sinyal kaybı da SI (sinyal yoğunluğu) = $SI_0 \times \exp(-b \times D)$ formülü ile hesaplanır. Bu formülde SI_0 ; T2 ağırlıklı sekanslardaki sinyal yoğunluğunu, D; su moleküllerinin difüzyon katsayısını, “b” değeri (difüzyon ağırlık faktörü) ise difüzyon gradientinin süre, şiddeti ve diğer tüm faktörlerin toplamı olarak tanımlanır. Sekansın difüzyona duyarlılığını gösterir. Yüksek “D” değeri $-b$ çarpanı olması nedeniyle sinyalde azalmaya neden olmaktadır. Difüzyonu kısıtlanmış “D” değerine sahip alandan daha fazla sinyal alınır ve bu alanın hiperintens görünmesine neden olur. Difüzyon sinyalinin ağırlığını ise “b” değeri belirler. “b” değeri ile difüzyon sinyali ağırlığı doğru orantılıdır. “b” değeri T2 ağırlıklı görüntüde sıfırdır. “b” değeri yaklaşık 800-1000 s/mm^2 olduğunda yeterli difüzyon sinyal ağırlığı elde edilmiş olur (118).

Difüzyon kısıtlanması saptanmasında difüzyon ağırlıklı görüntüler ile ADC (Apparent Diffusion Coefficient) haritaları kullanılır. ADC haritaları için difüzyon gradientli ve gradientsiz iki görüntü elde olunur. ADC değeri bu görüntülerdeki sinyal oranlarının negatif logaritması olarak tanımlanır (117). Difüzyon incelemelerde “b” değeri artırılarak T2 etkisinin azalması sağlanır. T2 etkisinin ortadan kaldırılabilmesi için ADC haritaları kullanılmalıdır. ADC, T2 etkisinden ve difüzyon yönünden bağımsızdır. ADC haritalarından ölçülen difüzyon katsayısı değeri, dokunun gerçek difüzyon katsayısı olan “D” katsayısı yerine kullanılır ve “Apparent Diffusion Coefficient” (Görünürdeki Difüzyon Katsayısı) olarak adlandırılır. Kısıtlanmış difüzyonda, difüzyon ağırlıklı ve ADC haritalarında birbirine ters sinyal intensiteleri meydana gelir. En sık kullanım alanı olan akut infarkttaki kısıtlanmış difüzyon alanı, difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, ADC haritalarında hipointens görünür. Kronik süreçte ise ensefalomalazik değişiklikler hem difüzyon hem de ADC haritalarında hiperintens görünür. Bu intensite artışının nedeni ensefalomalazik değişiklikler olan alandaki suyun kısıtlanmamış difüzyonunun T2 hiperintensitesi nedeniyle bu alandan yüksek sinyal alınmasıdır. Buna T2 parlama etkisi adı verilir. Bu durumda ADC haritaları anahtar role sahiptir (118).

Difüzyon ağırlıklı görüntüler için çok hızlı sekanslar olan ekoplanar veya yüksek gradient sekansları kullanılmaktadır. Difüzyon gradientleri, ekoplanar spin eko T2 sekanslarına uygulanır. Böylece inceleme süresi kısalarak yaklaşık 1 dakika sürmektedir. Difüzyon ölçümü için kullanılacak olan sekansa 180 derece RF pulsunun önüne ve arkasına eşit güçlerde iki adet güçlü gradient (difüzyon gradientleri) eklenir. İlk gradient protonları defaze, ikincisi ise refaze eder. Difüzyon kısıtlanması olmayan dokulardaki protonların bir kısmı ilk gradient uygulaması ile hareket eder ve ikinci gradientin refaze edici etkisinden kurtulmuş olur. Böylece tekrar refaze olmayan protonlardan daha az sinyal alınır. Eğer difüzyon kısıtlanması var ise birinci gradientten sonra protonlar hareket edemez ve ikinci gradientin refaze edici etkisiyle karşılaşır. Bu durum bu alandan daha fazla sinyal alınmasıyla sonuçlanır. Böylece kısıtlanmış difüzyonu olan dokular hiperintens görünür (119).

Multiparametrik MRG ile tümörlerin vaskülaritesi, histolojik iç yapısı ve difüzyon kısıtlanma bilgileri elde edebilmektedir. Bunlara ilave olarak RHK'nin alt tiplerinin ayırımında ve histolojik derece bilgisi de sunmaktadır (41).

Multiparametrik MRG protokolü T2 ağırlıklı sekansları, kimyasal shift görüntülemeyi (iç faz ve dış faz), kontrastlı ve kontrastsız yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüleri, difüzyon ağırlıklı görüntüleri ve dinamik kontrastlı serileri içermelidir (115).

Tablo 5. Multiparametrik MRG’de Kullanılan Sekanslar

Multiparametrik MRG	
Sekanslar	Görüntüleme planı
T1 Ağırlıklı Dual eko iç faz/dış faz GRE	Aksiyel
3D yağ baskılı kontrastsız ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler	Aksiyel, koronal ve/veya sagittal
T2 Ağırlıklı görüntüler	Aksiyel, koronal ve/veya sagittal
Yağ baskılı T2 Ağırlıklı görüntüler	Aksiyel
Difüzyon ve ADC	Aksiyel

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmamıza, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Mayıs 2015 ve Kasım 2020 tarihleri arasında malign renal kitle nedeniyle parsiyel ya da radikal nefrektomi operasyonu geçiren 18 yaş üstü 920 hastanın hastanenin Radyoloji Anabilim dalında PACS (Picture Archiving Communicating Systems) sistemindeki görüntülemeleri retrospektif olarak tarandı. Hastalardan 160 tanesinin operasyon öncesi abdomen MRG çekimi yapılmıştı. Otuz hastanın MR çekimi 1.5 Tesla cihazda yapıldığından çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 130 hastanın 10'unun patoloji sonuçlarına ulaşamaması, 5 hastanın MRG incelemesi ise kontrast verilmeden elde olunduğundan çalışmadan çıkarıldı. Çalışmadan histopatolojik sonucu anjiomyolipom ile uyumlu bulunan 3 hasta ve onkositom olan 9 hasta ile nadir görülen RHK tipleri saptanan 13 hasta (Multiloküler Kistik Berrak Hücreli Karsinom, Toplayıcı duktus karsinomu, Müsinöz Tübüler ve İgci Hücreli Karsinom ve papiller adenom) çıkarıldı. Çalışmaya geriye kalan 91 hasta dahil edildi. Bunlardan 59 tanesi şeffaf hücreli karsinom, 29 tanesi papiller hücreli karsinom ve 10 tanesi kromofob hücreli karsinom olarak rapor edilmişti. Bir hastada bilateral ve 5 hastada multifokal RHK mevcut olup toplam 98 RHK analiz edildi.

Bu retrospektif çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (etik kurul no:2020/317).

Arşiv bölümünden ve radyolojik görüntüleme ve arşivleme sisteminden dosyaların ve hasta bilgilerinin alınabilmesi için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Başhekimliğinden izin alınmıştır.

3.2. MRG Protokolü

Tüm hastaların MRG incelemesi hastanemizdeki 3 Tesla MRG cihazı ile (Magnetom Skyra; Siemens, Erlangen, Almanya) phased-array yüzeyel koil kullanılarak yapılmıştır. Üst batına yönelik aksiyel T2 half-Fourier single-shot fast spin eko sekansı (HASTE; TR: 1400 ms, TE: 95 ms, görüntüleme alanı (FOV): 380

mm, kesit kalınlığı 6 mm, kesit aralığı 1,2 mm, matriks: 203x320) koronal planda T2 half-Fourier single-shot fast spin eko sekansı (HASTE; TR: 1200 ms, TE: 91 ms, görüntüleme alanı (FOV): 400 mm, kesit kalınlığı 5 mm, kesit aralığı 1 mm, matriks: 256x320), aksiyel planda yağ baskılamalı T2 half-Fourier single-shot fast spin eko sekansı (HASTE; TR:1400 ms, TE:95 ms, görüntüleme alanı (FOV): 380 mm, kesit kalınlığı 6 mm, kesit aralığı 1,2 mm, matriks: 203x320), aksiyel planda eko-planar spin eko sekansında $b=50 \text{ sn/mm}^2$, $b=400 \text{ sn/mm}^2$ ve $b=800 \text{ sn/mm}^2$ değerlerinde Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (TR: 4200 ms, TE: 53 ms, FOV: 380 mm, kesit kalınlığı 6 mm, kesit aralığı 1,2 mm, matriks: 108x134) elde edildi. İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küpkökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran trace görüntülerden elde edilmiş olup izotropik görüntülere ait ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. Aksiyel T1A Vibe-Dixon iç faz ve dış faz (TR: 0,4 ms, TE: 1,2 ms, FOV: 380 mm, kesit kalınlığı 3 mm, kesit aralığı 0,6 mm, matriks: 165x320) görüntüler elde edildi. Dinamik kontrastlı MRG çekiminde ise kontrast öncesi T1 ağırlıklı gradient eko sekansı alındı. Sonrasında 0.1 mmol/kg gadoterat meglumin (Dotarem®; Guerbet, Villepointe, Fransa) intravenöz yolla 2 ml/sn hızla otomatik enjektör kullanılarak, kortikomedüller(30-40 sn), nefrografik(80-100 sn) ve denge fazında (180-240 sn) aksiyel, koronal planda T1 ağırlıklı gradient eko sekansları içeren görüntüler elde edildi (aksiyel T1 VİBE TR: 3,97 ms, TE: 1,29 ms, FOV: 380 mm, kesit kalınlığı 3 mm, kesit aralığı: 0,6 mm, matriks: 195x320; koronal T1 VİBE TR: 4,21 ms, TE: 1,34 ms, FOV: 450 mm, kesit kalınlığı 1,5 mm, kesit aralığı: 0,3 mm, matriks: 208x320).

Tablo 6. MRG’de Kullanılan Sekanslar ve Parametreler

MRG Sekansları ve Parametreleri					
Parametre	Aksiyel T2AG	Koronal T2 AG	İç faz /Dış faz	DWI	Dinamik Kontrastlı MRG
TR (ms)	1400	1200	0,4	4200	3,97
TE (ms)	95	91	1,2	53	1,29
Kesit kalınlığı (mm)	6	5	3	6	3
Kesit aralığı (mm)	1,2	1	0,6	1,2	0,6
Matriks	203x320	256x320	165x320	108x134	195x320
FOV (mm)	380	400	380	380	380

3.3. Histopatolojik Tanı

Olguların preperatlarının tamamı alanında 8 yıllık deneyime sahip olan üropatolog (S.A.M) tarafından MRG bulgularından bağımsız olarak değerlendirildi. Çalışmada incelenen 98 preperat incelenerek şeffaf, papiller ve kromofob olmak üzere alt tiplere ayrıldı. Derecelendirme sistemi olarak Fuhrman ve ISUP sistemi ortak kullanılarak derecelendirildi. İncelenen preperatlarda ayrıca diferansiyasyon türü, nekroz olup olmadığı, lokal yayılım, cerrahi sınır ve lenfovasküler invazyon da belirtilmiştir.

3.4. MRG Değerlendirme

Çalışmaya dahil olan 98 renal kitlenin MR görüntüleri retrospektif olarak abdomen MR deneyimi 2 yıl ve 10 yıl olan iki radyolog (C.A ve A.C) tarafından uzlaşılı sonucunda histopatolojik sonuçlardan bağımsız olarak değerlendirildi. Tüm MRG görüntüleri iş istasyonunda (Syngovia, Siemens Healthcare) değerlendirildi. Hem ADC hemde dinamik kontrastlı seriler değerlendirirken tümöre ve normal korteks parankimine halkasal Region of Interest (ROİ) yerleştirildi. Kullanılan ROİ boyutu ortalama 100 mm² olarak belirlendi. Ancak 100 mm² den daha küçük tümörlerde ise ROİ boyutu lezyonun en az üçte ikisini kapsayacak şekilde seçildi. Ortalama ROİ boyutu 40 mm² ile 150 mm² arasında değişmekteydi.

Ortalama tümör boyutu iş istasyonunda aksiyel T2A incelemede tümörün kısa ve uzun boyutundan hesaplanmıştır.

Dinamik kontrastlı MRG incelemesinde kortikomedüller fazda vasküler yapılardan, tümörün kistik komponentinden, retroperitoneal yağ dokudan uzak, nekroz içermeyen solid kontrastlanan bölümüne tek ROİ yerleştirildi. Aynı tarafta tümör dışı normal renal parankime ise aynı ROİ özellikleri kullanılarak ölçümler yapıldı. Tüm fazlarda alınan ROİ ölçümleri tümörlerin ve normal renal parankimin aynı bölgelerinden yapıldı. Renal kortikal ROİ ölçümü, 4 hastada tümörün tüm böbrek parankimini tutması sebebiyle karşı böbrekten yapıldı.

Tümörün kontrastlanma oranı ve renal korteksin kontrastlanma oranı kortikomedüller, nefrografik ve ekskretuar fazlarından yapıldı. Kontrastlanma oranı=

$[(\text{Kontrast sonrası SI}-\text{kontrast öncesi SI}) / \text{kontrast öncesi SI}] \times 100$ şeklinde hem tümör için hem de normal renal korteks için ayrı ayrı hesaplandı.

Tümörün kortekse göre kontrastlanmasının değerlendirilmesinde tümör-korteks kontrastlanma indeksi (tümör kontrastlanma oranı/ korteks kontrastlanma oranı) her üç faz için ayrı ayrı incelendi.

Alından dinamik serilerden tümör için kontrast yıkanma oranı $[(\text{kitle Nefrografik faz-kitle ekskretuar faz}) / (\text{kitle Nefrografik faz-kitle kontrastsız})] \times 100$ hesaplandı.

ADC ölçümleri hem tümörden hem de tümör dışı normal renal korteksten değerlendirildi. T2A ve kontrastlı görüntüler baz alınarak tümörün nekroz bulunmayan solid bölgelerinden 3 farklı noktadan ROI ölçümü yapılarak bunların ortalaması kaydedildi. Bu işlem tümör dışı normal renal kortikal bölgeden de analiz edildi. Tümör ve normal renal korteksten yapılan ölçümlerde ADC oranı (Tümör ADC/normal renal korteks ADC) hesaplandı.

Yağ baskısız T2A sekans değerlendirilerek tümörlerin T2 sinyal intensite özelliklerine göre 1'den 5' e kadar skortlama yapıldı. Kalitatif olarak yapılan bu incelemede tümör tüm kesitlerde incelenerek, normal renal parankim T2 sinyal intensitesine göre kitlenin baskın T2 sinyal özelliği skorlandı.

Tablo 7. T2 Sinyal Özelliğine Göre Skortlama

Skor	T2 Sinyal Özelliği
1	Homojen belirgin hipointens
2	Heterojen belirgin hipointens
3	İzointens-hafif hipointens
4	Hiperintens
5	Kistik-nekrotik hiperintens

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS versiyon 20.0 ve Medcalc versiyon 16 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) istatistik programları kullanılmıştır. Çalışmanın tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde, sürekli sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca, minimum (min), maksimum (maks) değerler, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin

dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmalarında Independent-Samples Mann-Whitney U Test, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda Independent-Samples Kruskal-Wallis Test ve Bonferroni düzeltmeli Dunn's Post Hoc testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-square Test ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Patolojik olarak tanı alan şeffaf hücreli RHK varlığının tahmini için, radyolojik parametrelerin kesim noktalarının belirlenmesinde ROC analizi kullanılmış, eğri altındaki alan, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Nominal ve ordinal değişkenler arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Cramer's V katsayısı kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınır değeri olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Kitle Özelliklerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Retrospektif kayıt tarama tasarımında olan bu tez çalışmasına, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ekim 2012 ve Kasım 2020 tarihleri arasında malign renal kitle nedeniyle parsiyel ya da radikal nefrektomi operasyonu geçiren ve histopatolojik olarak RHK tanısı alan, Radyoloji Anabilim dalında PACS sisteminde MR görüntülemeleri bulunan, 18 yaş üstü 91 hastanın 98 patoloji preparatı dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması $61,8 \pm 13,6$ yıl (en küçük 18, en büyük 85) olarak bulunmuştur. Hastaların 18'i (%19,8) kadın, 73'ü (%80,2) erkektir. Tespit edilen kitlelerin 59'u (%60,2) şeffaf hücreli RHK, 19'u (%19,4) Tip 1 papiller RHK, 10'u (%10,2) Tip 2 papiller RHK ve 10'u (%10,2) kromofob RHK'dur. Kitlelerin 50'si (%51,0) sağ böbrek, 48'i (%49,0) ise sol böbrek yerleşimlidir. Saptanan kitlelerin 23'ünde (%23,5) nekroz tespit edilmiştir. Şeffaf tip RHK'lerin 3 tanesinde, papiller tip RHK'lerin ise 8 tanesinde intratümöral hemoraji izlendi. Tespit edilen kitlelerin çap ortalaması ise $40,0 \pm 24,2$ cm olarak saptanmıştır.

Kitlelerin patolojik tiplerine göre nekroz varlığı Tablo 8'de sunulmuştur. Şeffaf hücreli RHK tanısı alan kitlelerin 19'unda (%32,2), papiller RHK tanısı alanların 4'ünde (%13,8) nekroz izlenmiştir. Kromofob RHK'lerde ise nekroz varlığı tespit edilmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$) (Tablo 8).

Tablo 8. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Nekroz Varlığı

		Şeffaf hücreli		Papiller		Kromofob		<i>p</i>
		n	%	n	%	n	%	
Nekroz	Var	19	32,2	4	13,8	0	0,0	0,029*
	Yok	40	67,8	25	86,2	10	100,0	
Toplam		59	100,0	29	100,0	10	100,0	

*Pearson Chi-square Test kullanılmıştır.

Kitlelerin şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli dışı olmasına göre nekroz varlığı Tablo 9'da sunulmuştur. Buna göre Şeffaf hücreli RHK tanısı alan kitlelerin 19'unda

(%32,2), şeffaf hücreli dışı RHK tanısı alanların ise 4'ünde (%10,3) nekroz saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$) (Tablo 9).

Tablo 9. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Nekroz Varlığı

		Şeffaf hücreli		Şeffaf hücreli dışı		<i>p</i>
		n	%	n	%	
Nekroz	Var	19	32,2	4	10,3	0,012*
	Yok	40	67,8	35	89,7	
Toplam		59	100,0	39	100,0	

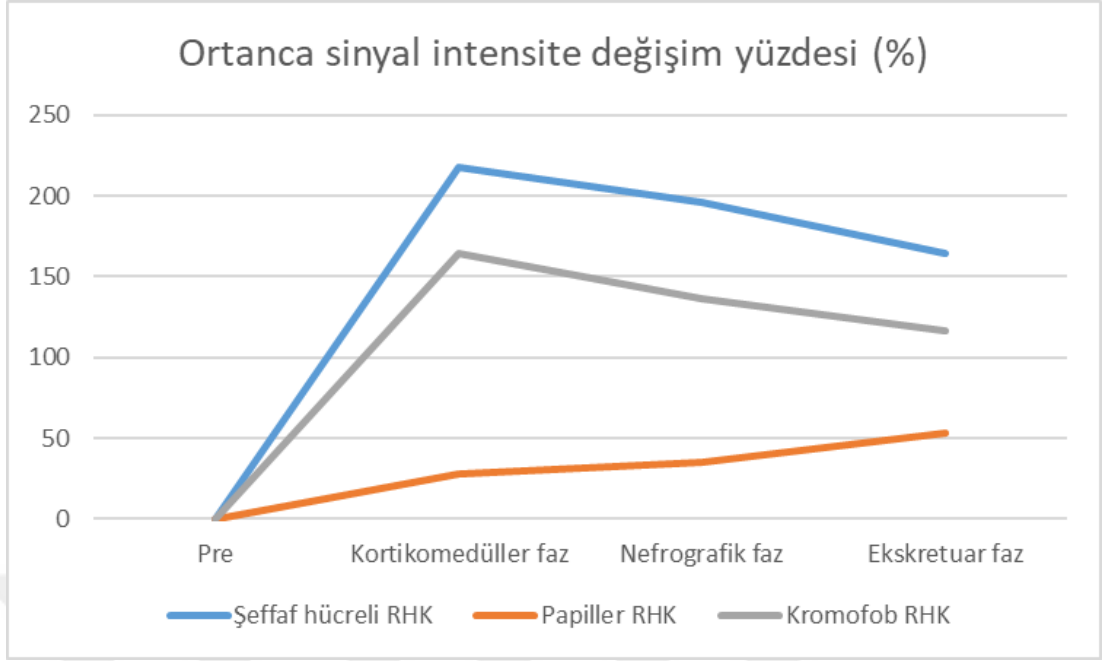
*Pearson Chi-square Test kullanılmıştır.

Tablo 10 ve Şekil 2'de kitlelerin patolojik tiplerine göre farklı fazlardaki tümör dokusu sinyal intensite değişim yüzdeleri, Şekil 3'te ise her bir patolojik alt tipin farklı fazlardaki tümör ve korteks sinyal intensite değişim yüzdelerinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, kortikomedüller fazda şeffaf hücreli RHK için sinyal intensite değişim yüzdesi ortalaması $233,6 \pm 126,7$, papiller RHK için $38,2 \pm 32,4$, kromofob RHK için ise $160,4 \pm 66,5$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Nefrografik fazda, şeffaf hücreli RHK için sinyal intensite değişim yüzdesi ortalaması $216,2 \pm 99,1$, papiller RHK için $59,9 \pm 49,1$, kromofob RHK için ise $141,6 \pm 53,1$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Ekskretuar fazda, şeffaf hücreli RHK için sinyal intensite değişim yüzdesi ortalaması $184,7 \pm 82,1$, papiller RHK için $68,1 \pm 54,5$, kromofob RHK için ise $113,0 \pm 46,6$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 10).

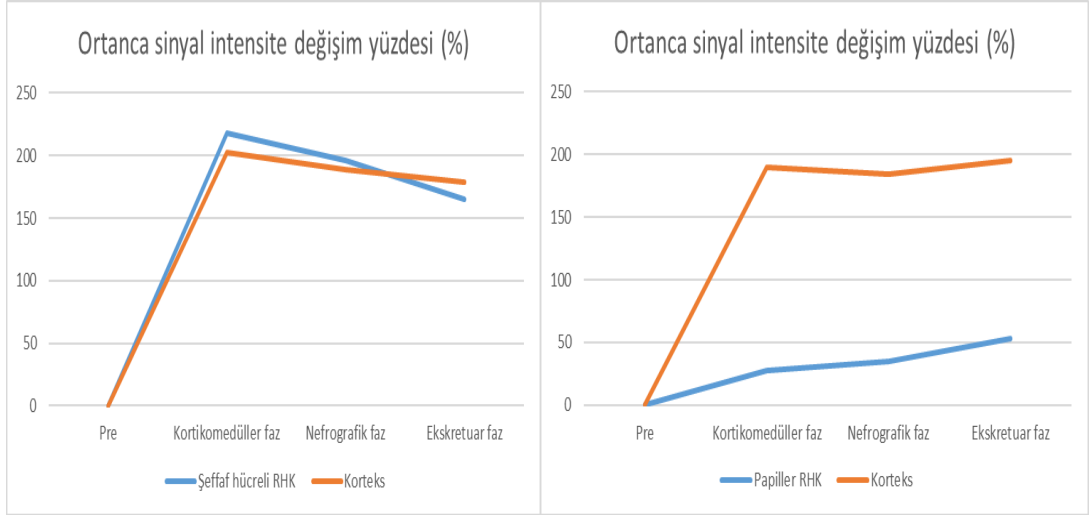
Tablo 10. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Tümör Dokusu Sinyal İntensite Değişim Yüzdeleri

Sinyal intensite değişim yüzdesi (%)	Şeffaf hücreli (n=59)		Papiller (n=29)		Koromofob (n=10)		<i>p</i> *
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Kortikomedüller faz	233,6±126,7	217,9 (24,6-540,7)	38,2±32,4	27,8 (-2,2-127,4)	160,4±66,5	164,8 (55,2-249,4)	<0,001
Nefrografik faz	216,2±99,1	195,6 (51,5-467,0)	59,9±49,1	35,0 (3,5-189,6)	141,6±53,1	136,7 (51,7-214,6)	<0,001
Ekskretuar faz	184,7±82,1	164,8 (42,3-425,2)	68,1±54,5	53,2 (-2,0-195,5)	113,0±46,6	116,9 (34,5-170,8)	<0,001

* Independent-SamplesKruskal-Wallis Test kullanılmıştır.

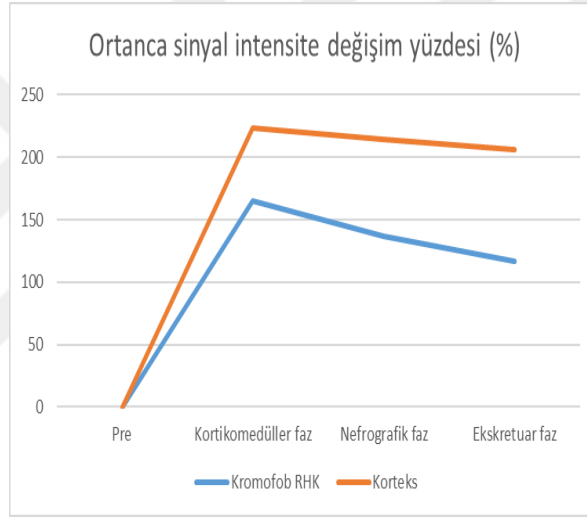


şekil 2. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Ortanca Sinyal İntensite Değişim Yüzdeleri



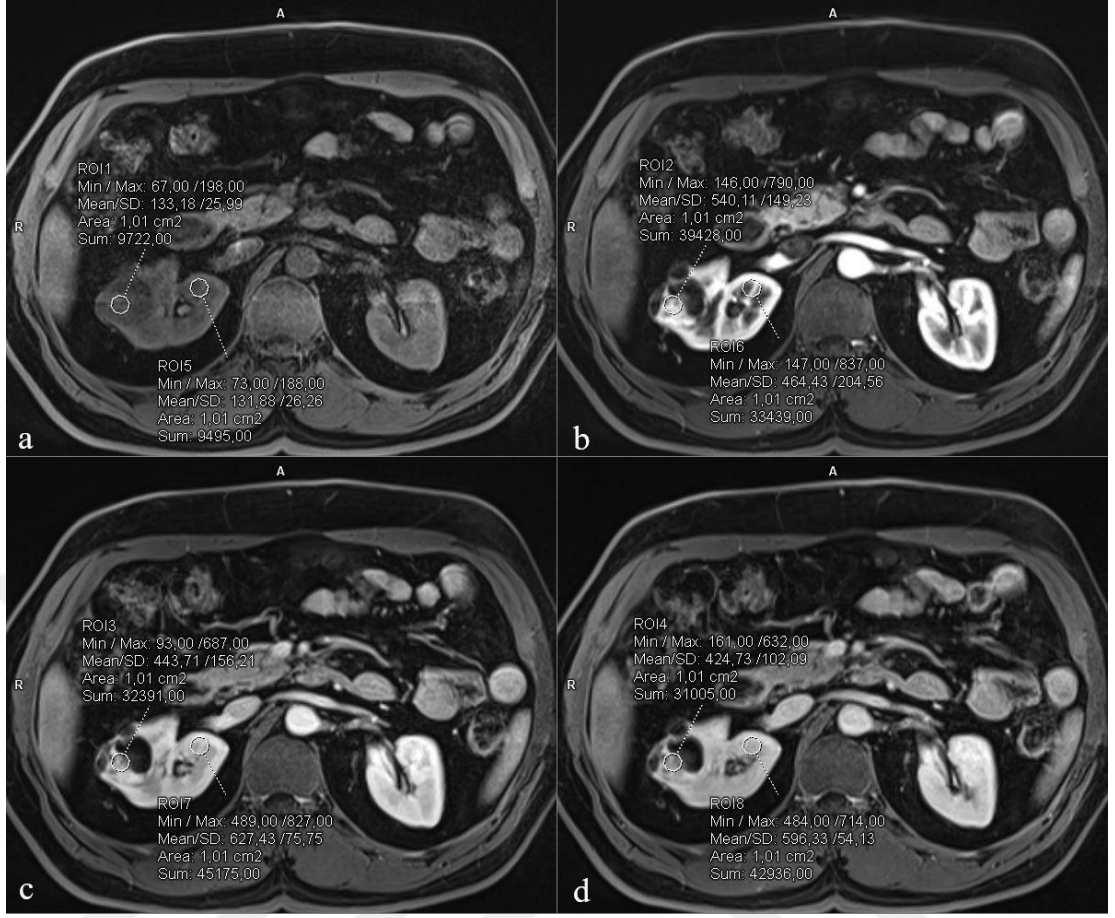
(a)

(b)



(c)

Şekil 3. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre (a: şeffaf hücreli RHK, b: Papiller RHK, c: Kromofob RHK) Farklı Fazlardaki Tümör ve Korteks Ortanca Sinyal İntensite Değişim Yüzdeleri



Resim 1. Şeffaf tip RHK nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 51 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi. (a) Kontrastsız T1A ve (b, c, d) yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüleri (b) kortikomedüller faz (c) nefrografik faz (d) eksretuar faz. Tümörün en çok kontrastlanan alanlarından yapılan ROİ ölçümleri (ROİ1- ROİ4) ve normal renal parankimden yapılan ROİ ölçümleri (ROİ5- ROİ8). Kortikomedüller, nefrografik ve ekskretuar fazlarda tümör Sİ değişim yüzdesi sırasıyla, %306, %233, %219 olarak hesaplanırken, renal korteks Sİ değişim yüzdesi ise sırasıyla %239, %375, %352 ölçüldü. Tümör-korteks kontrastlanma indeksi ise sırasıyla 1,28, 0,62 ve 0,62 bulundu.

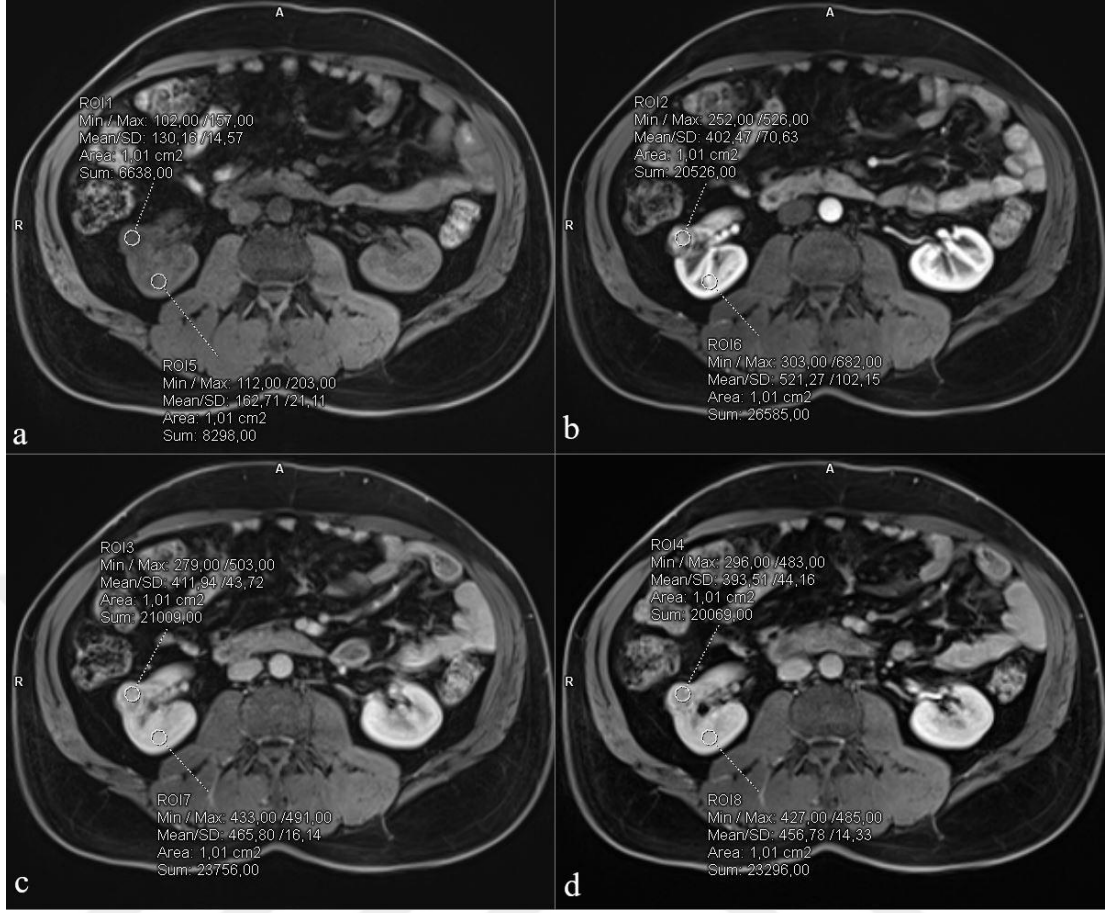
Tablo 11’de kitlelerin patolojik tiplerine göre farklı fazlardaki sinyal intensite değişim yüzdelерinin post-hoc ikili karşılaştırmaları verilmiştir. Buna göre kortikomedüller fazda şeffaf hücreli RHK-papiller RHK arasında ve papiller RHK-kromofob RHK arasında sinyal intensite değişim yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,003$). Nefrografik fazda, şeffaf hücreli RHK-papiller RHK ve papiller RHK-kromofob RHK arasında sinyal intensite değişim yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,027$). Ekskretuar fazda ise, sadece şeffaf hücreli RHK-

papiller RHK arasında sinyal intensite değişim yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Sinyal İntensite Değişim Yüzdelерinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları

Faz	Post-hoc ikili karşılaştırma	p*
Kortikomedüller faz	Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK	<0,001
	Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK	0,635
	Papiller RHK-Kromofob RHK	0,003
Nefrografik faz	Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK	<0,001
	Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK	0,222
	Papiller RHK-Kromofob RHK	0,027
Ekskretuar faz	Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK	<0,001
	Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK	0,072
	Papiller RHK-Kromofob RHK	0,292

* Bonferronni düzeltilmeli Dunn's Post Hoc testi kullanılmıştır.



Resim 2. Şeffaf tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 41 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi. (a) Kontrastsız T1A ve (b, c, d) yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüler (b) kortikomedüller faz (c) nefrografik faz (d) eksretuar faz. Tümörün en çok kontrastlanan alanlarından yapılan ROİ ölçümleri (ROİ1- ROİ4) ve normal renal parankimden yapılan ROİ ölçümleri (ROİ5- ROİ8). Kortikomedüller, nefrografik ve eksretuar fazlarda tümör Sİ değişim yüzdesi sırasıyla, %209, %216, %202 olarak hesaplanırken, renal korteks Sİ değişim yüzdesi ise sırasıyla %221, %186, %180 ölçüldü. Tümör-korteks kontrastlanma indeksi ise sırasıyla 0,94, 1,16 ve 1,12 bulundu.

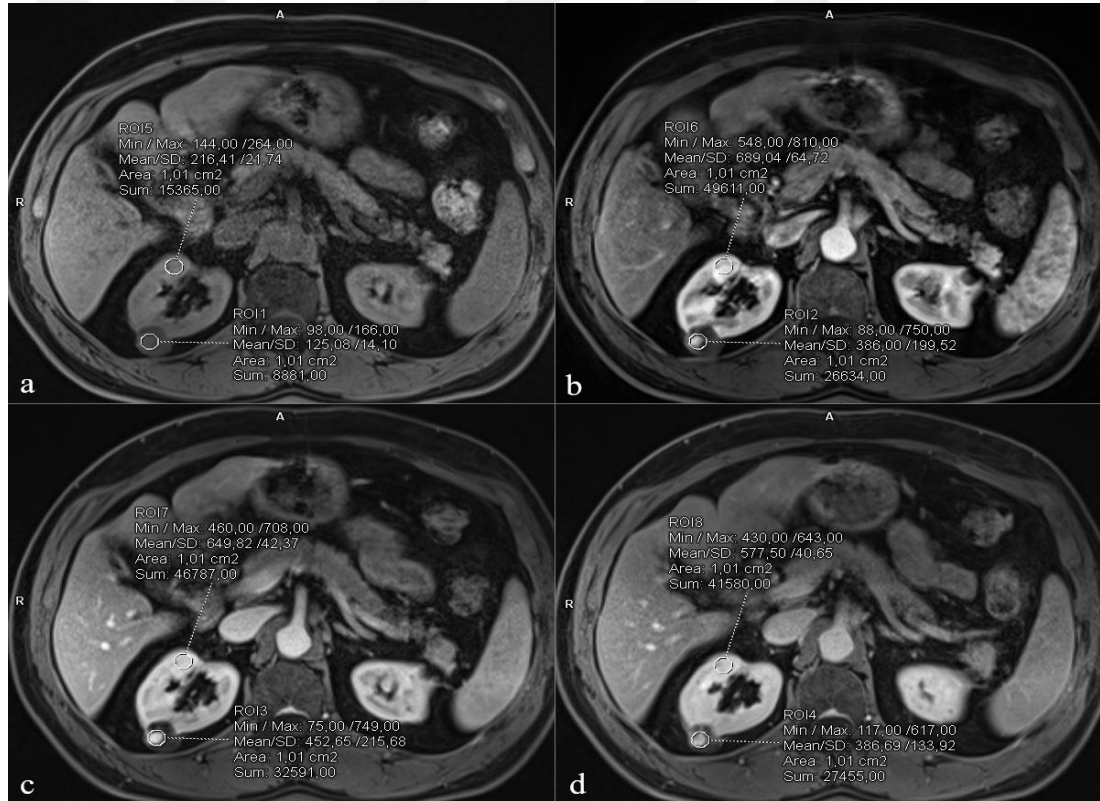
Tablo 12’de kitlelerin şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli dışı olmasına göre farklı fazlardaki sinyal intensite değişim yüzdelerikarşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, kortikomedüller fazda şeffaf hücreli RHK için sinyal intensite değişim yüzdesi ortalaması $233,6 \pm 126,7$, şeffaf hücreli dışı RHK için ise $69,5 \pm 68,9$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Nefrografik fazda, şeffaf hücreli RHK için sinyal intensite değişim yüzdesi ortalaması $216,2 \pm 99,1$, şeffaf hücreli dışı RHK için ise $80,8 \pm 61,2$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Ekskretuar fazda, şeffaf hücreli RHK için sinyal intensite değişim yüzdesi ortalaması $184,7 \pm 82,1$, şeffaf hücreli dışı RHK için ise $79,6 \pm 55,7$

olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 12). Resim 4,5,6'da şeffaf tip RHK'nın kontrastlı incelemelerinde sinyal değişim intensitesi ve tümör-korteks kontrastlanma indeksi örnekleri verilmiştir.

Tablo 12. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Farklı Fazlardaki Sinyal İntensite Değişim Yüzdeleri

Sinyal intensite değişim yüzdesi (%)	Şeffaf hücreli (n=59)		Şeffaf hücreli dışı (n=39)		p^*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Kortikomedüller faz	233,6±126,7	217,9 (24,6-540,7)	69,5±68,9	48,0 (-2,2-249,4)	<0,001
Nefrografik faz	216,2±99,1	195,6 (51,5-467,0)	80,8±61,2	56,3 (3,5-214,6)	<0,001
Ekskretuar faz	184,7±82,1	164,8 (42,3-425,2)	79,6±55,7	66,5 (-2,0-195,5)	<0,001

* Independent-Samples Mann-Whitney U Test kullanılmıştır.

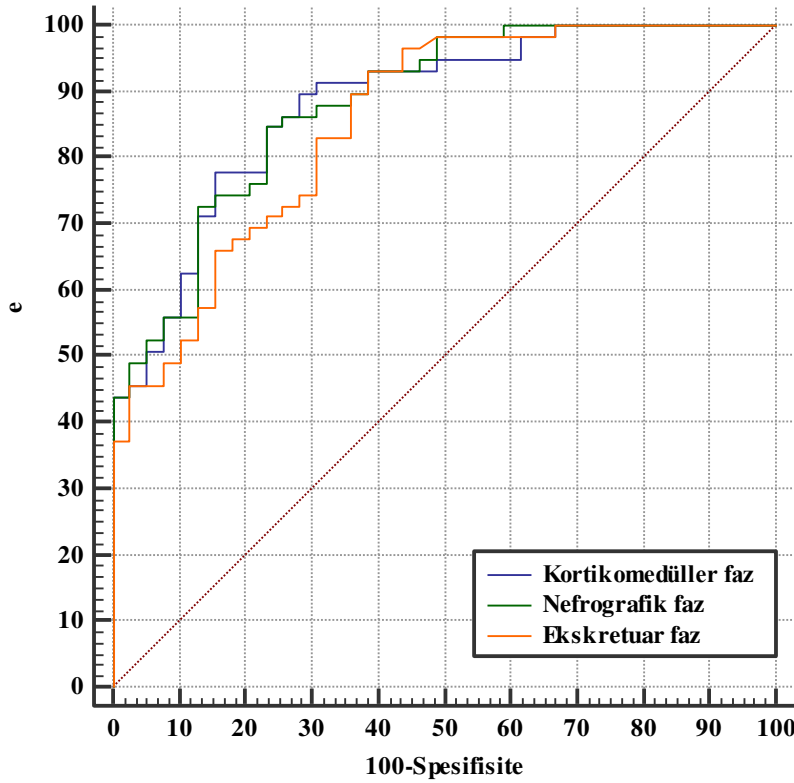


Resim 3. Şeffaf Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 65 yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi. (a) Kontrastsız T1A ve (b, c, d) yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüleri (b) kortikomedüller faz (c) nefrografik faz (d) ekskretuar faz. Tümörün en çok kontrastlanan alanlarından yapılan ROİ ölçümleri (ROİ1- ROİ4) ve normal renal parankimden yapılan ROİ ölçümleri (ROİ5- ROİ8). Kortikomedüller, nefrografik ve ekskretuar fazlarda tümör Sİ değişim yüzdesi sırasıyla, %209, %262, %209 olarak hesaplanırken, renal korteks Sİ değişim yüzdesi ise sırasıyla %218, %200, %167 ölçüldü. Tümör-korteks kontrastlanma indeksi ise sırasıyla 0,96, 1,31 ve 1,25 bulundu.

Tablo 13 ve Şekil 4’te şeffaf hücreli RHK tahmini için farklı fazlardaki sinyal intensite değişim yüzdesi değerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, duyarlılık ve özgüllük değerleri sunulmuştur. Buna göre, patolojik olarak şeffaf hücreli RHK tanısını tahmin etmede; kortikomedüller faz sinyal intensite değişim yüzdesinin duyarlılığı %77,9 ve özgüllüğü %84,6 olarak, nefrografik faz sinyal intensite değişim yüzdesinin duyarlılığı %84,8 ve özgüllüğü %77 olarak, ekskretuar faz sinyal intensite değişim yüzdesinin ise duyarlılığı %93,2 ve özgüllüğü %61,5 olarak bulunmuştur (Tablo 13 ve Şekil 4).

Tablo 13. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Farklı Fazlardaki Sinyal İntensite Değişim Yüzdesi Değerlerinin ROC Analizi

	Eğri altındaki alan	Kesim noktası (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Kortikomedüller faz	0,88	>130,6	77,9	84,6
Nefrografik faz	0,88	>127,9	84,8	77
Ekskretuar faz	0,85	>90,3	93,2	61,5



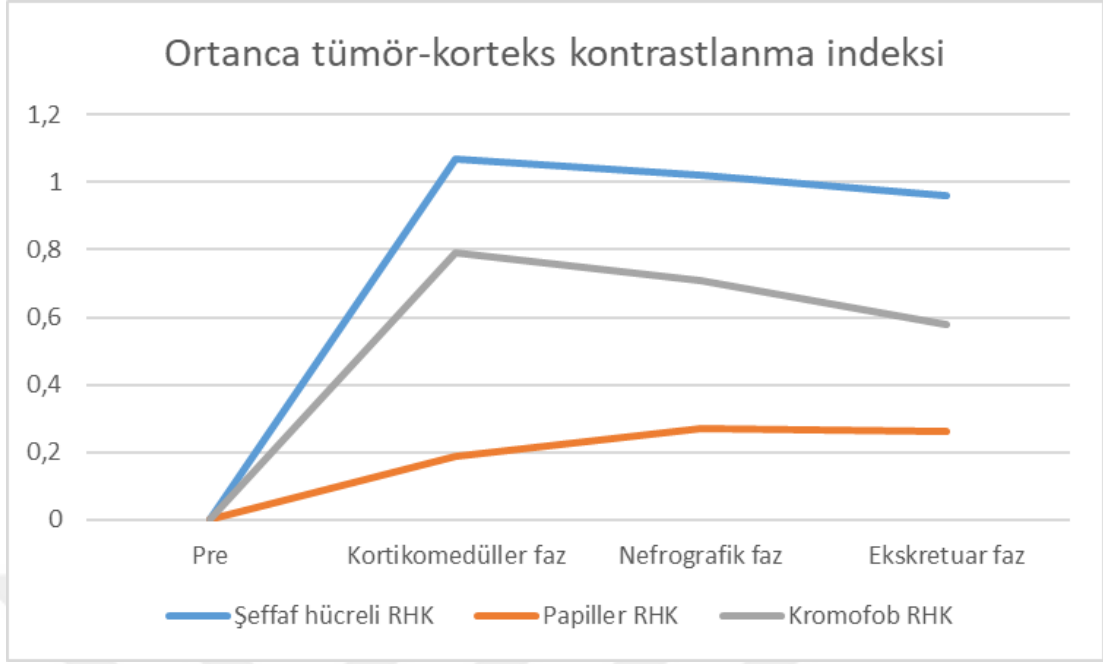
Şekil 4. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Farklı Fazlardaki Sinyal İntensite Değişim Yüzdesi Değerlerinin ROC Eğrisi

Tablo 14 ve Şekil 5’te kitlelerin patolojik tiplerine göre farklı tümör-korteks kontrastlanma indeksikarşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, kortikomedüller fazda şeffaf hücreli RHK için tümör-korteks kontrastlanma indeksi ortalaması $1,07\pm0,62$, papiller RHK için $0,19\pm0,15$, kromofob RHK için ise $0,72\pm0,27$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Nefrografik fazda, şeffaf hücreli RHK için tümör-korteks kontrastlanma indeksi ortalaması $0,99\pm0,38$, papiller RHK için $0,30\pm0,20$, kromofob RHK için ise $0,67\pm0,27$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Ekskretuar fazda, şeffaf hücreli RHK için tümör-korteks kontrastlanma indeksi ortalaması $0,89\pm0,28$, papiller RHK için $0,34\pm0,22$, kromofob RHK için ise $0,59\pm0,27$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 14). Resim 9 ve 10’da papiller tip RHK’nın kontrastlı incelemelerinde sinyal değişim intensitesi ve tümör-korteks kontrastlanma indeksi örnekleri verilmiştir.

Tablo 14. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Tümör-Korteks Kontrastlanma İndeksi

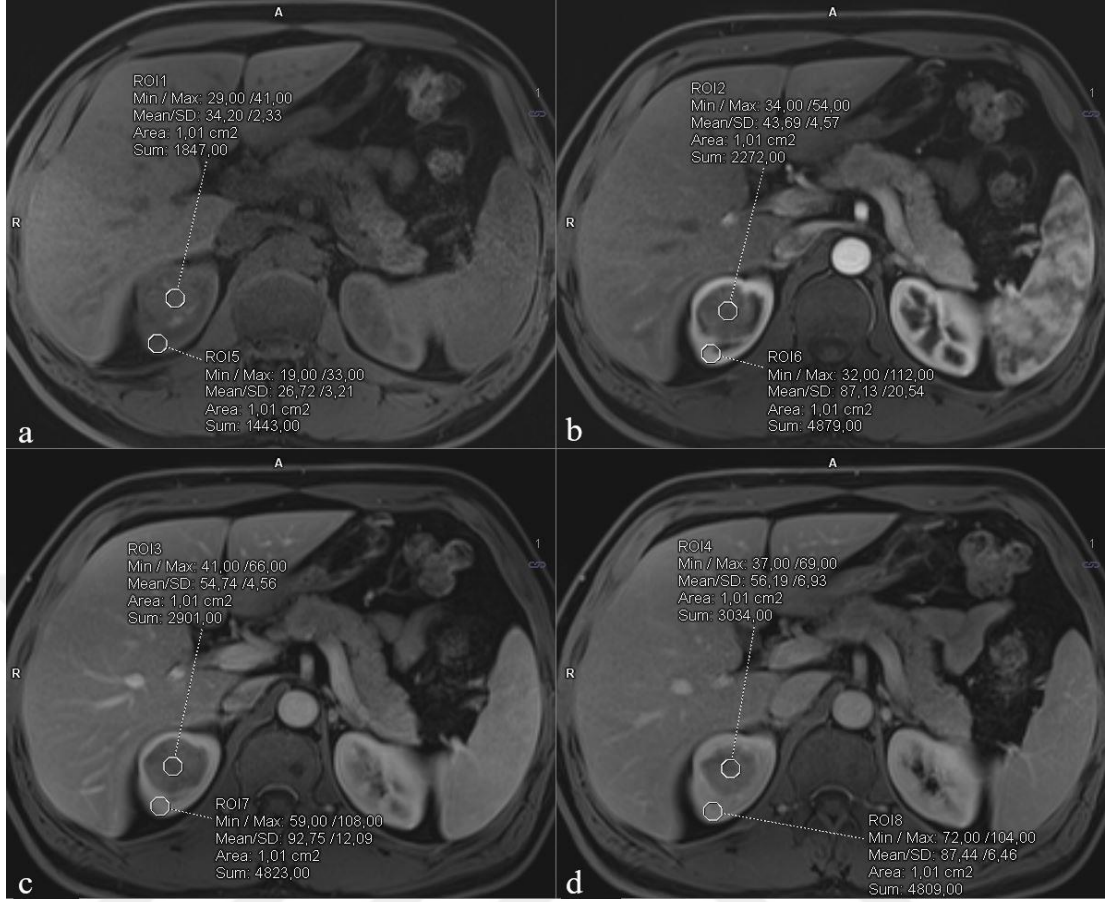
Tümör-korteks kontrastlanma indeksi	Şeffaf hücreli (n=59)		Papiller (n=29)		Koromofob (n=10)		<i>p</i>*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Kortikomedüller faz	1,07±0,62	1,07 (0,14-4,27)	0,19±0,15	0,19 (-0,03-0,52)	0,72±0,27	0,79 (0,24-1,01)	<0,001
Nefrografik faz	0,99±0,38	1,02 (0,19-2,65)	0,30±0,20	0,27 (0,03-0,75)	0,67±0,27	0,71 (0,22-1,12)	<0,001
Ekskretuar faz	0,89±0,28	0,96 (0,20-1,48)	0,34±0,22	0,26 (-0,02-0,72)	0,59±0,27	0,58 (0,18-1,05)	<0,001

* Independent-Samples Kruskal-Wallis Test kullanılmıştır.



Şekil 5. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Ortanca Tümör-Korteks Kontraslanma İndeksi

Tablo 15’te kitlelerin patolojik tiplerine göre farklı fazlardaki tümör-korteks kontrastlanma indekslerinin post-hoc ikili karşılaştırmaları verilmiştir. Buna göre kortikomedüller fazda Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK arasında ve Papiller RHK-Kromofob RHK arasında tümör-korteks kontrastlanma indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,007$). Nefrografik fazda, Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK ve Papiller RHK-Kromofob RHK arasında tümör-korteks kontrastlanma indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,046$). Ekskretuar fazda ise, Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK ve Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK arasında tümör-korteks kontrastlanma indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,030$) (Tablo 15). Resim 11 ve 13’te kromofob tip RHK’nın kontrastlı incelemelerinde sinyal değişim intensitesi ve tümör-korteks kontrastlanma indeksi örnekleri verilmiştir.



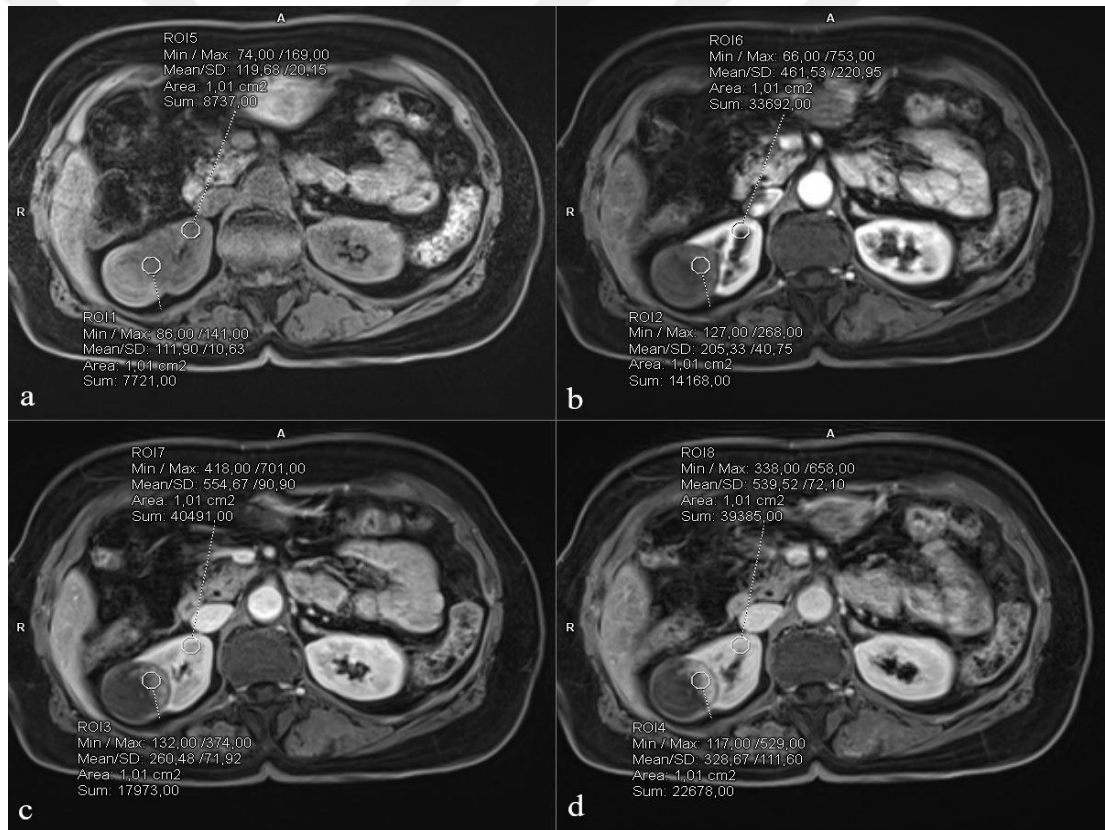
Resim 4. Papiller Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 44 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi. (a) Kontrastsız T1A ve (b, c, d) yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüler (b) kortikomedüller faz (c) nefrografik faz (d) ekskretuar faz. Tümörün en çok kontrastlanan alanlarından yapılan ROİ ölçümleri (ROİ1- ROİ4) ve normal renal parankimden yapılan ROİ ölçümleri (ROİ5- ROİ8). Kortikomedüller, nefrografik ve ekskretuar fazlarda tümör Sİ değişim yüzdesi sırasıyla, %28, %60, %64 olarak hesaplanırken, renal korteks Sİ değişim yüzdesi ise sırasıyla %226, %247, %227 ölçüldü. Tümör-korteks kontrastlanma indeksi ise sırasıyla 0,12, 0,24 ve 0,28 bulundu.

Tablo 15. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Farklı Fazlardaki Tümör-Korteks Kontrastlanma İndekslerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları

Faz	Post-hoc ikili karşılaştırma	p*
Kortikomedüller faz	Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK	<0,001
	Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK	0,321
	Papiller RHK-Kromofob RHK	0,007
Nefrografik faz	Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK	<0,001
	Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK	0,095
	Papiller RHK-Kromofob RHK	0,046
Ekskretuar faz	Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK	<0,001
	Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK	0,030
	Papiller RHK-Kromofob RHK	0,247

* Bonferroni düzeltilmiş Dunn's Post Hoc testi kullanılmıştır.

Tablo 16’da kitlelerin şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli dışı olmasına göre farklı fazlardaki tümör-korteks kontrastlanma indeksikarşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, kortikomedüller fazda şeffaf hücreli RHK için tümör-korteks kontrastlanma indeksi ortalaması $1,07 \pm 0,62$, şeffaf hücreli dışı RHK için ise $0,33 \pm 0,29$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Nefrografik fazda, şeffaf hücreli RHK için tümör-korteks kontrastlanma indeksi ortalaması $0,99 \pm 0,38$, şeffaf hücreli dışı RHK için ise $0,40 \pm 0,27$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Ekskretuar fazda, şeffaf hücreli RHK için tümör-korteks kontrastlanma indeksi ortalaması $0,89 \pm 0,28$, şeffaf hücreli dışı RHK için ise $0,41 \pm 0,25$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 16).

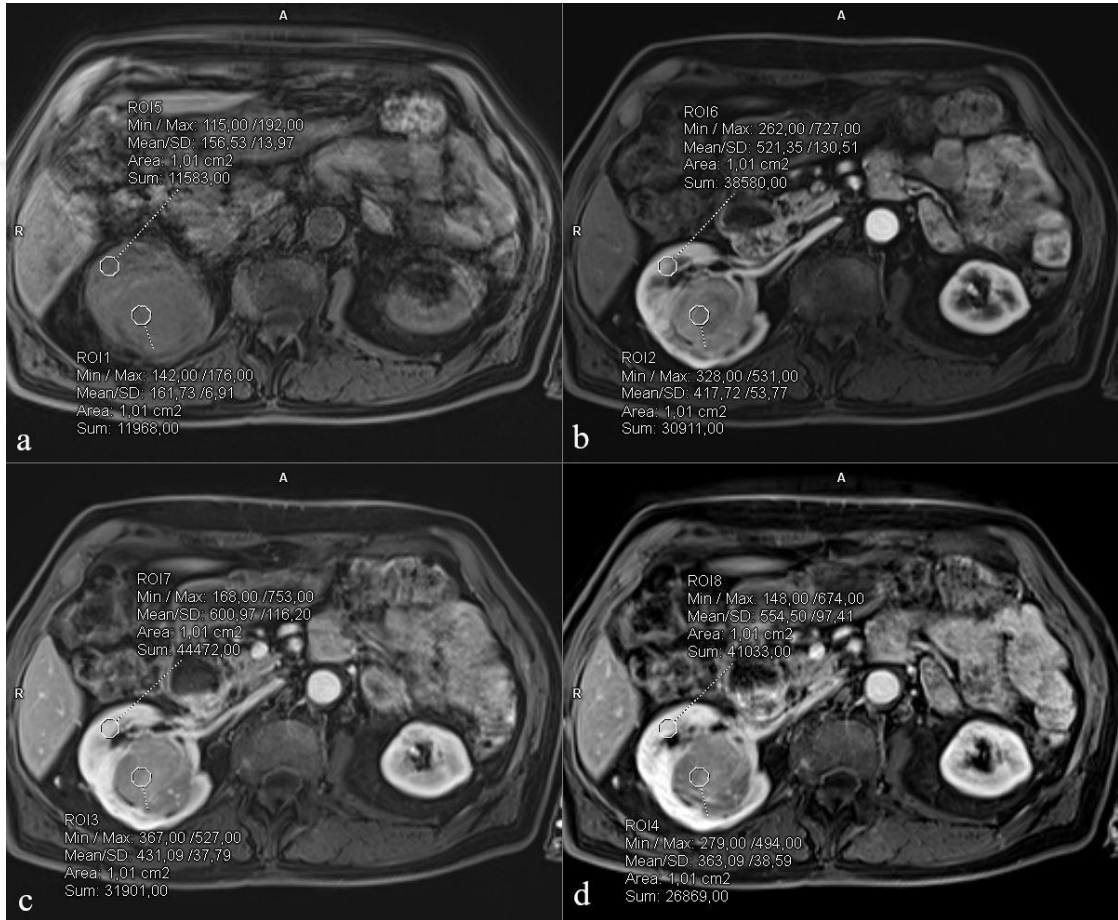


Resim 5. Papiller Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 70 Yaşında Kadın Hastanın Multifazik MRG İncelemesi. (a) Kontrastsız T1A ve (b, c, d) yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüleri (b) kortikomedüller faz (c) nefrografik faz (d) ekskretuar faz. Tümörün en çok kontrastlanan alanlarından yapılan ROI ölçümleri (ROI1- ROI4) ve normal renal parankimden yapılan ROI ölçümleri (ROI5- ROI8). Kortikomedüller, nefrografik ve ekskretuar fazlarda tümör Sİ değişim yüzdesi sırasıyla, %83, %132, %194 olarak hesaplanırken, renal korteks Sİ değişim yüzdesi ise sırasıyla %286, %363, %351 ölçüldü. Tümör-korteks kontrastlanma indeksi ise sırasıyla 0,29, 0,36 ve 0,55 bulundu.

Tablo 16. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Farklı Fazlardaki Tümör-Korteks Kontrastlanma İndeksi

Tümör-korteks kontrastlanma indeksi	Şeffaf hücreli (n=59)		Şeffaf hücreli dışı (n=39)		p*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Kortikomedüller faz	1,07±0,62	1,07 (0,14-4,27)	0,33±0,29	0,24 (-0,03-1,01)	<0,001
Nefrografik faz	0,99±0,38	1,02 (0,19-2,65)	0,40±0,27	0,38 (0,03-1,12)	<0,001
Ekskretuar faz	0,89±0,28	0,96 (0,20-1,48)	0,41±0,25	0,31 (-0,02-1,05)	<0,001

* Independent-Samples Mann-Whitney U Test kullanılmıştır.

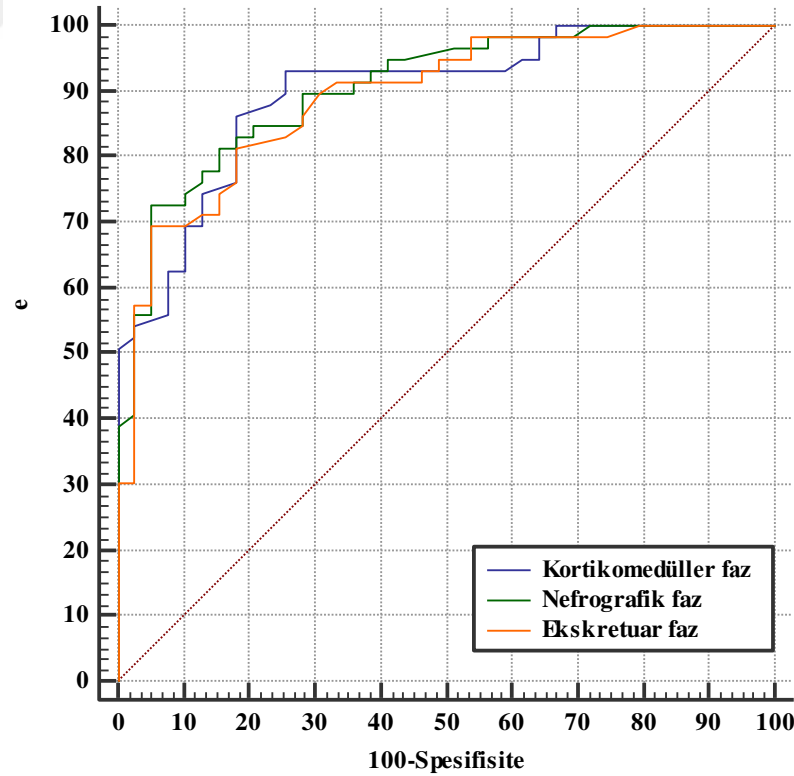


Resim 6. Kromofob Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 85 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi. (a) Kontrastsız T1A ve (b, c, d) yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüler (b) kortikomedüller faz (c) nefrografik faz (d) ekskretuar faz. Tümörün en çok kontrastlanan alanlarından yapılan ROİ ölçümleri (ROİ1- ROİ4) ve normal renal parankimden yapılan ROİ ölçümleri (ROİ5- ROİ8). Kortikomedüller, nefrografik ve ekskretuar fazlarda tümör Sİ değişim yüzdesi sırasıyla, %158, %167, %125 olarak hesaplanırken, renal korteks Sİ değişim yüzdesi ise sırasıyla %233, %284, %254 ölçüldü. Tümör-korteks kontrastlanma indeksi ise sırasıyla 0,67, 0,58 ve 0,49 bulundu.

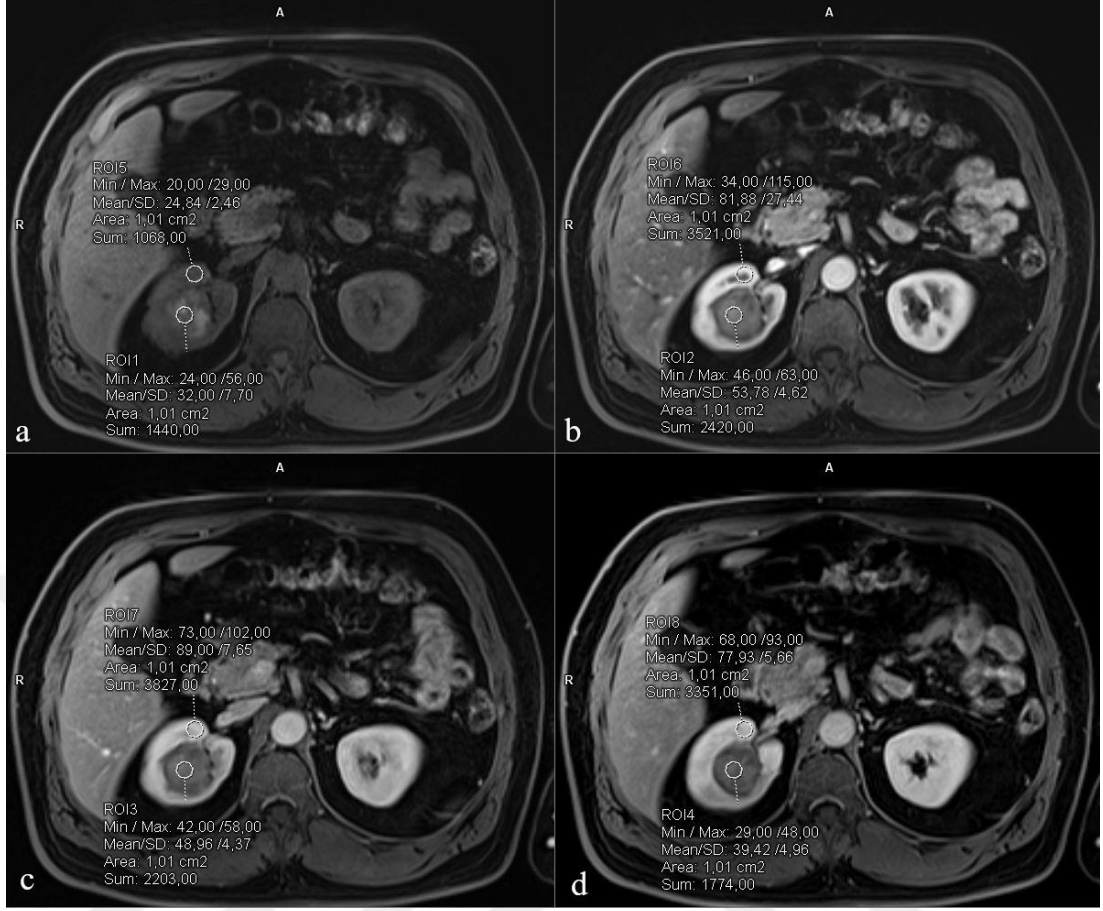
Tablo 17 ve Şekil 6’da şeffaf hücreli RHK tahmini için farklı fazlardaki tümör-korteks kontrastlanma indeksideğerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, duyarlılık ve spesifisite değerleri sunulmuştur. Buna göre, patolojik olarak şeffaf hücreli RHK tanısını tahmin etmede; kortikomedüller faz tümör-korteks kontrastlanma indeksinin duyarlılığı %86,4 ve özgüllüğü %82,1 olarak, nefrografik faz tümör-korteks kontrastlanma indeksinin duyarlılığı %72,9 ve özgüllüğü %94,9 olarak, ekskretuar faz tümör-korteks kontrastlanma indeksinin ise duyarlılığı %70 ve özgüllüğü %94,9 olarak bulunmuştur (Tablo 24 ve Şekil 6).

Tablo 17. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Farklı Fazlardaki Tümör-Korteks Kontrastlanma İndekslerinin ROC Analizi

	Eğri altındaki alan	Kesim noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Kortikomedüller faz	0,89	>0,52	86,4	82,1
Nefrografik faz	0,90	>0,79	72,9	94,9
Ekskretuar faz	0,89	>0,72	70	94,9



Şekil 6. Şeffaf Hücreli RHK tahmini İçin Farklı Fazlardaki Tümör-Korteks Kontrastlanma İndeksi Değerlerinin ROC Eğrisi



Resim 7. Kromofob Tip RHK Nedeniyle Radikal Nefrektomi Uygulanan 54 Yaşında Erkek Hastanın Multifazik MRG İncelemesi. (a) Kontrastsız T1A ve (b, c, d) yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüler (b) kortikomedüller faz (c) nefrografik faz (d) eksretuar faz. Tümörün en çok kontrastlanan alanlarından yapılan ROİ ölçümleri (ROİ1- ROİ4) ve normal renal parankimden yapılan ROİ ölçümleri (ROİ5- ROİ8). Kortikomedüller, nefrografik ve ekskretuar fazlarda tümör Sİ değişim yüzdesi sırasıyla, %68, %53, %23 olarak hesaplanırken, renal korteks Sİ değişim yüzdesi ise sırasıyla %309, %345, %290 ölçüldü. Tümör-korteks kontrastlanma indeksi ise sırasıyla 0,22, 0,15 ve 0,08 bulundu.

Tablo 18’de kitlelerin patolojik tiplerine kontrast yıkanma oranı yüzdelерinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre kontrast yıkanma oranı yüzdesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 18).

Tablo 18. Kitlelerin Tiplerine Göre Kontrast Yıkanma Oranı Yüzdelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Şeffaf hücreli (n=59)		Papiller (n=29)		Koromofob (n=10)		<i>p</i>*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Kontrast yıkanma oranı (%)	12,2±16,5	14,6 (-60,2-36,7)	-23,5±-41,6	-15,7 (-107,7-109,6)	21,6±10,1	20,9 (5,7-35,0)	<0,001

Tablo 19’da kitlelerin şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli dışı olmasına göre kontrast yıkanma oranı yüzdelerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Kontrast yıkanma oranı yüzdesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 19).

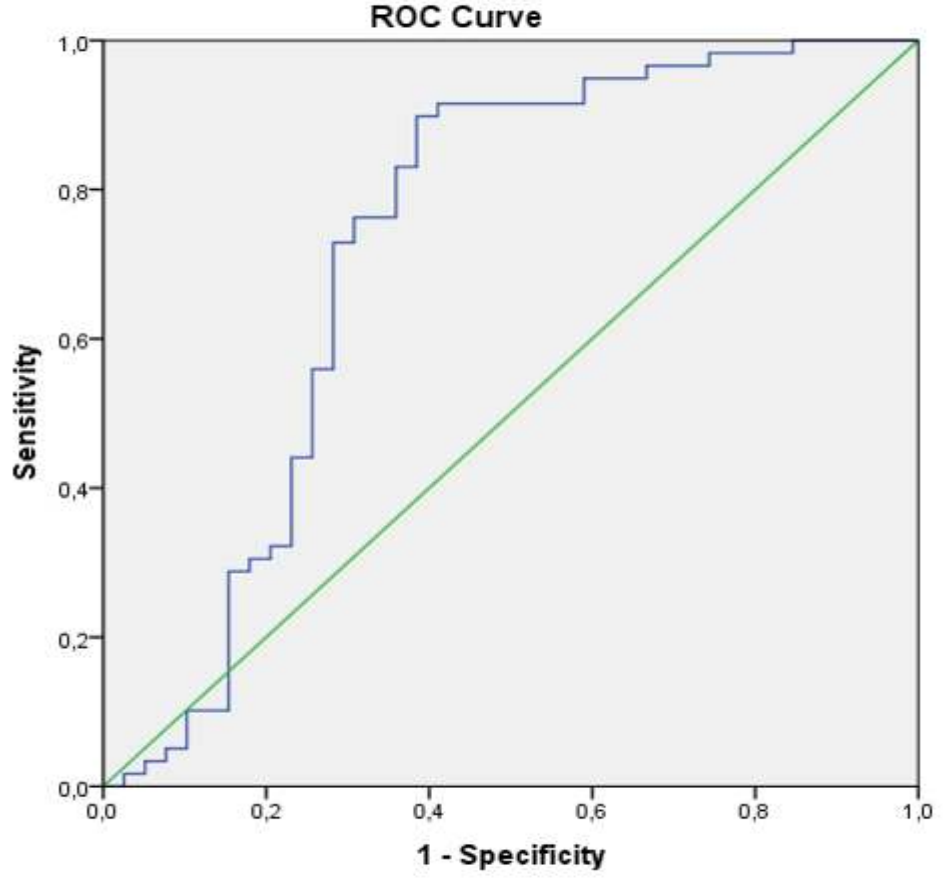
Tablo 19. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Kontrast Yıkanma Oranı Yüzdelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Şeffaf hücreli (n=59)		Şeffaf hücreli dışı (n=39)		p^*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Kontrast yıkanma oranı (%)	12,2±16,5	14,6 (-60,2-36,7)	-11,9±-41,2	-6,9 (-107,7-109,6)	<0,001

Tablo 20 ve Şekil 7’de şeffaf hücreli RHK tahmini için yapılan kontrast yıkanma oranı yüzdelerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, duyarlılık ve özgüllük değerleri sunulmuştur. Buna göre, patolojik olarak şeffaf hücreli RHK tanısını tahmin etmede; kontrast yıkanma oranının duyarlılığı %76,3 ve özgüllüğü %69,7 olarak bulunmuştur (Tablo 20 ve Şekil 7).

Tablo 20. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör Kontrast Yıkanma Oranı Yüzdesinin ROC Analizi

	Eğri altındaki alan	Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük
Kontrast yıkanma oranı %	0,72	>5,82	76,3	69,7



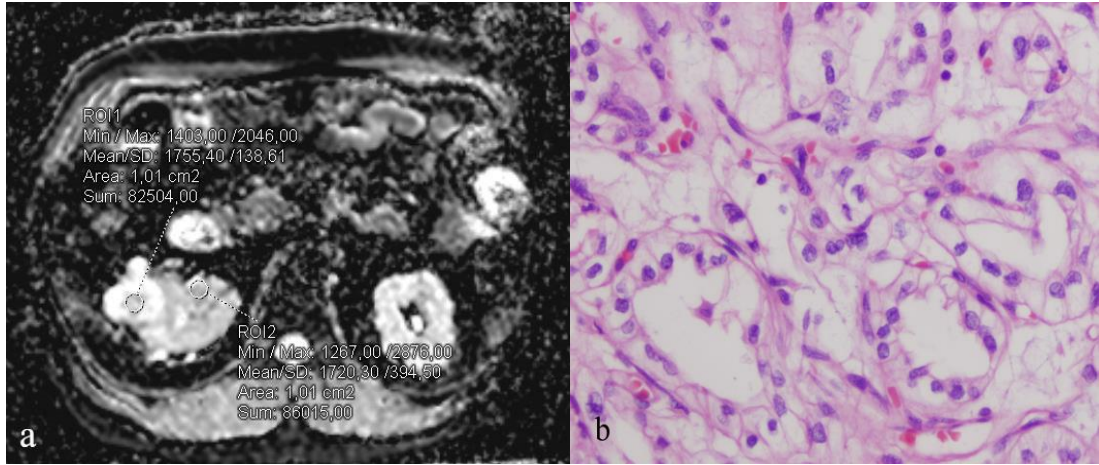
Şekil 7. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Kontrast Yıkama Oranının ROC Eğrisi

Tablo 21’de kitlelerin patolojik tiplerine göre tümör dokusu ADC değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, şeffaf hücreli RHK için ADC değeri ortalaması $1,46 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, papiller RHK için $0,76 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, kromofob RHK için ise $1,05 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo21).

Tablo 21. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Tümör ADC Değerleri Dağılımı

	Şeffaf hücreli (n=59)		Papiller (n=29)		Koromofob (n=10)		<i>p</i>*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
ADC değeri (x10⁻³ mm²/s)	1,46±0,36	1,45 (0,71-2,39)	0,76±0,21	0,77 (0,24-1,33)	1,05±0,25	1,06 (0,66-1,46)	<0,001

* Independent-SamplesKruskal-Wallis Test kullanılmıştır.



Resim 8. Şeffaf Tip RHK Tanısı Alan 51 Yaşında Hastada ADC ve Patolojik Preparat Görüntüsü. (a) Aksiyel ADC haritasında tümörden (ROI1) ve normal renal parankimden (ROI2) yapılan ölçümler. Tümör ADC değeri $1,755 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ iken renal parankim ADC değeri $1,720 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulundu. Tümör ADC oranı ise 1,02 hesaplandı. (b) Şeffaf hücreli RHK'yi oluşturan uniform çekirdekli, boşluk izlenimi veren geniş şeffaf sitoplazmalara sahip atipik tübül epitel hücreleri. (Hematoksilen – Eozin x 400 büyük büyütme alanı).

Tablo 22’de kitlelerin patolojik tiplerine göre tümör dokusu ADC değerlerinin post-hoc ikili karşılaştırmaları verilmiştir. Buna göre şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK arasında ve Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK arasında tümör dokusu ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p = 0,019$) (Tablo 22).

Tablo 22. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Tümör Dokusu ADC Değerlerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları

Post-hoc ikili karşılaştırma	p*
Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK	<0,001
Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK	0,019
Papiller RHK-Kromofob RHK	0,180

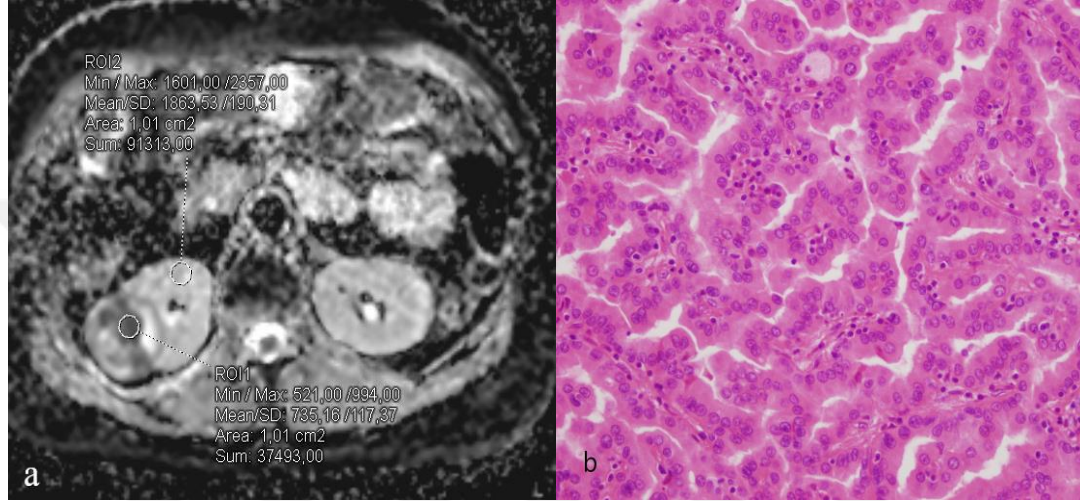
* Bonferroni düzeltilmeli Dunn’s Post Hoc testi kullanılmıştır.

Tablo 23’te kitlelerin şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli dışı olmasına göre tümör ADC değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, şeffaf hücreli RHK için tümör dokusu ADC değeri $1,46 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, şeffaf hücreli dışı RHK için ise $0,84 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 23).

Tablo 23. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre Tümör ADC Değerleri Dağılımı

	Şeffaf hücreli (n=59)		Şeffaf hücreli dışı (n=39)		<i>p</i> *
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
ADC değeri ($\times 10^{-3}$ mm²/s)	1,46±0,36	1,45 (0,71-2,39)	0,84±0,25	0,81 (0,24-1,46)	<0,001

* Independent-Samples Mann-Whitney U Test kullanılmıştır.

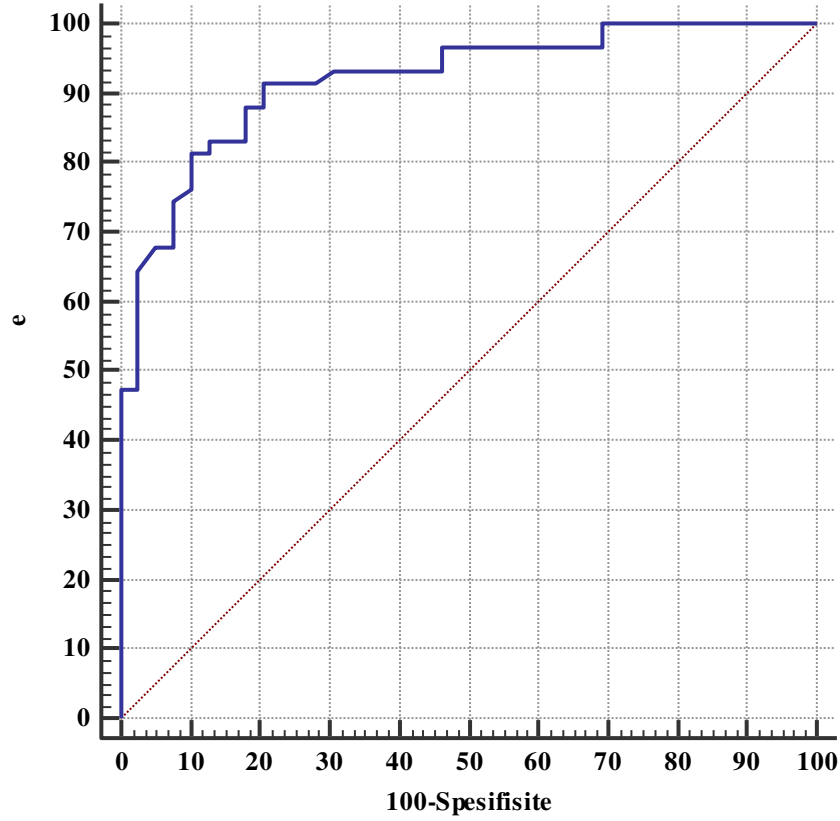


Resim 9. Papiller Tip RHK Tanısı Alan 70 Yaşında Hastada ADC ve Patolojik Preparat Görüntüsü. (a) Aksiyel ADC haritasında tümörden (ROI1) ve normal renal parankimden (ROI2) yapılan ölçümler. Tümör ADC değeri $0,735 \times 10^{-3}$ mm²/sn iken renal parankim ADC değeri $1,863 \times 10^{-3}$ mm²/sn bulundu. Tümör ADC oranı ise 0,39 hesaplandı. (b) Fibrovasküler korları seçilebilen, diffüz papiller konfigürasyona sahip papiller renal hücreli karsinom (Hematoksilen – Eozin x 200 büyük büyütme alanı).

Tablo 24 ve Şekil 8’de şeffaf hücreli RHK tahmini için tümör ADC değerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, duyarlılık ve özgüllük değerleri sunulmuştur. Buna göre, patolojik olarak şeffaf hücreli RHK tanısını tahmin etmede tümör ADC değerinin duyarlılığı %81,4 ve özgüllüğü %89,7 olarak bulunmuştur (Tablo 24 ve Şekil 8).

Tablo 24. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör ADC Değerlerinin ROC Analizi

	Eğri altındaki alan	Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük
ADC değeri ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,92	>1,14	81,4	89,7



Şekil 8. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör ADC Değerlerinin ROC Eğrisi

Tablo 25’te kitlelerin patolojik tiplerine göre tümör-korteks ADC oranlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, şeffaf hücreli RHK için tümör-korteks ADC oranı ortalaması $0,76 \pm 0,17$, papiller RHK için $0,41 \pm 0,13$, kromofob RHK için ise $0,58 \pm 0,11$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Tümör-Korteks ADC Oranı Dağılımı

	Şeffaf hücreli (n=59)		Papiller (n=29)		Koromofob (n=10)		<i>p</i>*
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
ADC oranı	0,76±0,17	0,77 (0,38-1,20)	0,41±0,13	0,41 (0,14-0,72)	0,58±0,11	0,60 (0,35-0,74)	<0,001

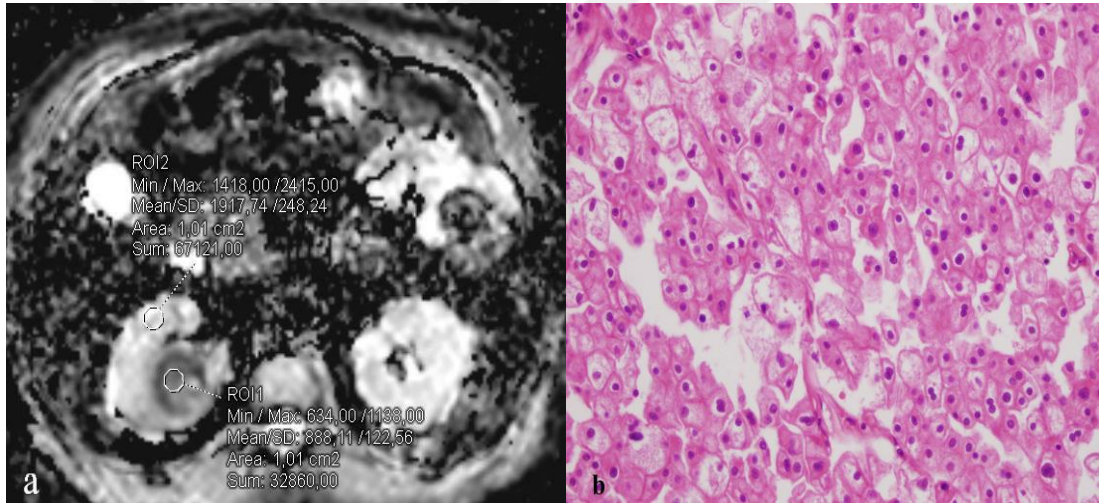
* Independent-SamplesKruskal-Wallis Test kullanılmıştır.

Tablo 26’da kitlelerin patolojik tiplerine göre tümör-korteks ADC oranlarının post-hoc ikili karşılaştırmaları verilmiştir. Buna göre Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK arasında ve Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK arasında tümör-korteks ADC oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,035$) (Tablo 26).

Tablo 26. Kitlelerin Patolojik Tiplerine Göre Tümör-Korteks ADC Oranlarının Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları

Post-hoc ikili karşılaştırma	p*
Şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK	<0,001
Şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK	0,035
Papiller RHK-Kromofob RHK	0,138

* Bonferroni düzeltmeli Dunn’s Post Hoc testi kullanılmıştır.



Resim 10. Kromofob Tip RHK Tanısı Alan 54 Yaşında Hastada ADC ve Patolojik Preperat Görüntüsü. (a) Aksiyel ADC haritasında tümörden (ROI1) ve normal renal parankimden (ROI2) yapılan ölçümler. Tümör ADC değeri $0,888 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ iken renal parankim ADC değeri $1,917 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ bulundu. Tümör ADC oranı ise 0,46 hesaplandı. (b) Geniş eozinofilik sitoplazma ve hiperkromatik, pleomorfik çekirdeklere sahip atipik tübül epitel hücrelerinden oluşan renal kromofob karsinom (Hematoksilen – Eozin x 400 büyük büyütme alanı).

Tablo 27’de kitlelerin şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli dışı olmasına göre tümör-korteks ADC oranlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, şeffaf hücreli RHK için tümör-korteks ADC oranı ortalaması $0,76 \pm 0,17$, şeffaf hücreli dışı RHK için ise $0,46 \pm 0,14$ olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 27).

Tablo 27. Kitlelerin Şeffaf Hücreli ve Şeffaf Hücreli Dışı Olmasına Göre ADC Oranı Dağılımı

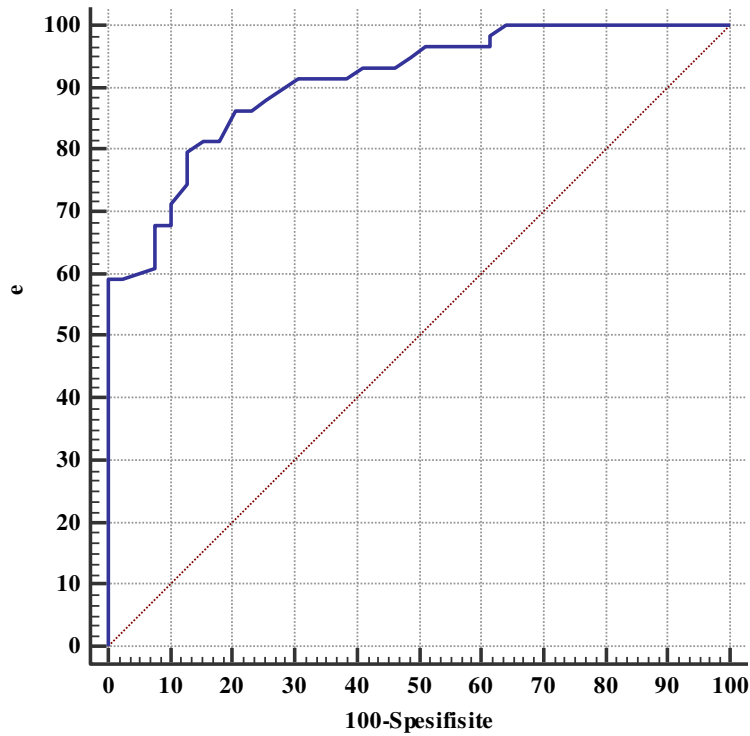
	Şeffaf hücreli (n=59)		Şeffaf hücreli dışı (n=39)		<i>p</i> *
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
ADC oranı	0,76±0,17	0,77 (0,38-1,20)	0,46±0,14	0,44 (0,14-0,74)	<0,001

* Independent-Samples Mann-Whitney U Test kullanılmıştır.

Tablo 28 ve Şekil 9’da şeffaf hücreli RHK tahmini için tümör-korteks ADC oranının ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, duyarlılık ve özgüllük değerleri sunulmuştur. Buna göre, patolojik olarak şeffaf hücreli RHK tanısını tahmin etmede; tümör-korteks ADC oranının duyarlılığı %79,7 ve özgüllüğü %87,2 olarak bulunmuştur (Tablo 28 ve Şekil 9).

Tablo 28. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör-Korteks ADC Oranının ROC Analizi

	Eğri altındaki alan	Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük
Tümör-korteks ADC oranı	0,91	>0,61	79,7	87,2



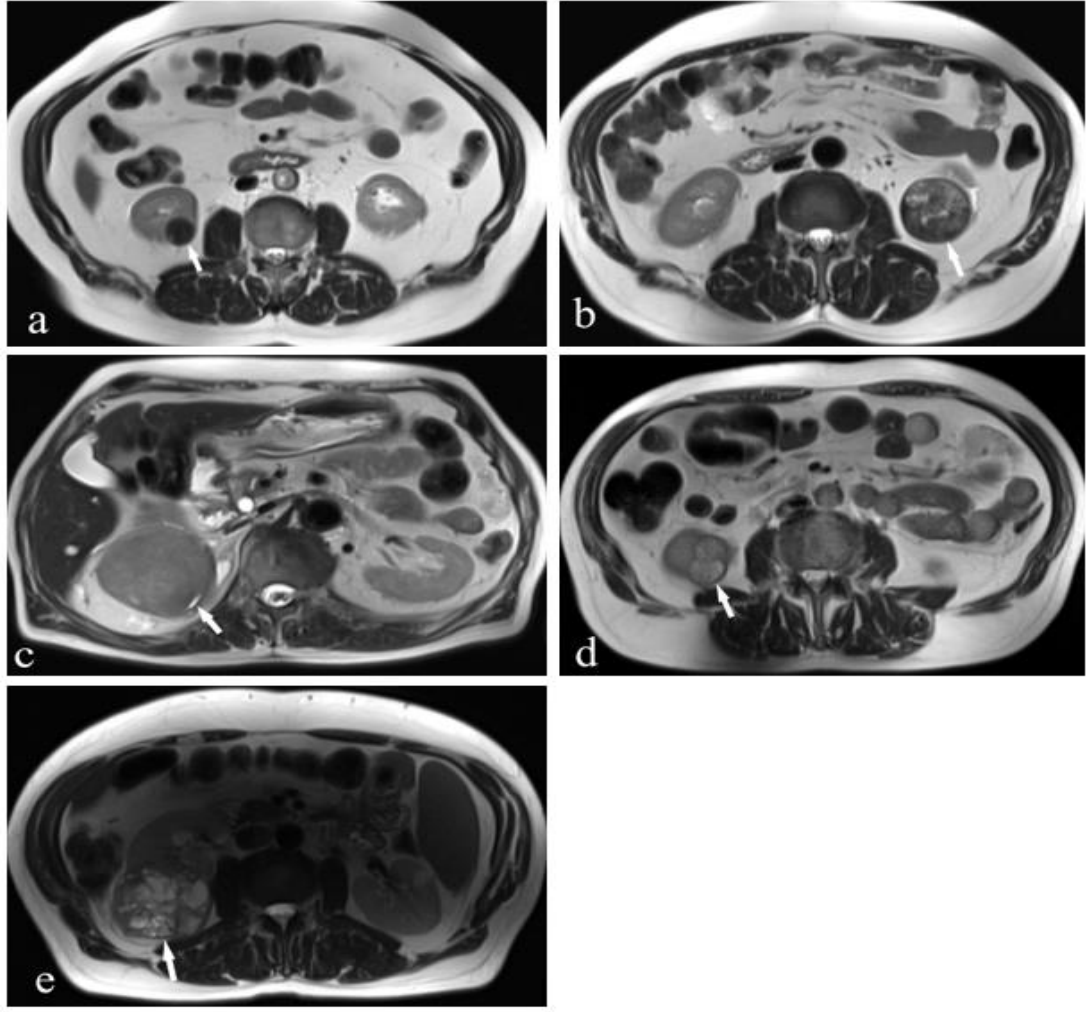
Şekil 9. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Tümör-Korteks ADC Oranının ROC Eğrisi

Tablo 29’da T2 skoru ile patolojik olarak şeffaf hücreli RHK tanısı arasındaki uyum sunulmuştur. Buna göre T2 skoru arttıkça şeffaf hücreli olma olasılığı artmaktadır. Bir başka ifadeyle, MRG’de T2 sinyal intensite paternine göre elde edilen T2 skoru ile patolojik değerlendirmede şeffaf hücreli RHK tespit etme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde bir uyum söz konusudur (Cramer’s V=0,762, p<0,001).

Tablo 29. T2 Skoru ile Patolojik Olarak Şeffaf Hücreli RHK Tanısı Arasındaki Uyum

		Şeffaf hücreli RHK		Şeffaf hücreli dışı RHK		Cramer’ V	p
		n	%	n	%		
T2 skoru	1	0	0,0	11	100,0	0,762	<0,001
	2	5	20,8	19	79,2		
	3	17	65,4	9	34,6		
	4	6	100,0	0	0,0		
	5	31	100,0	0	0,0		

Tablo 30’da şeffaf hücreli RHK tahmini için çalışmada kullanılan radyolojik parametrelerin duyarlılık ve özgüllük değerleri sunulmuştur. Buna göre, en yüksek duyarlılığa sahip değişken ekskretuar faz sinyal intensite değişim yüzdesi iken, en yüksek özgüllüğe sahip iki değişken nefrografik faz tümör-korteks kontrastlanma oranı ve ekskretuar faz tümör-korteks kontrastlanma oranıdır (Tablo 30). Resim 20’de alt tiplere göre T2 skora örnekleri verilmiştir.



Resim 11. Aksiyel Yağ Baskısız T2A Görüntüler 5 Farklı Hastada T2 Skorlama Örnekleri. (a) Sağ böbrek alt polde patolojik tanısı papiller tip RHK olan homojen belirgin hipointens (T2 skor 1) kitle izleniyor (beyaz ok). (b) Sol böbrek alt polde patolojik tanısı papiller tip RHK olan heterojen belirgin hipointens (T2 skor 2) kitle izleniyor (beyaz ok). (c) Sağ böbrek alt polde patolojik tanısı kromofob tip RHK olan izointens-hafif hipointens (T2 skor 3) kitle izleniyor (beyaz ok). (d) Sağ böbrek alt polde patolojik tanısı şeffaf tip RHK olan hiperintens (T2 skor 4) kitle izleniyor (beyaz ok). (e) Sağ böbrek alt polde patolojik tanısı şeffaf tip RHK olan kistik-nekrotik hiperintens (T2 skor 5) kitle izleniyor (beyaz ok).

Tablo 30. Şeffaf Hücreli RHK Tahmini İçin Çalışmada Kullanılan Radyolojik Parametrelerin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

		Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Sinyal intensite değişim yüzdesi	Kortikomedüller faz	77,9	84,6
	Nefrografik faz	84,8	77
	Ekskretuar faz	93,2	61,5
Tümör-korteks kontrastlanma indeksi	Kortikomedüller faz	86,4	82,1
	Nefrografik faz	72,9	94,9
	Ekskretuar faz	70	94,9
Kontrast yıkanma oranı %		76,3	69,7
Tümör ADC değeri		81,4	89,7
Tümör-korteks ADC oranı		79,7	87,2

5. TARTIŞMA

Renal hücreli kanserlerin en sık görülen alt tiplerini belirlemek amacıyla multiparametrik MRG’de kontrastlanma karakterleri, kontrast yıkanma özellikleri, nekroz varlığı, ADC değerleri ve T2 skrolama sistemi kullanarak yaptığımız çalışmamızda karmaşık modellemelere ihtiyaç duymadan kullandığımız parametrelerin alt tiplerin ayırımında yüksek tanısallık doğruluğuna sahip olduğu bulundu. Kortikomedüller fazdaki tümör-korteks kontrastlanma indeksi ve tümör ADC değerinin, şeffaf hücreli RHK’yi şeffaf dışı RHK’den ayırmada en etkili parametreler olduğu saptandı.

Multiparametrik MRG, yüksek zamansal çözünürlük gerektiren kinetik çalışmalar ile karşılaştırıldığında, uzaysal çözünürlüğü korumanın yanı sıra tümöre komşu yapıların durumu, tümörün vasküler özellikleri ve komşu vasküler yapıların tümör ile olan ilişkisi yüksek kontrast rezolusyonu ile değerlendirilebilmektedir (120–122). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hipervasküler özellik gösteren şeffaf tip RHK, kortikomedüller fazda şeffaf hücreli dışı RHK’lerden daha hızlı kontrastlanma gösterdi (31,32,43). Şeffaf tip RHK’ler ilerleyen fazlarda daha az sinyal değişim yüzdesi gösterirken, papiller tip RHK’lerin ise faz ilerledikçe sinyal değişim yüzdesi ve kontrastlanmaları progresif olarak artmaktaydı. Kortikomedüller fazda en fazla sinyal değişim yüzdesi gösteren alt tip şeffaf hücreli RHK, en az sinyal değişim yüzdesi gösteren tipin ise papiller tip RHK’idi. Kromofob tip RHK’nın ise şeffaf tipten daha az, papiller tipten de daha fazla sinyal değişim yüzdesi ve tümör kontrastlanma indeksine sahip olduğu saptandı. Sun ve arkadaşlarının yapmış oldukları kortikomedüller ve nefrografik fazlardan oluşan 2 fazlı dinamik kontrastlı çalışma ile bizim çalışmamız kıyaslandığında benzer sonuçlar elde edilmiştir (31). Sun ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi kortikomedüller ve nefrografik fazlarda sinyal değişim yüzdesi en yüksek şeffaf tip RHK’da, en düşük papiller tip RHK’da bulunmuştur. Kromofob tip RHK ise sinyal değişim yüzdesi ikisinin arasında bulunmuştur. Bahsedilen çalışmada kortikomedüller fazdaki sinyal değişim yüzdesinin şeffaf ve papiller RHK ayırımında en etkili parametre olduğunu belirtmişlerdir (duyarlılık %93, özgüllük %96, AUC %99). Ayrıca kortikomedüller ve nefrografik fazlarda tümör-korteks kontrastlanma indeksinin şeffaf tip RHK’yi

papiller tip RHK'dan ayırmada yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızdaki kortikomedüller fazdaki sinyal değişim yüzdesinin şeffaf ve şeffaf dışı RHK ayırımındaki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %78 ve %88 (AUC 0,88, kesim noktası>%130,6) iken tümör-korteks kontrastlanma indeksinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %86 ve %82 (AUC 0,89, kesim noktası>0,52) bulunmuştur. Bunun sebebi şeffaf tip dışı RHK'lerin arasında 10 tane kromofob tip RHK olması olabilir. Çünkü kromofob tip RHK'lar papiller tipden daha vasküler özelliğe sahiptir. Bu çalışmada papiller ve kromofob tipler şeffaf dışı RHK altında tek bir alt grup olarak değerlendirildi. Bunun nedeni bu iki alt tipin benzer klinik ve prognozlara sahip olması, inoperable vakalarda her iki tipin tedavisinin aynı olmasıdır. Ayrıca bizim çalışmamızda ekskretuar fazın da kullanılması ile tümörlerin geç fazdaki kontrastlanma paternleri hakkında da bilgiler elde edildi. Ekskretuar fazın kullanıldığı Vargas ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da her üç alt tipin sinyal değişim yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (30). Renal hücreli kanser alt tiplerinin ayırımında ekskretuar fazın kullanımının oldukça faydalı olduğunu her iki çalışma da göstermektedir. Vargas ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya ek olarak bizim çalışmamızda ekskretuar fazın tanısal değeri ile ilgili veriler ortaya çıkarıldı. Ekskretuar fazda Sİ değişim yüzdesinin kesim noktası>%90 iken %93 duyarlılık, %62 özgüllük ile, tümör-korteks kontrastlanma indeksinin kesim noktası >0,89 iken %70 duyarlılık, %95 özgüllük ile şeffaf hücreli RHK'yi şeffaf dışı RHK'den ayırmaktadır. Buna göre ekskretuar fazın şeffaf tip RHK'yı şeffaf dışı RHK'dan ayırmada sinyal değişim yüzdesinin duyarlılığının, tümör-korteks kontrastlanma indeksinin ise nefrografik fazda özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Tümör kontrastlanma indeksi ve sinyal değişim yüzdesini kullanan Kim ve arkadaşlarının (123) yapmış oldukları çalışma ve sinyal değişim yüzdesi ile alt tiplerin ortalama ADC değerlerini karşılaştıran Yamamoto ve arkadaşlarının (32) yapmış oldukları çalışmada da alt tipler arasında benzer kontrastlanma dinamikleri, benzer duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri bulunmuştur.

Literatürde birkaç çalışmada normal böbrek parankimi ve RHK alt tipleri için farklı ADC değerleri bildirilmektedir (38,124). Cova ve arkadaşları (1,5T; $b=0$ ve $500\text{mm}^2/\text{s}$) yapmış oldukları çalışmada normal böbrek parankimi ADC değerini $1,72-2,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulmuşlardır (124). Wang ve arkadaşlarının 3 tesla MRG ile yapılan

çalışmasında ise normal parankim ADC değeri $2,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,17$ olarak tespit edilmiştir (38). Bizim çalışmamızda kontrastlanma özellikleri ile normal renal parankimin ve sık görülen üç RHK alt tipinin ADC değerleri de analiz edildi. Normal renal parankimin ADC değeri ortalaması $1,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,22$ bulundu. RHK'ların tümünün ortalama ADC'si ise $1,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,45$ olup önceki çalışmalar ile uyumlu olarak normal renal parankimden belirgin düşüktür (38). Her üç alt tip için ADC değerlerine bakıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda şeffaf hücreli RHK-Papiller RHK arasında ve şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK arasında tümör dokusu ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p = 0,019$). Bunlara ek olarak şeffaf hücreli RHK'nin ortalama ADC değeri ($1,46 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), şeffaf hücreli dışı RHK'den ($0,84 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) belirgin yüksek bulundu ($p < 0,001$). Şeffaf tip RHK ile şeffaf dışı RHK ayrımında ADC değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü Wang ve ark'nın çalışmasına benzer şekilde yüksektir. (AUC 0,92, kesim noktası $> 1,14$, duyarlılık %81, özgüllük %90). Ancak papiller ile kromofob tip RHK arasında ADC değeri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun nedeninin çalışmamızda yer alan papiller tip RHK'ların 8 (%27) tanesinde intratümöral hemorajiye bağlı ADC değerlerinin etkilenebileceği ve çalışmamızdaki kromofob tip RHK sayısının bahsedilen çalışmadaki kromofob RHK sayısından az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Bu çalışmada papiller tip RHK'nin ADC değeri Taouli ve arkadaşlarının (125) çalışmasına benzer şekilde diğer alt tiplerden daha düşük bulunmuştur (papiller RHK için ADC değeri $0,76 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Bu durum papiller tip RHK'nin hücrel yoğunluğunun yüksek olmasıyla ve ADC değerinin hücrel yoğunluk arttıkça azalmasıyla açıklanabilir.

ADC değerleri cihazlara ve manyetik alan gücüne göre değişim göstermektedir. Literatürde bu konuda çeşitli klinik ve fantom çalışmaları yer almaktadır. (126–132). Bu bulgular bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda gerek normal böbrek parankimi gerekse tümör ADC değerleri arasındaki farklılıkların kullanılan MRG cihazı ve manyetik alan gücünden kaynaklandığını desteklemektedir. Bu nedenle çalışmamızda ADC değerine ek olarak değerlendirdiğimiz ADC oranının (tümör ADC/ normal böbrek parankim ADC) bu farklılıkları ortadan kaldırabileceği düşünüldü. Bilgilerimize göre literatürde RHK'nin sık görülen alt tiplerinde ADC

oranının tanısallık etkinliğini değerlendiren çalışma bulunmuyordu. Ancak ADC oranı Ludwig ve arkadaşlarının yaptıkları T1 hiperintens renal kitlelerin malignite oranlarının ortaya konulmasında, Zhong ve arkadaşlarının yaptığı onkositoma ile kromofob tip RHK ayırımında kullanılmıştı (133,134). Zhong ve arkadaşlarının çalışmasında kromofob tip RHK'nın ADC oranı $0,51 \pm 0,13$ bulunmuş iken bizim çalışmamızda da benzer şekilde kromofob RHK için $0,58 \pm 0,11$ olarak bulundu. En yüksek ADC oranı ($0,76 \pm 0,17$) şeffaf tip RHK'de, en düşük ADC oranı ise papiller tip RHK'de ($0,41 \pm 0,13$) bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Bahsedilen çalışmalara ilave olarak ADC oranı için yapılan ikili karşılaştırmalarda şeffaf hücreli RHK-papiller RHK arasında, şeffaf hücreli RHK-Kromofob RHK arasında ve şeffaf hücreli-şeffaf hücreli dışı RHK arasında ADC oranları açısından anlamlı fark vardı (sırasıyla, $p < 0,001$, $p = 0,035$, $p < 0,001$). Yapılan ROC analizinde şeffaf ve şeffaf dışı RHK ayırımında ADC oranının duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek bulundu (duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %87). Bu nedenle çalışmamızda bulduğumuz kesim noktasının (0,61) RHK alt tiplerinin ayırt edilmesinde cihaz farklılığı olmaksızın belirleyici parametre olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda şeffaf tip RHK'nın kortikomedüller fazda kontrastlanmasının diğer tümörlerden daha hızlı gerçekleştiği, nefrografik ve ekskretuar fazlarda belirgin kontrast yıkanma oranı gösterdiği bulunmuştur. Kromofob tip RHK'de de benzer kontrastlanma izlenmekteyken kontrast yıkanma oranının yüzdesi kromofob tipte en yüksek tespit edilmiştir. Kromofob tip RHK'nın kontrast yıkanma oranı $\%21,6 \pm 10,1$ iken şeffaf tipte ise bu oran $\%12,2 \pm 16,5$ bulunmuştur. Bunların aksine papiller tipte ise faz ilerledikçe progresif kontrastlanma izlenmiş olup kontrast yıkanma oranı $\%23,5 \pm 41,6$ tespit edilmiştir. Her üç grup arasında, şeffaf ve şeffaf dışı RHK ayırımında kontrast yıkanma oranı yüzdeleri arasında da istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,001$). Patolojik olarak şeffaf hücreli RHK tanısını tahmin etmede eğri altında kalan alan 0,72, kesim noktası $> \%5,82$ alındığında; kontrast yıkanma oranının duyarlılığı %76,3 ve özgüllüğü %70 bulunmuştur. Hötter ve ark'nın yapmış oldukları çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak şeffaf hücreli RHK'nın şeffaf dışı RHK'dan daha yüksek kontrast yıkanma oranı yüzdesi gösterdiği anlaşılmaktadır (44). Bizim çalışmamızda şeffaf ve şeffaf dışı RHK ayırımında kontrast yıkanma oranı yüzdesinin ayırım gücü bahsedilen çalışmaya göre daha yüksek olduğu

gözlemlenmiştir. Bunun nedeninin diğer çalışmada üç ana grup RHK'nin yanısıra diğer RHK alt tiplerinin de ele alınmasına karşılık bizim çalışmamızda sadece 3 ana grup RHK'nın analiz edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

RHK'lerin her bir alt tipi farklı histolojik, morfolojik ve genetik özelliklere sahip olduğundan farklı T2 sinyal özelliklerine sahiptir. T2A görüntülerde şeffaf hücreli RHK'ler nekroz, kistik dejenerasyon ve/veya kanama nedeniyle hiperintens olma eğilimindedir. Papiller hücreli RHK'ler içerdikleri hemosiderin nedeniyle T2A görüntülerde genellikle hipointens olarak izlenirler. Kromofob hücreli RHK'ler ise T2 sinyalleri orta ve düşük sinyalli olma eğilimindedir (43). Prostat kanserinin skorlamasında T2A görüntüler temel sekanslardan biridir (135). Bilgilerimize göre literatürde renal tümörlerin T2 sinyal farklılıklarından yararlanan çalışmalar bulunuyorken RHK'nin sık görülen alt tiplerinde 3 Tesla MRG ile T2 skorlamasını kullanan çalışma mevcut değildi (42,136). Renal tümörler ile ilgili T2 sinyali intensitesi farklılıklarının da değerlendirildiği Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada T2 hipointens renal tümörlerden yağdan fakir anjiomyolipom ve RHK ayrımı için T2 oranı kullanılmış olup bu parametrenin RHK ile yağdan fakir anjiomyolipom ayrımında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,31$)(136). Ayrıca T2 sinyal oranı kullanılan Cornelis ve arkadaşların yapmış oldukları çalışmada, T2 sinyal oranını en düşük renal tümörlerin papiller RHK ve AML'lerin olduğunu diğer taraftan kromofob RHK, şeffaf RHK ve onkositomalarda ise bu oranın daha yüksek olduğu saptanmıştır (42). Bizim çalışmamızda T2 skoru arttıkça şeffaf hücreli RHK olma ihtimali artmakta iken aksine T2 skoru azaldıkça şeffaf hücreli dışı RHK olasılığının arttığı bulundu. T2 skoru ile patolojik değerlendirmede şeffaf hücreli RHK tespit etme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde bir uyum mevcuttu (Cramer's $V=0,762$, $p<0,001$). Bu çalışma T2 sinyal özelliği kullanılarak yapılan skorlama sisteminin multiparametrik MRG'nin tanısal etkinliğini yükselterek RHK'nin ayrımında etkin rol oynamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi çalışmanın retrospektif olmasıdır. İkincisi ROİ yerleşimleri ve değerlendirmeler iki radyolog ile uzlaşa şeklinde gerçekleştirilmiş olup gözlemciler arası değişkenlik hesaplanmamıştır. Birden fazla okuyucu ile yapılacak olan çalışmalar ile bu sonuçların doğrulanması sağlanacaktır. Üçüncüsü çalışmamızda kromofob tip RHK sayısının, bu alt tipin

toplumda görülme insidansı ile orantılı olarak düşük olmasıydı. Dördüncüsü çalışmamıza, farklılaşmamış RHK alt tipleri ve daha nadir görülen diğer alt tipleri dahil edilmediğinden tüm RHK spektrumunu kapsamıyordu. Ancak seçtiğimiz bu üç alt tip klinik olarak karşılaşılan tüm RHK'lerin %90'ını oluşturduğundan çalışmamızın gücünü etkilemediğini düşülmekteyiz. Sonuncusu ise çalışmamızda örneklem sayısı ve alt tiplerin sayısal dağılımı güçlü bir T2 skrolama sistemi oluşturmak için yeterli değildi. Ancak bu öncü çalışmada T2 skorundan elde edilen ümit verici sonuçlar gelecekte yapılacak olan çalışmalara ışık tutmakla birlikte daha geniş ölçekli, çok merkezli ve çoklu gözlemciler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak şeffaf, papiller ve kromofob hücreli RHK dinamik kontrastlı MRG'de farklı kontrastlanma paterninin yanı sıra özgül difüzyon ve T2 sinyal özelliği göstermektedir. RHK'nin en sık görülen alt tiplerinin ayrımında çalışmamızda kullanılan T2 skrolama sistemi ve ADC oranının da dahil olduğu bileşenlerden oluşan multiparametrik MRG kullanımının tanısal duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğu düşünülmekte olup bu konuda yapılacak gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

1. Renal hücreli kanserlerin en sık görülen alt tiplerini belirlenmesinde multiparametrik MRG'nin yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu bulundu.
2. Şeffaf hücreli RHK'yi şeffaf dışı RHK'den ayırmada en etkili parametrelerin kortikomedüller fazdaki tümör-korteks kontrastlanma indeksi ve tümör ADC değerinin, olduğu saptandı.
3. Şeffaf hücreli ve şeffaf dışı RHK tiplerinin belirlenmesinde multifazik kontrastlı MRG ve DAG tek başına ya da birlikte kullanılabilir.
4. Normal renal parankim ADC değeri ile tümör ADC değeri arasında anlamlı fark bulunmaktadır.
5. Şeffaf hücreli RHK'yi şeffaf hücreli dışı RHK'den ayırmada ADC oranının kesim noktası 0.61 bulundu. ADC değerinin aksine ADC oranı kullanımının cihaz ve manyetik alan gücünden kaynaklanan değişkenlikleri en aza indireceği ve daha belirleyici bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.
6. T2 sinyal özelliği kullanılarak yapılan skorlama sisteminin multiparametrik MRG'nin tanısal etkinliğini yükselterek RHK'nin ayrımında etkin rol oynamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France; 2004.
2. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Carducci MA, et al. Kidney cancer. Vol. 9, JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Harborside Press; 2011. p. 960–77.
3. Reuter VE. The Pathology of Renal Epithelial Neoplasms. Semin Oncol. 2006;33(5):534–43.
4. Young AN, Master VA, Amin MB. Current trends in the molecular classification of renal neoplasms. ScientificWorldJournal. 2006;6:2505–18.
5. Yin-Goen Q, Dale J, Yang WL, Phan J, Moffitt R, Petros JA, et al. Advances in molecular classification of renal neoplasms. Histol Histopathol. 2006;21(1–3):325–39.
6. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: A multicenter experience. J Clin Oncol. 2005;23(12):2763–71.
7. Beck SDW. Effect of Papillary and Chromophobe Cell Type on Disease-Free Survival After Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2003;11(1):71–7.
8. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, Venturina MDP, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: An experience of 405 cases. Am J Surg Pathol. 2002;26(3):281–91.
9. Bostwick DG, Murphy GP. Diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma: Highlights from an international consensus workshop. Vol. 16, Seminars in Urologic Oncology. Semin Urol Oncol; 1998. p. 46–52.
10. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim KR, Cho KS. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. Am J Roentgenol. 2002;178(6):1499–506.
11. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol. 2005;173(6):1853–62.
12. Schrader AJ, Olbert PJ, Hegele A, Varga Z, Hofmann R. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: Current therapeutic options. BJU Int. 2008;101(11):1343–5.

13. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyluk C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125–34.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115–24.
15. Chowdhury S, Choueiri TK. Recent advances in the systemic treatment of metastatic papillary renal cancer. Vol. 9, *Expert Review of Anticancer Therapy*. Expert Rev Anticancer Ther; 2009. p. 373–9.
16. Tsui KEH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, Dekernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*. 2000;163(2):426–30.
17. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the united states: An analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol*. 2002;167(1):57–60.
18. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising Incidence of Small Renal Masses: A Need to Reassess Treatment Effect. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006 Sep 20;98(18):1331–4.
19. Jewett MAS, Zuniga A. Renal Tumor Natural History: the Rationale and Role for Active Surveillance. *Urol Clin North Am*. 2008;35(4):627–34.
20. Russo P. Partial nephrectomy for renal cancer: Part I. *BJU Int*. 2010 May 1;105(9):1206–20.
21. Lassel EA, Rao R, Schwenke C, Schoenberg SO, Michaely HJ. Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014;24(1):241–9.
22. Doshi AM, Huang WC, Donin NM, Chandarana H. MRI features of renal cell carcinoma that predict favorable clinicopathologic outcomes. *Am J Roentgenol*. 2015;204(4):798–803.
23. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol*. 2003;169(1):71–4.
24. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. Renal masses in the adult patient: The role of percutaneous biopsy. *Radiology*. 2006;240(1):6–22.
25. Le Bret T, Poulain JE, Molinie V, Herve JM, Denoux Y, Guth A, et al. Percutaneous Core Biopsy for Renal Masses: Indications, Accuracy and Results. *J Urol*. 2007;178(4):1184–8.

26. Garant M, Bonaldi VM, Taourel P, Pinsky MF, Bret PM. Enhancement patterns of renal masses during multiphase helical CT acquisitions. *Abdom Imaging*. 1998;23(4):431–6.
27. Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz M, Meissnitzer T, Ruppert G. Differentiation of renal clear cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. *Am J Roentgenol*. 2004;183(5):1387–91.
28. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P, et al. Solid renal cortical tumors: Differentiation with CT. *Radiology*. 2007;244(2):494–504.
29. Scialpi M, Di Maggio A, Midiri M, Loperfido A, Angelelli G, Rotondo A. Small renal masses: Assessment of lesion characterization and vascularity on dynamic contrast-enhanced MR imaging with fat suppression. *Am J Roentgenol*. 2000;175(3):751–7.
30. Vargas HA, Chaim J, Lefkowitz RA, Lakhman Y, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Renal cortical tumors: Use of multiphasic contrast-enhanced MR imaging to differentiate benign and malignant histologic subtypes. *Radiology*. 2012;264(3):779–88.
31. Sun MRM, Nao L, Genega EM, Atkins MB, Finn ME, Rofsky NM, et al. Renal cell carcinoma: Dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes-correlation with pathologic findings. *Radiology*. 2009;250(3):793–802.
32. Yamamoto A, Tamada T, Ito K, Sone T, Kanki A, Tanimoto D, et al. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging versus diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Clin Imaging*. 2017;41:53–8.
33. Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia*. 2009;11(2):102–25.
34. Lee SS, Byun JH, Park BJ, Park SH, Kim N, Park B, et al. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: Usefulness in characterizing solid pancreatic masses. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Oct 1;28(4):928–36.
35. Yu X, Lin M, Ouyang H, Zhou C, Zhang H. Application of ADC measurement in characterization of renal cell carcinomas with different pathological types and grades by 3.0 T diffusion-weighted MRI. *Eur J Radiol*. 2012;81(11):3061–6.
36. Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A, Iyer VK, et al. Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: A surrogate marker for

- predicting nuclear grade and histological subtype. *Acta radiol.* 2012;53(3):349–58.
37. Sandrasegaran K, Sundaram CP, Ramaswamy R, Akisik FM, Rydberg MP, Lin C, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging in the evaluation of renal masses. *Am J Roentgenol.* 2010;194(2):438–45.
 38. 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 Oct 1;257(1):135–43.
 39. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166–74.
 40. Oliva MR, Glickman JN, Zou KH, Teo SY, Mortelé KJ, Rocha MS, et al. Renal cell carcinoma: T1 and T2 signal intensity characteristics of papillary and clear cell types correlated with pathology. *Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1524–30.
 41. Ramamurthy NK, Moosavi B, McInnes MDF, Flood TA, Schieda N. Multiparametric MRI of solid renal masses: Pearls and pitfalls. *Clin Radiol.* 2015;70(3):304–16.
 42. Cornelis F, Tricaud E, Lasserre AS, Petitpierre F, Bernhard JC, Le Bras Y, et al. Routinely performed multiparametric magnetic resonance imaging helps to differentiate common subtypes of renal tumours. *Eur Radiol.* 2014;24(5):1068–80.
 43. Lopes Vendrami C, Parada Villavicencio C, Dejulio TJ, Chatterjee A, Casalino DD, Horowitz JM, et al. Differentiation of solid renal tumors with multiparametric MR imaging. *Radiographics.* 2017;37(7):2026–42.
 44. Hotker AM, Mazaheri Y, Wibmer A, Karlo CA, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Differentiation of clear cell renal cell carcinoma from other renal cortical tumors by use of a quantitative multiparametric MRI approach. *Am J Roentgenol.* 2017;208(3):W85–91.
 45. Sadler TW, Langman J. *Langman's Medical Embryology.* Twelfth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 232–240 p.
 46. Keith Moore T. V. N. Persaud Mark Torchia. *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects.* 8. Edition. Elsevier; 2011. 243–256 p.
 47. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology.* In: 5. edition. Saunders: Elsevier; 2014. p. 376–83.
 48. Moore K, Persaud TV., Torchia M. *Before We are born Essentials of Embryology and Birth Defects.* Ninth. Elsevier; 2011. 161–170 p.

49. Şeftalioğlu A. Medikal Embriyoloji. 3. baskı, Tıp&Teknik yayın,1998: Ürogenital Sistem Gelişimi: 327-335.
50. Snell R. Clinical Anatomy. 4. Edition. 2003. 224–230 p.
51. Seçil M. Ürogenital Radyoloji. 2011. 1–4 p.
52. Ellis H. Clinical Anatomy. 2006. 105–109 p.
53. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: Diagnosis, staging, and surveillance. *Am J Roentgenol*. 2008;191(4):1220–32.
54. Tickoo S, Reuter V. Erişkin Böbrek Tümörleri. Mills S, ed. Sternberg'in Tanısal Cerrahi Patolojisi. 6th edition. Philadelphia: Lipincott Williams; 2015:1981-2032.
55. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(36):3574–81.
56. Hu J, Mao Y, White K. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control*. 2003;14(8):705–14.
57. Bock CH, Ruterbusch JJ, Holowatyj AN, Steck SE, Van Dyke AL, Ho WJ, et al. Renal cell carcinoma risk associated with lower intake of micronutrients. *Cancer Med*. 2018;7(8):4087–97.
58. 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.
59. Song J kun, Luo H, Yin X hai, Huang G lei, Luo S yang, Lin D ren, et al. Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2015;5(1):17976.
60. Chiu BC-H, Gapstur SM, Chow W-H, Kirby KA, Lynch CF, Cantor KP. Body mass index, physical activity, and risk of renal cell carcinoma. *Int J Obes*. 2006 Jun;30(6):940–7.
61. Wilson KM, Cho E. Obesity and Kidney Cancer. In: Pischon T, Nimpf K, editors. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 81–93.
62. Häggström C, Rapp K, Stocks T, Manjer J, Bjørge T, Ulmer H, et al. Metabolic Factors Associated with Risk of Renal Cell Carcinoma. *PLoS One*. 2013 Feb 28;8(2):e57475.
63. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med*. 2002 Apr 15;112(6):479–86.

64. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic Aspects of Renal Cell Carcinoma. *Semin Oncol.* 2006;33(5):527–33.
65. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med.* 2011;171(16):1487–93.
66. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemegaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer.* 1995 Jan 17;60(2):194–8.
67. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976*. *Ann N Y Acad Sci.* 1979 Dec 1;330(1):91–116.
68. Enterline PE, Hartley J, Henderson V. Asbestos and cancer: a cohort followed up to death. *Br J Ind Med.* 1987 Jun 1;44(6):396 LP – 401.
69. Pascual D, Borque A. Epidemiology of Kidney Cancer. Rubio J, editor. *Adv Urol.* 2008;2008:782381.
70. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired Renal Cystic Disease: Implications for the Urologist. *Br J Urol.* 1991 Apr 1;67(4):342–8.
71. S. CP, J. TR, V. CR, Marcos R. Acquired Cystic Disease of the Kidney: A Management Dilemma. *J Urol.* 1992 Apr 1;147(4):969–74.
72. Wein AJ MD FACS, Kavoussi LR, Novick AC et-al. *Campbell-Walsh Urology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print, 4-Volume Set.* Saunders. 4th ed (2011).
73. Patard J-J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between Symptom Graduation, Tumor Characteristics and Survival in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2003;44(2):226–32.
74. Novick AC, Campbell SC. Renal Tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology.* Philadelphia:WB Saunders;2002. p2672-731.
75. Spiranak JP, Rubenstein RA. Hematuria In Resnick MI, Elder JS, Spiranak JP (eds): *Critical Decisions in Urology*, BC Decker Inc. 2003.
76. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14:216-222.
77. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MAS. Small Renal Mass. *N Engl J Med.* 2010 Feb 18;362(7):624–34.

78. V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, Robbins Basic Pathology 10. Edition .2018. p.578-580.
79. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas, Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. The American journal of surgical pathology, 1982. 6(7): p. 655-664.
80. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, Mckenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters The Members of the ISUP Renal Tumor Panel. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1490–504.
81. 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.
82. Lohse CM, Gupta S, Cheville JC. Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. Semin Diagn Pathol 2015;32:172–83 p.
83. Argani P, Laé M, Ballard ET, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, et al. Translocation Carcinomas of the Kidney After Chemotherapy in Childhood. J Clin Oncol. 2006 Apr 1;24(10):1529–34.
84. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. Mod Pathol. 2013;26(5):697–708.
85. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, Dudas ME, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel–Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. Mod Pathol. 2011;24(9):1207–20.
86. Zhou H, Zheng S, Truong LD, Ro JY, Ayala AG, Shen SS. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. Hum Pathol. 2014;45(1):59–64.
87. Peyromaure M, Thiounn N, Scotte F, et al: Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases. J Urol. 2003;170:1138-40.
88. Bostwick DG, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Third edition. Philadelphia, Elsevier Inc, Saunders 2014; 74-157.
89. Simpson L, He X, Pins M, et al: Renal medullary carcinoma and ABL gene amplification. J Urol. 2005; 173: 1883-8.

90. Eble, J.N., World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, 2004.
91. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, et al. Xp11 Translocation Renal Cell Carcinoma in Adults: Expanded Clinical, Pathologic, and Genetic Spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8).
92. Tickoo SK, DePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of Epithelial Neoplasms in End-Stage Renal Disease: An Experience From 66 Tumor-Bearing Kidneys With Emphasis on Histologic Patterns Distinct From Those in Sporadic Adult Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2).
93. J. F. Brennan, M. M. Stilmant, R. K. Babayan, and M. B. Siroky, "Acquired renal cystic disease: implications for the urologist," *British Journal of Urology*, vol. 67, no. 4, pp. 342–348, 1991.
94. P. S. Chandhoke, R. J. Torrence, R. V. Clayman, and M. Rothstein, "Acquired cystic disease of the kidney: a management dilemma," *The Journal of Urology*, vol. 147, no. 4, pp. 969–974, 1992.
95. M. A. Matson and E. P. Cohen, "Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers," *Medicine*, vol. 69, no. 4, pp. 217–226, 1990.
96. Dry SM, Renshaw AA: Extensive calcium oxalate crystal deposition in papillary renal cell carcinoma: report of two cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122: 260-1.
97. Kiuru M, Launonen V. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). *Curr. Mol. Med*. 2005;4 (8): 869-75.
98. Toro JR, Nickerson ML, Wei M-H, Warren MB, Glenn GM, Turner ML, et al. Mutations in the Fumarate Hydratase Gene Cause Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer in Families in North America. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul 1;73(1):95–106.
99. McEvoy CR, Koe L, Choong DY, Leong HS, Xu H, Karikios D, et al. SDH-deficient renal cell carcinoma associated with biallelic mutation in succinate dehydrogenase A: comprehensive genetic profiling and its relation to therapy response. Vol. 2, *NPJ precision oncology*. 1Department of Pathology, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, 3000 Australia.; 2018. p. 9.
100. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, Blanca A, Algaba F, Scarpelli M, et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU Int*. 2012 Sep 1;110(6):786–93.

101. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, et al: Review of renal oncocytosis (multiple oncocytic lesions) with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* 2012; 27:1407-12.
102. Swami U, Nussenzeig RH, Haaland B, Agarwal N. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med.* 2019;7(S1):S18–S18.
103. Yörükoğlu, K., Böbrek hücreli kanserlerde Sınıflama, Sitogenetik ve Patolojik Prognostik Faktörler. *Türk Üroloji Dergisi*, 2005. 31(3): p. 305-317.
104. Srigley JR, Amin MB, Delahunt B, Campbell SC, Chang A, Grignon DJ, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of Renal Tubular Origin. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Apr 1;134(4):e25–30.
105. 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 May 1;30(5):706–20.
106. Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(1):3–8.
107. Esen T, Acar Ö. “Radikal Nefrektomide Nelere Dikkat Ediyorum?”.(Ed. Yıldırım A.),Böbrek Tümörlerinde Güncelleme, Türk Üroloji Derneği,2016;111:240.
108. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj G V, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006 Sep 1;7(9):735–40.
109. Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, et al. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology* 2008;71:1149.
110. Aytac O, Atug F. ‘Minimal invaziv parsiyel nefrektomide yeni gelişmeler’. (Ed. Yıldırım A.),Böbrek Tümörlerinde Güncelleme, Türk Üroloji Derneği,2016;121:129.
111. Hung Andrew J. et al. “Trifecta” in partial Nephrectomy. *The Journal of urology*, 2013, 189.1:36.
112. Gill D, Hahn AW, Sonpavde G, Agarwal N. Immunotherapy of advanced renal cell carcinoma: Current and future therapies. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Dec 1;12(12):2997–3004.
113. Kartal MGD, Baris B, Turkay R. ‘Böbrek Tümörlerinde Görüntüleme’. (Ed. Yıldırım A.),Böbrek Tümörlerinde Güncelleme, Türk Üroloji Derneği,2016;67:240.

114. Siegelman ES, Pretorius ES. Renal MR Görüntüleme. Siegelman ES, ed. Body MRI. Birinci Basım. Ankara: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011:149-183.
115. Campbell N, Rosenkrantz AB, Pedrosa I. MRI Phenotype in Renal Cancer. Vol. 23, Topics in Magnetic Resonance Imaging. 2014. 85–105 p.
116. 33. Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Students(Çeviri editör: Yıldırım M) 6 th ed2000. Çapa-İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2004. p. 212-319.
117. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2012. p. 443-8.
118. Oyar O, Gülsoy U. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 2003. p. 339-41.
119. Harriet C.T, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2007;17:1385–93.
120. Ho VB, Allen SF, Hood MN, Choyke PL. Renal Masses: Quantitative Assessment of Enhancement with Dynamic MR Imaging. Radiology. 2002 Sep 1;224(3):695–700.
121. Atkins, Rosen, Sukhatme, Ernstoff, George. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Assessing Tumor Vascularity and Vascular Effects of Targeted Therapies in Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2007;13(2 II):770–7.
122. O'Dwyer PJ, Rosen M, Gallagher M, Schwartz B, Flaherty KT. Pharmacodynamic study of BAY 43-9006 in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16_suppl):3005.
123. Kim S, Jain M, Harris AB, Lee VS, Babb JS, Sigmand EE, et al. T1 hyperintense renal lesions: characterization with diffusion-weighted MR imaging versus contrast enhanced MR imaging. Radiology 2009;251(3):796–807.
124. Cova M, Squillaci E, Stacul F, Manenti G, Gava S, Simonetti G, et al. Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. Br J Radiol. 2004 Oct 1;77(922):851–7.
125. Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Babb JS, Kim S, Hecht EM, et al. Renal lesions: Characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. Radiology. 2009;251(2):398–407.
126. Kivrak AS, Paksoy Y, Erol C, Koplay M, Özbek S, Kara F. Comparison of apparent diffusion coefficient values among different MRI platforms: A multicenter phantom study. Diagnostic Interv Radiol. 2013;19(6):433–7.
127. Belli G, Busoni S, Ciccarone A, Coniglio A, Esposito M, Giannelli M, et al. Quality assurance multicenter comparison of different MR scanners for quantitative diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging. 2016;43(1):213–9.

128. Kolff-Gart AS, Pouwels PJW, Noij DP, Ljumanovic R, Vandecaveye V, De Keyser F, et al. Diffusion-weighted imaging of the head and neck in healthy subjects: Reproducibility of ADC values in different MRI systems and repeat sessions. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(2):384–90.
129. Kosior RK, Wright CJ, Kosior JC, Kenney C, Scott JN, Frayne R, et al. 3-Tesla versus 1.5-tesla magnetic resonance diffusion and perfusion imaging in hyperacute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(4):361–8.
130. Lavdas I, Miquel ME, McRobbie DW, Aboagye EO. Comparison between diffusion-weighted MRI (DW-MRI) at 1.5 and 3 tesla: A phantom study. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(3):682–90.
131. Ogura A, Hayakawa K, Miyati T, Maeda F. Imaging parameter effects in apparent diffusion coefficient determination of magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 2011;77(1):185–8.
132. Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M, Ida M, Fujiwara S, et al. Variability in Absolute Apparent Diffusion Coefficient Values across Different Platforms May Purpose : Methods : Results : Conclusion : *Neuroradiology.* 2008;249(2).
133. Zhong Y, Wang H, Shen Y, Guo A, Wang J, Kang S, et al. Diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging for the differentiation of renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *Eur Radiol.* 2017;27(12):4913–22.
134. Ludwig DR, Ballard DH, Shetty AS, Siegel CL, Yano M. Apparent diffusion coefficient distinguishes malignancy in T1-hyperintense small renal masses. *Am J Roentgenol.* 2020;214(1):114–21.
135. Purysko AS, Baroni RH, Giganti F, Costa D, Renard-Penna R, Kim CK, et al. PI-RADS version 2.1: A critical review, from the AJR special series on radiology reporting and data systems. *Am J Roentgenol.* 2021;216(1):20–32.
136. Park JJ, Kim CK. Small (< 4 cm) renal tumors with predominantly low signal intensity on t2-weighted images: Differentiation of minimal-fat angiomyolipoma from renal cell carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2017;208(1):124–30.