T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

CLEAR CELL RENAL HÜCRELİ KARSİNOM İLE NON-CLEAR CELL RENAL HÜCRELİ KARSİNOM AYRIMINDA MULTİPARAMETRİK MRI BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra SARIAY

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

CLEAR CELL RENAL HÜCRELİ KARSİNOM İLE NON-CLEAR CELL RENAL HÜCRELİ KARSİNOM AYRIMINDA MULTİPARAMETRİK MRI BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra SARIAY

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Elif GÜNDOĞDU

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Büşra SARIAY'a ait "Clear Cell Renal Hücreli Karsinom ile Non-Clear Cell Renal Hücreli Karsinom Ayrımında Multiparametrik MRI Bulgularının Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç.Dr. Elif GÜNDOĞDU Radyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Mahmut KEBAPÇI Radyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Uğur TOPRAK Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ……..…….….. tarih ve ……. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan V.

TEŞEKKÜR

2009 yılında tıp fakültesini kazanmamla başlayıp 2017 yılında Radyoloji ihtisasına başlamakla taçlandırdığım tıp ve tıpta uzmanlık öğrencilik hayatımın, meslek hayatına adım adım yaklaştığım asistanlık kısmının son günlerinde; çalışmamda bana yol gösteren, ufkumu açan, destek ve emeklerini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Elif GÜNDOĞDU'ya, bilgi ve tecrübeleri ile asistanlık eğitim sürecime yön veren bölümümüzün tüm çok değerli hocalarına; çalışmamın poliklinik ayağında benimle irtibatını hep koruyan, her zaman desteğini hissettiğim Üroloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Cavit CAN, Dr. Öğr. Üye. Ata ÖZEN ve onların değerli asistanlarına; iyi kötü sıkıntılarımızı paylaştığımız, birlik olmanın ne derece önemli olduğunu beraber tecrübe ettiğimiz sevgili asistan doktor arkadaşlarıma; her konuda arkamda olduklarını hissettiğim, sevgi, ilgi ve sabırlarını asla eksik etmeyen, bu günlere gelmemde sonsuz emekleri olan sevgili annem, babam ve abilerime teşekkürlerimle.

ÖZET

Sariay, B. Clear Cell Renal Hücreli Karsinom ile Non-clear Cell Renal Hücreli Karsinom Ayrımında Multiparametrik MRI Bulgularının Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Böbrekte solid bir kitle tespit edildiğinde bu kitleye yönelik doğru yaklaşımda bulunmak önem arz etmektedir. Malign renal kitleler içerisinde en sık görülen solid lezyon renal hücreli karsinomdur. Renal hücreli karsinomlar içerisinde de en sık görülen, prognozu en kötü olan alt tip ise clear cell renal hücreli karsinomdur. Bu çalışmada clear cell olan ve clear cell olmayan renal hücreli karsinom ayrımında Multiparametrik MRI (mpMRI) kullanılabilirliğini araştırdık. Ocak 2020 ile Eylül 2022 yılları arasında çalışma kriterlerine uyan 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Görüntüler 2 radyolog tarafından değerlendirildi. Hastalar nihai patolojilerine göre ccRCC ve nccRCC olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların 19'u (%51,4) ccRCC, 18'i (%48,6) nccRCC idi. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde, min ADC değerleri ccRCC grubunda daha yüksek bulunmuş (*p*=0,0001), %89,5 duyarlılık ve %83,3 özgüllük ile kesme değeri 0,7645 x 10^{-3} mm²/sn olarak hesaplanmıştır [AUC: 0.852 (±0.071) (95% GA: 0.714-0.991)]. Kontrastlı perfüzyon MR parametrelerinden; Ktrans; ccRCC grubunda nccRCC grubuna göre daha yüksek bulunmuş (*p*=0,0001), %89,5 duyarlılık ve %88,9 özgüllük ile kesme değeri 0,2855 olarak hesaplanmıştır [AUC:0.90 (±0.053) (95% GA:0.797-1,000)]. Ve; ccRCC grubundan ccRCC grubuna göre daha yüksek bulunmuş (*p*=0,002), %89,5 duyarlılık ve %72,2 özgüllük ile kesme değeri 0,1655 olarak hesaplanmıştır [AUC: 0.801 (±0.078) (95% GA: 0.649- 0.953)]. Sonuç olarak min ADC ile Ktrans ve Ve değerleri ccRCC'yi diğer daha az agresif RCC alt tiplerden ayırmada yardımcı olabilecek mpMRG bulgularından elde edilen parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: Clear cell renal hücreli karsinom,
Kontrastlı perfüzyon MR, Multiparametrik MR, RCC

ABSTRACT

Sariay, B. Evaluation of Multiparametric MRI Findings in Distinguishing Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Eskişehir, 2022. When a solid mass is detected in the kidney, it is important to take the right approach towards this mass. Renal cell carcinoma is the most common solid lesion among malignant renal masses. Among the renal cell carcinomas, the most common subtype with the worst prognosis is clear cell renal cell carcinoma. In this study, we investigated the utility of Multiparametric MRI (mpMRI) in the distinguishing of clear cell and non-clear cell renal cell carcinoma. Between January 2020 and September 2022, 37 patients who met the study criteria were included in the research. The patients were divided into two groups as ccRCC and nccRCC according to their final pathology. Of the patients, 19 (51.4%) were ccRCC and 18 (48.6%) were nccRCC. On diffusion-weighted images, min ADC values were higher in the ccRCC group (p=0.0001), with a sensitivity of 89.5% and a specificity of 83.3%, the cut-off value was calculated as 0.7645 x 10-3 mm²/sec [AUC: 0.852 (±0.071) (95% CI: 0.714-0.991)]. Ktrans, one of the contrast-enhanced perfusion MR parameters, was found to be higher in the ccRCC group than in the nccRCC group (p=0.0001), with a sensitivity of 89.5% and a specificity of 88.9%, the cut-off value was calculated as 0.2855 [AUC:0.90 (±0.053) (95% CI:0.797-1,000)]. Ve was found to be higher in the ccRCC group than in the nccRCC group (p=0.002), with a sensitivity of 89.5% and a specificity of 72.2%, the cut-off value was calculated as 0.1655 [AUC: 0.801 (±0.078) (95% CI: 0.649- 0.953)]. In conclusion, min ADC, Ktrans, and Ve values are parameters derived from mpMRI findings that can help distinguish ccRCC from other less aggressive RCC subtypes.

Key words: Clear cell renal cell carcinoma, DCE-MRI,
Multiparametric MRI, RCC

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Renal Embriyoloji	3
2. 2. Renal Histoloji	5
2. 3. Renal ve Retroperitoneal Bölge Anatomisi	7
2. 4. Renal Hücreli Karsinomda Epidemiyoloji	9
2. 5. Renal Hücreli Karsinom Etiyolojisi	9
2. 5. 1. Beslenme, Hayat Tarzı ve Çevre İlişkili Risk Faktörleri	9
2. 5. 2. Herediter Faktörler	11
2. 5. 3. Diğer Faktörler	13
2. 6. Renal Hücreli Karsinom Tarihçesi ve Histopatolojisi	14
2. 6. 1. Renal Hücreli Karsinom Tarihçesi	14
2. 6. 2. Renal Hücreli Karsinom Histopatolojik Sınıflandırması	15
2. 6. 3. Renal Hücreli Karsinom Histolojik Subtipleri	17
2. 6. 4. Diğer Renal Tümörler	25
2. 7. Renal Hücreli Karsinomda Derecelendirme	28
2. 8. Renal Hücreli Karsinomda Klinik Bulgular	30
2. 9. Renal Hücreli Karsinomda Evreleme ve Prognoz	31
2. 10. Renal Hücreli Karsinomda Raporlama	37
2. 11. Renal Hücreli Karsinomda Tedavi	39
2. 11. 1. Lokalize Renal Hücreli Karsinomda Tedavi	39

2. 11. 2. Lokal İleri Evre Renal Hücreli Karsinomda Tedavi 41
2. 11. 3. Metastatik Renal Hücreli Karsinomda Tedavi 42
2. 12. Renal Hücreli Karsinomda Görüntüleme 43
2. 12. 1. Renal Hücreli Karsinomların Spesifik Görüntüleme Özellikleri ile Karakterizasyonu 46
2. 13. MR Fiziği ve Sinyal Oluşumu ile Genel Hatlarıyla Multiparametrik MRI 49
3. GEREÇ VE YÖNTEM 53
3. 1. Hasta seçimi 53
3. 2. MRI Parametreleri 54
3. 3. Görüntülerin Değerlendirilmesi 55
3. 4. Klinik ve Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi 57
3. 5. İstatistiksel Analiz 57
4. BULGULAR 59
4. 1. Demografik Özellikler ve Çalışma Grupları 59
4. 2. İstatistiksel Değerlendirme 61
4.3. Olgulardan Örnekler 68
5. TARTIŞMA 74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 83
KAYNAKLAR 84

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	Görünür Diffüzyon Katsayısı
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi
AML	Anjiomyolipoma
ASL	Arteryal Spin Labeling
AUC	Eğri altında kalan alan
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
ccRCC	Clear Cell Renal Hücreli Karsinom
CEUS	Kontrastlı Ultrason
DCE-MRI	Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
DSC-MRI	Dinamik Duyarlılık Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme
FOV	Field of View
FS	Fat Supression (Yağ Baskılama)
GFR	Glomerular Filtrasyon Hızı
HBYS	Hastane İşletim Sistemi
ICI	İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü
IMDC	Uluslararası Metastatik Veritabanı Konsorsiyumu
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu
IVC	Inferior Vena Cava (Vena Kava İnferior)
IVKM	Intravenöz Kontrast Madde
KKRH	Kazanılmış Kistik Renal Hastalık
kRCC	Kromofob Renal Hücreli Karsinom
LDH	Laktat Dehidrojenaz
MR	Manyetik Rezonans
MRG, MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
nccRCC	Non-Clear Cell Renal Hücreli Karsinom
NEX	Number of Excitations (Uyarılma Sayısı)
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
pRCC	Papiller Renal Hücreli Karsinom
RCC	Renal Hücreli Karsinom

SI	Sinyal İntensitesi
T	Tesla
T1 AG	T1 Ağırlıklı Görüntü
T2 AG	T2 Ağırlıklı Görüntü
TE	Time to Echo (Eko Zamanı)
TNM	Evreleme Sistemi
TSC	Tuberoskleroz
TR	Time to Repetition (Tekrarlama zamanı)
US, USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
2D	İki Boyutlu
3D	Üç Boyutlu

ŞEKİLLER

2.1. Renal ve Perirenal Alan Anatomisi 8
2.2. RCC için AJCC TNM evreleme sistemini gösteren illüstrasyon (Turuncu renkli alanlar). Ao: Aorta, IVC: inferior vena cava. A'da T1a ve T1b, B'de T2, C'de renal sinüse invaze T3a, D'de perirenal yağ dokuya invaze T3a, E'de renal vene invaze T3a, F'de diafragma altında IVC'ye invaze T3b, G'de supradiafragmadik IVC invazyonu bulunan T3c, H'de perirenal fasyayı invaze eden T4 ve I'da ipsilateral adrenal glandı invaze eden T4 tümör. 32
4.1. ccRCC ile nccRCC ayrımında min ADC için ROC eğrisi 63
4.2. ccRCC ile nccRCC ayrımında Ktrans için ROC eğrisi 63
4.3. ccRCC ile nccRCC ayrımında Ve için ROC eğrisi 64

TABLOLAR

2.1. Renal Tümörlerin Sınıflandırılması WHO 2016 14
2.2. 2017 AJCC TNM8 Evrelemesi 30
2.3. 2017 AJCC TNM8 Evre Gruplaması 31
2.4. Renal Kitleler için Raporlama Kriterleri 36
3.1. Multiparametrik MRI çekim protokolü 52
4.1. Tüm olgularda patolojik alt tiplere göre dağılım tablosu. 57
4.2. WHO/ISUP derecelendirmesi yapılan lezyonların gruplara göre dağılım tablosu 57
4.3. nccRCC grubunda WHO/ISUP derecelendirme dağılım tablosu 58
4.4. ccRCC ve nccRCC olarak iki ayrı gruba ayrılarak bakılan parametrelerin normallik testi sonuçları 58
4.5. Gruplar arasında kişi sayısı dağılımı 59
4.6. Gruplar arasında cinsiyet, vizüel T2 sinyali ve WHO/ISUP derecelerine göre elde edilen frekans değerleri 59
4.7. ccRCC grubuna ait yaş, en geniş lezyon çapı, T2 SI oranı, minimum ADC, Kep, Ktrans ve Ve parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama ve median değerleri ile standart sapma oranı 60
4.8. nccRCC grubuna ait yaş, en geniş lezyon çapı, T2 SI oranı, minimum ADC, Kep, Ktrans ve Ve parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama ve median değerleri ile standart sapma oranı 61
4.9. ccRCC ve nccRCC gruplarının karşılaştırılması amacıyla yapılan t-testi ve Mann Whitney U testi sonuçları 62
4.10. Min ADC, Ktrans ve Ve değerleri için elde edilen ROC analizi sonuçları 62

1. GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RCC), daha önceleri sürrenal restten köken aldığı düşünülmüş ve bu nedenle "hipernefroma" olarak adlandırılmıştır. 1960 yılında Oberling ve arkadaşlarının patolojik preparatların elektron mikroskobi bulgularına dayanarak proksimal renal tübüler epitelden kaynaklandığını göstermesi ile renal hücreli karsinom adını almıştır (1).

RCC, dünya çapında her yıl yaklaşık 270.000 yeni vaka ile tüm yetişkin malignitelerinin yaklaşık % 4'ünü oluşturur (2). Renal malignitelerin yaklaşık %90'ını RCC olup böbrekte en sık görülen solid lezyondur. Tanıda pik insidans yaşı 60-70'tir. Erkeklerde kadınlara göre 1.5:1 oranında baskınlık vardır (3). Son yirmi yılda RCC vakalarının insidansında yaklaşık %2 oranında artış olmuştur. Ölüm oranları ise 1990'lara kadar artmış, sonrasında sabitlenmiş ya da hafif düşüşe geçmiştir (3,4).

RCC etiyolojisinde sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon gibi önlenebilir ve ortadan kaldırılabilir risk faktörleri bulunmaktadır. Birinci derece akrabada RCC bulunması da yüksek riskle ilişkilidir. Diğer risk faktörleri arasında spesifik beslenme alışkanlıkları, diabetes mellitus, spesifik kanserojenlere mesleki maruziyet sayılabilir ancak bu konularda literatür yetersizdir (3,4).

RCC'lerin bir çoğu çeşitli nonspesifik semptomlar ve diğer abdominal hastalıkların araştırılması için kullanılan Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI) gibi noninvaziv görüntüleme yöntemleri yoluyla tesadüfen saptanır (3). 2020 yılında yayınlanan bir kohort çalışmasında tüm RCC'li hastaların % 60'ı, evre T1a hastaların % 87'si, Evre 3 ve 4 hastaların % 36'sı insidental olarak tespit edilmiştir (5). Tanı anında ortalama tümör çapı 5 cm'den küçük bulunmaktadır (6). Sağ kalım genellikle hastalığın tanı anındaki evresi ile yaşlılık ve komorbiditelere bağlıdır; yaşlı ve komorbiditesi bulunan küçük renal kitleli hastalar ile erken evre hastalıkta RCC'ye bağlı mortalite düşük iken, metastatik hastalıkta belirgin olarak yüksektir (3,7).

Bu çalışmada, histopatolojik olarak clear cell RCC (ccRCC) ile clear cell olmayan RCC (nccRCC) tanılı olgularda Dinamik Kontrastlı T1 Perfüzyon MR bulguları (Ktrans, Kep, Ve), diffüzyon ağırlıklı görüntülerden elde edilen minimum

tümör görünür diffüzyon katsayısı değeri (min ADC) ile lezyonlara ait en büyük tümör çapı, vizüel T2 sinyal intensitesi, standardize T2-sinyal intensite oranı bulguları ile karşılaştırma yapılarak bu parametrelerin iki grubu ayırt etmedeki tanısal performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Renal Embriyoloji

Embriyolojik gelişim sırasında üriner sistem, genital sistem ile beraber nonsegmental intermedier mezodermin ürogenital plak adı verilen bölgesinden ve buna komşu mezodermal çölomik epitelden köken almaktadır. Aortun her iki yanında bulunan ürogenital plak; nefrojenik kord olarak üriner sistemi, gonadal plak olarak genital sistemi oluşturur.

Üriner sistem, embriyonel safhalara uygun olarak üç kademeli gelişme gösterir; kranialden kaudale ve en ilkelden en gelişmişe doğru sırasıyla pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur.

İntrauterin 4. haftanın başında, ilkel böbrekler olan pronefroz, embriyonun servikal bölgesi boyunca yükselir, 7-14. somitler düzeyinde şekillenir. Bu geçici yapı, ventromedialde somitlerin ektoderme doğru uzanarak oluşturduğu epitelyal tomurcuklardan ve kaudale doğru da kloakaya açılan pronefrik kanallardan oluşur. 4. haftanın sonunda pronefroz, pronefrik kanalların mezonefrik kanal (Wolffian) olarak ikinci böbrek grubuna dahil olmasıyla dejenere olur.

Pronefrozun küçülmesi sırasında 4. hafta boyunca, pronefrozun kaudalinden 9-26. somitler düzeyinde mezonefroz ortaya çıkar. 9. hafta civarında kalıcı böbreklerin tam gelişimine dek ara yapılar olarak işlev görür. Mezonefrik (Wolffian) kanalların (önceden pronefrik kanallar) uzunluğu boyunca, vertebral kolonun her iki tarafında üst torasik bölgeden orta lumbar seviyelere uzanan mezonefrik tübüller ortaya çıkmaya başlar. 5. haftanın sonunda, kranialdeki tübüller geriler. Üst üç lomber seviyede bulunan tübüller, aortadan çıkan kılcal damar yumağına doğru evajinasyonlar yapar ve damarların uç kısımlarını sarar. Böylece Bowman kapsülü ve glomerulus oluşur. 9. hafta boyunca kaudaldeki tübüller kadında geriler ve epoöforon, gardner kanalı gibi embriyonik kalıntıları oluşturur. Erkekte ise genital sistemin oluşumuna katılarak duktus efferens, duktus epididimis ve duktus defferens ile seminal vezikülleri oluşturur.

Metanefroz, 5. haftada, 26-28. somitler düzeyinde embriyonun pelvik bölgesinde gelişmeye başlar. Oluşumu iki farklı kısımdan meydana gelir; üreter tomurcuğu (metanefrik divertikül) ve metanefrojenik blastem (nefrogen mezenşim).

Üreter tomurcuğu, mezonefrik kanalın kloakaya bağlandığı yerin hemen üzerinde ortaya çıkar. Üreter tomurcuğu uzadıkça, metanefrojenik blastemi kaudalden penetre eder. Penetrasyonla gelişme başlar; üreter tomurcuğu distalde genişleyerek renal pelvisi, kranial ve kaudal yönde dallanarak da majör ve minör kaliksler ile toplayıcı kanallar ve tübülleri oluşturur. Karşılık olarak üreter tomurcuğunun distal ucu metanefrik mezenşimin yoğunlaşmasını ve daha sonra bir dizi metanefrik tübüle dönüşecek olan metanefrik veziküller oluşturmasını indükler. Metanefrik tübül belli bir uzunluğa ulaştıktan sonra bir ucu toplayıcı tübüle bağlanırken diğer ucu genişleyip kadeh şeklinde invajinasyon gösterir ve glomerüler kapsülü oluşturur. Kadeh şeklindeki yapının içini prolifere olmuş damar pleksus doldurur, glomerüler kapsül ve kapiller pleksus birlikte renal korpuskül olarak adlandırılır. Bu S-şekilli metanefrik tübüllerin büyümesi sırasında toplayıcı kanal ve glomerül arasında sekresyon tübülünün diğer bölümleri de (proksimal tübül, henle kulbu, distal tübül gibi) şekillenir. Oluşumunu tamamlayan bir nefronun renal korpuskülü böbreğin kortikal, tübül kısımları ile medulla kısmında yer alır.

Distal kıvrımlı ve toplayıcı tübüller 10. Haftada birleşmeye başlayınca, metanefron işlevsel hale gelir. Glomerül popülasyonu 32. haftaya kadar gittikçe artar, her böbrekte termde yaklaşık 2 milyon nefron bulunur.

Embriyo büküntüsünün azalması ile lumbal ve sakral bölgenin genişlemesi ile 6-9. haftalar arasında böbrekler pelvisten çekilir ve aortun her iki yanında lomber bölgenin arka duvarı boyunca adrenal bezin altındaki yerine yükselir. Bu esnada yaklaşık 90° rotasyon gösterir. Yükselişleri sırasında ana iliak arterlerden gelen orijinal besleyici arterler, aorttan gelen ardışık dalların yerlerini alması ile ortadan kalkar. Adrenal bezlerle temas ettikten sonra, abdominal aorttan kaynaklanan primer arteryel beslenme ile pozisyonlarında sabitlenir. Kaudal arter dalları aksesuar renal arterler olarak kalabilir (8,9).

Nefrogenezis, doğumdan kısa bir süre sonra biter. Renal hastalıklarda, yıkılan nefronların yerine yenisi yapılamaz. Bunun yerine, kalan nefronlar hacim artışı ile bu yükü kompanse etmeye çalışırlar (9).

2.2. Renal Histoloji

Böbrek, en dıştan böbrek yüzeyine zayıf bir şekilde bağlı fibröz bağ dokusundan oluşan renal kapsül ile çevrilidir. Kapsül; iç kesimde miyofibroblast

tabakası, dış kesimde ise kollajenin de eşlik ettiği fibroblast tabakası olmak üzere iki ayrı katmandan oluşur. Renal hilus düzeyinde kapsül pelvis ve kaliksleri örten bağ dokusuna karışır. Kapsül renal parankime uzanım göstermediği için parankimden kolayca sıyrılabilir.

Makroskopik olarak böbrekten vertikal yarı kesit alındığında, iki farklı bölge ayırt edilir; iç ve dış segmentleri olan santral yerleşimli bir medulla ve dış korteks ile meduller piramitlerin hemen bitişiğinde bulunan jukstameduller korteks.

Her bir böbrekte, tabanı dış kortekse bakan koni şeklinde ortalama 8-12 adet renal piramit bulunur. Bir kortikal segment, renal kolonu (Bertini kolonu) oluşturmak üzere her bir renal piramit arasına girer. Bir renal piramit ve onu çevreleyen korteks, bir renal lobu oluşturur ve her böbrekte mevcut olan piramitlerin sayısı kadar renal lob bulunur. Bu nedenle multilobar ya da multipramidal böbrekten bahsedilir. Lobar organizasyon fetal dönemde daha belirgin olup ileri dönemlerde bu görünüm kaybolur, böbrek yüzeyi düzgün bir sınıra sahip olur. Renal parankimdeki bir diğer organizasyon ise; böbrek lobülüdür. Daha küçük bir fonksiyonel ünit olup bir meduller ışın (korteks içerisinde), ilişkili nefronlar ve ışının meduller piramit içindeki devamından oluşur. Kortekste lobüllerin sınırları çok belirgin olmasa da, radyal şekilde düzenlenen interlobüler (kortikal) kan damarları ile belirlenir. Medüller piramitlerin içinde, düz tübüller (Henle) ve toplayıcı kanallar ile bunlara paralel olarak yerleşim gösteren vaza rektalar bulunur. Piramitlerin iç segmenti apikal uç-papillaya doğru olup dış segmenti ise tabana doğru yerleşimlidir. Bu segmentler nefronun farklı bölümlerini ihtiva eder; iç medullada Henle'nin ince inen ve çıkan kolları ile iç medüller toplayıcı kanallar, dış medullada ise proksimal ve distal düz tübüller ile Henle'nin inen kolunun proksimali ve dış medüller toplayıcı kanalları barındırır. Toplayıcı kanallar (her bir piramitte yaklaşık 10-25 arasında bulunur), medüller piramidin tepesinde bulunan papillaların apeksindeki area kribrosa denilen bölgeye açılır. Her bir papilla, renal pelvisin uzantısı olan ve her bir böbrekte yaklaşık 8-12 adet bulunan fincan şeklindeki minör kalikse projekte olur.

Böbrekler her dakika kalp debisinin yaklaşık % 20'sini alır; bunun % 90'ı kortekse, % 10'u ise medullaya ulaşır. Bundan dolayı korteks kahverengimsi kırmızı renktedir. Renal kortekste; renal korpüskül ve nefrona ait bazı tübül segmentleri (kıvrımlı ve düz tübüller) ile toplayıcı tübüller ve kanallar bulunur.

Renal korpüskül, küre şeklinde olup nefronun ilk genişlemiş kısmını oluşturur. Bowman kapsülünün visseral ve parietal epiteli ile glomerül adı verilenkapiller ağı içerir. Her korpüskülün afferent ve efferent arteriyolleri içeren bir visseral kutbu ve proksimal tübülün oluştuğu üriner kutbu bulunur. Glomerülü oluşturan kapillerler tek katlı fenestrasyonlu squamöz epitelden oluşur ve her bir por yaklaşık 60-100 nm'dir. Bowman kapsülünün visseral epiteli (podositler)ile kapiller endotel arasında tek bir bazal membran vardır. Podositler kapillerleri saran yassı hücrelerdir. Podositlerin primer uzantılarından çıkan sekonder uzantılar olan pediseller (ayaksı çıkıntılar), kapillerler üzerinde sonlanarak ve birbirleriyle iç içe geçerek filtrasyon yarığı oluştururlar. Filtrasyon yarıklarından daha küçük moleküllerin geçişini sınırlamak için diyafram bulunur. Kapiller endotel, glomerüler bazal membran ve Bowman kapsülünün visseral epiteli filtrasyon aparatını oluştururlar. Vasküler polde, glomeruler kapiller arasında mezengial hücreler bulunur. Bu hücrelerin primer rolleri fagositoz ile filtrasyon bariyerinin yapısı ve desteğini sağlamak olup glomerüler hasara yanıt olarak aşırı çoğalma gösterebilirler. Ek olarak, kan basıncındaki artışlara yanıt olarak glomerul distansiyonu sağlamak için kontraksiyon gösterebilme özelliğine sahiptirler. Vasküler kutupta yerleşik afferent arteriyol, efferent arteriyol, makula densa ve ekstraglomeruler mezengial hücrelerin oluşturduğu yapıya jukstaglomeruler aparat denir. Otonom sinirlerin bol olduğu bu aparatın görevi renin salgılayarak kan basıncı ve glomerüler filtrasyon ile renal sirkülasyonun düzenlenmesini idare etmektir.

Renal korpüsküller ve yakınında bulunan kıvrımlı ve toplayıcı tübüller arasında, nefronların düz tübüllerinden ve toplayıcı kanallardan oluşan medüller ışın alanları yerleşim gösterir.

Böbreklerde idrar oluşumunu sağlayan temel birim nefronlardır. Her böbrekte yaklaşık 2 milyon nefron bulunur. Başlangıç segmenti renal korpüsküldür. Korpüskülün vaskuler polünde afferent arteriyolle glomerüle giren kan, efferent arteriyol vasıtası ile yine vaskuler polden çıkar. Bu esnada glomerul düzeyinde filtrasyon oluşur. Vasküler polün karşı tarafında bulunan üriner kutuptan proksimal kıvrımlı tübül başlar. Nefronun diğer tübüler segmentlerini proksimal kalın tübül, ince tübül ve distal kalın tübül oluşturur. Proksimal kıvrımlı tübüller, mikrovillus içeren kuboidal hücrelerden meydana gelirler ve glomerulde oluşan ultrafiltratın

günde yaklaşık %65'inin reabsorbsiyonu burada gerçekleşir. Ek olarak tuzların ve suyun çoğunluğu ile glukoz, aminoasitler ve polipeptidlerin yeniden emilimi buradadır. Distal kıvrımlı tübüller düzeyinde aldosteron hormonunun etkisi ile sodyum geri emilirken potasyum idrara salgılanır. Toplayıcı tübül ve kanallar ise, interkale hücreler vasıtası ile vücudun asit-baz dengesinde önemli rol oynarlar (8,10).

2.3. Renal ve Retroperitoneal Bölge Anatomisi

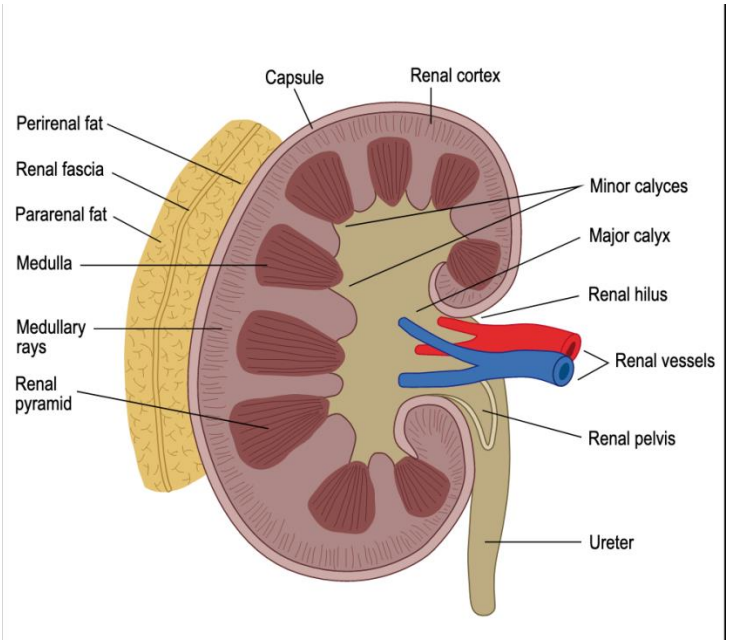
Retroperitoneum; posterior parietal periton ile sınırlanan anterior pararenal alan, fasya transversalis ile sınırlanan posterior pararenal alan ve perirenal fasya ile sınırlanan perirenal alan olmak üzere üç farklı kompartmana ayrılır.

Anterior pararenal alan, dorsal mezenterden gelişen yapılardan, yani pankreas ile inen ve çıkan kolon parçalarından oluşur. Bu alan orta hatta devam eder ancak pankreas haricindeki organlara ait patolojiler sıklıkla tek tarafta sınırlı kalır.

Perinefrik alan; önde Gerota fasyası (Toldt fasyası ya da anterior renal fasya)ile arkada Zuckerkandl fasyası (ya da posterior renal fasya) ile çevrelenen, lomber vertebraların lateralinde bulunan ve böbrekler ile surrenal glandları içeren alandır. Böbrekler, perinefrik alandaki yağ doku içerisinde, renal kapsülü renal fasyalara bağlayarak köprü oluşturan fibröz septalar tarafından asılı kalır. Bu boşluk ayrıca, hastalığın komşu boşluklar ile diğer organlara yayılmasına neden olan lenfatik damar ağı, vaskuler yapılar ve her iki renal toplayıcı sistem yapılarının proksimalini barındırır. Perinefrik lenfatik yollar renal hilusta birleşerek renal hiler, aortokaval ve sol perirenal lenf nodu zincirlerine dökülür. Bu lenf nodları da doğrudan intratorasik jukstavertebral, alt interkostal lenf nodları ile ilişkilidir. Böbreklerin embriyogenezde kaudalden kraniale doğru yer değiştirmesinden dolayı perirenal boşluklar ters koni şeklinde izlenir. Her zaman olmasa da genellikle Gerota ve Zuckerkandl fasyalarının füzyonu ile inferiorda kesilir ve pelvise kadar uzanmaz.

Posterior pararenal alan, arkada fasya transversalis ile lateralde laterokonal fasya ile çevrilidir. Quadratus lumborum kasının ventral ve posterolateralinde uzanan iki adet yağ yastığı içerir. Posterior pararenal alan ve flank duvar yapıları arasında bağlantı olabilir.

Retroperitonda dördüncü bir alan aort ile vena cava inferioru çevreler. Bu boşluk, her iki tarafta lateralden perinefrik alanlar ile üreterler tarafından sınırlandırılır ve süperiorda posterior mediastene uzanır (11,12).



Şekil 2.1 Renal ve Perirenal Alan Anatomisi

Kaynak: M Velho A., M Velho R., Journal of Renal Nursing, 2013;5 (5).

2.4. Renal Hücreli Karsinomda Epidemiyoloji

RCC, dünya çapında her yıl yaklaşık 270.000 yeni vaka ile tüm yetişkin malignitelerinin yaklaşık % 4.1'ini oluşturarak diğer renal ve pelvis tümörleri ile beraber 8. sırada görülürken (2,13,14), 2021 yılında yaklaşık 13.920 yeni ölümle kanserden ölümlerin yaklaşık % 2.3'ünü oluşturur (13). Böbrek ve renal pelvis tümörleri en sık 65-74 yaşlar arasında teşhis edilirken median yaş ortalama 65'tir. 65 yaşa kadar insidansta artış olmasına karşılık 74 yaştan sonra insidansta azalma mevcuttur (13). Erkeklerde kadınlardan yaklaşık 2 kat daha sıktır (2,15). Amerika'da en yüksek insidans Latin olmayan Amerikalılar ve Hint Alaska yerlilerinde görülür. 1997 yılından 2008 yılına kadar yeni vakalarda her 100.000'de % 10.4'ten % 15.8'e artış görülmüş, sonrasında sabit kalmıştır. Ölüm oranları 1990'lardan 2019'a dek sabit kalmış ya da hafifçe düşmüştür. 1975 yılında 5-yıllık tahmini genel sağ kalım oranı % 54.7 iken, 2012-2018 yılları arasında elde edilen verilere dayanarak; 5 yıllık tahmini genel sağ kalım oranı yıllar içerisinde artarak yaklaşık % 76.5'e yükselmiştir. Bu oran lokalize hastalıkta %93,rejyonel hastalıkta % 72.3 iken metastatik hastalıkta % 15.3'e inmektedir. Tanıda tümörlerin yaklaşık % 66'sı renal parankimde lokalize iken, % 16'sı rejyonel lenf nodu tutulumu ile, % 15'i ise uzak

metastatik olarak prezente olmaktadır (13,15). İnsidanstaki artış, ölüm oranlarındaki azalma ve 5-yıllık sağ kalım oranlarındaki yükselme şeklinde görülen bu değişikliklerin tamamı, tanıda görüntülemenin başarısının yükselmesi ile mümkün olmuştur. Günümüzde yeni ve gelişmiş radyolojik tetkiklerle renal tümörler erken evrede tanı almakta, tedavide hem cerrahi hem de immunoterapi eklenen protokollerle daha uzun süreli sağ kalım sağlanabilmektedir (2,3,7,16).

2.5. Renal Hücreli Karsinomda Etiyoloji

2.5.1. Çevresel, Hayat tarzı ve Beslenme İlişkili Risk Faktörleri

Sigara kullanımı, renal hücreli kanserin en iyi bilinen nedenlerindendir (3,16). Halen sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre %52, daha önceden sigara içenlerde ise sigara içmeyenlere göre %25 daha fazla oranda RCC görülür. Sigaraya bağlı RCC gelişme riski yaş ve dozdan bağımsızdır (16).

Aşırı kilo ile obezitenin RCC riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar vardır; prospektif kohort çalışmalarının meta-analizine göre 5 kg/m2'lik BMI (body mass indeks) başına risk artışı erkekler için %24, kadınlar için %34'tür (16,17). BMI'si 35 ve üzerinde olan kişilerde RCC görülme riski normal kilolu kişilere göre %71 daha fazladır (18). Artmış BMI ve ccRCC'si olan hastalarla kromofob RCC (kRCC)'li obez hastalar karşılaştırıldığında, kRCC'li hastalarda rekürrens ve kanser spesifik sağ kalım sonuçlarının daha kötü olduğu görülmüştür (19).

Hipertansiyon, RCC için başka bir potansiyel risk faktörüdür (3,16) Birkaç çalışmada antihipertansif ve diüretik ilaç kullanımından bağımsız olarak, artmış kan basıncı ile RCC arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (20–22). Ek olarak hipertansiyon, daha yüksek tümör boyutu, daha yüksek tümör derecesi ve berrak hücreli olmayan RCC alt tipleri ile ilişkilidir (23). Ancak hipertansiyon hatta antihipertansif tedavi ile RCC arasındaki biyolojik ilişki halen büyük ölçüde bilinmemektedir (16).

Literatürde diyabet ile RCC arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların bazılarında diyabetik hastalarda RCC riskinin arttığı, bazılarında ise RCC ile ilişki bulunmadığı görülmektedir (24,25). Buna karşılık diyabetin, daha yüksek kanser nüks oranları ve diyabetik olmayanlara göre daha kısa genel ve kansere özgü sağ

kalıma neden olduğu ve daha fazla sayıda uzak metastazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (26,27).

Diğer risk faktörleri arasında; metabolik sendrom, uzun süreli analjezik kullanımı, antihipertansif ilaç kullanımı (özellikle diüretik ve kalsiyum kanal blokerlerinin uzun süreli kullanımı papiller RCC'ye neden olmaktadır), karşılanmamış östrojen tedavisi, nitritten zengin beslenme, petrol ürünleri, asbest ve kadmiyum benzeri ağır metallere mesleki maruziyet sayılabilir (1,7,16).

2.5.2. Herediter Faktörler

Birinci dereceden akrabalardan birinde RCC olması, riski 4 kata kadar artırmaktadır, ancak sadece az bir hasta popülasyonunda aileden başka bir üyede de RCC bulunur (28).

Tüm renal tümörlerin %5'ten azı, herediter sendromlarda izlenir (29). Sporadik formlardan farklı olarak; daha erken yaşlarda (3.-5. dekadlar) görülen bu tümörlerde bilateralite ve multifokalite oranları yüksektir, tarama testlerinde daha küçük boyutlarda tespit edilirler ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülürler. Hastalığın ekspresyonu ve ciddiyeti kişiler arasında değişkenlik gösterebilir. Tümör supresör genler, onkogenler, protoonkogenlerdeki mutasyonlar ya da kromozomal translokasyonlara bağlı olarak bu nadir ailesel formlar ortaya çıkabilir. Klinik açıdan yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesi; bu olgularda tarama testlerinin değerini artırırken, örneğin organ koruyucu cerrahi gibi tedavi yaklaşımlarını değiştirirken inhibitör ilaç tedavileri ve gen terapileri gibi hastalığı önleme ve kontrol etme amacıyla yeni tedavileri geliştirme yolunda da fırsat sunar (30).

Von-Hippel Lindau Hastalığı (VHL); otozomal dominant geçişli, multipl spesifik organları etkileyen kompleks bir multikanser sendromudur. Olgularda retinal anjiom, santral sinir sistemi ve spinal kordda hemanjioblastom, feokromasitoma, renal kistler, ccRCC, pankreatik kistler ve pankreasta nöroendokrin tümörler ile endolenfatik kese tümörleri görülür. Genel toplumdaki sıklığı 1/36000-1/45500 arasındadır. Bu hastalığa sahip olgularda 70 yaşına dek RCC gelişme riski %70 olup ölüm nedeni genellikle metastatik RCC'dir. Renal kistler genellikle bilateral ve çok sayıda olup premalign özelliktedir. ccRCC dışındaki alt tipler genellikle bu tanıdan uzaklaştırır (31).

Herediter Papiller Renal Hücreli Karsinom; otozomal dominant yolla geçen, ekstrarenal bulgusu olmayan, geç başlangıçlı ve multipl papiller RCC ile karakterize bir sendromdur. Olguların yarısı 55 yaşına dek bilateral papiller RCC geliştirir (30–32). Bu sendromun prevelansı halen bilinmemektedir. Yalnızca tip 1 papiller RCC izlenir (30).

Tuberoskleroz kompleks; embriyonik ektodermden gelişen(örn: deri, gözler, santral sinir sistemi) multipl benign tümörleri ile karakterize bir nörokutanoz bir bozukluktur. Prevelansı 1/6000-1/12000 civarıdır. Tuberin ve hamartin proteinlerini kodlayan TSC1 ve TSC2 genlerindeki spontan mutasyonlar sonucunda gelişen otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Santral sinir sisteminde; kortikal-subkortikal tuberler, subependimal hamartomlar, subependimal dev hücreli astrositom (SEDA) intraabdominal ve intratorasik alanda; renal anjiomyolipoma (AML), renal kistler, RCC ve onkositoma, torasik ve retroperitoneal lenfanjiomyomatozis (LAM), hepatik AML, kardiyak rabdomiyom görülürken deride; hipopigmente makuller, fasyal anjiofibromlar, periungal fibromlar ve shagreen lekeleri gibi çok çeşitli bulgularla karakterizedir. Olguların yaklaşık %40'ı, bahsedilen bulguların bir ya da daha fazlasının komplikasyonlarından dolayı genellikle 35 yaşına dek ölmektedir (29–31,33).

Herediter Leiomyoma ve Renal Hücreli Karsinom Sendromu; fumarat hidrataz genindeki mutasyonlara bağlı gelişen otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Etkilenen olgularda 20-25 yaşlarında ortaya çıkan ciltte leiomyoma ve uterin fibroidler mevcuttur. Ailelerin yaklaşık %20'sinde tip 2 papiller RCC bildirilmiştir. Bu sendromda bulunan papiller RCC, agresif bir seyir izleyerek erken metastaz yapabilirken diğer ailesel formların aksine tanı anında soliter olma eğilimindedir (30–32).

Birt-Hogg-Dube sendromu; Folikülin proteinini kodlayan gendeki mutasyon sonucu gelişen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Olgularda ciltte fibrofolikulomlar, akciğerlerde multipl ince duvarlı kistler ile bu kistlerin rüptürü sonucu gelişen spontan pnömotoraks, böbreklerde sıklıkla bilateralite gösteren kromofob hücreli ya da ccRCC veya benign tümörlerden onkositoma görülür. Tanıda hasta yaşı ortalama 50 civarındadır (30).

Ailesel Renal Onkositoma; etkilenen bireylerde bilateral renal onkositomların ve eşlik eden renal fonksiyon bozukluğunun olduğu, henüz varsayılan genetik bir lokusu bulunmayan ve tam tanımlanamamış bir hastalıktır. Başlangıçta renal ailesel onkositoma olduğu düşünülen bazı ailelerin Birt-Hogg-Dube sendromunun özelliklerine sahip olduğu gösterildiğinden, iki antite arasında örtüşmeler bulunur (30).

Süksinat Dehidrojenaz Eksikliği ile İlişkili Renal Hücreli Karsinom; Süksinat dehidrojenaz genindeki germline mutasyonlardan kaynaklanan nadir bir hastalıktır. Etkilenen olgularda paragangliomlar ile gastrointestinal stromal tümörler (GIST) de bulunur. Bu sendromda görülen RCC'ler multipl ve olguların %25'inde bilateraldir. Tümörlerin çoğu düşük dereceli ve iyi prognoza sahiptir ancak sarkomatoid differansiyasyon gösteren ve nekroz bulunanlar agresif davranış gösterebilirler (29).

Diğer Nadir Herediter Renal Hücreli Karsinom nedenleri; non-polipozis herediter kolorektal kanser sendromu, hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu, fosfataz ve tensin (PTEN) homolog hamartom sendromu, konstitüsyonel kromozom 3 translokasyon, ailesel non-sendromik ccRCC ve BAP-1 ilişkili RCC sayılabilir (34). Ek olarak herediter hemoglobinopatilerle olan ilişkisinden dolayı renal medullar karsinom da bu gruba dahil edilebilir (31,34).

Kalıtsal olmasa da, TFE3 ve TFEB somatik füzyon translokasyonları; 45 yaşından küçük RCC'li olguların %15'ini, RCC tanısı almış çocuk ve genç erişkinlerin %20-45'ini etkileyebilir (35).

2.5.3. Diğer Faktörler

Kazanılmış renal kistik hastalık (KKRH), konjenital kistik hastalığı olmayan, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda gelişen multipl kistlerle karakterize bir hastalıktır (36). Hemodiyalizle geçen süre arttıkça, son dönem böbrek yetmezlikli olgularda KRKH prevelansı ve ciddiyeti artmaktadır; 1-3 yıl arasında diyalize giren olguların %20'sinde, 5-10 yıl arasında diyalize giren olguların ise %90'dan fazlasında bulunur (37). KRKH, premalign bir antite olarak kabul edilir ve hem hemodiyalize giren olgularda hem de transplantasyon sonrasında, son dönem böbrek yetmezlikli olgularda RCC insidansında genel popülasyonun 100 katı bir artış söz

konusudur (36,37). Bu hasta popülasyonunda papiller tip RCC görülme olasılığı genel popülasyondan daha fazladır (36).

2.6. Renal Hücreli Karsinom Tarihçesi ve Histopatolojisi

2.6.1. Renal Hücreli Karsinom Tarihçesi

Adrenal gland hücrelerine benzerliği nedeniyle adrenal restten köken aldığı düşünülen ve bu nedenle tarihsel olarak hipernefroma olarak adlandırılan renal hücreli karsinom, 1960 yılında Oberling ve arkadaşları tarafından proksimal renal tübül epitelinden kaynaklandığının gösterilmesi ile güncel ismini almıştır (1). Uzun yıllar tek bir patolojik antite olduğu düşünülmüş, yalnızca sitoplazmik özelliklerine göre berrak, granüler ve mikst varyantlar olarak ayrılmıştır. Papiller RCC (pRCC) terimi, özel veya baskın olarak papiller yapıya sahip olan granüler hücre tipi RCC'nin alt grubu olarak tanımlanmıştı. Ancak tümörlerin farklı klinik davranışlar göstermeleri nedeniyle klinikopatolojik korelasyon kurulamamıştı (1). 1976 yılında Klein ve Valensi, renal onkositom olarak adlandırdıkları ve prognozu çok iyi olan, granüler hücre özellikleri taşıyan bir renal neoplazm tanımladılar. Bundan dokuz yıl sonra berrak hücre özellikleri taşıyan, sıçanlarda deneysel olarak indüklenerek oluşturulan ve RCC'nin alt tipi olarak belirlenen kRCC tanımlandı (1,38). Bundan kısa bir süre sonra toplayıcı kanallardan kaynaklanan, granüler hücre özellikleri gösteren toplayıcı kanal karsinomu tanımlandı. Belirgin klinik, patolojik ve fenotipik farklılıklar olmasına rağmen tümörler arasında granüler ve berrak hücre özelliklerinin örtüşmesi yeni bir sınıflama ihtiyacını doğurdu. 1986 yılında Almanya'daki Gutenberg Üniversitesi'nden Thoenes ve arkadaşları, renal tübüler epitelden köken alan kitleleri Mainz Sınıflaması adıyla kategorize ettiler. Mainz Sınıflaması, her ne kadar sadece histopatolojik-morfolojik özelliklere dayanıyor olsa da, dünya çapında yapılmış ilk sınıflama girişimi olarak yerini almıştır (1,32,39). Takip eden yıllarda diğer başka çalışmalarla renal epitelyal tümör envanteri; mimari paternleri (örn; papiller RCC, tubulokistik RCC gibi), anatomik yerleşimleri (toplayıcı kanal karsinomu, renal medüller karsinom gibi), ilişkili hastalıklar (KRKH ilişkili RCC gibi) gibi antitelerin eklenmesi ile genişledi. Özellikle son yıllarda elektron mikroskopi, immunhistokimya teknikleri, sitogenetik ve moleküler tanı tekniklerinin gelişmesi ile sınıflandırma sistemleri gelişmiş; yeni alt tiplerin bulunması ve tanınmasına katkı sağlamıştır (40). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün

ürogenital tümörler sınıflandırmasının 2016 yılında yayınlanan 4. baskısında, 50'dan fazla renal tümör antitesi tanımlanmıştır (3,29,40).

2.6.2. Renal Tümörlerin Histopatolojik Sınıflandırması

2016 WHO renal tümörleri sınıflandırması morfolojik, moleküler ve genetik özelliklerin kombinasyonuna dayanmaktadır (31). RCC'ler yetişkinlerde en sık görülen renal tümördür ve birçok alt tipi bulunur: en sık görüleni berrak hücreli tipidir (%70-90), bunu papiller (%10-15) ve kromofob RCC (%3-5) takip eder (29,31). RCC, renal korteks ya da renal tübüler epitel hücrelerinden kaynaklanır (41). Çok merkezli çalışmaları da içeren birçok çalışmada tümör tipinin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (29,42). Tümör tipinin doğru belirlenmesi, ayrıca, adjuvan tedavi için hasta seçiminde de önemlidir (29,42). Aşağıdaki tablo 2.1'de 2016 WHO Renal Tümör Sınıflandırması ve tümörlerin klinik davranışları özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Renal Tümörlerin Sınıflandırılması WHO 2016

Tümör alt tipi	**Tümör davranışı**
Renal Hücreli Tümörler	
Berrak hücreli RCC	Malign
Düşük malignite potansiyeli olan multilokuler kistik renal neoplazm	Borderline
Papiller RCC	Malign
Herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom sendromu ilişkili RCC	Malign
Kromofob RCC	Malign
Toplayıcı kanal karsinomu	Malign
Renal meduller karsinom	Malign
MiT ailesel translokasyon RCC	Malign
Süksinat dehidrojenaz enzim eksikliği ilişkili RCC	Malign
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom	Malign
Tubulokistik RCC	Malign
Edinilmiş kistik hastalık ilişkili RCC	Malign
Berrak hücreli papiller RCC	Borderline
Sınıflandırılamamış RCC	Malign
Papiller adenoma	Benign
Onkositoma	Benign

Tablo 2.1 "Devam" Renal Tümörlerin Sınıflandırılması WHO 2016

Metanefrik Tümörler	
Metanefrik adenom	Benign
Metanefrik adenofibroma	Benign
Metanefrik stromal tümör	Borderline
Başlıca Çocuklarda Görülen Nefroblastik ve Kistik Tümörler	
Nefrojenik restler	
Nefroblastoma	Malign
Kistik kısmi farklılaşmış nefroblastoma	Borderline
Pediatrik kistik nefroma	Benign
Mezenkimal Tümörler-1	
Başlıca Çocuklarda Görülen Mezenkimal Tümörler	
Berrak hücreli sarkom	Malign
Rabdoid tümör	Malign
Konjenital mezoblastik nefroma	Borderline
İnfantın osseöz renal tümörü	Benign
Mezenkimal Tümörler-2	
Başlıca Erişkinlerde Görülen Mezenkimal Tümörler	
Leiomyosarkom	Malign
Anjiosarkom	Malign
Rabdomyosarkom	Malign
Osteosarkom	Malign
Sinoviyal sarkom	Malign
Ewing sarkomu	Malign
Anjiomyolipom	Benign
Epiteloid anjiomyolipom	Borderline
Leiomyoma	Benign
Hemanjioma	Benign
Lenfanjioma	Benign
Hemanjioblastoma	Borderline
Jukstaglomeruler hücreli tümör	Benign
Renomeduller intersitisyel hücreli tümör	Benign
Schwannoma	Benign
Soliter fibroz tümör	Borderline

Tablo 2.1 "Devam" Renal Tümörlerin Sınıflandırılması WHO 2016

Mikst Epitelyal ve Stromal Tümör Ailesi	
Kistik nefroma	Benign
Mikst epitelyal ve stromal tümör	Benign
Nöroendokrin tümörler	
İyi differansiye nöroendokrin tümör	Malign
Büyük hücreli nöroendokrin tümör	Malign
Küçük hücreli nöroendokrin tümör	Malign
Feokromasitoma	Benign
Diğer Tümörler	
Renal hematopoietik neoplazmlar	
Germ hücreli tümörler	
Metastazlar	

2.6.3. Renal Hücreli Karsinom Histolojik Subtipleri

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom; Klinik olarak RCC'lerin yaklaşık üçte ikisinden fazlasını oluşturarak en sık olarak görülen, proksimal renal tübüler epitelden köken alan malign tümördür (41,43). Erkeklerde daha sık görülen bu tümör, sıklıkla soliter olarak böbreğin herhangi bir yerinde korteksten köken alarak renal konturdan egzofitik büyüme paterni gösterirler (42,44). Bununla birlikte perirenal yağ dokuya, renal sinüse ve/veya renal vene invazyon olguların %45'inde tespit edilir (1,44). Mikrovaskuler invazyon ise klinik prognozla ilgili bir parametre olarak tanımlanmış ve radikal cerrahi sonrası nükste tek bağımsız belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (32).

Tanı anında ortalama tümör çapı 7 cm olup boyut ile malignite arasında ilişki olmamasına karşılık, boyut ile metastaz gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir (44). Bilateralite ve multifokalite sporadik olgularda %5'ten azdır (32,44). Bir çalışma, belirgin multifokalitenin tek bir tümörden retrograd invazyona bağlı olabileceğini göstermiştir (45).

Makroskopik olarak renal korteks tabanlı, korteksten dışarı doğru protruzyon gösteren, ekspansil, globuler şekilli, iyi sınırlı, tümör ile komşu parankim arasındaki sınırın genellikle korunduğu, solid kitle lezyonu şeklinde izlenir. Komşu renal

parankimde laterale doğru itilme ve gerçek bir yapıda olmasa da patolojik olarak psödokapsül formasyonu gösterir (32,41,43). Parankime diffüz infiltratif büyüme paterni çok nadirdir (44). Boyut olarak sıklıkla büyük tümörler olarak ortaya çıkan bu kitlelerde kanama, nekroz alanları ve kistik değişiklikler sık olup bazı vakalarda fibrozis ve skarda görülebilir (32,43,44). Bu da BT ve MR incelemelerinde değişken görünümlerle sonuçlanır. Ancak son zamanlarda görüntüleme tekniklerinin kullanım sıklığının artması ve insidental olarak izlenen renal tümör oranlarının artması sonucunda daha küçük boyutlarda da tespit edilebilmektedir (43). Tümörlerin %15'inde kalsifikasyon mevcuttur (44).

Mikroskopik olarak, ince dallanma gösteren vaskuler yapılar arasında yuvalanmış berrak hücreler ile karakterizedir (43). Tümör hücrelerinin sitoplazmaları lipid ve glikojenden zengin olup mikroskopideki tipik berrak sitoplazma görünümünü oluşturur (1). Özellikle yüksek dereceli iseler tamamen eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşabilirler. İmmunhistokimyasal olarak pansitokeratin ile vimentini birlikte eksprese ederler ve karbonik anhidraz IX pozitiftir. Ancak genellikle sitokeratin 7 negatiftir (29).

Çoğu vaka sporadik olarak ortaya çıkar ancak ccRCC'ler özellikle multipl ve bilateral olduklarında, erken yaşta görüldüklerinde herediter sendromları akla getirmek gerekir. Bu sendromlardan yazının daha önceki kısımlarında detaylı olarak bahsedilmiştir.

VHL tümör supresör geninin inaktivasyonu ile sonuçlanan kromozom 3p'nin bir kısmının silinmesi, ccRCC'de sık olarak görülen bir mutasyondur. Bu muhtemelen vaskuler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) aşırı ekspresyonu ile anjiogenezi uyararak berrak hücreli RCC'nin hipervasküler yapısına katkıda bulunur. Son moleküler çalışmalar, kromatin yeniden modelleme veya histon değiştirici genleri içeren inaktive edici tekrarlayan mutasyonları tanımlamıştır. Çoklu ek genetik değişiklikler ccRCC oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Aslında sadece farklı histolojik alt tipler arasında değil, aynı alt tipteki tümörler içinde de genetik heterojenite mevcuttur (43).

Genel olarak berrak hücreli RCC'ler daha yüksek metastaz oranları ve tanı anında ileri evrede tespit edildiklerinden diğer RCC alt tiplerinden daha agresiftirler (29,43). Sıklıkla hematojen yolla akciğere metastaz yapsa da lenfatik metastaza da

eğilimi vardır (1,44). Paravertebral venler, gonadal venler, üreter boyunca komşuluğunda yer alan venöz yapılar ve intrarenal venler aracılığıyla retrograd metastaz yapabilirler. ccRCC, olağan dışı yerlere yaptığı metastazlar ve geç metastazları ile ünlüdür (1,31). Renal ven ve inferior vena cavaya doğru yayılım genellikle büyük tümörlerde görülür (43). Okült RCC; akciğer, kemik, beyin ve diğer organlara metastazla prezente olabilir. Oldukça nadir olmakla birlikte metastazlarda spontan regresyon bildirilmiştir (1). Kemik metastazları tipik olarak litik görülür ancak tedavi edilen metastazlar sklerotik görülebilir, nadiren osteoblastik metastazlı vakalar da bildirilmiştir (43).

Düşük Malignite Potansiyeli Olan Multilokuler Kistik Renal Neoplazm; daha önceleri berrak hücreli karsinom kategorisine dahil edilmekteydi ancak şimdi, herhangi bir metastaz ve rekürrens bildirilmediği, indolent davranışa sahip olduğu ve prognozunun mükemmel olması nedeniyle ayrı bir kategoride ele alınmaktadır (29,42,46). Oldukça nadirdir (renal tümörlerin <%1'i), ancak morfolojik kriterlere bağlı kalındığında kolayca teşhis edilir. Karakteristik olarak düşük dereceli berrak hücreler içeren fibröz septaları bulunur ancak berrak hücreli RCC'de görülen solid ekspansil berrak hücreli nodüller yoktur (29,31). Bu lezyonlar konservatif olarak yönetilebildikleri için doğru patolojik tanısı önemlidir (29). Genellikle büyük boyutlarda, multilokule yapıda kistler, kist duvarlarında fokal kalınlaşmalar ile kontrast tutulumu ile heterojen kist içeriğine dair internal opasiteler/intensiteler şeklinde izlenir (47). Multilokule yapıda berrak hücrelerden oluşsa da unilokule ve kromofob hücrelerden de oluşabilir (1,47). Erkeklerde kadınların üç katı daha sık görülür, uzun süreli hemodiyaliz hastalarında da insidansı yüksektir (44,47,48).

Papiller Renal Hücreli Karsinom (pRCC); ikinci en sık görülen malign epitelyal renal neoplazm olup renal kanserlerin %10-15'ini oluşturur (1,6,43,48). Berrak hücreli RCC'lerden daha düşük dereceli olup daha erken evrede ortaya çıkma eğilimdedir. Bu nedenle böbreğe lokalize olduğunda nispeten daha iyi bir prognoza sahiptir (43,48). Aynı evredeki diğer renal tümörlere göre bu tipte prognoz daha iyidir ve on yıllık mortalite oranı yaklaşık %16 civarındadır (32,40,48,49). Bu histolojik alt tipte bilateralite ve multifokalite sık görülür. Bu nedenle ve prognozları da diğer alt tiplerden daha iyi olduğu için tedavide nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir. Cerrahi sonrasında da yakın takibe devam edilmesi önerilmektedir

(48,49). Herediter papiller renal hücreli karsinomlu olgularda tek böbrekte üç bin dört yüz kadar mikroskobik tümör odağı bildirilmiştir (44,48).

Makroskopik olarak; kistik değişiklik veya enkapsülasyon olsun ya da olmasın büyük ölçüde solid bir tümör olup gri ya da kahverengi renktedir. Kanama ve nekroz alanları sıklıkla izlenmekte olup buna bağlı kesim yüzeyi soft, frajil bir yapıdadır (1,29,31).

Mikroskopik olarak bu tümörler genellikle köpüksü makrofajlar içeren koru bulunan papiller bir yapıya sahiptir. Psammomatöz kalsifikasyon ve intraepitelyal pigment (hemosiderin) sıklıkla mevcuttur (43).

Eski terminolojide bazofilik ve eozinofilik olarak adlandırılan pRCC alt tipleri WHO 2004 sınıflamasında sırasıyla tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırılmış olup klinik ve biyolojik olarak farklı yapılarda ve davranışlarda oldukları gösterilmiştir (43,46). Tip 1 pRCC'de MET protoonkogen aktive edici germline mutasyonları ile ilişkili iken tip 2 pRCC NRF2-ARE yolunun aktivasyonu ve en az üç alt tip ile ilişkilidir (46,50). Tip 2 pRCC, heterojen bir tümör grubu olup gelecekte örneğin; onkositik pRCC gibi substratifikasyon beklenmektedir (46). Saaleb ve arkadaşları morfolojik özelliklerin, immün profillerin ve moleküler analizin bir kombinasyonunu kullanarak pRCC'nin dört subgruba ayrılabileceğini ve bu tip bir gruplandırmanın hasta yönetimini yönlendirmek için daha iyi bir araç olacağını öne sürmüştür (29,51)

Tip1 pRCC'de tümör hücreleri artmış nükleus:sitoplazma oranına neden olan küçük sitoplazmalı ve düşük dereceli büyük nükleuslu (bazofilik) küboidal hücrelerden oluşurken, tip 2 pRCC büyük eozinofilik ve granüler sitoplazmalı, belirgin nükleollu yüksek dereceli nükleus içeren, psödostratifiye tümör hücrelerinden oluşur (1,32,44,48,50). Tip 1 tümörler daha düşük dereceli ve daha az agresif olma eğilimindeyken, tip 2 tümörler daha ileri evrelerde ortaya çıkma eğiliminde olup berrak hücreli RCC'de bile daha kötü prognoza sahiptir (31,32,43,50). Ayrıca daha infiltratif karakterde kitleler olarak izlenebilir (43).

Küçük boyutlu tümörlerde tip 1 ve tip 2 pRCC ayrımı güç olsa da, tip 1 tümörlerin daha egzofitik büyüme gösterdiği, konturlarının daha belirgin olduğu, internal dansitelerinin daha homojen olduğu; tip 2 pRCC'lerin ise daha infiltratif ve belirsiz sınırlı olarak izlendiği bildirilmiştir. Her iki alt tip de hipovasküler olup, kontrastlanma ve atenüasyon dereceleri arasında fark saptanmamıştır. Tip 2

tümörlerin Tip 1'lere göre daha büyük boyutlarda olduğu, daha ileri evrelerde tanı aldığı ve santral invazyon yaparak tümör trombüsüne yol açtığı gösterilmiştir (51,52).

Herediter papiller renal hücreli kanser sendromu olgularında multipl ve bilateraltip 1 pRCC görülürken, herediter leiomyoma ve renal hücreli kanser sendromu olgularında tipik olarak soliter tip 2 pRCC gelişimi görülür (43).

Yakın zamanda tanımlanmış olan bir pRCC varyantı olan onkositik pRCC, benign bir renal kitle olan onkositomayı taklit edebilir ancak pRCC ile aynı genetik ve kromozomal anomaliler bulundurması ile immunhistokimyasal özellikler taşıması, birbirlerinden ayrımlarını yaptırır (32,46).

Kromofob Renal Hücreli Karsinom (kRCC) alt tipi; önce sıçanlar üzerinde kanser indüksiyonu yapılarak keşfedilmiş, sonrasında Thoenes ve arkadaşları tarafından insanlardaki tipi tanımlanmıştır (1,48). Tüm renal tübüler epitel malignitelerinin %5'ini oluşturarak üçüncü sıklıkta görülürken tanıda yaş aralığı 27-80 gibi oldukça geniştir. pRCC ve ccRCC'lerin aksine kadın ve erkek cinsiyette eşit olarak görülür (1,44,46,48). Hem sporadik hem de herediter formları mevcuttur (44). ccRCC ve pRCC'ye göre daha iyi prognozlu olup mortalitesi %10'dan azdır (1,29,44,46).

Renal ven invazyonu ve perinefrik yağ dokuya uzanımı nadir görülür. ccRCC ve pRCC'de izlenen kistik değişiklikler ve hemoraji nadirdir. Metastatik hastalık da oldukça nadir olup olguların yalnızda %6-7'sinde izlenir. Kalsifikasyon içerebilir (1,32,43,44,48). Tanı anında olguların çoğu diğer tümörlere göre daha büyük boyutlardadır (1,29,44).

Onkositomlarla aynı hücreden orijin alırlar ve hem görüntülemede hem de histopatolojik olarak örtüşme gösterirler ancak biyolojik davranışı RCC'ler gibidir (1,43,44,48). Mikst morfolojide hibrid onkositik-cRCC tümörler sporadik görülebileceği gibi daha sıklıkla Birt-Hogg-Dube sendromunda görülür. Hibrid renal tümörler genellikle küçük boyutlarda olup indolent seyir gösterir (43).

Toplayıcı Kanal Karsinomu; Toplayıcı duktuslardan gelişmekte olup tüm renal tübül orijinli tümörlerin %2'sinden azını oluşturur (1,29,32,43,44,48). Sıklıkla büyük boyutlarda ve infiltratif kitleler olarak ortaya çıkarlar (43). Prognozları kötü olup olguların üçte biri tanı anında metastazla gelir ve üçte ikisi tanıdan sonraki iki

yıl içerisinde kaybedilir (43,44,48). Kemik metastazları genellikle osteoblastiktir (44,48). Diğer renal epitelyal tümörler Bertini kolonlarında kortikal zondan kaynaklanırken, toplayıcı kanal karsinomu meduller piramislerde yerleşimlidir (1,29,32,48). Renal pelvise infiltre olup transizyonel hücreli karsinom ve toplayıcı sistemin squamöz hücreli karsinomunu taklit edebilir (43). Tümör ile normal parankim arasındaki geçiş belirsizdir, tümörü çevreleyen normal tübüllerde de benzer morfolojide atipik hücrelere rastlanabilir. Genellikle az diferansiye tümörlerdir (1,29,44). Kalsifikasyon ve kistik değişiklikler ile kanama ve nekroz görülebilir (43). Ayrıcı tanısında papiller RCC, renal pelvis kökenli glanduler differansiasyon gösteren ürotelyal karsinom ve adenokarsinom metastazları düşünülmelidir (32,44).

Renal Meduller Karsinom; nadir istisnalar olsa da, genellikle orak hücre hastalığı ve orak hücre anemisi olan Afro-Amerikan genç erkeklerde görülür. Toplayıcı kanal karsinomlarında olduğu gibi tipik olarak medulladan köken alan santral yerleşimli, büyük, infiltratif kitleler olarak izlenir. Böbrek şekli sıklıkla korunur, kaliektazi gelişir. Oldukça agresif tümörler olup olgularda tanı anında %95'e kadar oranda metastatik hastalık saptanır. Büyük tümörler tipik olarak heterojen olarak kontrast tutar ve nekroz ile kanama alanları görülebilir (40,43,44,48).

MiTF/TFETranslokasyon Renal Hücreli Karsinom; mikroftalmia ilişkili transkripsiyonal faktör(MiTF) ilişkili renal hücreli kanser ailesi TFE3, TEFB, MITF gibi transkripsiyon faktör genlerindeki genetik anormallikleri (gen füzyonu, amplifikasyon, mutasyon gibi) barındıran, nadir görülen, bir grup renal hücreli kanser ailesidir (29,53,54). Tüm pediatrik ve adolesan RCC'lerin %40'ını, erişkin RCC'lerin ise %1-4'ünü oluşturur (48,53,54). Daha yaygın olarak görülen diğer RCC alt tipleri ile morfolojik olarak örtüştükleri ve özellikle immunhistokimyasal çalışmalar gerçekleştirilmediği zaman, erişkinlerdeki translokasyon RCC'lerin yüzdesi düşük hesaplanmaktadır (54). Xp11 translokasyon RCC'ler TFE3, t(6;11) RCC'ler ise TFB gen füzyonlarını barındırır. Xp11 RCC'ler (TFE3-tRCC), translokasyon RCC'lerin %89'unda görülür ve ağırlıklı olarak çocuklar ve genç erişkinleri etkiler (29,53,54). MiTF içeren füzyonlar oldukça nadirdir ve olguların sadece %2'sinde tanımlanmıştır (54).

Özellikle yetişkinlerde ve Xp11 translokasyonu olanlarda agresif klinik davranış ve erken dönemde nodal metastaz eğilimi vardır. Yetişkin popülasyonda ortaya çıktığında hatalı olarak ccRCC olarak sınıflandırılabilirler ve VEGF hedefli tedavilere yanıt vermeyeceklerinden klinik olarak tanınması önemlidirler (29).

İmmunhistokimya kullanımının teknik zorluğundan dolayı, translokasyon varlığını doğrulamak için tanıda floresan in-situ hibridizasyon (FISH) gereklidir (29,43).

Müsinöz ve Tübüler İğsi Hücreli Karsinom; oldukça nadir olarak görülür. Daha çok düşük dereceli ve indolent davranış gösteren bu lezyonlar ağırlıklı olarak kadınlarda görülürler. Bol miktarda müsin üretirler. Sıklıkla kortikal yerleşimli, düzgün sınırlı, ekspansil, homojen, küçük boyutlarda kitleler olarak izlenmekte olup genellikle cerrahi tedavi küratiftir. Sarkomatöz differansiasyon sıklıkla metastazlar ve lokal rekürrenste izlenir (43).

Tubulokistik Renal Hücreli Karsinom; ilk önceleri; mikroskobik olarak tamamen tübüller ve kanal benzeri yapılardan oluşması, klinik olarak da toplayıcı kanal karsinomunun klasik agresif davranışına sahip olmaması nedeniyle, düşük-dereceli toplayıcı kanal karsinomu olarak tanımlanmıştır. Ancak genetik yapısı diğer RCC'lerden ve toplayıcı kanal karsinomundan farklıdır. Erkeklerde prevelansı ve 5.-6. dekadlarda insidansı yüksektir. Tümörlerin çoğu kistiktir ve yavaş büyüme paterni gösterir. Sadece birkaç vakada pelvik lenf nodlarına, kemiğe, karaciğer ve peritona metastaz bildirilmiştir (40).

Berrak Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom (ccpRCC); yaklaşık %1-4'lük bir prevelans oranına sahip olduğu, düşük dereceli ccRCC'lerin %6'sını ccpRCC'lerin oluşturduğu ve aslında en yaygın dördüncü en sık RCC alt tipi olduğu düşünülmektedir. Patolojik olarak karakteristik bir immunprofil göstermesi bu antiteyi ccRCC ve pRCC'den ayırır. Ancak uyumsuz immunhistokimyasal boyama modeli göstermesi durumunda bu tümörler ccRCC olarak sınıflandırılmalı ve VHL mutasyonu ile kromozom 3p kaybının gösterilmesi amacıyla genetik analize gönderilmelidir (40). Son dönem böbrek yetmezliği olan olgularda ve VHL sendromunda sporadik olarak ortaya çıkar. Bu tümörlerin bazıları daha önceleri renal anjioadenomatöz tümörler olarak adlandırılırdı. Mevcut literatür bilgilerine göre bu tümörler indolen bir klinik davranışa sahiptirler (42,46).

Sınıflandırılmamış Renal Hücreli Karsinom; sınıflandırılmamış terimi, diğer kategorilere uymayan tümörleri tanımlamak için kullanılmaktadır (43). Kapsamlı bir örnekleme ve immunhistokimyasal değerlendirmeye rağmen tümörlerin yaklaşık %5'ini kategorize etmek zor olur. Bazen epitelyal orijinli tümörlerdeki sarkomatöz elemanlar daha fazla büyüyerek dominant hücre haline gelir, bazen de eozinofilik hücrelerden oluşan tümörler ayırt edici özellikler göstermez ve orijini tespit edilemez. Bu kategori hem düşük hem de yüksek dereceli tümörleri içerebilir. Spektrumun hangi ucunda yer aldığının bilinmesi gerekir (29).

2.6.4. Diğer renal tümörler

Renal adenom; sıklıkla otopsilerde ve insidental olarak tespit edilen, kortikal yerleşimli, 5 mm veya daha küçük boyutlarda, renal tübüler epitel kökenli neoplazilerdir (1,31,32). Hemen daima subkapsüler alanda yerleşirler. Genellikle soliter olsalar da bazen bilateral ve multipl sayıda olabilirler ve renal adenomatozis olarak adlandırılırlar. Benzer lezyonlar uzun süreli hemodiyaliz hastalarında ve kazanılmış renal kistik hastalığı olan olgularda da bildirilmiştir (31,32). Bazı araştırmacılar RCC'si olan olgularda eşlik eden renal adenoma sık rastlandığından bu lezyonların RCC'ye progrese olabileceğini düşünmektedir (1,32). Günümüzde çoğu üropatolog, benign renal adenomların RCC'den ayrımında kesin bir kriter olmadığı konusunda fikir birliği içindedir (1). Spesifik görüntüleme bulguları bildirilmemiştir. Bu nedenle kesin ve güvenilir bir kanıt bulunana kadar renal adenomları potansiyel malign olarak ele alıp yaklaşımı buna göre belirlemek gereklidir.

Onkositoma; renal tübüler epitel kaynaklı tümörlerin %2-11 kadarını onkositomlar teşkil eder (1,31,32). Tümör boyutu <4 cm olarak düşünüldüğünde ise insidansı %18'eçıkar (46,55). Renal tübüler alfa interkale hücrelerden orijin aldıkları düşünülmektedir (31). Erkek baskınlığı ve ortalama görülme yaşı RCC'ye benzerdir. Çoğu soliter olmasına rağmen %2-12'si multifokal olup %4-12'si bilateralite gösterir (55). Onkositomalar hemen daima benign olduklarından konservatif tedavi gerektirirler; ancak klinik, radyolojik ve patolojik olarak özellikle kromofob RCC ya da hibrit onkositoma-kromofob RCC'den ayırt edilmeleri güç olabilir. Bu nedenle perkütan biyopsi önerilmemekte, buna bağlı olarak olgular bazen gereksiz radikal nefrektomiye gidebilmektedir (1,56). Lezyon santralinde, merkezden çevreye doğru radyal şekilde yayılan fibröz doku bantları bulunur. Buna onkositomalarda radyolojik

olarak karakteristik olan ‘santral yıldızsı skar’ işareti denir. Bir onkositoma klasiği olan bu bulgu, özellikle 2.5 cm üzerindeki lezyonların yalnızca %33’ünde bildirilmiştir. Ek olarak patognomonik bir bulgu değildir. RCC’lerde bulunan santral nekrozdan görüntüleme ile ayırt edilemez ve yokluğu onkositomayı dışlamaz. Genellikle asemptomatik olup tanısı insidentaldir. Ancak kistik değişiklikler gösterirse ya da kanarsa yan ağrısı ya da hematüri ile prezente olabilir (57).

Metanefrik adenom ve adenofibroma; metanefrik adenoma kadınlarda, metanefrik adenofibroma ise erkeklerde 2 kat daha sık görülür. Metanefrik adenofibromda ortalama görülme yaşı daha küçüktür (31,32). Mikroskopik incelemede psammoma cisimcikleri görülmesi ile BT’de özellikle prekontrast görüntülerde yüksek dansiteli olarak izlenir (58).

Nefroblastoma (Wilms tümörü); nefrojenik blastemal hücrelerden gelişen malign embriyonel bir tümördür. Her iki böbrek ve cinsiyette eşit sıklıkta bildirilmiştir. Olguların %98’i 10 yaşın altın olup erişkinlerde de bildirilmiştir (31). Erişkinlerde blastemal komponent daha sık görüldüğünden pediatrik popülasyona göre prognozu daha kötüdür ve genellikle geç evrelerde tanı alır (59). Renal parankimal konturu bozan solid, heterojen kitle lezyonu şeklinde görülürler. Kalsifikasyon odakları bulunabilir. %5-7 olguda aynı böbrekte multifokalite veya bilateralite izlenir. Nadiren ekstrarenal yerleşimli de olabilir. Klinikte en sık bulgu ele gelen kitle olup karın ağrısı, hematüri, travmatik rüptüre bağlı akut batın ya da hipertansiyon ile prezente olabilir. Metastazları genellikle lenf nodları, karaciğer ve akciğerle sınırlı olup diğer organ metastazı durumunda tanıyı tekrar gözden geçirmek gerekir. Olguların yaklaşık %10’u dismorfik sendromlarla birliktelik gösterir. WAGR sendromlu olgular (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner malformasyonlar, mental retardasyon) nefroblastom açısından %30 risk taşırlar. Diğer sendromlar arasında Beckwith-Wiedemann sendromu, Denys-Drash sendromu, Nörofibromatozis, Sotos sendromu sayılabilir (31).

Anjiomyolipoma(AML); böbreğin en sık görülen iyi huylu, mezenkimal tümörü olup yağ doku, kalın duvarlı anormal vaskuler yapılar ve düz kas hücrelerinden oluşan spesifik bir yapısı vardır. Sporadik görülebildiği gibi tüberoskleroz kompleksinin bir parçası da olabilir. Sporadik olgularda kadın baskınlığı görülür (31). Olguların %80’i BT veya USG’de insidental olarak tespit

edilir (60). Genel popülasyonda sıklığı %0.44'tür (46). AML'ler perivasküler epiteloid hücre tümörleri (PEComa) olarak adlandırılan bir ailenin üyesidir. Bazı PEComa'lar agresif davranır, hatta uzak metastaz bile yapabilir. Klasik AML'ler tamamen benigndir (44,46,61). AML'de normal renal parankim ile kitle lezyonu arasında keskin bir açı şeklinde arayüz oluşturan bir parankim defekti bulunur. Bu bulguya 'çentik ya da pençe işareti' denir ve AML'nin ana ayırıcı tanısı olarak kabul edilen retroperitoneal liposarkomdan ayırt etmede kuraldır (60,62). Özellikle BT ve MRG'de lezyon içerisinde izlenen makroskopik yağ, AML'yi RCC'lerden ayırt etmede tek güvenilir bulgudur. Ancak lezyon boyutuna göre az miktarda yağ içeriyorsa, kalsifikasyon ve nekroz bulunuyorsa AML'den çok RCC düşünülmelidir ve biyopsi önerilir (63).

Yağdan fakir AML'leri de RCC'den ayırt etmek gerekir. ccRCC ile karşılaştırıldığında; kontrastsız BT'de hiperdens, T2 veya yağ baskılı T2 ağırlıklı MRG görüntülerde hipointens, diffüzyon ağırlıklı MRG görüntülerde ise diffüzyon kısıtlaması göstermektedir. Dual eko MRG görüntülerde yağdan fakir AML, ccRCC'ye göre dış faz görüntülerde daha çok sinyal kaybı gösterir. Ancak yeterli kanıt olmadığından biyopsi gerekliliği halen tartışmalıdır (63).

Nadiren bazı olgularda AML'nin anjiotrofik tip büyümesine bağlı olarak renal ven veya vena cava inferiora (VCI) doğru malign olmayan tümör trombüsü görülebilir (44,62,63).

AML'nin çok nadir bir varyantı olan epiteloid AML (eAML), en az %80 oranında epiteloid hücrelerden oluşur. Klasik AML'ye göre daha agresif davranışlı olan bu tip malignite potansiyeli taşır. Renal ven, VCI, sağ atrium, pulmoner venlere invazyon ve uzak metastazları bildirilmiştir. Evreleme, tedavi ve takip açısından RCC kılavuzlarının kullanılması önerilmektedir (64).

Mikst Stromal Epitelyal Tümör Ailesi; genellikle böbreğin santralinden gelişen ekspansil kitle lezyonu şeklinde görülen bu tümörler, kistik epitelyal ve solid stromal elemanlardan oluşan kompleks bir renal neoplazi ailesidir. 'renal pelvisin kistik hamartomu','erişkinin mezoblastik nefroması' olarak da bilinen bu tümörler,5.-6. dekadlarda ve kadın cinsiyette 6 kat daha sık görülür (31,32). WHO 2016 sınıflandırmasında, DICER1 gen mutasyonu ile ilişkili olan pediatrik kistik nefromadan farklı olarak kabul edilmiştir (46). Çoğu görüntüleme modalitesinde;

multilokule, kistik, kapsüllü, renal pelvise doğru protruzyon gösteren, solid ya da noduler komponenti bulunmayan, değişken septal kontrastlanması bulunan kitle lezyonu olarak izlenir. Görüntüleme ile düşük malignite potansiyelli kistk renal neoplazmdan ayırt edilemez (46).

2.7. Renal Hücreli Karsinomda Derecelendirme

Morfolojik olarak tümörlerin nükleer ve nükleolar özelliklerinin değerlendirilmesinde uzun yıllardır Fuhrman derecelendirme sistemi uluslararası kullanımdadır (29,65). Prognoza katkısı kanıtlanmış olmasına rağmen, uygulamada gözlemciler içi ve gözlemciler arasındaki tekrarlanabilirliği sorunlu olmuştur (29). 2012 yılında ISUP (uluslararası ürolojik patoloji grubu) Vancouver konferansının sonuçlarını takiben yeni bir WHO/ISUP derecelendirme sistemi tanıtıldı ve WHO tarafından, kullanılması tavsiye edildi (29). Bu derecelendirme sistemi yalnızca ccRCC ve pRCC için önerilmekte olup bildirilen vakaların az sayıda olması nedeniyle diğer tümör tipleri için doğrulanmamıştır (29,46). kRCC için farklı derecelendirme sistemleri önerilmiş olsa da bu güne kadar hiç biri uluslararası kabul görmemiştir (29).

WHO/ISUP derecelendirme (grade) sisteminde dört adet grade tanımlanmaktadır; grade 1-3 tümörler için sistem nükleolar (nükleolusu yoksa ya da küçükse grade 1, nükleolusu belirginse grade 3) belirginliğe göre derece tanımlar. Grade 4 tümörlerde ise belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid farklılaşma varlığı görülür (46). Tümör derecesi, en baskın olandan ziyade en yüksek dereceli hücre varlığına göre atanır. Fuhrman sistemine benzer olsa da uygulanması daha kolaydır, tekrarlanabilirliği ve kliniğe uyumu daha iyidir (29).

Tümör nekrozunun bazı çalışmalarda, varlığı ya da yokluğunun prognozu etkilediği gösterildiğinden, WHO/ISUP derecelendirmesine dahil edilmesi önerilmiştir. Histolojik olarak koagülatif nekroz önemli olarak kabul edilirken gros görünür nekroz muhtemelen farklı bir mekanizmadan (tümör trombüsü varlığı, muhtemel enfarkt vs) kaynaklanır. Özellikle ccRCC ve kromofob RCC'ler için tümör evresi ve derecesinden bağımsız olarak tümör nekrozunun prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Nekroz ayrıca tedavi etkinliğini de etkileyebilir. Örneğin primer olarak metastatik ccRCC'da kullanılan VEGF/tirozin kinaz inhibitörü hedefli sistemik

tedavilerde, tümörün %10'dan fazlası nekrotik ise yanıt zayıf olmaktadır. Yani tümör nekrozunun sadece varlığı değil miktarı da önemlidir. Bununla birlikte patoloji raporlarında belirtilmesi önerilmiş olsa da nasıl güvenilir bir şekilde değerlendirilebileceği konusunda uluslararası bir konsensus bulunmamaktadır.

Yüksek gradeli morfolojik özellikler -sarkomatoid differansiasyon gibi- varlığında tanı anında genellikle uzak metastazlar yaygın olarak bulunur ve %15-22 oranında 5 yıllık sağ kalım gibi kötü sonuçlarla ilişkilidir. En yaygın patern iğsi hücreli sarkom morfolojisi olup fibrosarkom, kondrosarkom dahil olmak üzere herhangi bir sarkom paterni bulunabilir. Ana tümör tiplerinin herhangi birinde mevcut olabilir ve tüm RCC'lerin %5'inde görülür. Sadece sarkomatoid hücrelerden oluşan tümörler WHO sınıflamasında 'sınıflandırılamamış RCC' kategorisine girmektedir. Sarkomatöz morfolojinin sağ kalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir ancak nasıl ölçülebileceği ve güvenilir şekilde raporlanacağı konusunda uluslararası bir konsensus yoktur.

Rabdoid morfoloji, ekzantrik çekirdekli büyük, atipik hücrelerin varlığını ifade eder. Kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir RCC tipinde ortaya çıkabilir ancak en sık ccRCC'lerde görülmektedir.

Sarkomatoid ve rabdoid hücreler birlikte görülebilir ve her ikisi de WHO/ISUP grade 4 olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte RCC kaynaklı ölümlerde, sarkomatoid morfoloji varlığının rabdoid morfoloji varlığından daha anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (29).

2.8. Renal Hücreli Karsinomda Klinik Bulgular

Boyutu küçük olup böbrek parankimine lokalize tümörler genellikle asemptomatik olup tanı insidental olarak konulur. Tümör büyük boyutlara ulaşana kadar fark edilmez ve fark edildiğinde sıklıkla ileri evrededir (3). En sık görülen bulgular; olguların %50-60'da hematüri, %40'ında karın ağrısı, %30-40'ında ise palpal kitle şeklinde sayılabilir (31). Olguların yalnızca %10'unda her üç bulgu birlikte olabilir (28). Vakaların yarısında hematüriden bağımsız normositik anemi görülebilir. Diğer klinik bulgular ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve yorgunluk gibi nonspesifik bulgulardır. Erkek olgularda sol böbrek yerleşimli kitle varlığında

olguların %2'sinde sol gonadal vene invazyona bağlı sol taraflı varikosel gelişebilir (31).

Laboratuar testlerinden en çok kullanılan parametreler; kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR) (genel böbrek fonksiyonları hakkında bilgi), tam hücre sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (prognoz tahmininde), karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz (karaciğer ve kemik metastazında yükselebilir), laktat dehidrojenaz (LDH), serum pıhtılaşma parametreleri ve tam idrar tetkikidir (44,66).

Toplayıcı sisteme bitişik ya da invaze santral kitleler için, ürotelyal karsinomu dışlamak amacıyla üriner sitoloji ve endoskopik değerlendirme düşünülmelidir (66).

Vakaların %66'sında eritropoietin seviyesinde artış olur ancak yalnızca %4'ünde buna bağlı eritrositoz gelişir. %33 olguda ise kitle lezyonu tarafında renin düzeyi artarak hipertansiyona yol açar (44).

Olguların %5'inden azında çeşitli paraneoplastik sendromlar bildirilmiştir. Bunlar; hipertansiyon, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, nöropati, Cushing sendromu, amiloidoz, sedimentasyon yüksekliği, anemi, anormal hepatik fonksiyon (Stauffer sendromu), diyabet, hiperkalsemi, polistemi, hiperprolaktinemi, serebellar ataksi, limbik ensefalit, Stiff person sendromu, ALS, dermatomyozit, bilateral frenik sinir paralizisi sayılabilir (67).

2.9. Renal Hücreli Karsinomda Evreleme ve Prognoz

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi Union for International Cancer Control (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komisyonu (AJCC) tarafından oluşturulan tümör, nod, metastaz (TNM) sistemidir (68). Klinik ve bilimsel kullanımda 2017 TNM8 sınıflaması önerilir. TNM sınıflamasının prognostik değeri tek ve çok merkezli çalışmalarla kanıtlanmıştır (3,29,68). 2017 AJCC TNM8 evrelemesinden ve evre gruplamasından sırasıyla tablo 2.2, tablo 2.3 ve şekil 2.2'de bahsedilmiştir.

Klinik evreleme; fizik muayene, biyopsi, görüntüleme bulgularını içerse de son aşama cerrahi evreleme (patolojik evreleme olarak da kullanılır) ile belirlenir (68).

Patolojik (p) tümör evresi, RCC için en önemli prognostik faktördür ve hem makroskopik hem mikroskobik özelliklerin değerlendirilmesine dayanır (66,68). Bunlar; tümör boyutu, perinefrik yağ doku ya da renal sinüs yağına invazyon olup olmaması, renal kapsüler invazyon, venöz invazyon, direk yayılımla ya da metastatik adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastaz bulgularını içermektedir (3,68).

Klinik evreleme için görüntülemenin güçlü kısımları; noninvazif yapısı, BT ve MRG'nin yaygın kullanılabilirliği, tümör boyutunun ölçülebilmesi, T evrelemesinde kritik anatomik lokasyonların ayrıntılı olarak görselleştirilebilmesi ve saptanabilmesidir. Patolojik lenf nodlarının, venöz invazyonun ve uzak metastazların saptanmasına da yardımcı olur (68). Evrelemede görüntülemenin başlıca kısıtlılıkları ise; renal kapsül ve perirenal fasya (Gerota) invazyonunun tespitinde yardımının sınırlı olmasıdır. Minor bir kısıtlama da intravenöz kontrast madde (IVKM) kullanım gerekliliğinden kaynaklanmaktadır.

Renal kapsül invazyonu evrelemede kritik olmakla birlikte böbreğe sıkıca yapışık olmasından dolayı BT ve MRG'de ayırt edilemez. Perirenal yağ doku invazyonunun saptanmasında da %32-64 gibi oranla BT'nin doğruluğu zayıftır. Perirenal yağ doku invazyonu ile ilişkili bulgular arasında; kalınlaşmış perirenal fasya, perinefrik yağ dokuda çizgilenme, tümör dokusu ile perinefrik yağ doku arasındaki sınırların belirsiz olması sayılabilir.

Perirenal fasya, perirenal yağ dokusu ile adrenal glandı çevreler ve genellikle yüksek çözünürlüklü BT ve MRG görüntülerinde ince bir lineer bant şeklinde görüntülenebilir. Perirenal fasyaya dıştan temas eden veya iten böbrek tümörlerini, özellikle büyük boyutlardaki tümörleri diğer organlara ya da yapılara bariz invazyon yapmadıkça, perirenal fasya invazyonu yapan tümörlerden ayırt etmek zor olabilir. Multiplanar reformat görüntüler perirenal fasya invazyonunu saptamaya yardımcı olabilir ancak bazen cerrahi patolojik analizde büyük boyutlardaki kitlelerin fasya içinde bulunduğunun tespit edilmesi şaşırtıcıdır (68).

Tablo 2.2 2017 AJCC TNM8 Evrelemesi

T-*Primer Tümör*

Tx: Primer tümör tespit edilememiş

T0: Primer tümöre ait kanıt yok

T1: Tümör çapı≤7 cm olup renal kapsüle sınırlıdır

T1a: Tümör çapı≤4 cm'dir

T1b: Tümör çapı>4 cm-≤7 cm arasındadır

T2: Tümör çapı>7 cmolup renal kapsüle sınırlıdır

T2a: Tümör çapı>7 cm-≤10 cm arasındadır

T2b: Tümör çapı >10 cm'dir

T3: Tümör majör venlere ve perinefrik yağ dokuya uzanır; fakat aynı tarafta adrenal glanda invazyon göstermez ve perirenal fasyayı (Gerota) aşmaz

T3a: Tümör renal vene, renal sinüs yağına ve renal kapsüle uzanır, ancak perirenal fasyayı aşmaz

T3b: Tümör diafragma altında IVC'ya uzanır

T3c: Tümör diafragma üstünde IVC'ya uzanır

T4: Tümör perirenal fasyayı (Gerota) aşar ya da aynı tarafta adrenal glandı invaze eder

N- *Bölgesel Lenf Nodları*

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Rejyonel (retroperitoneal) lenf nodu metastazı yok

N1: Rejyonel (retroperitoneal) lenf nodu metastazı var

M- *Uzak metastaz*

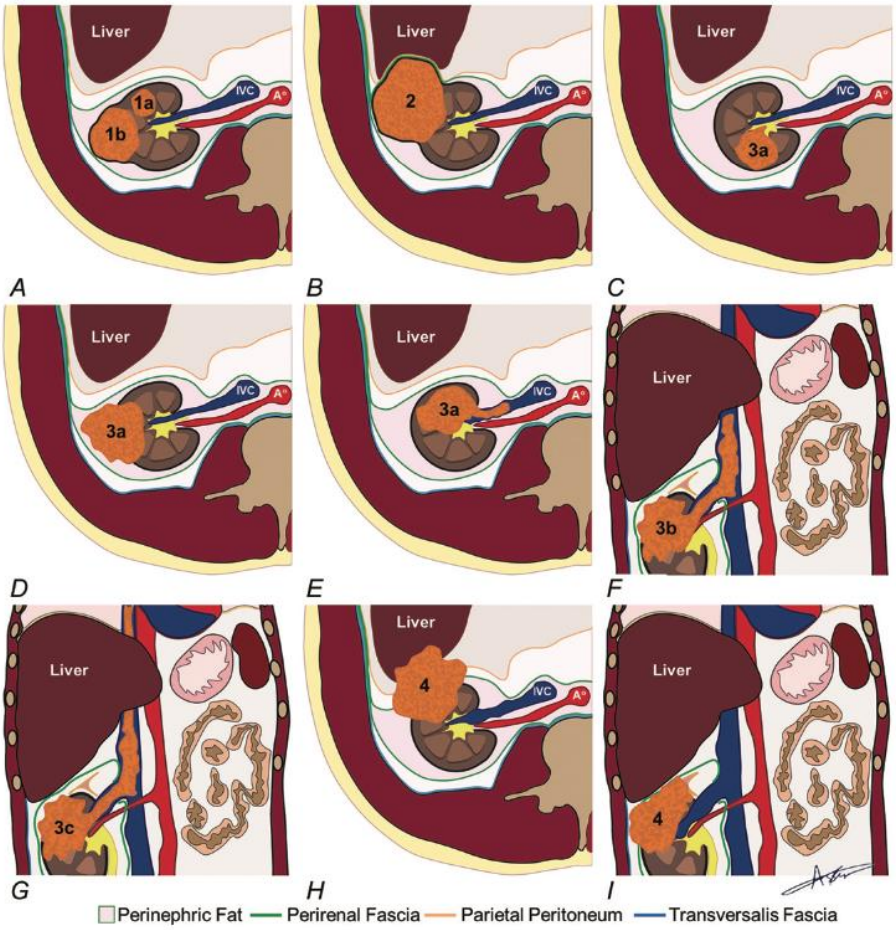
M0: Uzak metastaz yok

M1: Kontinyü olmayan adrenal gland tutulumu da dahil olmak üzere, uzak lenf nodu ya da diğer organ metastazları var

Tablo 2.3 2017 AJCC TNM8 Evre Gruplaması

Evre	**Tümör**	**Nod**	**Metastaz**
Evre I	T1a/T1b	N0	M0
Evre II	T2a/T2b	N0	M0
Evre III	T1a-3c	N1	M0
	T3a-3c	Nx/N0	M0
Evre IV	T4	Nx-N1	M0
	T1-4	Nx-N1	M1

Rejyonal lenf nodları; hiler, abdominal paraaortik ve parakaval lenf nodlarıdır (69).



Şekil 2.2. RCC için AJCC TNM evreleme sistemini gösteren illüstrasyon (Turuncu renkli alanlar). Ao: Aorta, IVC: inferior vena cava. A'da T1a ve T1b, B'de T2, C'de renal sinüse invaze T3a, D'de perirenal yağ dokuya invaze T3a, E'de renal vene invaze T3a, F'de diafragma altında IVC'ye invaze T3b, G'de supradiafragmadik IVC invazyonu bulunan T3c, H'de perirenal fasyayı invaze eden T4 ve I'da ipsilateral adrenal glandı invaze eden T4 tümör.

Kaynak: Elkassem ve ark., Radiographics. 2021 Sep 1;41(5):1387–407.

İlk olarak 1987 ve 1992 yıllarında kullanılan TNM sınıflaması daha sonraki yıllarda sürekli olarak revize edilmiştir. Son olarakTNM8'de patolojik evrelemenin büyük kısmı benzer olarak kalsa da TNM7 ile arasında birkaç önemli değişiklik bulunmaktadır;

*pT1 ve pT2;*tümör boyutu TNM evrelemesinin bir parçası olup 40,70,100 mm artan evre kategorileri için (sırasıyla pT1a, pT1b ve pT2a) sınır değerleridir. Tümörün maksimum çapı (intravasküler invazyon hariç) makroskopik olarak değerlendirilir. Lokalize ccRCC'ler için, artan tümör boyutunun daha kötü klinik prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çapı 70 mm'yi aşan çoğu tümör renal sinüs tutulumu (renal sinüs yağı veya vaskuler invazyon) gösterir ve bu nedenle daha yüksek evrelidir.

pT3; perinefrik yağ doku invazyonunun (pT3a) prognoza etkisi, invazyon gösteren kenar yapısına göre değişiklik gösterir: 3-yıllık sağ kalım oranlarıitici (yuvarlak) büyüme paterninde %75 iken, infiltratif paternde %27'dir. Ancak şu anda, büyüme paterninin spesifikasyonu patoloji raporlarında gerekli bir öğe değildir.

Renal sinüs yağ dokusuna, bağ dokusuna ya da vaskuler boşluklara invazyon olarak tanımlanan renal sinüs invazyonu (pT3a), RCC'lerin ekstrarenal yayılımının temel yoludur. Patolojik evrelemenin doğru yapılabilmesi için hayati öneme sahip olduğu kabul edilmektedir. Renal sinüs invazyonunun perirenal invazyondan daha agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

TNM7'de pT3a evresine renal venin sadece gross invazyonu ya da kas içeren segmental dallarının invazyonu dahildi. TNM8'de, kas içeren segmental dallar ile gross invazyon ibareleri kaldırıldı. Renal venin ister gros ister mikroskobik herhangi bir şekilde invazyonu pT3a olarak kabul edildi (29).

Bazı çalışmalarda özellikle lokalize tümörler için, pelvikalisiel sistem invazyonunun kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu ve nükssüz sağ kalımı azalttığı gösterilmiştir. TNM7'de olmayan bu özellik, TNM8'de pT3a'ya dahil edilmiştir (29,70).

TNM7'de pT3b ve pT3c'deki IVC tutulumunun gros, büyük ölçüde görünür şekilde olması ibaresi kaldırıldı. TNM8'de IVC diafragma altında tutulumu pT3b, IVC'nın diafragma üstünde veya ven duvarının doğrudan invazyon bulgusu varsa pT3c olarak sınıflandı.

pT4, aynı tarafta doğrudan adrenal gland invazyonu kötü klinik prognozla ilişkilidir ve TNM8'de pT4 olarak evrelenmiştir. Nefrektomi olgularının %2'sinde bulunur ve daha çok üst polar kaynaklı ve vaskuler invazyonu olan büyük boyutlu

tümörlerde görülür. Nefrektomide perirenal yağın cerrahi sınırı olarak alınan Gerota fasyasının da invazyonu pT4'tür.

Önceki çalışmalar sağ kalım oranlarının metastatik lenf nodu sayısı arttıkça kademeli olarak düştüğünü gösterse de güncel çalışmalarda pozitif lenf nodu sayısının prognostik öneme sahip olmadığı gösterilmiştir (29,70).

Lenfovasküler (mikrovasküler) invazyon (evre pT3a'daki perinefrik ya da renal sinüs yağ planlarına invazyon dışında), TNM evresinin bir parçası değildir, bazı çalışmalarda sağ kalım ile korele olduğu ve tümör derecesinden bağımsız olarak düşük gradeli RCC'de prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (29,70). Ancak bu çalışmaların sahip oldukları limitasyonlar nedeniyle doğrulukları tartışmalıdır (70).

Hiler lenf nodlarına lenfatik yayılım, ccRCC'lerde, pRCC ve toplayıcı kanal karsinomlarına göre daha az sıklıkta görülür (29).

Organa sınırlı ccRCC'lerde, renal kapsül invazyonu gösteren tüm tümörlerin aynı zamanda renal sinüs invazyonu gösterdiği gösterilmiştir(70).

Vena cava tutulum seviyesinin prognostik önemi literatürde tartışmalı olmakla birlikte, tümör yerleşiminin önemli cerrahi etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle vena cava tutulumunun klinik sınıflandırması, TNM sınıflandırmasından daha karmaşıktır ve 5 gruba ayrılır; 1-renal ven, 2-infra- hepatik vena cava, 3a-ana hepatik venlerin ostiumlarının altında intra-hepatik vena cava, 3b-ana hepatik venlerin ostiumlarına ulaşan hepatik vena cava, 4-supra-hepatik vena cava, 5-sağ atrial trombüs (70).

Uzak metastazlı olgularda 5 yıllık sağ kalım %5-10 arasında, 10 yıllık sağ kalım ise %5'ten azdır (71). Tüm bunlara ek olarak evrelemede bazı belirsizlikler hala devam etmektedir;

1. T1 tümörlerin alt sınıflamasında 4 cm'lik bir kesme değeri kullanılması, lokalize kanserlerde nefron koruyucu cerrahi (NKC) için optimal olmayabilir.
2. T2 evre tümörlerin boyutsal kategorizasyonu sorgulanabilir.
3. Renal sinüs yağ invazyonu, perinefrik yağ invazyonundan daha kötü prognozlu olduğu halde aynı evre (pT3a) grubuna dahil edilmektedir.
4. Bazı T evre alt grupları (pT2b, pT3a, pT3c ve pT4) çakışabilir (66,70).

2.10. Renal Hücreli Karsinomda Raporlama

Tanısal radyolojide yıllar içerisinde biriken ve gelişen verilerle, radyologlar arası, refere eden klinisyen ve hasta arasındaki iletişimi optimize etmek için, iyi tanımlanmış belirli ve standart terimleri kullanan yapılandırılmış raporlara ihtiyaç doğmuştur. Örneğin Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) gibi sözlüklerle, radyoloji raporlarında ve bilimsel çalışmalarda kullanılacak ortak ve standardize dil sağlanmıştır. Ancak renal kitlelerin görüntüleme özelliklerinin tanımlanmasında böyle bir sözlük bulunmamaktadır. 2021 yılında Abdominal Radyoloji Derneği RCC üzerine odaklı panelde, katılımcıların ≥%80'inin konsensüsü ile, çok merkezli, prospektif verilere dayanan standardize bir BT/MRG rapor şablonu tanımlanmıştır (72). Elkassem ve arkadaşları tarafından, bu bulgular ile cerrahi risk planlaması için gerekli bilgileri de dahil eden, BT ve MRG için yapılandırılmış rapor şablonları oluşturulmuş ve Kuzey Amerika Radyoloji Derneği'nin (RSNA) RadReport Şablon Kitaplığı sitesinde yayınlanmıştır (68). Bu şablonlardaki raporlama öğelerinin neler olması gerektiğinden, öğelerin içeriğinden ve öneminden tablo 2.4'te bahsedilmiştir.

Tablo 2.4 Renal Kitleler için Raporlama Kriterleri

Raporlama Öğeleri	**İçerik**	**Önemi**
Basit Karakteristikler		
Boyut	Üç eksende ortagonal boyut verilir	Zorunlu
Kitle tipi	Solid/kistik	Zorunlu
Makroskopik yağ	Var/yok	Zorunlu
Kontrastlanma	Nicel sayılar verilir	Önemli
Lateralite	Sağ/sol	Önemli
Takipte boyut değişikliği	Eski görüntüler ile karşılaştırılır	Önemli
Bosniak Tipi	Spesifik kategori	Önemli
Sınırlar	>%90 iyi sınırlı ya da infiltratif	Opsiyonel
Nekroz	Tahmini yüzde verilir	Opsiyonel
MRG'de mikroskobik yağ	Var/yok	Opsiyonel
MRG sinyal intensitesi	Sinyal karakteristikleri tanımlanır	Opsiyonel
Yerleşim		
Kapsüler lokalizasyon	Endofitik ya da >%50 ekzofitik ya da <%50 ekzofitik	Önemli
Polar lokalizasyon	Üst/alt	Önemli
Polar uzanım	%100 polar ya da >%50 polar ya da <%50 polar	Önemli
Aksiyel lokalizasyon	Anterior/posterior	Önemli
Renal sinüs yağına uzaklık	Mesafe ölçülür	Önemli
Aksiyel lokalizasyonu detaylandırma	Girişimsel işlem planı için detaylandırılır	Opsiyonel
İnvazivite		
Toplayıcı sistem	İnvazyon var/yok	Önemli
Perirenal yağ	İnvazyon var/yok	Önemli
Perirenal fasya	Temas yok/var ya da invazyon var	Önemli
Komşu organlar	Temas yok/var ya da invazyon var	Önemli
Vasküler		
Venöz trombüs	Var/yok (anatomik uzanım detayı verilir)	Önemli
Venöz anatomi	Majör ipsilateral venler tanımlanır	Opsiyonel
Arteryal anatomi	Majör ipsilateral arterler tanımlanır ve erken arteryal dallanmalar belirtilir	Opsiyonel
Diğer		
R.E.N.A.L* nefrometri skoru	Ayrıntıları ve final skoru hesaplanır	Opsiyonel
Berrak hücreli olasılık puanı	T2 sinyali ve kontrastlanma karakteristikleri belirtilir	Opsiyonel
Histolojik alt tip	Düşünülen olası histolojik alt tip belirtilir	Opsiyonel
Takip önerisi	Amerikan Üroloji Derneği kılavuzuna göre	Opsiyonel

***R.E.N.A.L.:** Radius, ekzofitik/endofitik, toplayıcı sistem ya da renal sinüse yakınlık, anterior/posterior, polar çizgilere göre konum

Ürologlar; R.E.N.A.L. nefrometri ve SSIGN (evre, boyut, derece, nekroz) gibi çeşitli puanlama sistemleri ile elde edilen bulgular, renal polar çizgilere göre kitle pozisyonu ve BT'de renal kitledeki kontrastlanmanın kantifikasyonu tedavi yaklaşımını etkileyeceğinden, bu faktörlerin raporlarda belirtilmesini özellikle tercih etmektedir (73).

2.11. Renal Hücreli Karsinomda Tedavi

2.11.1. Lokalize Renal Hücreli Karsinomda Tedavi

TNM evreleme kılavuzuna göre evre I ve evre II yani lokalize tümörler, intakt renal kapsül içerisinde sınırlı olarak bulunurlar. Böbreğe sınırlı tümörler, en uzun tümör çapına göre T1a (≤4 cm), T1b (>4 cm, ≤7 cm) veya T2 (>7 cm) kategoridedir.

Lokalize RCC'lerde, hala tek küratif tedavi cerrahidir (3). Klinik T1a (cT1a) renal kitleler, anatomik veya fonksiyonel olarak soliter böbrek, bilateral veya multifokal tümörler, bilinen ailesel RCC sendromları olan olgular, proteinüri ve/veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olan olgular ile genç hastalar, gelecekte böbrek fonksiyonunu etkilemesi muhtemel komorbiditeleri olan olgularda öncelikle parsiyel nefrektomi (PN) endikasyonu mevcuttur (73,74). Hasta faktörlerinin (yaş, sağlık durumu, komorbiditeler) yanında tümör faktörleri (boyut, yerleşim ve lezyon sınırları) de cerrahi kararını vermede önemlidir. Çoğu cT1 (≤7 cm) tümör için PN, böbrek fonksiyonu üzerindeki sınırlı etkisi ile mükemmel bir tedavi şansı sunar. Algılanan onkolojik risk düşük olduğunda ve böbrek yeterli fonksiyona sahip olduğunda, teknik olarak mümkünse, ister açık ister laparoskopik ya da robotik yardımlı laparoskopik olsun, tercih edilen tedavi stratejisi PN'dir. Çoğu tümörün bir psödokapsülü mevcuttur. Bu tümörlerin tedavisinde; eğer lezyon derin hiler yapılara bitişik ve lezyon ile ara sınır yoksa, renal parankimi korumak için enükleatif rezeksiyon tercih edilebilir (68,74).

Onkolojik riskleri renal fonksiyon korumasından daha ağır basan olgularda, büyük ve/veya kompleks tümörlerde tercih edilen operasyon seçeneği radikal nefrektomidir (RN). Lezyonun PN'ye uygun olup olmaması cerrahın kararına bağlı olsa da, cerrahi tipi seçilmeden önce preoperatif olarak görüntüleme bulgularının

belirli özellikleri uygun şekilde gözden geçirilmelidir. Bu amaçla RENAL nefrometri skoru hesaplanabilir. Nefrometri skorunun, PN sonrası komplikasyonlarla korele olduğu gösterilmemiştir ancak operatif yaklaşımı öngörebilir. Genel olarak daha yüksek RENAL nefrometri skoruna sahip kitlelerin (örneğin, daha büyük boyutta, endofitik yerleşimli, interpolar bölgede yer alan, santral sinüse yakın veya sinüsü invaze eden) PN ile rezeksiyonu zordur ve RN'ye yönlendirilir. RN'de operason süresi PN'ye göre daha kısa olup post-op komplikasyon oranları da daha düşüktür. RN tercih edildiğinde şu kriterler de hastada mevcut olmalıdır; proteinüri ya da KBH olmamalı, operasyon sonrasında glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 45 ml/dk/1.73 m2'den yüksek olması muhtemel olan normal kontralateral böbrek bulunmalıdır (3,68,73).

3 cm'den küçük cT1a tümörler için potansiyel küratif diğer bir tedavi yaklaşımı ise perkütan ablasyondur (PA). PA öncesinde tanıyı doğrulamak için biyopsi alınmalıdır. PA kararı, mevcut seçenekler arasından hastanın tercihi dikkate alınarak multidispliner bir yaklaşımla verilmelidir. PA genellikle, cerrahi açısından preoperatif riskleri bulunan, böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda, herediter RCC sendromları bulunan veya geleneksel cerrahiden kaçınmak isteyen olgularda tercih edilir. PA'nın primer teknik başarısı T1a tümörlerde %94-%98, T1b tümörlerde ise %80-%97'dir. Lokal rekürrens, kanser-spesifik sağ kalım gibi klinik sonuçlar, T1a tümörlerde, PN ile tedavi edilen hastalarla hemen hemen aynıdır. Ayrıca PA'nın daha düşük maliyet, daha az komplikasyon, daha kısa hastanede kalış süresi ve böbrek fonksiyonlarına daha az zarar verme gibi avantajları mevcuttur. Kontrendikasyonları arasında; düzeltilemeyen koagülopati, aktif idrar yolu enfeksiyonu, yerleşim yeri itibari ile tümöre perkütan erişimin olmaması ve komşu yapılar nedeniyle güvenli ablasyon zonu oluşturulamaması sayılabilir. Pratikte, hastanın yeniden konumlandırılması, pnömodiseksiyon, hidrodiseksiyon, pyeloperfüzyon gibi yardımcı teknikler çoğu ablasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesine izin verir. Radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, kriyoablasyon ve geri dönüşümsüz elektroporasyon gibi çeşitli ablasyon teknikleri bulunmakta olup her birinin kendi içinde avantajları ve dezavantajları mevcuttur. RCC açısından sağkalımda modaliteler arasında fark bulunmamaktadır. PA sonrasında kanama, hematüri, idrar kaçağı, üreter yaralanması, barsak yaralanması,

sinir yaralanması, enfeksiyon ve/veya abse ve pnömotoraks en sık görülen majör komplikasyonlardandır (68).

Meme, akciğer, prostat gibi diğer malign tümörlere göre böbrek ve renal pelvis tümörleri oldukça az görülmektedir. RCC'nin erken teşhisinin potansiyel faydasının, klinik önemi olmayabilecek benign veya küçük malign bir kitlenin araştırılmasının ve tedavi edilmesinin olası potansiyel zararlarına karşı tartışmalıdır. Bu nedenle Amerika ve Avrupa kılavuzları; klinik evre 1 olup 5 yıldan daha kısa yaşam beklentisi olan, komorbiditeleri bulunan, perioperatif riskleri yüksek olan, renal fonksiyonları kötü olgular ile yavaş büyüyen (<5mm/yıl) renal kitlesi olan olgularda aktif izlemi (Aİ) uygun bir opsiyon olarak önermektedir (75). Ayrıca <3 cm kitlesi olup diğer tedavi risklerinden kaçınan olgular için de bir seçenek haline gelmiştir (68). Daha büyük boyutlu tümörlerde (cT1b/T2, >4 cm) bile Aİ'de bildirilen metastaz oranları düşüktür fakat alt tiplere göre önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. ccRCC'nin daha sık görülmesi, daha malign ve metastaz riskinin daha yüksek olup prognozunun kötü olması nedeniyle diğer alt tiplerle ayrımının yapılması önemlidir. Bu sayede daha yüksek riskli olan olguların tedavisi hızlandırılabilir, hastalığın ilerlemesinden ve metastaz gelişiminden kaçınılır (75).

2.11.2. Lokal İleri Renal Hücreli Karsinomda Tedavi

TNM evreleme kılavuzuna göre evre 3 ve T4Nx-N1M0 kitleler lokal ileri tümörler olarak kabul edilir.

Lenf nodu durumunun klinik değerlendirmesi; BT/MRI yoluyla ya da büyümüş lenf nodlarının intraoperatif olarak görünür ya da palpe edilebilir olmasına dayanır. Bu olgularda lenf nodu disseksiyonu evreleme, prognoz ve takip açısından önemlidir ancak kanser kontrolü açısından faydası henüz kanıtlanmamıştır. Klinik olarak negatif lenf nodu (cN0) olan hastalarda lenf nodu disseksiyonunun daha düşük uzak metastaz riski, kansere özgü ya da tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir.

IVC'ye tümör trombusu olan olgularda kullanılacak cerrahi ve teknik yaklaşım trombüsün üst seviyesine ve oklüzyon derecesine bağlıdır. Geleneksel medyan sternotomi ile karşılaştırıldığında, minimal erişim tekniklerinin ameliyat süresini önemli ölçüde kısalttığı gösterilmiştir. IVC filtreleri ve bypass prosedürleri ile IVC'ya erişimle ilgili farklı yaklaşım ve prosedürlerin göreceli yararları ve

zararları hala belirsizdir. Olguların performans durumları VCI trombüsünün çıkarılmasından sonra önemli ölçüde düzelmektedir bu nedenle performans durumundaki bozulma cerrahi için bir kontrendikasyon oluşturmamalıdır (3,66).

Neoadjuvan ve adjuvant tedavi seçenekleri şu anda araştırma aşamasında olup sadece klinik çalışmalarda mevcuttur (66).

2.11.3. Metastatik Renal Hücreli Karsinomda Tedavi

Tümör rezeksiyonu, sadece tüm tümör depozitleri eksize edildiğinde potansiyel olarak küratiftir. Bu da ancak lokalize primer tümörü veya tek ya da oligometastatik rezektabl hastalığı olan olgularda metastazların da çıkarımı ile mümkündür. Metastatik hastalığı olan çoğu olguda, sitoredüktif nefrektomi (SN) palyatif olarak uygulanmakta olup sonrasında sistemik tedavi gerekmektedir. Günümüzde SN yalnızca primer tümörü büyük, metastaz yükü az olan ve performans skoru iyi olgularda önerilmektedir. Performans skoru düşük, primer tümör boyutu küçük, metastatik yükü fazla olan, sarkomatoid varyant RCC'lerde SN önerilmemektedir. Ek olarak performans skoru iyi olan olgularda SN ile beraber tedavide IFN-α kullanılması, yaşam süresini uzatmaktadır (3,66).

Cerrahiye uygun olmayan ya da non-rezektabl kitlesi bulunan olgularda hematüri ve yan ağrısı gibi semptomların kontrolü için palyatif olarak renal arter embolizasyonu yapılabilir. Embolizasyon ayrıca, hipervasküler kemik ya da spinal metastazlarda intra-operatif kanamayı önlemek için veya ağrılı paravertebral metastazlarda ve kemik metastazlarında da palyatif olarak uygulanabilir.

Tek ya da oligometastatik olgularda, lezyonun yerleşimine göre stereotaktik radyoterapi, metastazektomi ya da lokal ablatif tedaviler uygulanabilir.

Metastatik hastalıkta sistemik tedavide; kemoterapi tek başına birinci basamak tedavide etkisizdir. Yalnızca 5-fluorourasilin (5-FU) immunoterapotik ajanlarla birlikte kullanımı mevcuttur. Ayrıca sarkomatoid differansiyasyon ve hızlı ilerleyen RCC'lerde gemsitabin ve doksorubisin kombinasyonu kullanılabilir (3).

Sporadik ccRCC'de, VHL inaktivasyonuna bağlı hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) birikimi, neoanjiogenezise neden olan vaskuler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır. Bu proçes, RCC gelişimi ve progresyonuna önemli düzeyde katkıda bulunur. Avrupa ve Amerika'da meastatik RCC (mRCC) tedavisinde 2006 yılında

hedefe yönelik tedavi ajanlarının piyasaya sürülmesi ile bu olgularda hastalık stabilizasyonu, regresyonu ve uzun süreli sağ kalımlar elde edilmiştir. Bunlar arasında tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib vb.), monoklonal VEGF antikorları (bevasizumab), rapamisin memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri (temsirolimus, everolimus) sayılabilir.

İmmünoterapide; 1990'lardan beri IFN-α ve yüksek doz IL-2 sitokinleri kullanılmakta idi. Ancak toksisite oranları yüksekti ve yalnızca küçük bir hasta grubunda kullanılabilirdi. İmmün kontrol noktasının (ICI) monoklonal antikorlarla hedef alınması ile inhibitör T-hücre reseptörü PD-1 ile sitotoksik T-lenfosit bağlantılı antijen 4 (CTLA-4) bloke edilmesi ile tümöre özgü T hücre immünitesinin yeniden kazanılması hedeflenir. Nivolumab, pembrolizumab, ipilumumab bu ilaçlardandır.

Uluslarası metastatik RCC veritabanı konsorsiyumu (IMDC) aracılığıyla Karnofsky performans skoru, hemoglobin, nötrofil ve trombosit düzeyi gibi çeşitli faktörleri içeren, hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilen hastalarda doğru prognoza sahip olmak için bir risk modeli oluşturuldu. Hesaplanan risk skoruna göre yukarda bahsedilen hedefe yönelik tedavi ajanları ile ICI kombinasyonları ya da monoterapileri, birinci-ikinci basamak ya da alternatif tedavilerde çeşitli çalışmalarla elde edilen kanıt düzeyleri doğrultusunda uygulanmaktadır (3,66).

2.12. Renal Hücreli Karsinomda Görüntüleme

Görüntüleme; RCC'lerde tanı, karakterizasyon, evreleme, terapötik planlama ile tedavi rehberliği ve tedavi sonrası takipte esansiyel rol oynar (68,76).

Renal kitleler, bir radyoloji departmanında günlük pratikte nispeten sık görülen patolojilerdendir. Tanı yaklaşımları, lezyonun kistik ya da solid oluşuna göre değişkenlik gösterir. Kistik lezyonlar Bosniak sınıflaması kullanılarak yönetilebiliyorken solid lezyonların yönetimi iyi sınırlı ya da infiltratif olmasına göre değişkenlik gösterir. İyi sınırlı solid lezyonlarda temel yaklaşım RCC ile AML ve onkositom gibi benign lezyonları birbirinden ayırt edebilmek iken, infiltratif lezyonların ayırıcı tanısı, primer ya da sekonder maligniteler ile enflamatuar durumları da içerdiğinden, oldukça geniştir ve olgunun klinik öyküsünü iyi bilmeyi gerektirir. Renal kitlelerin görüntüleme özellikleri ile klinik duruma dayanarak olası bir ayırıcı tanı ortaya konabilir (55).

Renal kitlelerin çoğu, genellikle temel ya da tarama amacıyla yapılan USG tetkiki ve ürolojik olmayan nedenlerle yapılan portal venöz faz abdominal BT tetkiklerinde tesadüfen saptanır. Bu kitlelerin karakterizasyonu (basit kist ve tipik makroskopik yağ içeren AML hariç), IVKM sonrasında spesifik bir BT veya MRG çalışması gerektirir. BT veya MRG ile renal kitle karakterizasyonu için uygulanması gereken protokol hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Abdominal Radyoloji Derneği tarafından önerilen protokole göre; dinamik kontrastlı renal BT için 35.0-52.5 gr iyot eşdeğerinin (ya da kiloya göre dozlama yapılabilir) 2-5 ml/sn hızla, IV yoldan verildikten sonra, en az 3 mm kalınlıkta rekonstrüksiyon yapılarak görüntüler elde edilmelidir. Kontrastsız faz, IVKM sonrasında ise kortikomeduller faz (kontrast madde uygulanmasından 25-70 sn sonra) ve venöz faz (yaklaşık 100-120. sn de nefrogram fazı) gereklidir. Lezyonda kontrastlanma olup olmaması, varsa komşu renal parankime göre vaskülaritesi (hiper-, izo-, hipo- gibi) ve vaskuler homojenitesi ya da lezyonun ekspansil ya da infiltratif olup olmaması kontrast madde ile daha net bir şekilde değerlendirilebilir. Ayrıca birçok yazar tarafından IVKM sonrasında 3. dakikada elde edilen ekskresyon fazı da önerilmektedir. Bu faz, lezyonların toplayıcı sistemle ilişkisi ile eşlik eden diğer toplayıcı sistem patolojilerinin tespiti için veya renal kitlelerde farklı fazlarda kontrastlanma paternlerinin oluşturulmasında yardımcı olabilir (55,73).

Kontrastlanma varlığı ve tipine bağlı olarak, renal kitlelerin karakterizasyonunda BT ve MRG'nın tanısal performansı benzerdir. Bununla birlikte çoğu kılavuz; daha kolay ulaşılabilir ve kullanılabilir olması, daha düşük maliyeti, daha iyi uzaysal çözünürlüğü, artefaktsız kaliteli görüntüler elde edilebilmesi nedeniyle öncelikle BT kullanımını önerirken; yağ miktarının az, kontrastlanma durumunun belirsiz/şüpheli olduğu zor vakalarda MRG kullanımını önermektedir. Ek olarak iyonize radyasyon içermemesi, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi spesifik sekanslar tarafından sağlanan tamamlayıcı bilgiler içermesi, çıkarma görüntülerinin elde edilebilmesi ile lezyonlardaki hafif/gizli kontrastlanma düzeylerini tespit edebilmesi, 2 cm'den küçük lezyonlarda ve kistlerin karakterizasyonundaki katkılarından dolayı MR daha çekici ve eksiksiz bir tetkik olup, ulaşılabilirlik durumuna göre ilk seçilecek opsiyon olabilir. Ayrıca seçilecek diagnostik tetkik; uygulamayı gerçekleştiren merkezin deneyimine, farklı tamamlayıcı teknikler

kullanılmasına, olası kontrendikasyonlara ve diğer hasta özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (55,73). Abdominal Radyoloji Derneği tarafından önerilen MRG protokolüne göre; kilogram başına 0.1 ml hacminde gadolinyum bazlı ekstrasellüler kontrast madde 1-2 ml/sn hızla IV yoldan enjekte edildikten hemen sonra 10-20 ml bolus salin gönderilir. Puls sekansları; T2 ağırlıklı 2D (iki boyutlu) single-shot fast spin eko, T1 ağırlıklı 2D iç faz ve dış faz gradient eko görüntüler ve T1 ağırlıklı 3D spoiled gradient-recalled eko yağ baskılamalı ve kontrast madde enjeksiyonundan önce ve 30. sn, 90-100. sn, 180-210. sn ve 5-7. dk sonra dinamik olarak gerçekleştirilmelidir. Kontrastlı fazlarda mutlaka çıkarma görüntüler elde olunmalıdır. Ek olarak birden fazla b-değerine sahip (0-50, 400-500, 800-1000 sn/mm2) diffüzyon ağırlıklı MRG görüntüler elde edilmelidir.

Kontrastlı USG (CEUS); radyasyon içermemesi, kullanılan kontrast maddelerin nefrotoksisitesinin bulunmaması gibi ek avantajlarının yanında, gerçek zamanlı görüntüleme yapılabilmesi ve kontrast madde verildikten sonra tüm aşamalarda değerlendirmeye olanak vermesi açısından tanıda kullanılabilecek diğer bir tanısal tetkiktir (55). Ancak Türkiye'de ultrason kontrast madde preparatları bulunmadığından rutin uygulamada yer bulamamıştır.

B-mod US ise operatör bağımlı olması, tekrarlanabilirliğinin düşük olması ve özellikle küçük lezyonları tespit etmede yetersiz olması nedeniyle, renal kitle karakterizasyonunda tercih edilmez. Malign ve benign özellikler örtüşür; küçük boyutlu, tipik özelliklere (iyi sınırlı, homojen, hiperekoik) sahip AML'lerin bile sonografik özellikleri küçük boyutlu RCC'ler ile örtüşebilir. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için kesitsel inceleme gereklidir. Renkli Doppler US, intralezyonel kanlanmayı göstererek lezyonun hipervasküler olduğunu tespit edebilir ancak papiller RCC gibi bazı malign tümörler IVKM sonrası minimal vaskülarite gösterdiklerinden, Doppler US'de kanlanma olmaması maligniteyi dışlamaz.

Günümüzde görüntüleme tetkiklerindeki ilerlemelerle; renal tümör heterojenitesinin kantifikasyonunda BT tekstür analizi, diffüzyon ve perfüzyon MRG teknikleri, Dual-enerji BT ile iyot kantifikasyonu ve örneğin tümör kontrastlanma derecesinin daha hassas bir şekilde yapılabilmesi için segmentasyon yazılımları gibi çeşitli yeni araçlar geliştirilmektedir. Ancak renal kitle karakterizasyonunda rutin

görüntüleme yaklaşımlarına dahil edilecek kadar doğru ve uygun olup olmadıklarını anlayabilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (55).

2.12.1. Renal Hücreli Karsinomların Spesifik Görüntüleme Özellikleri ile Karakterizasyonu

Solid renal kitleleri sınıflandırmanın bir yolu, şekillerine dayanmaktadır. Noduler, iyi sınırlı (top-tipi de denir) renal kitleler konturda taşma şeklinde izlenen ekspansil lezyonlarken; infiltratif, belirsiz sınırlı (fasulye tipi de denir) lezyonlar, böbreğin şeklini koruyarak büyüme eğilimi gösterirler. Kitlelerin şekline bağlı olarak farklı tanı olasılıkları önerilmektedir (55).

Literatüre göre; solid bir renal kitle tespit edildiğinde ilk bakılması gereken şey, makroskopik yağ (ekstrasellüler yağ) içerip içermemesidir. Renal hücreli karsinom ile renal tümörlerin bir çoğunda, kalsifikasyon vb gibi diğer özellikler bulunmadığında, makroskopik yağ bulunması oldukça nadirdir ve AML için tanı koydurucudur. Makroskopik yağ; BT'de -20 HU dansitenin altında olan alanların bulunması veya MRG'de yağ baskılı sekanslar da dahil olmak üzere tüm puls sekanslarında subkutan doku ya da intraabdominal yağ doku ile eş-sinyal intensitesinde alanlar olarak tespit edilebilir. Mikroskopik yağ (intrasellüler yağ) ise; out-of faz sekansta sinyal kaybı (kimyasal şift) olarak tespit edilebilir ancak AML tanısında kullanılmaz. Çünkü AML dışında berrak hücreli RCC'lerin büyük bir kısmında da mikroskobik yağ bulunabilir.

Eğer düzgün sınırlı bir lezyon makroskopik yağ içermiyorsa, ayırıcı tanı listesinde ilk planda düşünülmesi gereken patolojiler; RCC, onkositoma ve yağdan fakir AML olmalıdır. Renal adenoma ya da leiomyoma gibi diğer benign tümörler oldukça nadirdir, lenfoma ya da metastaz gibi diğer malign patolojiler ise sıklıkla iyi sınırlı olmak yerine infiltratif olarak izlenirler. Klinik öykü, laboratuvar bulguları ile ekstrarenal bulguların varlığı tanıda yardımcıdır. Özellikle klinik bakış açısından, cerrahi lezyonlar ile cerrahi olmayan lezyonları (inflamatuar psödotümör, lenfoma, metastaz gibi) birbirinden ayırt etmek önemlidir.

Belirgin yağ içermeyen solid lezyonları karakterize etmede en önemli yöntem; MRI için gadolinyum bazlı, BT için ise iyot-bazlı kontrast madde enjeksiyonu sonrası elde olunan görüntülerdeki kontrastlanma paternleridir. Oldukça

fazla sayıda çalışmada; kontrastlanma yoğunluğu, süresi ve heterojenitesi gibi farklı parametrelerin lezyonları ayırt etmede kullanılabilir olup olmaması değerlendirilmiştir. Dinamik kontrastlı incelemenin farklı fazlarına göre; ccRCC'ler genellikle kortikomeduller fazda belirgin şekilde kontrastlanıp ileriki fazlarda yıkanma gösteren hipervasküler kitleler olarak karşımıza çıkar. Sıklıkla nekrotik, kistik ve hemorajik alanlar ile kalsifikasyon içermesi nedeniyle heterojen bir iç yapıya sahiptir. MRI'da mikroskobik yağ içermesi nedeniyle out-of faz görüntülerde sinyal kaybı gösterir. Nadiren santral skar da bulundurabilir. Diferansiasyon derecesine göre diffüzyon ağırlıklı sekansta değişken şekilde kısıtlama göstermektedir. Papiller ve kromofob RCC'ler ise daha az vaskuler lezyonlar olup plato tarzında ve ccRCC'ye göre daha homojen ve daha az kontrastlanırlar. Özellikle bazı hipovasküler pRCC'lerin pik kontrastlanmaları nefrogram ve hatta ekskresyon fazlarında izlenir. pRCC'lerin T2 ağırlıklı görüntülerde (AG) hipointens olması tanıda oldukça yardımcıdır. Diffüzyon AG'de (DWI) pRCC, ccRCC'ya göre daha belirgin kısıtlama gösterir. pRCC ve kRCC'de ara sıra kalsifikasyon izlenebilir (55,77).

Özellikle kortikomeduller fazda belirgin kontrastlanma gösteren hipervasküler bir kitle tespit edildiğinde, ccRCC ile birlikte onkositomayı da ayırıcı tanıda düşünmek önemlidir (55). Her iki antite de benzer kontrastlanma paterni gösterirler ancak santral skar varlığı ile bazı yayınlarda bahsedilen ve tartışmalı bir bulgu olan segmental kontrastlanma inversiyonu (aynı lezyon içerisinde iki ayrı segmentte kortikomeduller faz ve nefrogram fazındaki kontrastlanmanın birbirinin tersine dönmesi) onkositomlarla ilişkilendirilmiştir (55,78). Ancak onkositomların da %50'den azında santral skar bulunur. Ekskresyon fazında kontrastlanma olması, kontrastsız BT'deki atenüasyon durumu (onkositomlarda RCC'lere göre önemli ölçüde daha fazladır), lezyon boyutu (>4 cm lezyonlar RCC'de daha sık görülür), kontrastlanma heterojenitesi (kistik,nekrotik, hemorajik değişiklikler RCC'de daha sıktır) gibi özelliklerin kombinasyonu onkositom ile RCC ayrımında yararlı olabilir. Bununla birlikte kontrastlanma özellikleri ile ilgili aralarında hala önemli oranda örtüşme mevcuttur. Ek olarak; DWI'da, onkositomalarda RCC'lere göre belirgin yüksek ADC değerleri bildirilmiştir.

Homojen ve incelemenin tüm fazlarında uzun süreli kontrastlanma gösteren bir lezyon varlığında, düşük dereceli RCC'ler ile yağdan fakir AML arasındaki ayrım düşünülmelidir. Yağdan fakir AML'ler histolojik incelemelerde %25'ten az yağ içerirler ve tüm AML'lerin %4-5'ini oluştururlar. Kontrastsız BT'de yüksek atenüasyon değerleri, yağdan fakir AML için oldukça düşündürücüdür. Ek olarak diğer bulgular; BT tekstür analizlerinde heterojenite bulunması (RCC'de daha sıktır), arteryal-geç kontrast oranı (1.5'un üzerinde olan değerler AML'yi düşündürür) ayırıcı tanıda kullanılabilecek parametrelerdendir. T2 AG'lerde düşük sinyal intensitesi hem AML'de hem de pRCC'de görülür.

Renal kitleler, böbreğin şeklini koruyarak normal renal parankim ile lezyon ara yüzünde belirsiz sınır özelliği gösteren infiltratif lezyonlar olarak da izlenebilir. Bu lezyonlar sıklıkla primer ya da sekonder malign lezyonlar (RCC, ürotelyal karsinom, metastaz, lenfoproliferatif hastalıklar gibi) olmakla birlikte pyelonefrit, renal sarkoidozis, post-travmatik hasar gibi benign durumlarda da görülebilir. BT ve MRI'da sıklıkla normal renal parankime göre daha az kontrastlanan, belirsiz sınırlı lezyonlar olarak izlenir. Görüntüleme özellikleri nonspesifik olup klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile kombine edilerek ayırıcı tanıya gidilir (55).

2.13. MRI Fiziği ve Sinyal Oluşumu ile Genel Hatlarıyla Multiparametrik MRI

MRI fiziği oldukça karmaşık olup klinik kullanımda raporlama yaparken ve hatalara düşmemek adına temel MRI fiziği bilmek önemlidir.

Maddenin temel yapıtaşı olan atom; proton, nötron ve elektron gibi parçacıklardan meydana gelir. MRI fiziği ve sinyalinin oluşumu, klasik atom modeline (Bohr atom modeli) dayanmaktadır. Bu modele göre; atom çekirdeğinde pozitif yüklü protonlar ve yüksüz nötronlar bulunur. Çekirdeğin etrafında ise, değişik yörüngelerde negatif yüklü elektronlar dönüş yaparlar. MRI sinyalinin elde edilmesinde hemen her zaman hidrojen atomu kullanılmaktadır. Bunun nedenleri; hidrojen atomunun suyun yapısında olması nedeniyle vücutta en çok bulunan atomlardan biri olması ve yapısında nötron bulundurmayıp sadece bir elektron ve protondan oluşmasıdır. Hidrojenin bu çekirdek yapısından dolayı manyetik alanlarda

diğer atomlara göre giromanyetik sabiti çok daha yüksektir ve konvansiyonel MRI'da sinyal kaynağı olarak kullanılır.

Protonlar pozitif yüklü parçacıklar olduklarından, her atom altı parçacık aynı zamanda kendi etrafında (spin) dönüş yaparak zayıf da olsa bir mıknatıs özelliği göstererek manyetik vektöre sahip olur. Bu vektörler, güçlü bir dışsal manyetik alan varlığında, manyetik alana paralel ya da antiparalel dizilime zorlanırlar. Paralel yerleşen proton vektörlerinin sayısı antiparalel vektörlerin sayısından biraz daha fazla olur, dolayısıyla dış manyetik alan içerisine konulan doku da mıknatıslanır. Ek olarak protonlar manyetik alan içerisinde bulunurken, tıpkı bir topacın dönme ekseninde çizmiş olduğu dairesel hareket gibi, presesyon (salınım) hareketi de yaparlar. MRI sinyali, bu presesyon hareketi ile elde edilebilmektedir.

Sinyal oluşturabilmek için hidrojen atomundaki protonlar yüksek manyetik alan içerisine yerleştirilir. Protonlar bu konumdayken presesyon frekansında bir radyo dalgası (RF pulsu) verilerek rezonansa sokulabilir. RF pulsu ile uyarılan protonlar, manyetik alan vektörüne paralel konumlarından saparak vektörle açı yaparlar. RF pulsu kesildiğinde ise presesyon yaparak eski konumlarına geri dönerler. Bu presesyon hareketinin ürettiği alternatif akım görüntülemede kullandığımız MRI sinyalidir.

Klinik pratikte 1,5 Tesla (T) veya 3 T manyetik alana sahip MR cihazları kullanılmaktadır. 1 T 10 bin Gauss'a eşit bir manyetik güç birimidir. Dünyanın manyetik alanı yaklaşık 0,5 Gauss'tur. Dolayısıyla 3 T bir cihazın gantri adı verilen boşluğunda dünyanın manyetik alan gücünün 60 bin katı güçte manyetik alan bulunmaktadır (79).

Multiparametrik MR; anatomik MRI bileşenleri (farklı ortogonal planlarda elde edilen T2 ağırlıklı sekanslar),in- ve out-of-faz sekanslar ile çeşitli fonksiyonel MR tekniklerini birleştirerek tümör biyolojisine farklı bir bakış açısı sağlayan tanı, prognoz ve takipte oldukça önemli bir yere sahip olan görüntüleme yöntemidir. Tümöral yapıların hücresellik (diffüzyon ağırlıklı görüntüleme [DWI]), vasküler özellikler (dinamik kontrastlı MR, perfüzyon MR) ve barındırdıkları metabolitler (MR spektroskopi) gibi çeşitli özelliklerinin araştırılabilmesine olanak sağlar (80). Kimyasal şift artefaktının kullanıldığı in- ve out-of-faz sekanslarda intrasellüler yağ varlığı değerlendirilir. DWI, birçok MRI protokolünün ayrılmaz bir parçası haline

gelmiştir ve lezyonlar hakkında fonksiyonel veriler sağlar. 0-100 s/m2 ve b ≥ 600 s/m2 olmak üzere iki farklı b-değerleri ile gradient eko planar görüntüleme renal görüntülemede kabul görmüştür (81).

Günlük pratikte multiparametrik prostat MR, dinamik karaciğer MR, dinamik renal MR ile santral sinir sistemine ait primer kitlesel lezyonların tanı ve takibinde sıklıkta kullanılır hale gelmiştir. Bunun dışında multiparametrik meme MR, mesane MR gibi günlük pratiğe henüz girmemiş ancak klinik çalışmalarda ve uygun endikasyonlarla diğer kullanım alanları da mevcuttur. Ancak; kaliteli fonksiyonel MR verilerinin elde edilmesinde teknik hususlar, analiz için uygun ve sağlam tekniklerin geliştirilmesi ve sonuçların klinik olarak uygun şekilde yorumlanması gibi uygulamada çeşitli zorluklar barındırmaktadır (80). Bu nedenle her merkezde elde edilememekte olup uygun teknik alt yapı ve alanında deneyimli araştırmacılar gerektirmektedir.

Perfüzyon, belli bir zamanda belli bir miktardaki dokunun sahip olduğu kapiller yataktan geçen kan miktarı (ml/dk/100 gr doku) olarak tanımlanabilir. Hemen tüm radyolojik görüntüleme yöntemleri ile ölçülebilir. Perfüzyonda temel olarak kan akım hızı ve hacmi ölçülebilmekte olup vaskuler yatağın durumundan da etkilenim göstermektedir. Dolayısıyla tümör neoanjiogenezi, vaskülarizasyonu ve permeabilite gibi mikrovasküler düzeyde bozukluğu değerlendirmede oldukça değerli bir görüntüleme yöntemi olarak uygulamada yerini almıştır.

MR ile perfüzyon ölçümünde başlıca 3 yöntem bulunmaktadır: Dinamik Duyarlılık Kontrast (DSC) perfüzyon (T2* perfüzyon), Dinamik Kontrast Geliştirilmiş (DCE) perfüzyon (T1 perfüzyon) ve Arteryal spin labeling (ASL) perfüzyon. Her birinin görüntüleme sekansı, tekniği, relaksasyon mekanizması, sinyal-gürültü oranı, inceleme süresi farklılık göstermektedir. DSC ve DCE perfüzyon gadolinyum kullanımı gerektirirken, ASL perfüzyon kontrastsız olarak elde olunur. Her bir tekniğin kendi içerisinde avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır.

MR perfüzyon uygulamaları özellikle nöroradyolojide sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. DSC; beyinde inme/tümör, kardiyak iskemi, DCE; beyin, kalp, meme, karaciğer, prostat ve böbrek başta olmak üzere her organda tümör ve tedaviye yanıt

değerlendirmede, ASL ise beyin, kalp ve böbrekte kan akımı ölçümünde kullanılabilmektedir. Batın uygulamaları pratikte çok daha erken safhadadır.

Kontrastlı MR perfüzyon görüntülemede temel olarak kontrast enjeksiyonu sonrasında aynı kesit çok kısa aralıklarla tekrar tekrar görüntülenerek sinyal intensite değişikliği toplanır. Kontrast madde vücuda uygulandığında, kapiller sistemde perfüzyonu ve hücreler arasında toplanması aynı esnada gerçekleşir. DSC perfüzyonda kontrast maddenin kapiller yataktan ilk geçişi, DCE'de kontrast maddenin ilk geçişi ile ekstrasellüler alanda birikmesi, ASL'de ise işaretli su moleküllerinin büyük damarlardan sürekli gelişi ile hücrelere ve intersitisyuma diffüzyonu değerlendirilir. Birbirinden farklı kinetiklere sahip olan bu durumların aynı anda olması nedeniyle komplike görüntü kazanımı ve data analizi gerektirmektedir (82,83). Damar içi plazma alanı ile ekstravasküler ekstrasellüler alan (EEA) arasında kontrast maddenin dağılımı ve diffüzyonunu gösteren farmakokinetik modeller sayesinde, tümör büyümesi ve vaskuler permeabilitesi DCE-MRI ile kantifiye edilebilir. DCE-MRI; plazmadan EEA'ya hacim transfer sabiti (Ktrans), EEA'dan plazmaya geri dönüş sabiti (Kep), EES volümünün doku volümüne oranı (Ve) ve plazma volümünün doku volümüne oranının (Vp) hesaplanmasına olanak sağlar (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2022 karar tarihli, 18 nolu karar sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmanın retrospektif karakterde olması nedeniyle etik kurul tarafından hastalardan aydınlatılmış onam alınmasına gerek görülmemiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Ocak 2020 ile Eylül 2022 yılları arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 3 T MR cihazında elde olunan görüntü arşivinden, retrospektif olarak, renal kitle ön tanısı ile multiparametrik renal MRI incelemesi gerçekleştirilen olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların Hastane İşletim Sistemi (HBYS) aracılığı ile yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile poliklinik hasta takip bilgisi ve mevcut lezyonlara yapılan total ve subtotal nefrektomi ile elde edilen histopatolojik örneklemlerin sonucuna yönelik bilgileri elde edildi.

Retrospektif tarama sonucunda multiparametrik renal MRI gerçekleştirilen toplam 45 olgu olduğu görüldü. Bu olgulardan; 1'i renal abse, 2'si ürotelyal karsinom,1'i adrenokortikal karsinom, 1'i nekrotik görünümde düzgün sınırlı lezyon tanıları aldığı ve 2 olgu da operasyonu reddedip aktif izlem kararı verdiği için çalışma dışı bırakılmıştır. 1 olgunun ise HBYS'de takip bilgileri ve histopatolojik verilerine ulaşılamadı. Sonuç olarak 12'si kadın, 25'i erkek olmak üzere renal hücreli karsinomu olan 37 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen lezyonların histopatolojik analizi ve patolojik derecesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tespit edildi. Patolojik sınıflandırma için 2016 AJCC TNM8 ölçütleri ve WHO/ISUP derecelendirme sistemi kullanılmıştır.

3.2. MRI Parametreleri

Tüm tetkikler 3T MRI (Discovery™, MR750W, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) cihazında 48 kanallı vücut koili kullanılarak elde olundu. Multiparametrik Renal MRI protokolü; aksiyel ve koronal planda yağ baskısız T2

ağırlıklı görüntüleme (AG), aksiyel yağ baskılamalı T2 AG, aksiyel in-out faz (Dual eko) görüntüleme, yağ baskılı T1 AG, diffüzyon AG ve bundan elde olunmuş görünür diffüzyon katsayısı (ADC) haritaları ile post kontrast aksiyel T1 AG perfüzyon (DCE)sekanslarını içermekteydi.

Kontrast madde olarak böbrekler yoluyla atılımı olan bir ekstrasellüler kontrast madde olan gadoterik asit (Dotarem® 0,25 mmol/1 ml), standart tek doz olarak (0,1 mmol/kg, 2-3 ml/sn hızda) antekübital alana yerleştirilen 20 gauge intravenöz kanül vasıtası ile otomatik enjektörle verildi. Ardından 2-3 sn aralıklı, 3-5 dakika temporal rezolüsyon ileyani kontrast geçişini izleyebilmek için her 2.6 msn'de bir olacak şekilde dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleri elde edildi. Görüntüleme parametreleri tablo 3.1'de belirtilmiştir.

Tablo 3.1 Multiparametrik MRI çekim protokolü

	Koronal T2	**Aksiyel T2**	**Aksiyel T2 FS**	**Aksiyel T1**	**Aksiyel T1 (in-out faz)**	**Aksiyel Kontrastlı T1 Perfüzyon**	**DAG**	**ADC (mm2/sn)**
Sekans	SSFSE	SSFSE	Propeller	LAVA	3D FSE	3D FS SPGR	EPI	
TR (ms)	610	1080	6316	5.5	5.9	2.6	15000	15000
TE (ms)	110	111	121	1.1	1.1-2.2	0.8-10	60 (min) 2000 (max)	60 (min) 2000 (max)
Kesit kalınlığı (mm)	4	3	3	3.8	3.6	4	6	6
Kesit arası boşluk (mm)	0.5	0.3	0.3	2	0	0	1	1
FOV (cm)	42	30	30	40	30	36	36	
NEX	1	1	1.5	1	2	2.1	2.1	
Matriks	320x160	320x320	320x320	320x224	216x224	160x160	128x64	
B değeri (sn/mm2)							0-50-80, 0-1000	

DAG: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüler, ADC: Apparent Diffussion Coefficient, SSFSE: Short Shot Fast Spin Echo, FS: FatSat (yağ baskılama), SPGR: Spoiled Gradient Recalled, FOV: Field of View, NEX: Number of Exitations, TE: Echo Time, TR: Repetition Time

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Yapılan incelemeler sonucunda radyolojik olarak böbrek kitlesi olan ve histopatolojik olarak RCC tanısı alan 37 olgunun mevcut olduğu görüldü. Bu olguların görüntüleri; 5 yıllık ve 12 yıllık radyoloji deneyimi olan ve olguların klinik, laboratuvar ve histopatolojik verilerine kör gözlemciler tarafından değerlendirildi.

Değerlendirme ve ölçümler '*xp4600 Hewlett Packard'* iş istasyonunda '*GE AW Volume Share 5'* yazılımında '*GenIQ'* uygulamasından faydalanılarak yapıldı.

Her hasta için; lezyonların aksiyel, koronal ve sagittal planda birbirine dik, milimetre (mm) cinsinden en uzun çapları, T2 ağırlıklı görüntülerde lezyonların renal parankime göre sinyal intensite parlaklığı, tümör yoğunluğunu kantitatif olarak değerlendirebilmek amacıyla standardize T2 sinyal intensite oranı, B-1000 değerli diffüzyon ağırlıklı görüntülerden elde edilen minimum ADC değeri ile DCE-MRI parametreleri olan Ktrans, Kep, Ve değerleri ayrı ayrı olmak üzere ölçülerek radyolojik veriler elde edildi. Daha sonra bu radyolojik veriler ile birlikte tümörün patolojik tipi/alt tipi ve var olan tümörlerde WHO/ISUP derecesi ile hastane bilgi işletim sistemi üzerinden ulaşılabilen yaş, cinsiyet gibi demografik veriler; veri toplama ara yüz programı olan Excel 365'e (Microsoft Office 365) kaydedildi.

Radyolojik olarak tespit edilen renal kitlenin boyutları, lezyonun komşu renal parankim ve perirenal alan ile mevcut ise infiltre olduğu komşu dokulardan en iyi ayırt edilebildiği aksiyel ve koronal planda alınmış sekanslardan (tüm hastalarda yağ baskılı aksiyel ve koronal T2 AG), birbirine dik olacak şekilde; aksiyel planda anteroposterior ve mediolateral boyutu ile koronal planda kraniokaudal boyutu elde olundu. Elde olunan değerlerden en uzun olan tek aks ölçüm verisi kullanıldı.

Lezyonların renal parankime göre sinyal intensite parlaklığı (hiper-, hipo-, izointens) tüm lezyonlarda yağ baskılı T2 AG'lerde, kontrastlı inceleme ile karşılaştırarak, lezyonun solid komponentine odaklanarak vizuel olarak tespit edildi.

Standardize T2 sinyal intensite oranlarının hesaplanmasında; aksiyel yağ baskılı T2 AG'lerde, T1 kontrastlı incelemede en iyi kontrastlanan solid alana karşılık gelen kısma yerleştirilen region of interest (ROI) ile lezyona ait T2 sinyal intensitesi sayısal olarak ölçüldü. ROI boyutları tümör ve böbrek boyutuna uygun olacak şekilde optimal büyüklükte çizildi. Renal parankim intensitesi ise lezyon küçük boyutta ise ipsilateral böbrekten, lezyon boyutu renal parankimi tamamen ya da büyük oranda kaplıyor ise karşı böbrekten olacak şekilde, renal sinüsten kaçınarak yalnızca renal korteksi içine alacak şekilde yerleştirilen ROI ile sayısal değer olarak ölçüldü. Farklı alanlardan en az üç ölçüm alınıp ortalama değer elde edildi. Lezyona ait standardize T2 sinyal intensite değeri, renal parankime ait T2 sinyal intensite değerine bölünerek oran hesaplandı.

Lezyonun diffüzyon kısıtlılığı gösterip göstermediği, B-1000 değerine bakılarak değerlendirildi. Lezyona ait ADC değeri, ADC haritasında lezyonun solid komponentinde en geniş alanı içine alacak şekilde yerleştirilen ROI ile yapılan 3 ölçüm sonucunda minimum ölçülen değer alınarak elde olundu.

Lezyonun kontrastlı T1 perfüzyon değerleri olan farmakokinetik kantitatif parametrelerden Ktrans, Kep ve Ve değerleri, AW Volume Share 5 (GE Healthcare, Lifescience, United States) iş istasyonunda bulunanDCE-MRI'ya dedikeGenIQ (GE Healthcare, Lifescience, United States) yazılım programı aracılığı ile, solid komponent üzerinde, kistik ve nekrotik alanlar ile büyük damarlardan ve hareket artefaktları olan bölgelerden uzak olacak şekilde, lezyonun tüm kesitlerinde perfüzyonun en yüksek olduğu alana konulan ROI ile yapılan 3 ölçüm sonucunda ortalama değerler alınarak elde olundu.

3.4. Klinik ve Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi

mpMRG'de renal kitlesi olan hastaların HBYS üzerinden bakılan dosya bilgilerinden; klinik aktif izlem ile takip edilip edilmediklerine, cerrahi yapıldıysa nihai cerrahi patoloji raporunun olup olmadığına bakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların patoloji raporu vardı. Sistemde mevcut olan patoloji raporunda belirtilmiş ise, lezyon derecesi grade 1,2,3,4 şeklinde belirtildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's ve Kolmogorov Smirnov testlerinden yararlanıldı. Basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (Groeneveld ve Meeden, 1984; Moors, 1986; Hopkins ve Weeks, 1990; De Carlo, 1997).

Gruplar arası karşılaştırmalarda; normal dağılıma uyan parametrelerde bağımsız örneklerde t testi (independent samples t test), normal dağılıma uymayan parametrelerde ile Mann Whitney U testi kullanıldı.

Anlamlı çıkan sonuçlarda her bir değişken için kesme değerinin belirlenmesi amacıyla Reciever Operating Characteristics (ROC) curve analizi kullanıldı. Eğri altında kalan alan, normal referans eğrinin üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı

bulunup, bu parametrenin analiz edilen grupları birbirinden ayırmada kullanılabileceği söylenir.

Kategorik veriler (categorical variables) sayı (%) olarak, sürekli değişkenler (continuous variables) ise ortalama±SS (mean±SD) olarak özetlendi.

İstatistiksel analizde SPSS 24.0 (IBM Corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) istatistiksel yazılımı kullanılmış ve sonuçlar % 95 güven düzeyinde değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri eşik değer olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Çalışma Grupları

Ocak 2020 ile Eylül 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 3 T MR cihazında Multiparametrik Renal MR görüntülemesi yapılan ve renal kitle ön tanısı olan 45 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 2 tanesi aktif izlem kararı verdiği için çalışma dışı bırakıldı. 1 tanesinin takip ve cerrahi bulgularına erişilemediği için çalışmaya dahil edilmedi. 5 tanesi patolojik olarak RCC dışı tanılar (2 tanesi ürotelyal karsinom, 1 tanesi adrenokortikal karsinom, 1 tanesi renal abse,1 tanesi nekrotik görünümde lezyon) aldığı için çalışmaya alınamamıştır. Sonuç olarak cerrahi yapılarak patoloji sonuçlarına ulaşılabilen toplam 37 adet RCC tanılı olgu çalışmaya dahil edilme koşullarını karşılamıştır.

ccRCC tanısı olan olgularla, diğer patolojik alt tiplere sahip RCC olguları iki ayrı gruba ayrılmış olup diğer alt tiplerin olduğu gruptan berrak hücreli olmayan RCC (nccRCC) olarak bahsedildi.

Olguların 19'u (%51,4) ccRCC, 18'i (%48,6) nccRCC grubu altında toplandı.

nccRCC altında toplanan lezyonların patolojik alt gruplarını; papiller RCC (8 hasta), kromofob RCC (5 hasta), Xp11 translokasyon ilişkili RCC (2 hasta), granüler hücreli RCC (1 hasta), müsinöz tübüler ve iğsi hücreli RCC (1 hasta), sınıflandırılamayan RCC (1 hasta) oluşturdu. Olguların patolojik alt tiplerine göre dağılımından tablo 4.1'de bahsedilmiştir.

Tablo 4.1 Tüm olgularda patolojik alt tiplere göre dağılım tablosu

Olguların patolojik alt tiplere göre dağılımı	Lezyon sayısı (n=37)	Yüzde (%)
Berrak Hücreli RCC	19	51,4
Papiller RCC	8	21,6
Kromofob RCC	5	13,5
Xp11 translokasyon ilişkili RCC	2	5,4
Granüler hücreli RCC	1	2,7
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli RCC	1	2,7
Sınıflandırılamayan RCC	1	2,7

Olguların patoloji raporları incelendiğinde; 18 tanesi ccRCC, 10 tanesi nccRCC (8 tanesi pRCC, 1 tanesi müsinöz ve tübüler iğsi hücreli RCC, 1 tanesi de sınıflandırılamayan RCC) gruplarına ait olmak üzere toplam 28 lezyona ait WHO/ISUP derecelendirmesi yapıldığı görüldü. Bunların 10 tanesi grade 4, 9 tanesi grade 3 ve 9 tanesi de grade 1 ve 2 idi. Söz konusu bulgulardan tablo 4.2'de bahsedilmiştir.

Tablo 4.2 WHO/ISUP derecelendirmesi yapılan lezyonların gruplara göre dağılım tablosu

		ccRCC		nccRCC	
		n	%	n	%
WHO/ISUP grade	Grade 1	2	12,1	0	0,0
	Grade 2	4	22,2	3	30
	Grade 3	3	16,7	6	60
	Grade 4	9	50,0	1	10

Tablo 4.3 nccRCC grubunda WHO/ISUP derecelendirme dağılım tablosu

		Papiller RCC		Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli RCC		Sınıflandırılamayan RCC	
		n	%	n	%	n	%
WHO/ISUP grade	Grade 1	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	2	25	1	100	0	0
	Grade 3	5	62,5	0	0	1	100
	Grade 4	1	12,5	0	0	0	0

nccRCC grubunda; müsinöz tübüler ve iğsi hücreli RCC grade 2, sınıflandırılamayan RCC grade 3, papiller RCC'lerden 5 tanesi grade 3, 2 tanesi grade 2, 1 tanesi grade 4 idi. Bahsedilen bulgulardan tablo 4.3'te bahsedilmiştir.

4.2. İstatistiksel Değerlendirme

ccRCC ile nccRCC grupları arasında yaş, en geniş lezyon çapı, standardize T2 sinyal intensite oranı, minimum ADC, Kep, Ktrans ve Ve değerlerinin ölçülmesi ile elde edilen sayısal parametrelerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için normallik testlerine başvurulmuştur. Normallik test sonuçları tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 ccRCC ve nccRCC olarak iki ayrı gruba ayrılarak bakılan parametrelerin normallik testi sonuçları

	CCRCC		**NCCRCC**	
	Çarpıklık	**Basıklık**	**Çarpıklık**	**Basıklık**
Yaş	-,881	1,166	-,486	-,410
En geniş çap(mm)	1,022	,160	1,213	,265
T2 SI oranı	1,886	5,114	,960	1,217
Minimum (min) ADC	,556	-,638	2,210	6,154
Kep	1,383	2,443	1,094	1,251
Ktrans	1,237	,954	1,038	1,394
Ve	,706	-,404	3,020	10,454

Değerler incelendiğinde, her bir değişkene ait basıklık ve çarpıklık değerlerinin ccRCC ve nccRCC gruplarında+3 ile -3 aralığında olanlar için normallik

koşulları sağlanarak parametrik testlerin kullanılması, bu aralık dışında olanlar için parametrik olmayan testlerin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

ccRCC ve nccRCC gruplarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t-testi ile Mann Whitney U testi kullanılırken, ccRCC ve nccRCC gruplarında her bir değişken için kesme (cut-off) değerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanılmıştır.

Bu şekilde elde edilen istatistiki analiz sonucunda;

Çalışmada; ccRCC grubunda 19 (%51,4), nccRCC grubunda ise 18 (%48,6) kişi bulunmaktadır. Gruplar arasında kişi sayısı dağılımından ve cinsiyet, vizüel T2 sinyali ile WHO/ISUP derecelerine göre frekans değerlerinden sırasıyla tablo 4.5 ve tablo 4.6'da bahsedilmiştir.

Tablo 4.5 Gruplar arasında kişi sayısı dağılımı

		n	%
Grup No	ccRCC	19	51,4
	nccRCC	18	48,6

Tablo 4.6 Gruplar arasında cinsiyet, vizüel T2 sinyali ve WHO/ISUP derecelerine göre elde edilen frekans değerleri

		ccRCC		nccRCC	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	11	57,9	14	77,8
	Kadın	8	42,1	4	22,2
Vizüel T2 sinyali	Hiperintens	16	84,2	7	38,9
	Hipointens	0	0,0	7	39,9
	İzointens	3	15,8	4	22,2
WHO/ISUP grade	Grade 1	2	11,1	0	0,0
	Grade 2	4	22,2	3	30,0
	Grade 3	3	16,7	6	60,0
	Grade 4	9	50,0	1	10,0

ccRCC grubundakilerin %57,9'u erkek, %42,1'i kadın; nccRCC grubundakilerin ise %77,8'i erkek, %22,2'si kadındır. Ki kare testi sonucu göre her iki grup ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p=0,197, X^2=1,668).

ccRCC grubundakilerin %84,2'sinin T2 sinyali hiperintens, %15,8'inin izointens; nccRCC grubundakilerin ise %38,9'unun T2 sinyali hiperintens,

%38,9'unun hipointens ve %22,2'sinin izointenstir. Ki kare testi sonucu göre her iki grup ile vizüelT2 sinyali arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0,005, X^2=10,645).

ccRCC grubundakilerin %11,1'i grade 1, %22,2'si grade 2, %16,7'si grade 3 ve %50'si grade 4 iken nccRCC grubundakilerin %30,0'u grade 2, %60,0'ı grade 3 ve %10,0'ı grade 4 grubundadır.

ccRCC grubundakilerin yaşları ortalaması 57,63±12,94; en geniş lezyon çap değerleri ortalaması 71,74±38,24 mm; T2 SI oranı 1,06±0,55; min ADC değeri 1,13±0,38; Kep 2,30±1,26; Ktrans 0,71±0,49; Ve değerleri ortalaması 0,33±0,17'dir. ccRCC grubuna ait değerlendirme parametrelerinin sonuçlarından tablo 4.7'de bahsedilmiştir.

Tablo 4.7 ccRCC grubuna ait yaş, en geniş lezyon çapı, T2 SI oranı, minimum ADC, Kep, Ktrans ve Ve parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama ve median değerleri ile standart sapma oranı

	ccRCC				
	Minimum	**Maximum**	**Ort.**	**ss**	**Median**
Yaş	25	77	57,63	12,94	58
En geniş çap (mm)	30	150	71,74	38,24	63
T2 SI oranı	0,340	2,830	1,06	0,55	0,870
Minimum (min) ADC	0,58	1,92	1,13	0,38	1,05
Kep	0,787	5,890	2,30	1,26	2,038
Ktrans	0,1310	1,8790	0,71	0,49	0,5240
Ve	0,1100	0,6930	0,33	0,17	0,2700

nccRCC grubundakilerin yaşları ortalaması 56,17±12,43; en geniş lezyon çap değerleri ortalaması 86,56±50,59 mm; T2 SI oranı 0,91±0,38; min ADC değeri 0,64±0,53; Kep 1,62±1,22; Ktrans 0,20±0,12; Ve değerleri ortalaması 0,19±0,23'tür. nccRCC grubuna ait değerlendirme parametrelerinin sonuçlarından tablo 4.8'de bahsedilmiştir.

Tablo 4.8 nccRCC grubuna ait yaş, en geniş lezyon çapı, T2 SI oranı, minimum ADC, Kep, Ktrans ve Ve parametrelerinin minimum, maksimum, ortalama ve median değerleri ile standart sapma oranı

	nccRCC				
	Minimum	**Maximum**	**Ort.**	**ss**	**Median**
Yaş	31	76	56,17	12,43	58
En geniş çap(mm)	45	203	85,56	50,39	59
T2 SI oranı	0,260	1,805	0,91	0,38	0,840
Min ADC	0,11	2,35	0,64	0,53	0,56
Kep	0,000	4,405	1,62	1,22	1,455
Ktrans	0,0148	0,4720	0,20	0,12	0,1890
Ve	0,0282	1,000	0,19	0,23	0,1065

Analiz sonuçlarına göre;

ccRCC ile nccRCC arasında minimum ADC değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,0001). Ortalama değerlere göre ccRCC grubundakilerin minADC değeri daha yüksektir.

ccRCC ile nccRCC arasında Ktrans değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,0001). Ortalama değerlere göre ccRCC grubundakilerin Ktrans değeri daha yüksektir.

ccRCC ile nccRCC arasında Ve değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,002). Ortalama değerlere göre ccRCC grubundakilerin Ve değeri daha yüksektir.

Yaş, en geniş lezyon çapı, T2 SI oranı ve Kep değeri açısından ccRCC ve nccRCC grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (sırasıyla; p=0,728, p=0,352, p=0,316, p=0,105).ccRCC ve nccRCC gruplarının karşılaştırılması amacıyla yapılan t-testi ve Mann Whitney U testi sonuçları tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9 ccRCC ve nccRCC gruplarının karşılaştırılması amacıyla yapılan t-testi ve Mann Whitney U testi sonuçları

	CCRCC		NCCRCC		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	**ss**	**Ort.**	**ss**	**t**	**p**
Yaş[a]	57,63	12,94	56,17	12,43	0,351	**0,728**
En geniş çap[a]	71,74	38,24	85,56	50,39	-0,943	**0,352**
T2 SI oranı	1,06	0,55	0,91	0,38	138,000	**0,316**
Min ADC	1,13	0,38	0,64	0,53	50,500	**0,000***
Kep[a]	2,30	1,26	1,62	1,22	1,666	**0,105**
Ktrans[a]	0,71	0,49	0,20	0,12	4,409	**0,000***
Ve	0,33	0,17	0,19	0,23	68,000	**0,002***

[a]=t testi, diğer parametrelerde ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

*=İstatistiksel olarak anlamlı çıkan parametreler

ccRCC ile nccRCC arasında min ADC, Ktrans, Ve değişkenlerine yönelik kesme değerlerinin hesaplanması için ROC analizi elde edilmiştir. Analiz sonuçları tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10 Min ADC, Ktrans ve Ve değerleri için elde edilen ROC analizi sonuçları

Değişken	**AUC**	**sh**	**p**	**%95 GA**		**Sensitivite**	**Spesifivite**	**Kesme Değeri**
Min ADC	0,852	0,071	0,000	0,714	0,991	0,895	0,833	0,7645
Ktrans	0,901	0,053	0,000	0,797	1,000	0,895	0,889	0,2855
Ve	0,801	0,078	0,002	0,649	0,953	0,895	0,722	0,1655

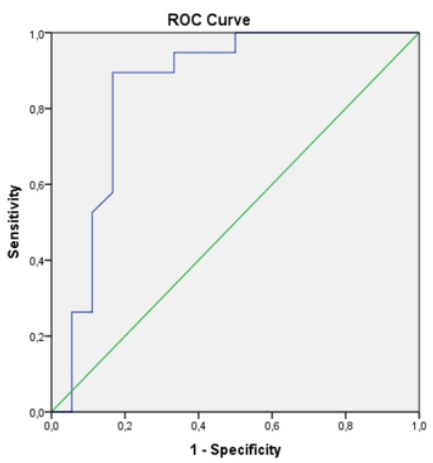
GA: Güven aralığı, sh: Standart hata

Analiz sonuçlarına göre;

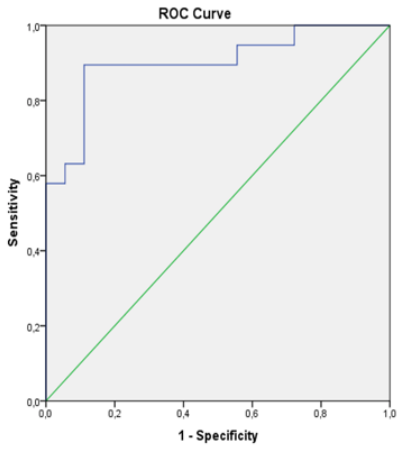
Min ADC değişkeni için analiz sonucu anlamlı bulunmuş olup (p=0,0001) ccRCC ile nccRCC arasında min ADC değişkeni için %89,5 duyarlılık ve %83,3 özgüllük ile kesme değeri 0,7645 olarak hesaplanmıştır. Eğri altında kalan alan (AUC) 0,852 (±0,071) (%95 güven aralığı [GA]: 0,714-0,991)'dir.

Ktrans değişkeni için analiz sonucu anlamlı bulunmuş olup (p=0,0001) ccRCC ile nccRCC arasında Ktrans değişkeni için %89,5 duyarlılık ve %88,9 özgüllük ile kesme değeri 0,2855 olarak hesaplanmıştır. AUC 0,901 (±0,053) (%95 GA:0,797-1,000)'dir.

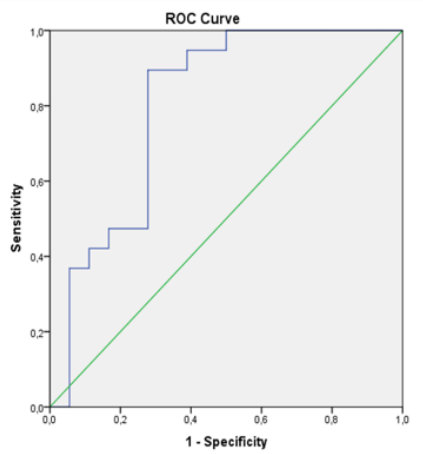
Ve değişkeni için analiz sonucu anlamlı bulunmuş olup (p=0,002) ccRCC ile nccRCC arasında Ve değişkeni için %89,5 duyarlılık ve %72,2 özgüllük ile kesme değeri 0,1655 olarak hesaplanmıştır. AUC 0,801 (±0,078) (%95 GA:0,649-0,953)'dir.



Şekil 4.1. ccRCC ile nccRCC ayrımında min ADC için ROC eğrisi

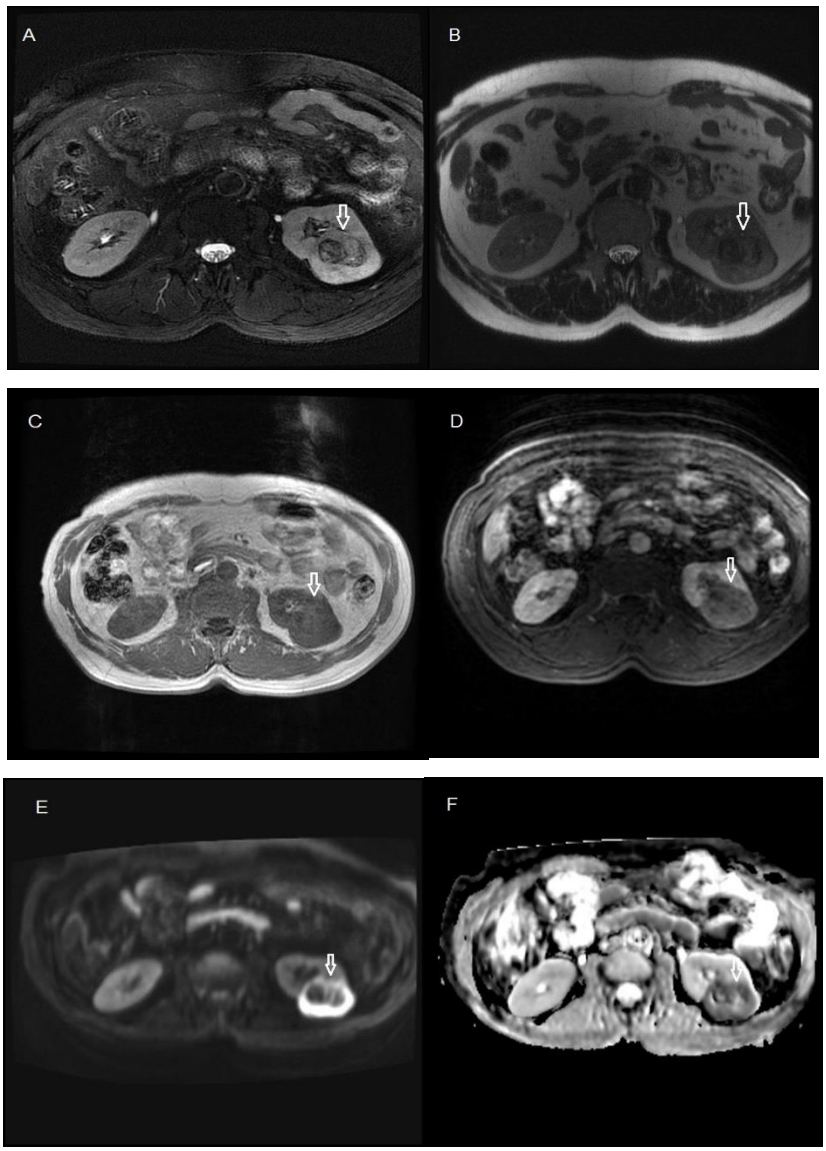


Şekil 4.2. ccRCC ile nccRCC ayrımında Ktrans için ROC eğrisi



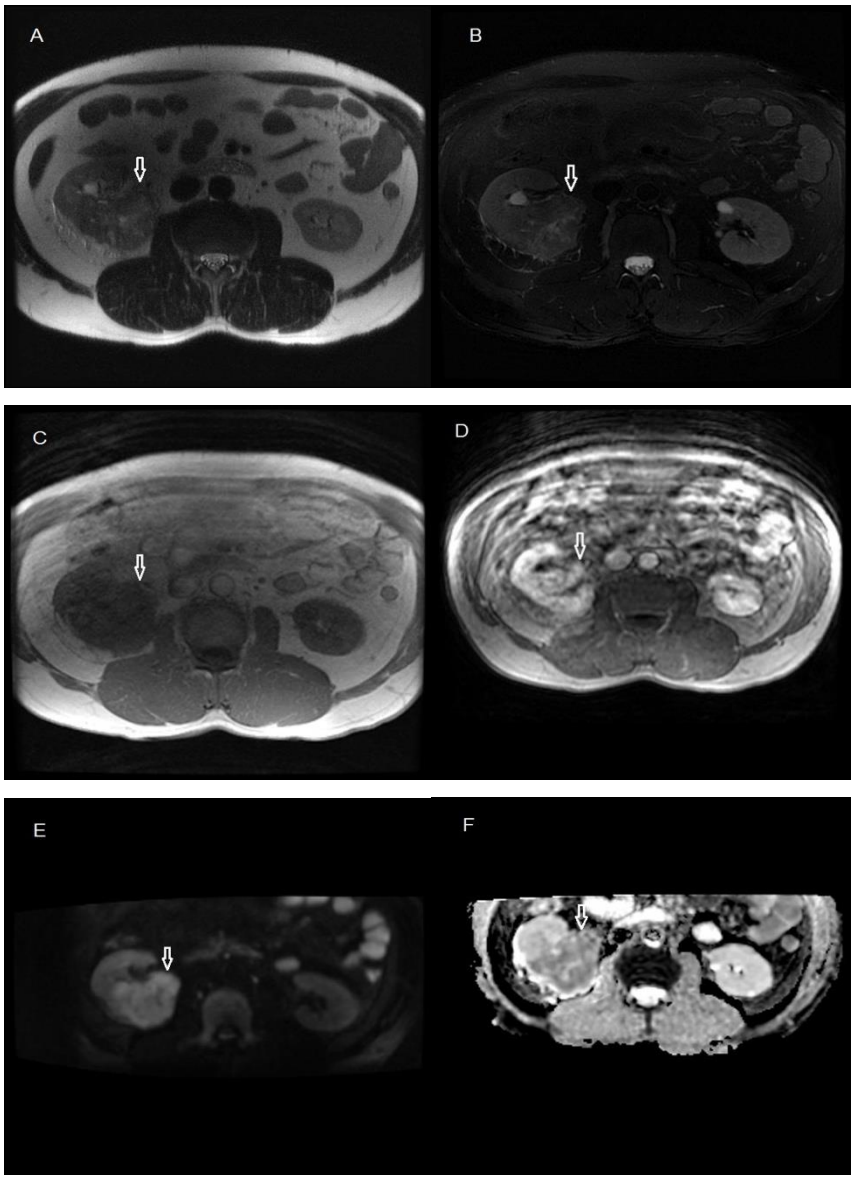
Şekil 4.3. ccRCC ile nccRCC ayrımında Ve için ROC eğrisi

4.3. Olgulardan Örnekler



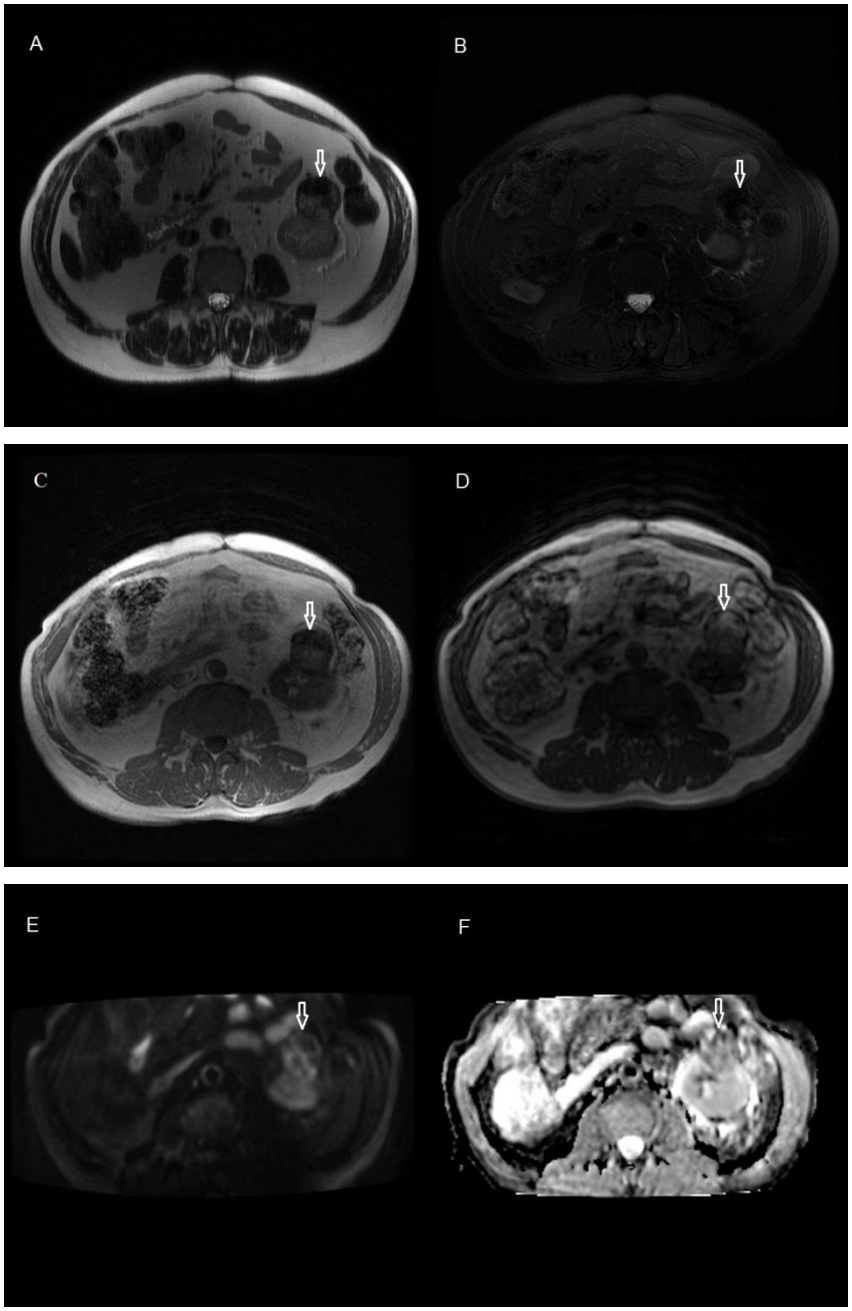
Olgu 1. 58 yaş, Erkek, patoloji sonucu Müsinöz ve tübüler iğsi hücreli karsinom (nccRCC grubunda), WHO/ISUP grade 2 olarak bildiren, en büyük çapı 50 mm olan kitle lezyonu

Sol böbrek alt polde posteriorda egzofitik uzanımlı, A ve B.'de sırasıyla yağ baskılı ve yağ baskısız T2 AG'lerde santrali olasılıkla nekroza sekonder hipointens, kortekse göre hiperintens, C.T1 AG'de hipointens, D. Perfüzyon incelemede parankime göre daha az olmakla birlikte progresif kontrastlanma gösteren, E ve F. Görüntülerde diffüzyon kısıtlılığı gösteren kitle lezyonu (beyaz oklar)



Olgu 2. 58 yaş, Erkek, Patoloji sonucu CCRCC, WHO/ISUP grade 2 olarak raporlanan, en büyük çapı 70 mm olan kitle lezyonu

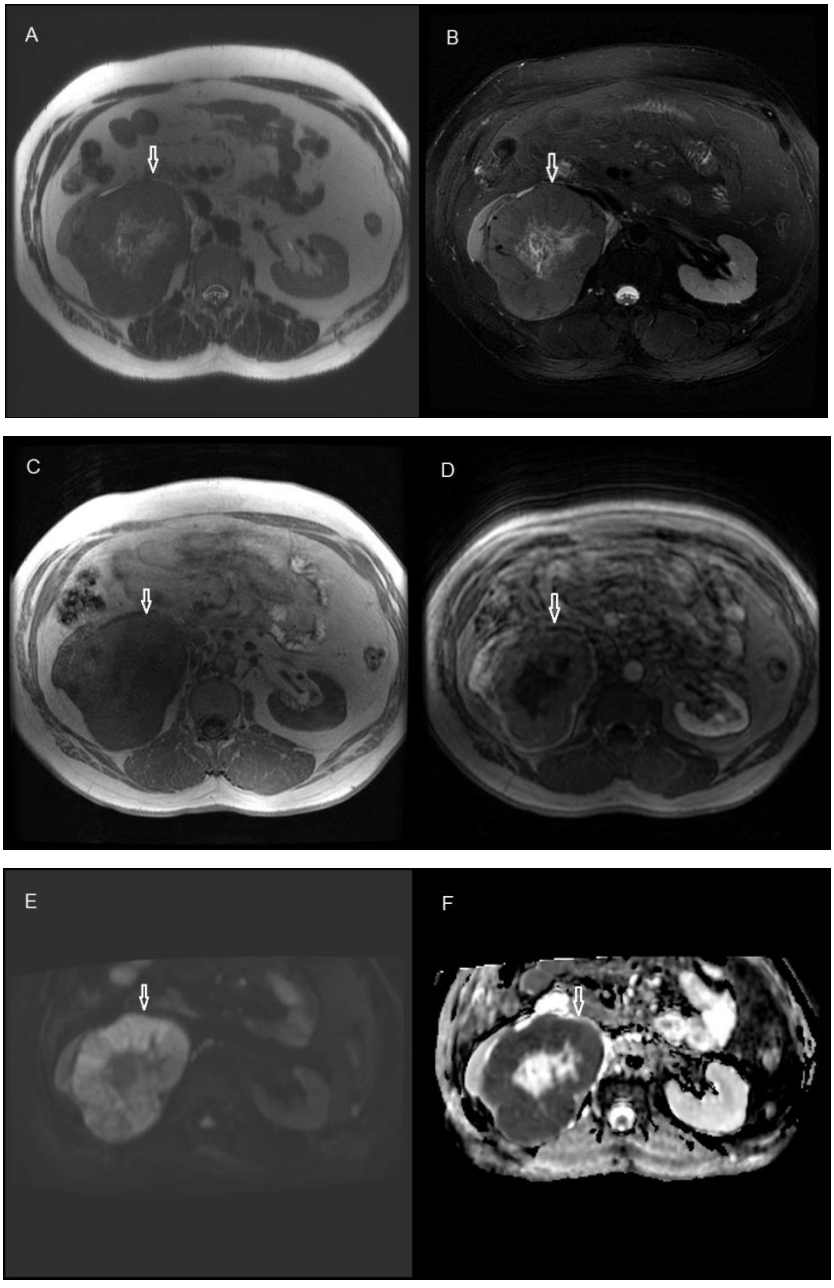
Sağ böbrek orta-alt kesimde medialde egzofitik uzanımlı, lobule konturlu, A ve B'de sırasıyla yağ baskısız ve yağ baskılı T2 AG'lerde santrali olasılıkla nekroza sekonder hipointens olan, hiperintens, C. T1 in faz görümtüde hipointens, D. Perfüzyon incelemede erken fazda yoğun kontrastlanıp ilerleyen fazlarda yıkanma gösteren, E ve F. Görüntülerde diffüzyon kısıtlılığı gösteren kitle lezyonu (beyaz oklar)



Olgu 3. 70 yaş, Erkek, Patoloji sonucu Tip 2 Papiller RCC (nccRCC grubunda) olarak raporlanan, en büyük çapı 48 mm olan kitle lezyonu

Sağ böbreği atrofik olan olguda; sol böbrek alt polde anterior kesimde egzofitik uzanımlı, A ve B'de sırasıyla yağ baskısız ve yağ baskılı T2 AG'lerde hipointens kitle lezyonu, C'de T1 AG'de hipointens, D'de perfüzyon incelemede hafif düzeyli

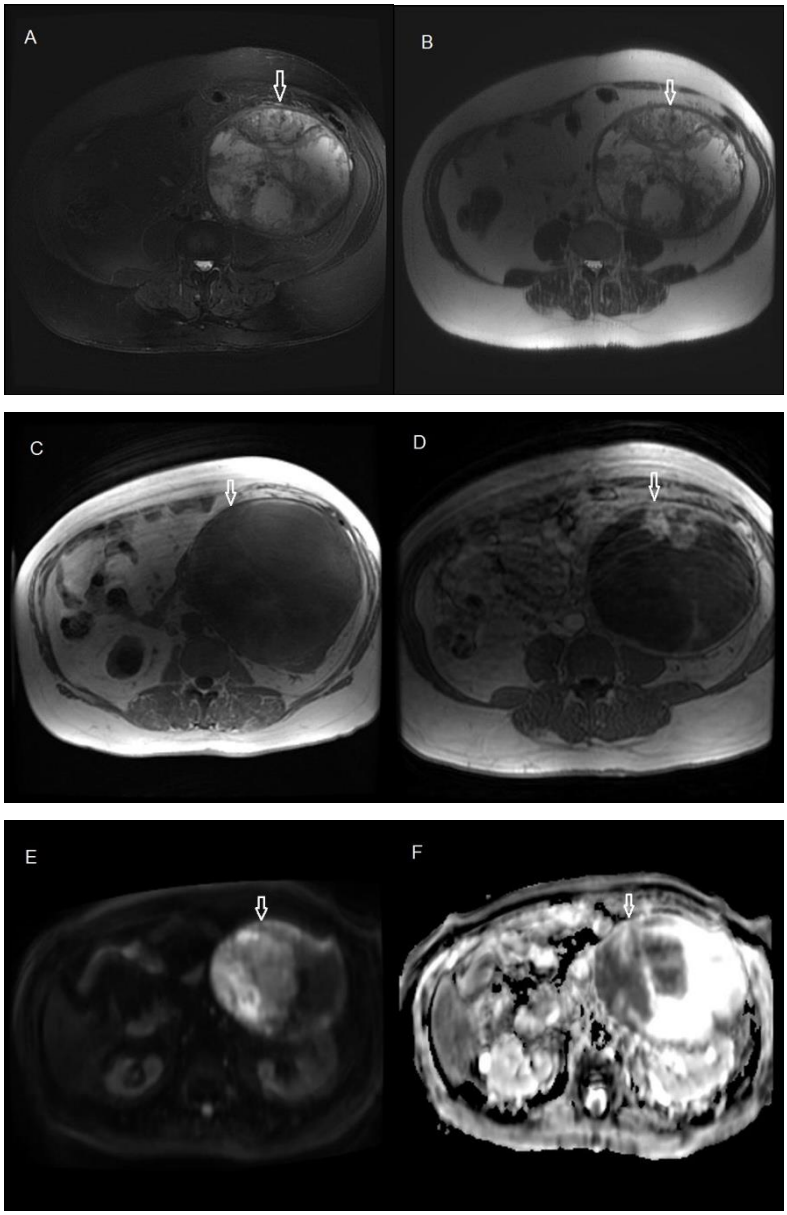
progresif kontrastlanma göstermekte olup, E ve F'de yer yer hafif düzeyli diffüzyon kısıtlaması mevcuttu.



Olgu 4. 49 yaş, Erkek, Patoloji sonucu Kromofob RCC (nccRCC grubunda) olarak raporlanan, en büyük çapı 127 mm olan kitle lezyonu.

Sağ böbrek orta kesimden kaynaklanarak mediale doğru normal renal parankimi lateral doğru basılayarak büyüme gösteren, A ve B'de yağ baskısız ve yağ baskılı T2

AG'lerde santralinde yıldızsı nekroz bulunan hipointens, C'de T1 in faz görüntüde hipointens, D'de perfüzyon incelemede santral nekrozun dışındaki alanlarda hafif düzeyli progresif-plato tarzda kontrastlanma gösteren, E ve F'de diffüzyon kısıtlılığı gösteren kitle lezyonu



Olgu 5. 65 yaş, Erkek, Patolojisi Xp11 Translokasyon ilişkili RCC (nccRCC grubunda) olarak raporlanan en büyük çapı 203 mm olan kitle lezyonu

Sağ böbreği atrofik olan olguda, sol böbrek anterior kesimden kaynaklanan posteriora doğru normal renal parankimi basılayarak büyüme gösteren, A ve B'de

yağ baskısız ve yağ baskılı T2 AG'lerde geniş nekroz alanları bulunan, anteroinferior kesimindeki solid komponenti hiperintens, C'de T1 in faz görüntüde nekroz ve kanama alanlarında heterojen hiperintens alanları bulunan hipointens, D'de perfüzyon incelemede geniş nekroz alanları dışındaki solid komponentinde belirgin progresif kontrastlanma gösteren, E ve F'de solid komponentinde diffüzyon kısıtlılığı bulunan kitle lezyonu

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 270.000 yeni vaka ile tüm yetişkin malignitelerinin %4'ünü oluşturan RCC, diğer renal ve pelvis tümörleri ile beraber 8. sırada görülmektedir (2,3,13,15). RCC, renal maligniteler içinden sık görülen solid lezyondur (2,3). Erkeklerde kadınlara göre 1.5-2 kat daha sık olarak izlenmektedir. Tanıda pik görülme yaşı 6.-7. dekadlardır (3). 1997 yılından 2008 yılına kadar yeni vakalarda artış görülmüş, sonrasında sabit kalmıştır. RCC'ye bağlı ölüm oranları 1990'lardan 2019'a dek sabit kalmış ya da hafif düşüş göstermiştir. 5-yıllık tahmini genel sağ kalım oranı yıllar içerisinde yükselmiş olup özellikle lokalize hastalıkta bu oran %93'e ulaşmaktadır (13,15).

RCC insidansındaki artış, ölüm oranındaki azalma ve özellikle de 5-yıllık sağkalım oranlarındaki yükselme; tanıda görüntülemenin başarısının artması ile mümkün olmuştur (2,3,7,16).

Sıklıkla ürolojik olmayan nedenlerle yapılan abdominal radyolojik görüntülemelerde tesadüfi olarak saptanan renal kitlelerin tanısı, takibi ve yönetimi, son yıllarda radyoloji ve diğer bazı branşların üzerinde durduğu konuların başında gelenlerden biri haline gelmiştir.

Literatürde küçük renal kitle (SRM) olarak bahsedilen 4 cm'nin altında, kontrastlanma gösteren kitlelerin yönetiminde yıllar içerisinde değişiklik olmuş, her ne kadar bu lezyonlarda cerrahi küratif tedavi olsa da, çeşitli çalışmalarda aktif izlem ve yakın radyolojik takip artan oranda tercih edilen yaklaşım haline gelmeye başlamıştır (75,85). Bu yaklaşımların tercih edilmesinde cerrahiden kaynaklanan stres, hasta anksiyetesi, post-operatif komplikasyonlar, perioperatif riskler, komorbiditeler, renal fonksiyonların kötü olması nedeniyle cerrahi yapılamaması gibi nedenler ön plandadır (75). İleri evre/metastatik olgularda ise; özellikle ccRCC tedavisinde anti-VEGF ve ICI temelli monoterapi ya da kombine tedavilerin geliştirilmesi ile progresyonsuz sağ kalımda ve ortalama sağ kalım oranlarında ciddi iyileşmeler olduğu görülmüştür (86,87). Ancak maalesef aynı durum tüm RCC olgularının yaklaşık %25'ini oluşturan nccRCC grubunda söz konusu değildir. Bu popülasyonun histolojik ve genomik açıdan heterojen olmasından kaynaklanan sorunlar nedeniyle, terapötik ilaçlar geliştirmede zorluklar söz konusudur (88).

Dolayısıyla hem lokalize hem de ileri evre RCC'lerde, radyolojik olarak doğru ayrım yapabilmek önemlidir.

Çalışmada 19 berrak hücreli RCC karşılığında, papiller RCC (8 olgu), kromofob RCC (5 olgu), Xp11 translokasyon ilişkili RCC (2 olgu), granüler hücreli RCC (1 olgu), müsinöz tübüler ve iğsi hücreli RCC (1 olgu), sınıflandırılamayan RCC (1 olgu) lezyonlarına ait çok az sayıda örnek bulunmasından dolayı her alt tipin analizi tek tek olacak şekilde gerçekleştirilememiş, berrak hücreli RCC'ler ile berrak hücreli olmayan RCC'ler olarak iki ana grup olarak istatistiksel analiz yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda erkek/kadın oranı 2.1:1 olarak bulunmuştur. Olguların yaş ortalaması56,8 (±12,42)'dir. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar, RCC'lerin erkeklerde ve 6.-7. dekadlarda daha sık görüldüğü şeklindeki literatür bilgisini desteklemektedir. Aslında ileri yaş, erkek hastalarda daha sık görülen ccRCC ve pRCC'nin aksine kRCC kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda, translokasyon RCC ise genç erişkinlerde daha sık görülmektedir (44). Ancak olasılıkla nccRCC grubunda pRCC sayısı diğerlerinden daha fazla olduğu için, istatistiksel sonuçlara bu durum yansımamıştır.

Her lezyonda birbirine dik üç düzlemde ölçülen en büyük çap boyutu iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde; ccRCC için tanıda ortalama boyut 7 cm olup çalışmamızda da ccRCC grubundaki olgulara ait en geniş lezyon çapı 71,74±38,24 mm olarak literatüre çok yakın bulunmuştur (44). pRCC ve kRCC ile diğer RCC alt tiplerinin ise çeşitli çalışmalarda düzgün sınırlı, küçük boyutlu kitlelerden büyük boyutlara ulaşan, invazif kitleler şeklinde geniş aralıklarda prezentasyonları olduğundan bahsedilmiştir (1,29,44). Pedrosa ve arkadaşlarının 79 malign renal kitle ile yaptıkları bir çalışmada (89) tümör boyutunun tümör histolojisi ve tümör grade ini öngöremediği gösterilmiştir. Daha büyük boyutlu (<5 cm) renal kitleler daha çok metastaz ve cerrahi sonrasında daha fazla rekürrens eğilimi gösterirler (90). Ancak küçük renal tümörlerde boyut, biyolojik davranışı öngöremez (91). Dolayısıyla çalışmamız boyut açısından literatürü desteklemekte olup yönetim kararı üzerinde sınırlı etkisi bulunmaktadır.

Yağ baskılı T2 AG'de lezyonlara ait vizüel T2 sinyal intensitelerine bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır *(p*=0,005, X^2=10,645). ccRCC grubunda literatürü destekler şekilde hiperintens lezyonların %84,2 (16/19) daha baskın olduğu görülmüştür (43). nccRCC grubunda ise hiperintens (7/18) ve hipointens (7/18) lezyonlar eşit sayıdadır. Morfolojik değerlendirmeye dayanan MRI çalışmalarının hemen hepsinde, intrasitoplazmik ya da intersitisyel hemosiderin birikimine bağlı T2 AG hipointensitesinin pRCC açısından tanımlayıcı bir parametre olduğu bildirilmektedir (55,77,89,92). Akın ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada, kromofob RCC'lerin büyük kısmının hipointens ya da izointens olduğu saptanmıştır (93). Literatürde de kRCC'lerin T2 sinyal intensitesinin değişken olduğundan ancak daha çok orta-düşük sinyal yoğunluğu gösterdiğinden bahsedilmiştir (94). Xp11.2 translokasyon RCC ile ilgili çalışmalarda literatürde farklı görüşler mevcut olup özellikle morfolojik örtüşmelerden dolayı pRCC ile görüntüleme bulgularının benzer olabileceğinden bahsedilmiştir (95,96). Çalışmamızda nccRCC grubunda birbirindenfarklı6 alt tip bulunmasından dolayı sinyal intensite dağılımının birbirine yakın olduğu düşünülmüştür.

Renal tümörler T2 AG'lerde düşük sinyal intensitesi göstermesi (pRCC, minimal yağ içerikli AML), yoğun nekroz, kistik değişiklikler, hemoraji ve mikroskobik yağ içermesi (ccRCC), santral fibroz skar bulundurması (onkositoma, kRCC) gibi morfolojik olarak çağrıştırıcı özellikler barındırsa da genel olarak hem malign hem de benign lezyonlar arasında görüntülemede ciddi anlamda örtüşmeler mevcuttur (97). Günlük pratikte renal MR daha çok problem çözücü bir yöntem olarak rutin BT ve US'de tespit edilen indetermine renal lezyonlarda ya da küçük boyutlu renal kistlere ait BT'de izlenen yalancı kontrastlanmaları ayırt etmek veya takipte radyasyon maruziyetini azaltmak için kullanılmaktadır (98). Ancak literatür tarandığında son yıllarda operasyon öncesinde RCC alt tiplerinin belirlenmesinde mpMRI'dan elde edilen sinyal intensite ve kontrastlanma parametrelerinin kantitatif analizlerinin yapılarak tahmin edilebileceği gösterilmiştir (93,97,99). Bu anlamda ilk çalışma Cornelis ve arkadaşları tarafından 2014 yılında 90 hasta ile gerçekleştirilmiş olup, rutin mpMRI görüntülerden T2 AG, dual eko, ADC haritası ile dinamik kontrastlı T1 AG'lerden elde edilen tümör T2 SI indeksi, tümör-dalak SI oranı, ADC

oranı ve kontrastlı incelemenin değişik fazlarında boyanma ve yıkanma oranları hem morfolojik hem dinamik kontrastlı incelemelerde kantitatif olarak hesaplanarak hangi parametrelerin RCC alt tipleri ile onkositom ve yağdan fakir AML'ler arasında ayrım yapabildiği değerlendirilmiştir (97). Biz de çalışmamızda benzer bir yaklaşımla, yağ baskılı T2 AG'lerde standardize T2 sinyal intensite oranı hesapladık. Ancak istatistiksel olarak her iki grubu birbirinden ayırmada anlamlı değerler elde edemedik. Bu durum muhtemelen hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmaktaydı.

Onkolojik görüntülemenin ayrılmaz bir parçası olan DAG, bir lezyonun hücre yoğunluğu hakkında önemli bilgiler verir. Çalışmamızda min ADC değişkeni için istatistiksel analiz sonucu ccRCC ile nccRCC grupları arasında %89,5 duyarlılık ve %83,3 özgüllük ile kesme değeri 0,7645 x 10^{-3} mm²/sn olarak hesaplanmıştır. Bu değerin üstünde olanlar ccRCC, altında olanlar ise nccRCC grubuna dahil edilebilir. Literatüre bakıldığında araştırmacıların yüksek b değerlerinde ccRCC'nin diğer alt tiplere göre önemli ölçüde yüksek ADC değerleri saptadığı görülmektedir (100–102). Dolayısıyla sonuçlarımız literatür ile benzerdir. Bununla birlikte 2020 yılında yapılan bir meta analiz sonucunda, ccRCC'nin nccRCC ve yağdan fakir AML'lerden daha yüksek, onkositomlardan ise daha düşük ADC değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Yüksek ADC değerlerinde ccRCC ile onkositomların ayrımının yapılabilmesi bu çalışmanın konusu değildir.

Literatür tarandığında solid renal kitlelerin primer tanısında kontrastlı inceleme olarak daha çok Abdominal Radyoloji Derneği tarafından da önerilen kontrastsız, kortikomeduller, nefrogram ve ekskresyon fazlarını içeren multifazik geleneksel dinamik kontrastlı MRI kullanıldığı; DCE-MRI kullanımını bildiren çalışmaların sınırlı olduğu görülmüştür. Ancak geleneksel dinamik kontrastlı MRI'da sinyal yoğunluğundaki değişim görsel olarak belirlenir ve subjektiftir (84). DCE-MRI'nın renal kitlerin in-vivo tanısında kullanımına yönelik ilk çalışma, 2010 yılında 15 hastadan oluşan bir grup ile primer RCC tanısı ve antianjiojenik tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla Notohamiprodjo ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (103). Xu ve arkadaşlarının 46 renal kitle ile yaptıkları bir çalışmada; ccRCC, pRCC ve kRCC'ye ait Ktrans değerleri arasında ve ccRCC ile pRCC'ye ait Ve değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuş olup Kep

değerinin düşük diagnostik değerde olduğundan bahsedilmiştir (104). Zhang ve arkadaşları (105), 2016 yılında 2cm'den büyük renal kitlelerde DCE-MRI ile ASL-MRI'yı karşılaştırdıkları bir çalışmada, ccRCC'ye ait Ktrans değerlerinin pRCC'ye göre önemli derece daha yüksek olduğunu (sırasıyla, 0,90±0,70 ve 0,20±0,10, *p*=0,0009) ve Ktrans ile Kep'in ASL perfüzyon değerleri ile benzerlik gösterdiğini saptamıştır.65 adet ccRCC ve 21 nccRCC (12 adet pRCC ve 9 adet kRCC) ile yapılan bir çalışmada ccRCC ile nccRCC grupları arasında Ktrans değerleri anlamlı olarak farklı çıkmış, %76,9 duyarlılık ve %71,4 özgüllük ile eşik değeri 0,330 , eğri altında kalan alan 0,819 olarak hesaplanmıştır (84).

Her RCC alt tipi kendine özgü histolojik, genomik farklılıklar göstermektedir ve bu nedenle yine kendine özgü mikrosirkülasyon, damar permeabilitesi ile ekstravasküler-ekstrasellüler alan hacmi barındırır. Dolayısıyla her grup kendine özgü DCE-MRI parametrelerine sahip olabilir ve buna göre alt grup tayini yapılabilir. Nitekim bu hipotezle başladığımız çalışmamızda Ktrans değişkeni için analiz sonucu anlamlı bulunmuş olup (*p*=0,000) ccRCC ile nccRCC grupları arasında %89,5 duyarlılık ve %88,9 özgüllük ile kesme değeri 0,2855 olarak hesaplanmıştır. AUC 0,901'dir (±0,053) (%95 GA:0,797-1,000). Yine Ve değişkeni için analiz sonucu anlamlı bulunmuş olup (*p*=0,002) ccRCC ile nccRCC grupları arasında%89,5 duyarlılık ve %72,2 özgüllük ile kesme değeri 0,1655 olarak hesaplanmıştır. AUC 0,801'dir (±0,078) (%95 GA:0,649-0,953). Dolayısıyla çalışmamız bu konuda literatürü desteklemektedir (84,106). Burada her alt tipten yeterli hasta sayımız olmamasından dolayı tüm lezyonları ortak bir grup altında birleştirmemiz ve ccRCC'nin tipik olarak hipervasküler bir tümör olması nedeniyle, plazma komponenti ile kan akımının fazla olması, interstisyel alanının az olması nedeniyle iki grup arasında anlamlı farklılık ortaya çıkacağı öngörülebilirdi. Ancak diğer alt tiplerin özellikle bazılarının oldukça az görülmesi nedeniyle ccRCC ve nccRCC ayrımı yapabilmek de önemli bir sonuçtur.

DCE-MRI'da elde edilen farmakokinetik parametreler; tümörlerin patolojik derecesi, mikrodamar yoğunluğu ve tümör anjiogenezisini barındıran immunohistokimyasal yapılarının kantitatif bir karşılığıdır (107). Klinikte DCE-MRI daha çok antianjiojenik ilaçlar dahil olmak üzere, meme, prostat, beyin gibi farklı organlarda oluşan malignitelerde tedavilerin klinik etkililiğini monitörize edebilmek

amacıyla uygulanmaktadır. Antianjiojenik ilaçlar, doğrudan kanser hücrelerini hedefleyerek yeni damar oluşumunu engelleyerek tümör büyümesini yavaşlatan hatta tümörü küçülten bir grup ilaçtır. Metastatik RCC'nin (mRCC) tedavisinde sitoredüktif cerrahinin yetersiz olduğu olgularda antianjiojenik ajanlar da kullanılmaktadır.

Primer malign renal tümörlerin %70 gibi büyük kısmını ccRCC oluşturmaktadır (29). ccRCC'lerin hem sporadik hem de herediter formlarında, 3p kromozomunda yerleşimli tümör baskılayıcı gen olan VHL gen mutasyonu mevcut olup HIF birikimi ile VEGF ve PDGF aşırı ekspresyonuna yol açmaktadır. Bu noktaya odaklanan ilk tedavi ajanı, VEGF antikoru olan bevasizumab olmuştur. Daha sonrasında tirozin kinaz inhibitörleri, mTOR inhibitörleri ve ICI temelli tedaviler geliştirilmiş olup metastatik olgularda monoterapi ya da kombinasyon tedavilerinde bu ilaçlar toksisite oranı yüksek ve tedavi etkinliği düşük olan IFN-α yerine ilk seçenek ilaçlar haline gelmiştir. Bu alanda çeşitli ilaç çalışmaları halen devam etmekte olup oldukça güncel bir konudur (108,109).

Prognozun ccRCC alt tipinde daha kötü olduğu bilinmektedir. Metastatik RCC'lerde sistemik tedavi klinik çalışmalarının büyük çoğunluğu ccRCC'ye odaklanmıştır (108). Çünkü bazı çalışmalarda nccRCC alt tiplerinde tedavi yanıtının sınırlı olduğu gösterilmiş olup nccRCC alt tiplerinde şu anda mevcut olan tedaviler yetersizdir. Çeşitli kılavuzlar, bu hastalarda net bir tedavi paradigması olmaması nedeniyle olguların klinik ilaç çalışmalarına katılmalarını şiddetle önermektedir (109). Bu konuda klinik çalışmalar devam etmekte olup rutin uygulamada henüz tam karşılığını bulmuş olmasa da mRCC'de antianjiojenik tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde DCE-MRI kullanımı önerilmektedir (110). Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda sorafenib, sunitinib gibi anti-VEGF ilaçların, daha çok ccRCC'ye odaklanan tedavi takibinde Ktrans düşüşü ile ilişkili olarak hastalığa bağlı progresyonsuz ve genel sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (86,87,111). Bu bağlamda ccRCC ile nccRCC ayrımında elde ettiğimiz mpMRI sonuçlarımız literatürü destekler şekilde prognoz tahmininde umut vaat edicidir. Daha geniş hasta grupları ile çalışmanın tekrar edilmesi ve desteklenmesi oldukça önemli olacaktır. Yine nccRCC alt gruplarının her birinden daha fazla sayıda hasta ile yapılacak olan çalışmalar da bu konuda aydınlatıcı veriler edilmesini sağlayacaktır.

Ayrıca bu çalışmada ccRCC ve diğer gruplarla arasında anlamlı sonuçlar ve bir kesme değer elde edilmiş, DCE-MRI'nın yalnızca tümöral neoanjiogenezi göstermesinin yanında histolopatolojik alt tip belirlenmesinde önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmüştür. Renal kitlelerin kesitsel incelemeler ile in vivo olarak ön tanısını verebilmek adına ilgili araştırmacılara örnek olabilir ve RCC'nin tüm alt tiplerinden daha kalabalık hasta grupları ile çalışma tekrar edilebilir.

Retrospektif yapıda olması bu çalışmanın önde gelen kısıtlılığıdır. Diğer çok önemli kısıtlılığı ise, renal tümörlerin toplumda diğer tümörlere göre oldukça düşük oranda görülmesi dolayısıyla hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca renal kitlelerin ayırıcı tanısının yapılmasında rutin ürolojik yaklaşımda klinisyenler dinamik kontrastlı renal BT'yi MRI'ya kıyasla öncelikli olarak tercih etmektedir. Bu da MRI'a yönlendirilen hasta sayısını doğal olarak azaltmaktadır. Klostrofobisi olan, kardiyak pacemaker, metalik implant ve cerrahi protez ile vücudunun herhangi bir yerinde şarapnel parçası bulunan hastalarda da MRI kontrendikasyonu mevcuttur. Bu nedenler, hasta sayısının daha da kısıtlı olmasına neden olmuştur. Bazı RCC alt tiplerinden sadece birkaç adet olgu örneği bulunması, bazılarından hiç olmaması nedeniyle alt tipler arasında istatistiksel karşılaştırmalarda yetersizlikler meydana gelmiş ve bu sebepten ötürü clear cell olmayan alt tiplerin hepsi ayrı bir grupta toplanmıştır. Diğer bir limitasyonumuz ise, DCE-MRI incelemenin rutinde kullanım kısıtlılığından kaynaklanmaktadır. Her ne kadar Wang ve arkadaşları (106), Ktrans ve Ve değerlerinde gözlemciler içi, gözlemciler arası ve farklı zamanlarda yapılan görüntülemeler arasında farklılık olmadığını, tekrarlanabilirliğini göstermiş olsalar da, ancak ileri teknik donanıma sahip merkezlerde uygulanabilen bu tekniğin temel parametrelerinin hesaplanmasında bile kısıtlılıklar mevcuttur (82,111). İyi bir DCE-MRI görüntü elde edilebilmesi için arteryel input fonksiyonunun iyi belirlenmesi gerekir ki bu kontrast madde enjeksiyon süresi/miktarı, hastanın fizyolojik durumu gibi birçok parametreden etkilenim göstermektedir. Dolayısıyla gerçek input saptanması zordur. Genellikle popülasyon tabanlı olarak belirlenir (82). BT'de voksel içerisindeki iyot konsantrasyonu ile HU (Hounsfield) değerleri lineer ilişkili olduğundan kantitatif analiz direk yapılabilmektedir. MRI'da ise sinyal intensitesi birçok faktörden etkilenmekte olup gadolinyum konsantrasyonu ve sinyal intensitesi ilişkisinin lineer ve nonlineer kabul edilmesinde farklı yaklaşımlar söz konusudur.

Nonlineer kabul edildiğinde hesaplama için doğru arteryel input bilgisine ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak seçilen farmakokinetik modele göre elde edilen parametreler değiştiğinden çalışmada seçilen kinetik model önem arz etmektedir (82). Ancak hangi modelin daha iyi olduğu ile ilgili literatürde bir konsensus bulunmamaktadır (82). DCE-MRI'nın kendine özgü spasyal rezolüsyonunun düşük olması, hareket artefaktları gibi değerlendirilmesini zorlaştıran etkenler diğer bir limitasyondu. Ayrıca DCE-MRI, tümör hemodinamiğinin patofizyolojik değişimini de yansıtır; renal artere bası yapan veya IVC'ye infiltre kitlelerde arteryel dolaşım ve venöz drenaj bozulabilir. Dolayısıyla kontrast maddenin dokuda sirkülasyonu azalabilir ya da kontrast madde retansiyon gösterebilir. Bu da kantitatif parametrelerde yanlış sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle birbirine benzer evrelerde, daha homojen tümör grupları seçerek yapılan çalışmalar ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir (103). Tüm bu teknik zorluklar, DCE-MRI incelemesinin rutinde kullanımını ve tekrarlanabilirliğini zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla rutin kullanımı ancak daha fazla teknik ilerlemeler ile kinetik parametrelerin altında yatan biyolojinin net olarak aydınlatılması ile mümkün olacaktır (110).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RCC, primer malign renal kitlelerin en sık görülenidir. Hem SRM hem de lokal ileri ya da metastatik RCC olgularında mevcut kitlenin histopatolojisinin ne olduğunu bilmek tanıda, aktif izlem kararı vermede hem de tedavide ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça önem arz etmektedir. Renal kitleler içerisinde özellikle en sık görülen, en malign ve prognozu en kötü alt tip olan ccRCC'yi diğerlerinden ayırmak önemlidir. Çünkü aktif izlem kararı vermeksizin lezyon büyük boyutlara ulaşmadan erken dönemde nefron koruyucu cerrahi veya lokal ablatif tedaviler yapılabilir, takipte gelişebilecek olası metastaz ve trombüs gibi kötü sonuçların önüne geçilebilir. Yine metastatik ccRCC olgularında, özellikle ileri yaş ve komorbiditesi olan veya biyopsi ve cerrahinin yüksek riskli olduğu olgularda primer tanısında non-invaziv yöntemlerin kullanılabilirliği önem arz etmektedir.

Çalışmamızda ccRCC olguları ile nccRCC olgularında primer tanıda multiparametrik MRI kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirdik. Yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyonların büyük oranda ccRCC olabileceğini; lezyonun en büyük çapı, yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde T2 sinyal intensite oranı ile DCE-MRI parametrelerinden Kep değerinin RCC alt tip ayrımında kullanılışlı olmadığını; min ADC değeri ile DCE-MRI parametrelerinden Ktrans ve Ve değerlerinin iki grubu birbirinden ayırmada kullanışlı olduğunu saptadık.

Sonuç olarak konvansiyonel morfolojik değerlendirmeye ek olarak diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve kontrastlı perfüzyon görüntülemeyi birleştiren kantitatif mpMRI yaklaşımı ccRCC'nin diğer daha az agresif RCC alt tiplerden ayrımında kullanılabilir. Kitle patolojisini non invaziv olarak ön görmek bazı hasta gruplarında tedavi planlamasında, prognoz ve tedaviye yanıtı tahmininde klasik risk faktörlerine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Diaz JI, Mora LB, Hakam A, Costa VSK, Watercolor DS. The Mainz Classification of Renal Cell Tumors Etiology and Epidemiology of Renal Cell Tumors. Vol. 6, Cancer Control.
2. Alzubaidi AN, Sekoulopoulos S, Pham J, Walter V, Fuletra JG, Raman JD. Incidence and Distribution of New Renal Cell Carcinoma Cases: 27-Year Trends from a Statewide Cancer Registry. J Kidney Cancer VHL. 2022 Apr 18;9(2):7–12.
3. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. European Urology. Elsevier B.V.; 2022.
4. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: Lifestyle, medication and nutrition. Vol. 28, Current Opinion in Urology. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 62–79.
5. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, Adeyoju A, Cartledge J, Kimuli M, et al. Challenges of early renal cancer detection: Symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. BMJ Open. 2020 May 11;10(5).
6. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P, et al. Solid renal cortical tumors: Differentiation with CT. Vol. 244, Radiology. 2007. p. 494–504.
7. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of Cytokine Therapy on Survival for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. Vol. 18, J Clin Oncol. 2000.
8. McBride JM. Embryology, Anatomy, and Histology of the Kidney. In: The Kidney. Springer New York; 2016. p. 1–18.
9. Tugrul E. Üriner Sistemin Oluşumu.
10. Ozkaral A. Böbreğin Histolojik Yapısı. Ankara Üniversitesi Tıp Bülteni. 1988;20(4):655–69.

11. Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA, Hollar MA, Tejada JG, Tann M, et al. Peritoneal and retroperitoneal anatomy and its relevance for cross-sectional imaging. Radiographics. 2012 Mar;32(2):437–51.
12. Bechtold RE, Dyer RB, Zagoria RJ, Chen MY. The perirenal space: relationship of pathologic processes to normal retroperitoneal anatomy. RadioGraphics. 1996 Jul;16(4):841–54.
13. Cancer of the kidney and renal pelvis-Cancer Stat Facts SEER [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 Aug 10]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html
14. Chow WH, Shuch B, Linehan WM, Devesa SS. Racial disparity in renal cell carcinoma patient survival according to demographic and clinical characteristics. Cancer. 2013 Jan 15;119(2):388–94.
15. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan;72(1):7–33.
16. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: Lifestyle, medication and nutrition. Vol. 28, Current Opinion in Urology. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 62–79.
17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.
18. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. J Urol. 2013 Nov;190(5):1657–61.
19. Lee WK, Hong SK, Lee S, Kwak C, Oh JJ, Jeong CW, et al. Prognostic Value of Body Mass Index According to Histologic Subtype in Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Large Cohort Analysis. Clin Genitourin Cancer. 2015 Oct;13(5):461–8.
20. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sørensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. Br J Cancer. 2005 Apr 11;92(7):1302–6.

21. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med. 2000 Nov 2;343(18):1305–11.
22. Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. Kidney Int. 2005 Feb;67(2):647–52.
23. Kocher NJ, Rjepaj C, Robyak H, Lehman E, Raman JD. Hypertension is the primary component of metabolic syndrome associated with pathologic features of kidney cancer. World J Urol. 2017 Jan;35(1):67–72.
24. Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. Ann Oncol. 2007 Mar;18(3):596–600.
25. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergström A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. Diabetologia. 1999 Jan;42(1):107–12.
26. Vavallo A, Simone S, Lucarelli G, Rutigliano M, Galleggiante V, Grandaliano G, et al. Pre-existing type 2 diabetes mellitus is an independent risk factor for mortality and progression in patients with renal cell carcinoma. Medicine. 2014 Dec;93(27):e183.
27. Otunctemur A, Ozbek E, Sahin S, Dursun M, Besiroglu H, Koklu I, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for high grade renal cell carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(9):3993–6.
28. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 1996 Sep 19;335(12):865–75.
29. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. World J Urol. 2018 Dec 1;36(12):1913–26.
30. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. Radiology. 2003 Jan 1;226(1):33–46.
31. moch holger, humphrey peter a., thomas m. ulbright, victor e. reuter, editors. Who Classification of the tumors of the urinary system and male genital organs. In: Who Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed.

32. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. Int J Urol. 2009 May;16(5):432–43.
33. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. Radiographics. 28(7):e32.
34. Moch H, Ohashi R, Gandhi JS, Amin MB. Morphological clues to the appropriate recognition of hereditary renal neoplasms. Semin Diagn Pathol. 2018 May;35(3):184–92.
35. Kauffman EC, Ricketts CJ, Rais-Bahrami S, Yang Y, Merino MJ, Bottaro DP, et al. Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. Nat Rev Urol. 2014 Aug;11(8):465–75.
36. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. Kidney Int. 2002 Jun;61(6):2201–9.
37. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. Medicine. 1990 Jul;69(4):217–26.
38. Herrera GA. Renal lesions associated with plasma cell dyscrasias: practical approach to diagnosis, new concepts, and challenges. Arch Pathol Lab Med. 2009 Feb;133(2):249–67.
39. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. Pathol Res Pract. 1986 May;181(2):125–43.
40. Cimadamore A, Cheng L, Scarpelli M, Massari F, Mollica V, Santoni M, et al. Towards a new WHO classification of renal cell tumor: What the clinician needs to know-a narrative review. Vol. 10, Translational Andrology and Urology. AME Publishing Company; 2021. p. 1506–20.
41. Padala SA, Kallam A. Clear Cell Renal Carcinoma. 2022.
42. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1469–89.

43. Ananthakrishnan L, Kapur P, Leyendecker JR. The spectrum of renal cell carcinoma in adults. Abdominal Radiology. 2016 Jun 1;41(6):1052–65.
44. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital System. IARC press, Oxford University press. 2004;4.
45. Taneja K, Arora S, Rogers CG, Gupta NS, Williamson SR. Pathological staging of renal cell carcinoma: a review of 300 consecutive cases with emphasis on retrograde venous invasion. Histopathology. 2018 Oct;73(4):681–91.
46. 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.
47. McGuire BB, Fitzpatrick JM. The diagnosis and management of complex renal cysts. Curr Opin Urol. 2010 Sep;20(5):349–54.
48. Guermezi A. Imaging of Kidney Cancer. Berlin, London; 2006.
49. Herts BR, Coll DM, Novick AC, Obuchowski N, Linnell G, Wirth SL, et al. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. AJR Am J Roentgenol. 2002 Feb;178(2):367–72.
50. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016 Jan 14;374(2):135–45.
51. Saleeb RM, Brimo F, Farag M, Rompré-Brodeur A, Rotondo F, Beharry V, et al. Toward Biological Subtyping of Papillary Renal Cell Carcinoma With Clinical Implications Through Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis. Am J Surg Pathol. 2017 Dec;41(12):1618–29.
52. Yamada T, Endo M, Tsuboi M, Matsuhashi T, Takase K, Higano S, et al. Differentiation of pathologic subtypes of papillary renal cell carcinoma on CT. AJR Am J Roentgenol. 2008 Nov;191(5):1559–63.
53. Xie L, Zhang Y, Wu CL. Microphthalmia family of transcription factors associated renal cell carcinoma. Asian J Urol. 2019 Oct;6(4):312–20.

54. Simonaggio A, Ambrosetti D, Verkarre V, Auvray M, Oudard S, Vano YA. MiTF/TFE Translocation Renal Cell Carcinomas: From Clinical Entities to Molecular Insights. Int J Mol Sci. 2022 Jul 11;23(14).
55. Nicolau C, Antunes N, Paño B, Sebastia C. Imaging characterization of renal masses. Vol. 57, Medicina (Lithuania). MDPI AG; 2021. p. 1–19.
56. Bird VG, Kanagarajah P, Morillo G, Caruso DJ, Ayyathurai R, Leveillee R, et al. Differentiation of oncocytoma and renal cell carcinoma in small renal masses (<4 cm): the role of 4-phase computerized tomography. World J Urol. 2011 Dec;29(6):787–92.
57. Giambelluca D, Pellegrino S, Midiri M, Salvaggio G. The "central stellate scar" sign in renal oncocytoma. Abdom Radiol (NY). 2019;44(5):1942–3.
58. Jinzaki M, Tanimoto A, Mukai M, Ikeda E, Kobayashi S, Yuasa Y, et al. Double-phase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumor angiogenesis. J Comput Assist Tomogr. 24(6):835–42.
59. Vallejo Yepes C, Bermudez M, Camacho-Nieto D, Mesa J, Bruges R. Adult Wilms' Tumor: Case Report and Literature Review. Cureus. 2021 Jun;13(6):e15524.
60. Milosevic S, Djuric-Stefanovic A. Notch sign in renal angiomyolipoma. Abdom Radiol (NY). 2020;45(4):1216–7.
61. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, Gupta R, Pan CC, Kim H, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. Am J Surg Pathol. 2011 Feb;35(2):161–76.
62. Kassimi M, Amriss O, Guerroum H, Habi J, Belhaj K, Mahi M. Renal angiomyolipoma with renal vein extension. Radiol Case Rep. 2021 Aug;16(8):2325–7.
63. Park BK. Renal angiomyolipoma based on new classification: How to differentiate it from renal cell carcinoma. American Journal of Roentgenology. 2019 Mar 1;212(3):582–8.

64. Tsai HY, Lee KH, Ng KF, Kao YT, Chuang CK. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. Kaohsiung J Med Sci. 2019 Jan;35(1):33–8.
65. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982 Oct;6(7):655–63.
66. https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma/chapter/staging-and-classification-systems.
67. Hegemann M, Kroeger N, Stenzl A, Bedke J. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. World J Urol. 2018 Jun;36(6):849–54.
68. Abou Elkassem AM, Lo SS, Gunn AJ, Shuch BM, Dewitt-Foy ME, Abouassaly R, et al. Role of imaging in renal cell carcinoma: A multidisciplinary perspective. Radiographics. 2021 Sep 1;41(5):1387–407.
69. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer. 1997 Sep 1;80(5):992–3.
70. Delahunt B, Eble JN, Samaratunga H, Thunders M, Yaxley JW, Egevad L. Staging of renal cell carcinoma: current progress and potential advances. Pathology. 2021 Jan;53(1):120–8.
71. Reznek RH. CT/MRI in staging renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2004 Feb 14;4 Spec No A:S25-32.
72. Shinagare AB, Davenport MS, Park H, Pedrosa I, Remer EM, Chandarana H, et al. Lexicon for renal mass terms at CT and MRI: a consensus of the society of abdominal radiology disease-focused panel on renal cell carcinoma. Abdom Radiol (NY). 2021;46(2):703–22.
73. Ward RD, Tanaka H, Campbell SC, Remer EM. 2017 AUA renal mass and localized renal cancer guidelines: Imaging implications. Radiographics. 2018 Nov 1;38(7):2021–33.
74. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Todd Bishoff J, Bass EB, Cadeddu JA, et al. the Health Technology Assessment Database, and the UK National Health Service. 2021.

75. Steinberg RL, Rasmussen RG, Johnson BA, Ghandour R, de Leon AD, Xi Y, et al. Prospective performance of clear cell likelihood scores (ccLS) in renal masses evaluated with multiparametric magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2021 Jan;31(1):314–24.
76. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: Histological classification and correlation with imaging findings. Radiol Bras. 2015 Jul 23;48(3):166–74.
77. Herts BR, Silverman SG, Hindman NM, Uzzo RG, Hartman RP, Israel GM, et al. Management of the Incidental Renal Mass on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. Journal of the American College of Radiology. 2018 Feb 1;15(2):264–73.
78. Schieda N, McInnes MDF, Cao L. Diagnostic accuracy of segmental enhancement inversion for diagnosis of renal oncocytoma at biphasic contrast enhanced CT: systematic review. Eur Radiol. 2014 Jun;24(6):1421–9.
79. Karaali K. Atomdan MR Sinyaline Temel Fizik Prensipler, Goruntu Olusumu ve Goruntu Agirligi. Türk Radyoloji Seminerleri [Internet]. 2020 Oct 13;8(2):155–68. Available from: https://turkradyolojiseminerleri.org/tr/atomdan-mr-sinyaline-temel-fizik-prensipler-goruntu-olusumu-ve-goruntu-agirligi-13267
80. Winfield JM, Payne GS, Weller A, DeSouza NM. DCE-MRI, DW-MRI, and MRS in cancer: Challenges and advantages of implementing qualitative and quantitative multi-parametric imaging in the clinic. Vol. 25, Topics in Magnetic Resonance Imaging. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 245–54.
81. Musaddaq B, Musaddaq T, Gupta A, Ilyas S, von Stempel C. Renal Cell Carcinoma: The Evolving Role of Imaging in the 21st Century. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2020 Aug 1;41(4):344–50.
82. Sabet S, Gurcan NI. Perfuzyon MR Goruntuleme. Türk Radyoloji Seminerleri [Internet]. 2020 Oct 13;8(2):243–60. Available from: https://turkradyolojiseminerleri.org/tr/perfuzyon-mr-goruntuleme-13261
83. Gelal F, editor. Radyoloji fiziği. 1st ed. Vol. 1. Nobel Tıp Kitabevleri; 2019.

84. Wang HY, Su ZH, Xu X, Huang N, Sun ZP, Wang YW, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in renal tumors: Common subtype differentiation using pharmacokinetics. Sci Rep. 2017 Dec 1;7(1).
85. Sebastià C, Corominas D, Musquera M, Paño B, Ajami T, Nicolau C. Active surveillance of small renal masses. Vol. 11, Insights into Imaging. Springer; 2020.
86. Flaherty KT, Rosen MA, Heitjan DF, Gallagher ML, Schwartz B, Schnall MD, et al. Pilot study of DCE-MRI to predict progression-free survival with sorafenib therapy in renal cell carcinoma. Cancer Biol Ther. 2008 Apr;7(4):496–501.
87. Hudson JM, Bailey C, Atri M, Stanisz G, Milot L, Williams R, et al. The prognostic and predictive value of vascular response parameters measured by dynamic contrast-enhanced-CT, -MRI and -US in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. Eur Radiol. 2018 Jun;28(6):2281–90.
88. Ornstein MC, Hutson TE. Advanced Non-Clear Cell Kidney Cancer In Search of Rational Treatment Approaches [Internet]. 2020. Available from: www.journalppo.com
89. Pedrosa I, Chou MT, Ngo L, Baroni RH, Genega EM, Galaburda L, et al. MR classification of renal masses with pathologic correlation. Eur Radiol. 2008 Feb;18(2):365–75.
90. Kuczyk M, Wegener G, Merseburger AS, Anastasiadis A, Machtens S, Zumbrägel A, et al. Impact of tumor size on the long-term survival of patients with early stage renal cell cancer. World J Urol. 2005 Feb;23(1):50–4.
91. Leibovich BC, Pantuck AJ, Bui MHT, Ryu-Han K, Zisman A, Figlin R, et al. Current staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2003 Aug;30(3):481–97, viii.
92. Fu W, Huang G, Moloo Z, Girgis S, Patel V, Low G. Multimodality Imaging Characteristics of the Common Renal Cell Carcinoma Subtypes: An Analysis of 544 Pathologically Proven Tumors. J Clin Imaging Sci. 2016 Oct 1;6(4).
93. Akın IB, Altay C, Güler E, Çamlıdağ İ, Harman M, Danacı M, et al. Discrimination of oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma using mri. Diagnostic and Interventional Radiology. 2019 Jan 1;25(1):5–13.

94. 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. Vol. 37, Radiographics. Radiological Society of North America Inc.; 2017. p. 2026–42.
95. Zhong Y, Wang HY, Chen X, Guo AT, Ma L, Wang YW, et al. [MRI findings of renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016 Sep 6;96(33):2635–9.
96. Kato H, Kanematsu M, Yokoi S, Miwa K, Horie K, Deguchi T, et al. Renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion: Radiological findings mimicking papillary subtype. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2011 Jan;33(1):217–20.
97. 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.
98. Chu JS, Wang ZJ. Protocol Optimization for Renal Mass Detection and Characterization. Radiol Clin North Am. 2020 Sep;58(5):851–73.
99. Sun MRM, Ngo 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 Mar;250(3):793–802.
100. 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. In: American Journal of Roentgenology. American Roentgen Ray Society; 2017. p. W85–91.
101. 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;257(1):135–43.
102. Tordjman M, Mali R, Madelin G, Prabhu V, Kang SK. Diagnostic test accuracy of ADC values for identification of clear cell renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2020 Jul;30(7):4023–38.

103. Notohamiprodjo M, Sourbron S, Staehler M, Michaely HJ, Attenberger UI, Schmidt GP, et al. Measuring perfusion and permeability in renal cell carcinoma with dynamic contrast-enhanced MRI: a pilot study. J Magn Reson Imaging. 2010 Feb;31(2):490–501.
104. Xu X, Wang P, Ma L, Shao Z, Zhang M. [Diffusion weighted imaging and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of benign and malignant renal masses on 3.0 T MRI]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015 Jan 20;95(3):200–4.
105. Zhang Y, Kapur P, Yuan Q, Xi Y, Carvo I, Signoretti S, et al. Tumor Vascularity in Renal Masses: Correlation of Arterial Spin-Labeled and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Assessments. Clin Genitourin Cancer. 2016 Feb;14(1):e25-36.
106. Wang H, Su Z, Ye H, Xu X, Sun Z, Li L, et al. Reproducibility of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Renal Cell Carcinoma: A Prospective Analysis on Intra- and Interobserver and Scan-Rescan Performance of Pharmacokinetic Parameters. Medicine. 2015 Sep;94(37):e1529.
107. K S El-Haddad. Recent Advances in Oncological Imaging. Clinical Medicine Journal. 2023 Jul;3(4).
108. Welsh SJ, Thompson N, Warren A, Priest AN, Barrett T, Ursprung S, et al. Dynamic biomarker and imaging changes from a phase II study of pre-and post-surgical sunitinib. BJU Int [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 1];130:244–53. Available from: https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.15600
109. Parikh M, Lara PN. Downloaded from www.annualreviews.org Access provided by Goteborg University on 11/19/17. For personal use only. 2017; Available from: https://doi.org/10.1146/annurev-med-041916-
110. Evelhoch J, Garwood M, Vigneron D, Knopp M, Sullivan D, Menkens A, et al. Expanding the use of magnetic resonance in the assessment of tumor response to therapy: Workshop report. In: Cancer Research. 2005. p. 7041–4.
111. Hahn OM, Yang C, Medved M, Karczmar G, Kistner E, Karrison T, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic

biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2008 Oct 1;26(28):4572–8.