T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI HASTALARDA TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE CEVABI ÖNGÖRMEDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TEXTURE ANALİZİNİN ROLÜ

Dr. Salih Çırak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI HASTALARDA TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE CEVABI ÖNGÖRMEDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TEXTURE ANALİZİNİN ROLÜ

Dr. Salih Çırak

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nazan Çiledağ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

SBÜ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyoloji Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, desteğini bizlerden esirgemeyen kıymetli idari ve eğitim sorumlumuz Sn. Prof. Dr. Özkan Ünal'a teşekkürlerimi sunarım.

Hem uzmanlık eğitimimde hem de tez yazma sürecimde bilgi ve birikimlerinden çokça faydalandığım, birlikte çalışırken kendimi her zaman motive ve mutlu hissettiğim, çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nazan Çiledağ'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Burcu Savran, Doç. Dr. Hale Aydın, Başsistan Dr. Ahmet Bayrak, Başasistan Çetin İmamoğlu, Başasistan Ezel Yaltırık Bilgin ve tüm değerli bölüm uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Bu süreçte hem çok güzel anılar biriktirdiğimiz hem de pek çok zorluğu birlikte aştığımız, meslek hayatımda tekrar karşılaşmayı umduğum, eşkıdemlilerim Uzm. Dr. Özge Tanişman ve Dr. Diba Saygılı başta olmak üzere Dr. Yasin Özdemir, Dr. Şahap Törenek, Dr. Mehmet Erdal, Dr. Halil İbrahim Şara ve diğer asistan arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Kliniğimizde özveri ile çalışmış ve çalışmakta olan teknisyen, hemşire, sekreter ve personelimize yardımları için teşekkür ederim.

Ayrıca 10 yılı beraber geçirdiğimiz kardeşlerim kadar bana yakın olan Dr. Annaberdi Guvanjov, Dr. Mehmet Fatih Çakmak, Dr. Gökhan Talih, Dr. Uğur Yenici ve Dr. Mustafa Yıldız' a desteklerini hiçbir zaman esirgemedikleri için teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak sonsuz desteğini ve şefkatini her zaman hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ixx**
RESİMLER DİZİNİ ..... **x**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **xii**
ÖZET ..... **xii**
ABSTRACT ..... **xivv**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. BÖBREĞİN EMBRİYOLOJİSİ 4
2.2.BÖBREĞİN ANATOMİSİ 5
2.2.1.Böbreğin Komşulukları 5
2.2.2. Böbreği Saran Yapılar 6
2.2.3. Böbreğin Vaskülarizasyonu, İnervasyonu ve Lenfatik Drenajı 6
2.3.BÖBREK TÜMÖRLERİ 7
2.3.1.Bening Böbrek Tümörleri 9
2.3.1.1.Onkositom 9
2.3.1.2. Anjiyomyolipom 10
2.3.1.3. Papiller Adenom 11
2.3.1.4. Lipom, Hibernom 11
2.3.1.5. Psodotümörler 11
2.3.1.6. Hemanjiom 11
2.3.1.7. Leiomyom 11
2.3.2.1. Renal Hücreli Karsinom(RHK) 12
2.3.2.1.1.Epidemiyoloji 12
2.3.2.1.2. Etyoloji 13
2.3.2.1.3. Klinik 13

2.3.2.1.4. Renal Hücreli Karsinom Alt Tipleri 14
2.3.2.1.4.1. Berrak Hücreli RHK 14
2.3.2.1.4.2. Papiller RHK 16
2.3.2.1.4.3.Kromofob RHK 17
2.3.2.2.Üretelyal Neoplazmlar 17
2.3.2.3. Renal Metastaz 18
2.3.2.4.Lenfoma 18
2.3.2.5.Toplayıcı Kanal Karsinomu (Bellini Kanal Karsinomu) 18
2.3.2.6.Wilms Tümörü 19
2.4. RHK'LERİN NÜKLEER DERECELENDİRİLMESİ (GRADE) 19
2.5. RHK'LERİN EVRELENDİRMESİ 20
2.6. RHK PROGNOSTİK FAKTÖRLER 21
2.7. RHK TEDAVİ SEÇENEKLERİ 23
2.7.1. Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizması 24
2.8. RHK'DE GÖRÜNTÜLEME 25
2.8.2 USG 26
2.8.3 MRG 27
2.8.4.1. Kistik Lezyonların Değerlendirmesinde BT 31
2.9. TEXTURE ANALİZİ 32
2.9.1. Görüntünün Elde Edilmesi 33
2.9.2. Veri Ön Hazırlığı 33
2.9.3. Segmentasyon 33
2.9.4. Radiomics Özelliklerinin Çıkartılması ve Seçilmesi 33
2.9.4.1. Birinci Derece İstatistikler (Histogram Analizi) 34
2.9.4.2. Yüksek Derece İstatistikler 37
2.9.4.2.1. Gray Level Co-occurence Matrix (GLCM) 37
2.9.4.2.2. Gray Level Run Lenght Matrix(GLRLM) 38
2.9.4.2.3. Neighborhood Gray Tone Difference Matrix(NGTDM) 39
3.MATERYAL VE METOD 40
3.1. ETİK KURUL ONAYI 40
3.2. HASTA SEÇİMİ 40
3.4. PATOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME 41

3.5. BT ÇEKİM PROTOKOLÜ 42
3.6. GÖRÜNTÜLERİN İŞLENMESİ 42
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 44
4.BULGULAR 45
5.TARTIŞMA 73
6.SONUÇ 80
KAYNAKLAR 81
EKLER 98
EK-1 ETİK KURUL KARAR FORMLARI 98
ÖZGEÇMİŞ 100

KISALTMALAR DİZİNİ

RHK : Renal Hücreli Karsinom
USG : Ultrasonografi
BT : Bilgisayarlı Tomografi
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
AML : Anjiyomiyolipom
mTOR : Mammalian Target of Rapamisin
BHK : Berrak Hücreli Karsinom
BTTA : Bilgisayarlı Tomografi Texture Analizi
VCİ : Vena Kava İnferior
ISUP : International Society of Urological Pathology
WHO : World Health Organization
ÇKBT : Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
cm : santimetre
HT : Hipertansiyon
VHL : Von Hippel-Lindau
THK : Transizyonel Hücreli Karsinom
SHK : Skuamoz Hücreli Karsinom
UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
AJCC : Amerikan Kanser Ortak Komitesi
TNM : Tümör, lenf nodu, metastaz
VEGF : Vasküler endetelyal büyüme faktörü
VEGFR : Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
TKİ : Tirozin Kinaz İnhibitörü
PDGF : Prostoglandin büyüme faktörü
FGFR : Fibroblast büyüme faktör reseptörü
İVP : İntravenöz Pyelografi
Kg : kilogram
sn : saniye
HU : Hounsfielde Unit
TA : Texture Analizi

GLCM : Gray Level Co-occurence Matrix

GLRLM : Gray Level Run Lenght Matrix

NGTDM : Neighborhood Gray Tone Difference Matrix

PACS : Picture Archiving Communicating Systems

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

ROI : Region of Interest

VOI : Volume of Interest

GLN : Gray Level Non-uniformity

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2016 WHO Böbrek Tümörleri Sınıflaması 7
Tablo 2. 2016 WHO/ISUP nükleer derecelendirme sistemi 20
Tablo 3. 2017 TNM Evrelendirmesi 21
Tablo 4. ISUP birliği ve 2016 WHO tarafından onaylanan RHK prognostik faktörler 23
Tablo 5. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler(N=40) 45
Tablo 6. Böbrek Tümörleri Boyut Parametreleri 46
Tablo 7. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri Boyut Parametre Ortalamaları 47
Tablo 8. Böbrek Tümörleri Şekil Parametreleri 48
Tablo 9. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri Şekil Parametre Ortalamaları 49
Tablo 10. Böbrek Tümörleri Birinci Derece Parametreleri 50
Tablo 11. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri Birinci Derece Parametre Ortalamaları 51
Tablo 12. Böbrek Tümörleri GLCM Grubu İkinci Derece Parametreleri 53
Tablo 13.Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Dercesine Göre Böbrek Tümörleri GLCM Grubu İkinci Derece Parametre Ortalamaları…….55
Tablo 14. Böbrek Tümörleri GLRLM Grubu İkinci Derece Parametreleri 57
Tablo 15. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri GLRLM Grubu İkinci Derece Parametre Ortalamaları 58
Tablo 16. Böbrek Tümörleri NGTDM Grubu İleri Derece Parametreleri 59
Tablo 17. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri NGTDM Grubu İleri Derece Parametre Ortalamaları 60
Tablo 18. İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan ROC Analizi Sonuçları 64
Tablo 19. Progresyonsuz Sağkalım Analiz Sonuçları 66
Tablo 20. Genel Sağkalım Analiz Sonuçları 69
Tablo 21. Progresyonsuz Sağkalıma Etki Eden Bağımsız Faktörler *(Çoklu Cox Regresyon Analizi Sonuçları)* 71

Tablo 22. Genel Sağkalıma Etki Eden Bağımsız Faktörler *(Çoklu Cox Regresyon Analizi Sonuçları)* 72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Basit bir "co-occurrence matrix" diyagramı 37
Şekil 2. *Gray level run length matrix (GLRLM)* analizinin çizimi. 38

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Metastatik RHK tedavi algoritması 25
Resim 2. Birinci dereceden istatistiksel tabanlı BT Texture parametreleri 36
Resim 3. İki farklı gri skala görüntünün diyagramları 39
Resim 4. Sol böbrek orta kesimden kaynaklı egzofitik uzanım gösteren WHO/ISOP grade 4 Berrak Hücreli Karsinom tanılı kitlenen ROI kullanılarak işaretlenmesi 43
Resim 5. Sağ böbrek kaynaklı büyük boyutlu, WHO/ISOP grade 2 Berrak Hücreli Karsinom tanılı kitlenin ROI ile işaretlenmesi. 43

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Regrese/Stabil Yanıtla İlişkili Parametrelerin ROC Eğrileri..... 62
Grafik 2. Yüksek Tümör Grade Derecesi ile İlişkili Maximum 3D Diameter Boyut Parametresi ROC Eğrisi..... 62
Grafik 3. Mortalite ile İlişkili Parametrelerin ROC Eğrileri..... 63
Grafik 4. Progresyonusuz sağ kalıma etki eden faktörlerin Kaplan-Meier survi analiz sonuçları..... 67
Grafik 5. Genel sağ kalıma etki eden faktörlerin Kaplan- Meier survi analiz sonuçları..... 70

ÖZET

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI HASTALARDA TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE CEVABI ÖNGÖRMEDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TEXTURE ANALİZİNİN ROLÜ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile tedavi edilen metastatik Renal Hücreli Karsinom tanılı hastalarda tedavi öncesi portal fazda elde edilen BT Texture Analizi verilerinin tedavi yanıtı öngörme, ortalama sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: 18-85 yaş arası 40 hastanın, histopatolojik olarak Renal Hücreli Karsinom tanısı doğrulanmış primer lezyonları çalışmaya dahil edilmiştir. 16 dedektörlü BT cihazı ile portal fazda elde edilen tedavi öncesi görüntülerde bulunan böbrek kitleleri OLEA SPHERE uygulaması kullanılarak segmente edilmiş ve texture parametreleri kaydedilmiştir. Elde edilen Texture parametreleri; tümörün histolojik grade'i, hastanın progresyonsuz sağ kalım süresi, ortalama sağ kalım süresi, hastalığın tedaviye verdiği cevap ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca tümörün histolojik grade'i ve tedavi yanıtı ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Lezyonların grade'i ile şekil parametrelerinden Spherical arasında anlamlılık sınırında ilişki saptanmıştır (p=0,50). Hastanın tedaviye verdiği cevap ile şekil parametrelerinden Elongation, GLCM parametrelerinden Difference Average ve Sum of Squares arasında anlamlı ilişki mevcuttur (Elongation:p=0,10, Difference Average:p=0,025, Sum of Squares:p=0,024). Progresyonsuz sağ kalım süresiyle grade, tedaviye verdiği cevap, Difference Average ve Sum of Squares parametreleri arasında (grade: *p=<0.001, tedavi yanıtı: p=<0.001, Difference Average: p=0,004, Sum of Squares: p=0,015)*; Ortalama sağ kalım süresiyle grade, tedavi cevabı ve GLN parametresi arasında anlamlı ilişki saptandı (grade: p=0,02, tedavi yanıtı: p=0,01, GLN: p=0,018).

Sonuç: Böbrek kitlelerinin tedavi öncesi portal fazda elde edilen görüntüleri kullanılarak elde edilen Texture verilerinin hastanın tedaviye vereceği cevabı, progresyonsuz sağ kalım süresini ve ortalama sağ kalım süresini tahmin etmede kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Renal Hücreli Karsinom, BT, Progresyonsuz Sağkalım, Ortalama Sağkalım, Grade, RECIST, Texture

ABSTRACT

ROLE OF THE CT TEXTURE ANALYSIS IN PREDICTION OF RESPONSE TO TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH METASTATIC RENAL CELL CARSINOMA

Aim: The aim of this study was investigating the relationship between CT Texture Analysis parameters obtained in the portal phase with predicting treatment response, mean survival and progression-free survival in patients with metastatic Renal Cell Carcinoma treated with Tyrosine Kinase Inhibitors.

Material and method: Forty lesions of patients aged between 18-85 years with histopathologically confirmed diagnosis of Renal Cell Carcinoma were included in the study. Kidney masses that are detected in the pre-treatment CT images obtained in the portal phase with a 16-detector multislice CT device, were segmented using OLEA SPHERE application and texture parameters were saved.

The relationship between texture parameters and histological grade of the tumor, progression-free survival time, mean survival time, treatment response were investigated. In addition, the relationship between histological grade of the tumor and treatment response with survival times were examined.

Results: There is a correlation at the border of significance between the grade of the lesion with Spherical Disproportion (shape parameter) (p=0,50). There is a significant relationship between the response of the disease to treatment and the Elongation, Difference Average and Sum of Squares values (Elongation: p=0,10, Difference Average: p=0,025, Sum of Squares: p=0,024). There was a significant relationship between progression-free survival time and grade, treatment response, Difference Average and Sum of Squares parameters (grade: p=*p=<0.001, treatment response: p=<0.001, Difference Average: p=0,004, Sum of Squares: p=0,015)*. Also, a significant correlation was found between mean survival time and grade, treatment response and GLN parameter (grade: p=0,02, treatment response: p=0,01, GLN: p=0,018).

Conclusion: It was concluded that the texture parameters obtained by using the pre-treatment portal phase images of the kidney masses can be used to predict the

patient's response to treatment, progression-free survival time and average survival time.

Keywords: Renal Cell Carcinoma, CT, Progression-Free Survival, Median Survival, Grade, RECIST, Texture

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Renal Hücreli Karsinom (RHK) dünya çapında yıllık insidansı 295.000 olan ve yılda dünya genelinde 134.000 hastanın ölümüne neden olan en yaygın on kanser arasındadır (1). Primer renal kitlerlerin %90'ını, erişkin malignitelerinin ise %3'ünü oluşturmaktadır. RHK prognozu, tedavi yanıtı, görüntüleme bulguları ve biyolojik davranışları farklı olan heterojen bir tümör grubudur. En sık görülen subtipi Berrak hücreli RHK (%80) olup ayrıca koromofob ve papiller RHK gibi histolojik subtipleri bulunmaktadır (2). RHK tanısında Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Göüntüleme (MRG) gibi radyolojik tetkikler önemli bir yere sahiptir. Günümüzde bu radyolojik incelemelerin daha kolay ulaşılabilir hale gelip, kullanımının artması RHK insidansında artışa neden olmuştur (3, 4).

Solid renal kitlelerde makroskopik yağ içeren Anjiyomiyolipom (AML) hariç bening-malign ayrımı görüntüleme bulguları ile zordur. Bu nedenle ayrım yapılamayan durumlarda genellikle cerrahi rezeksiyona gidilir (5). Bening solid renal kitlelerin büyük çoğunluğunu (%35-40) AML ve onkositomlar oluşturmaktadır. Cerrahi olarak rezeke edilen tüm renal kitlelerin yaklaşık %13-16'sı bening olarak raporlanmıştır. Bu lezyonların boyutları 1 cm'den küçükse oran %40'a kadar çıkmaktadır (6).

Son yıllarda RHK insidansındaki artışa rağmen sağ kalım oranlarında artış mevcuttur. Sağ kalım oranlarındaki artışın en önemli nedenleri: cerrahi ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, erken tanı ile asemptomatik bireylerde düşük evrede iken tanının konulması ve ilerlemiş evreli hastalarda immunoterapi gibi yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesidir (7).

RHK tanılı hastaların yaklaşık %20-25'inde tanı anında metastaz saptanırken önemli bir kısmında ise subklinik metastaz bulunmaktadır (8). Tümörün kendi içindeki heterojen yapısı ve farklı alanlarda farklı hücre gruplarının bulunabilmesi tümörün biyolojik davranışını değiştirmektedir (9, 10). Papiller ve kromofob RHK'ler BHK'lere (Berrak Hücreli Karsinom) göre daha iyi prognozludurlar. Bu farklılıklar hastalığın prognozunu ve tedavi seçeneklerini değiştirmektedir (11). Örneğin metastatik ve ileri evre hastalarda uygulanan sunitinib ve sorafenib gibi Tirozin Kinaz

inhibitörleri BHK alt tipinde diğerlerine göre daha etkilidir. Buna karşılık Mammalian Target of Rapamisin (mTOR) inhibitörü olan temsirolimus ise berrak hücre dışı RHK'lerde daha etkilidir (12, 13, 14). Alt tiplerin farklı prognoza sahip olması ve tedavi seçeneklerinin de alt tiplere göre değişmesi tedavi öncesi spesifik tanıya ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur (14).

Lokalize RHK tanılı hastalarda standart tedavi nefrektomidir. Metastatik hastalık durumunda sitoredüktif nefrektomi, metastazektomi (soliter metastazda), radyoterapi (kemik metastazlarında palyatif amaçlı) ve sistemik ilaç tedavileri bulunmaktadır. İlerlemiş hastalık durumunda kullanılan ilaçlar arasında sitokinler (IL-2, IL- α vb.), selektif mTOR inhibitörleri (temsirolimus, everolimus, bevacizumab) ve Trozin Kinaz İnhibitörleri (sorafenib, sunitinib, pozapanib) yer almaktadır. Çok hedefli Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin klinik kullanımının artmasıyla standart tedavilerle karşılaştırıldığında RHK tanılı hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresinin yaklaşık iki katına çıktığıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (15).

Heterojen, büyük, metastatik RHK'lerde, perkutan biyopsiler tüm tümörü örneklemediği için tümörün grade ve prognozunu göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle tedavi protokolünü belirlemede ve tümör agresifliğini tahmin etmede görüntüleme yöntemlerine dayanan sayısal verilere ihtiyaç duyulmaktadır (16). Görüntüleme bulgularını prognostik belirteç olarak kullanmanın birkaç avantajı bulunmaktadır. İlk olarak görüntüleme yöntemleri hastalığın tanı, evrelendirme ve tedavi takibinde düzenli olarak kullanılmakta olan non-invaziv yöntemlerdir. İkinci olarak BT'de dinamik eğrilerin MRG'de ise difüzyon katsayı değerlerinin tümörün değerlendirmesinde yararlı biyobelirteçler olduğunu gösteren yayınların bulunmasıdır (17). Potansiyel olarak faydalı olduğu düşünülen bir başka biyobelirteç ise BT Texture Analizidir (BTTA). BTTA ile yapılan çalışmalar tümör heterojenitesini göstermede, tedavi protokolünü belirlemede ve prognozu öngörmede bu yöntemin faydalı olabileceğini göstermiştir (17,18).

Texture analizi görüntüdeki piksellerin konumlarını ve gri seviye yoğunluklarını farklı matematiksel algoritmalar ile değerlendirmekte, bu şekilde ilgilenilen alandaki heterojeniteyi kantitifiye eden yapısal özellikleri açığa çıkarmaktadır (19). BTTA dokudaki heterojenitenin kantitifiye edilip sayısal veriler

haline getirilmesini sağlayan bir yöntemdir. BTTA'da farklı filtreler kullanılarak entropy ve uniformity gibi yapısal özellikler açığa çıkarılmaktadır. Uniformity lezyondaki gri seviye dağılımını ölçerken, entropy ise yapısal düzensizliğin ölçüsüdür. Bu nedenle heterojen lezyonlar düşük üniformity'ye ve yüksek entropy'ye sahiptir (20).

Biz tedavi öncesi primer tümöre yönelik texture analizinin tümörün tirozin kinaz inhibitörlerine cevabını ve hastanın hastalıksız sağ kalımını öngörmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz. Bu şekilde non-invaziv olarak hastalığın prognozunu öngörmede ve tedavi şeklinin belirlenmesinde BT texture analizinin faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Bu çalışmada RHK tanılı hastalarda Tirozin Kinaz İnhibitörlerine cevabı öngörmede BTTA incelemesinin rolünün incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREĞİN EMBRİYOLOJİSİ

Ürogenital sistemin gelişimi abdominal posterior duvar boyunca olmakta olup her ikisi de kloakaya açılmaktadır (21). Üriner sistem retroperitoneal yerleşimli ve nefrojenik korddan gelişim göstermektedir. Böbrekler kraniokaudal yönde gelişimini pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç aşamada tamamlar. Pronefroz ve mezonefroz regrese olurken kalıcı böbrekler metanefrozlardan oluşmaktadır (22).

Pronefroz insan embriyosunda servikal bölgede bulunan 7-10 adet nefrotom denilen solid hücre topluluğu halindedir. Pronefrik kanal kaudale uzanarak kloakaya açılır. İlk oluşan nefrotomlar geriler ve 4. haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm yapılar kaybolur. Üst torasik ve lumbar segmentlerin ara mezoderminden mezonefroz gelişim gösterir (21).

Mezonefrik tübüllerin medial uzantılarının ucundan renal korpuskulu oluşturan glomerulus ve Bowman kapsülü gelişir. Tübüllerin lateral uzantısı ise mezonefrik kanal ya da Wolffian kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanalla birleşir. İkinci ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ olarak ortaya çıkar. İkinci ayın sonunda kranial tübül ve gromerüllerde dejenerasyon meydana gelir ve büyük bir çoğunluğu regrese olur. Mezonefrik kaudal tübüller erkeklerde testisin efferent kanalcıklarını oluştururlar. Bayanlarda bu yapı kalıntılar bırakarak dejenere olmaktadır (23).

Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar beşinci haftanın başında gelişmeye başlar. Dört haftalık bir süre sonrasında ise fonksiyonel hale gelirler. Kalıcı böbrekler metanefrojenik blastem ve metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu) olmak üzere mezoderm kaynaklı iki farklı dokudan oluşur. Üreter tomurcuğu yukarı doğru uzar ve metanefrozun içine gömülerek metanefrik dokunun kalıcı böbrek haline gelebilmesi için gereken süreci başlatır. Ayrıca metanefrozda üreter tomurcuğunu toplayıcı sistemi oluşturması için uyarır. Üreter tomurcuğu metanefrojenik blastem içerisine penetre olup ekspanse olarak primitif renal pelvisi ve majör kaliksleri oluşturur. Kaliksler metanefrik dokuya penetre olmaya devam ettikçe yeni tomurcuklar oluşur ve bu tomurcuklar da yeni tübül oluşturmak üzere bölünmeye

devam ederler. 5.ayın sonunda periferdeki tübüllerden minör kaliksler oluşur. Bu toplayıcı tübüllerin kendilerini örten metanefrik doku ile etkileşimi sonucunda: Bowman kapsülü, proksimal kıvrıntılı tübüller, distal kıvrıntılı tübüller ve Henle kulpu oluşur. Oluşan tübül ve glomerüller birlikte nefronları oluştururlar (21,22).

2.2.BÖBREĞİN ANATOMİSİ

Böbrekler retroperitoneal yerleşimli olup T12-L3 vertebra seviyesi arasında yer almaktadır. Kraniokaudal uzunluğu ortalama 9-13 cm arasında değişmektedir. Sağ böbrek karaciğer sağ lobu nedeniyle simetriğine göre 1-2 cm daha inferior yerleşimlidir. Sol böbrek sağa göre daha uzun ve incedir, ayrıca daha medialde yerleşim gösterir (24). İç yan kenar konkavlığının orta kesiminde hilus adı verilen yarık bulunur. Hilusta önden arkaya sırasıyla renal arter, renal ven, renal pelvis bulunur. Ayrıca lenfatik damarlar ve sempatik sinir lifleri de hilustan böbreğe girerler (25). Renal sinüs bu yapıları destekleyen miktarı kişiden kişiye değişen yağ dokusu ile doludur (26).

2.2.1.Böbreğin Komşulukları

Her iki böbrek aorta ve Vena Kava İnferior (VCİ) ile yakın komşuluk halindedir. Majör vasküler yapılar böbrek parankiminin medial kısmında hilus denilen bölgeden böbreğe giriş yaparlar. Abdominal aorta sol böbreğin yaklaşın 2,5 cm anteromedialinde, vertebral kolonun önünde seyreder. VCİ sağ böbreğin medialinde, aortanın sağında seyir gösterir (27).

Bilateral surrenal glandlar böbreklerin süperomedialinde yerleşim göstermekte olup böbreklerle temas etmezler. Kresentrik sağ surrenal gland böbreğin üst 1/3'lük kesiminde medialde yerleşmiş olup hilusun apeksine kadar uzanmaktadır. Piramidal sol surrenal gland ise sol böbreğin üzerine şapka tarzında oturur (27).

Her iki böbrek retroperitoneal organlar olmaları nedeniyle, sekonder retroperitoneal organlar olan pankreas, duodenum, flexura koli dextra-sinistra ile yakın komşuluk göstermektedir. Bu organlar böreklerden fasyalar ile ayrılır. Böbrekler ek olarak intraperitoneal organlardan periton ile ayrılır. Böbrek komşuluğunda bulunan

bu organların boyutları nispeten stabil olduğundan böbrekte impressio oluşturmazlar (28).

Her iki böbrek arkada; üstte diyafragma, kostodiyafragmatik reses, 12. kosta, daha inferiorda medialde psoas majör kası, lateralinde quadratus lumborum ve transvers abdominal kaslar ile yakın komşuluktadır. Subkostal damar ve sinirler, iliohipogastrik ve ilioinguinal sinirler posterior yüzde aşağı ve laterale doğru seyrederler (29).

2.2.2. Böbreği Saran Yapılar

Böbreklerin dış yüzeyinde fibroelastik bir yapıya sahip kapsül yer alır. Bunları yüzeyinde önde Gerato fasyası, arkada Zuckerkandl fasyası mevcuttur. Gerato fasyası lateralde transvers fasya ile devamlılık halindedir. Renal kapsül ile fasyalar arasında kalan boşluğa perirenal boşluk, Gerato fasyası anteriorunda yer alan retroperitoneal boşluğa ise pararenal boşluk adı verilir (24).

2.2.3. Böbreğin Vaskülarizasyonu, İnervasyonu ve Lenfatik Drenajı

Böbrekler her iki tarafta L2 seviyesinde abdominal aortadan ayrılan ve genellikle birer adet olan renal arterler tarafından beslenir. Sağ renal arterin genelde 5 segmental dalı mevcuttur. Segmental dallar her bir renal piramide gitmek üzere lobar dallara ayrılır. Lobar arterler böbrek parankimine girmeden önce 2-3 adet interlober arter dalı oluşturur. İnterlober arterler renal piramislerin her iki yanında korteks-medulla bileşkesinde seyrederek arkuat arter dallarına ayrılır. Arkuat arterlerden ayrılan interlobuler arterler renal korteks düzeyinde afferent glomerüler arteriolleri oluşturur (24).

Venöz kan arterlere eşlik eden venlere boşalır. Renal ven, renal arterin önünden renal hilustan çıkar. Renal venler inferior vena kavaya boşalır. Sol renal ven abdominal aorta ile süperior mezenterik ven arasından geçerek vena kava inferiora drene olur. Bu nedenle bu iki damarın patolojilerinde sol renal ven etkilenebilir (30).

Lenf damarları arterlerle seyreder ve renal arter başlangıcındaki lateral aortik lenf nodlarına dökülür (30).

Böbreğe gelen sinirler sempatik pleksusdan (renal pleksus) köken alır ve böbrekteki damarların seyri boyunca dağılım gösterir. Renal pleksusda seyreden afferent sinir lifleri medulla spinalis'e 10, 11 ve 12. torakal spinal sinirler ile gelir (30).

2.3.BÖBREK TÜMÖRLERİ

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin (International Society of Urological Pathology-ISUP) Vancouver konsensus toplantısı 2016 Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization-WHO) renal tümör sınıflandırmasına temel oluşturmuştur. WHO renal tümör sınıflandırmasının revizyonu; patoloji, epidemiyoloji ve genetik hakkında yeni bilgiler göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır (31, 32).

Tablo 1. 2016 WHO Böbrek Tümörleri Sınıflaması (31).

Renal hücreli tümörler	**Erişkinlik çağı mezenkimal tümörler**
Berrak hücreli renal hücreli karsinom	Leiomyosarkom
Düşük malignite potansiyelli multilokuler kistik neoplazm	Anjiosarkom
Papiller renal hücreli karsinom	Rabdomyosarkom
Herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom sendromu ile ilişkili renal hücreli karsinom	Osteosarkom
Kromofob renal hücreli karsinom	Sinovyal sarkom
Toplayıcı kanal karsinom	Ewing Sarkom
Renal meduller karsinom	Angiomyolipom
MiT ailesel translokasyonlu renal hücreli karsinom	Epiteloid anjiomyolipom
Süksinat dehidrogenaz eksikliğine bağlı renal hücreli karsinom	Leiomyom
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom	Hemanjiom
Tubulokistik renal hücreli karsinom	Lenfanjiom
	Hemanjioblastom
	Jukstaglomerüler hücreli tümör
	Renomedüller intersitisyel hücreli tümör
	Schwannom
	Soliter fibröz tümör

Edinsel kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom Berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom Renal hücreli karsinom, sınıflandırılamayan Papiller adenom Onkositom	
Metanefrik tümörler Metanefrik adenom Metanefrik adenofibrom Metanefrik stromal tümör	**Mikst epitelyal ve stromal tümör ailesi** Kistik nefroma Mikst epitelyal ve stromal tümör
Çocukluk çağı nefroblastik ve kistik tümörleri Nefrojenik kalıntılar Nefroblastom Kistik parsiyel diferansiye nefroblastom Pediyatrik kistik nefroma	**Nöroendokrin tümör** İyi diferansiye nöroendokrin tümör Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Feokromasitoma
Çocukluk çağı mezenkimal tümörleri Berrak hücreli sarkom Rabdoid tümör Konjenital mezoblastik nefroma İnfantın ossifiye renal tümörü	**Diğer tümörler** Renal hematopoetik neoplazmlar Germ hücreli tümörler **Metastatik tümörler**

2.3.1.Bening Böbrek Tümörleri

2.3.1.1.Onkositom

Onkositom toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinden köken alan bening bir tümördür. Primer renal neoplazilerin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır. Onkositomları diğer neoplazilerden ayıran kromozom 1, 14 ve Y kromozomlarında görülen delesyonlardır. Birt-Hogg-Dube sendromunda kromofob renal hücreli karsinom ile onkositom birlikteliği bildirilmiştir (33). WHO sınıflandırmasına göre bening sayılmasına rağmen tümör davranışı; RHK alt tipleri ile hibrid tümör oluşturması, renal kapsül ya da veni invaze edebilmesi ve nadir de olsa metastatik hastalığa neden olması nedeniyle hala tartışma konusudur (34). Eski literatürde bildirilen bu metastatik olgular bazı araştırmacılar tarafından retrospektif olarak incelendiğinde bunların onkositom ile karışmış kromofob hücreli RHK olabileceği bildirilmiştir (35).

Makroskopik olarak bu tümörler homojen, enkapsüle görünümde ve açık kahverengi renktedir (36). Mikroskobik olarak asinüsler ve mitokondriden zengin büyük poligonal hücreler görünür (37). Santral skar bulunur fakat nekroz ya da hipervaskülarite yoktur. Boyutları ortalama 4-6 cm arasında değişmektedir. Nadiren onkositomlar multipl olabilir (onkositomatozis) ya da büyük boyutlara ulaşabilir (dev onkositom). Onkositomda nadiren kistik değişiklikler ve birden fazla santral skar görülebilir (38).

Sonografik görünümleri non-spesifik olup homojen, heterojen, hipoekoik ya da hiperekoik görülebilir (39). MRG'de T1A serilerde hipointens, T2A serilerde heterojen hiperintens izlenirler. Santral skarı mevcut ise her iki sekansta hipointens görünümdedir. Kontrastlı görüntülerde araba tekerleği tarzında kontrastlanma gösterebilir fakat bu kontrastlanma paterni ve santral skar spesifik değildir (40). Bazı araştırmacılar T2A görüntülerde santral kesimde onkositomda %74, RHK'de ise %2 oranında geç kontrastlanma tespit etmiştir (41). Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi' de (ÇKBT) onkositomlar prekontrast imajlarda hipo-izodens görünümde olup kontrastlı serilerde genellikle hipovaskülerdir. %80 oranında tipik tekerlek tarzında kontrastlanma ve santral skar izlenebilir (42). Santral skar onkositomu, RHK'den ayırt etmek için kullanılabilir fakat tanısal değildir. Çünkü konvansiyonel RHK'de ve kromofob hücreli RHK'de santral skar görülebilir. Santral skar görülmesinin tümör

boyutu ile ilişkisi yoktur. RHK'ler ile ayırıcı tanı zorluğu nedeniyle onkositomlar genellikle post-operatif tanı alırlar (36, 43).

2.3.1.2. Anjiyomyolipom

AML'ler en sık karşılaşılan benin solid böbrek tümörüdür. 4. ve 6. dekatta prevelansında artış görülmekle beraber daha çok kadınlarda izlenir (37). Renal AML'ler yağ dokusu, düz kas ve kalın duvarlı vasküler yapıların histolojik birleşimi ile meydana gelir. Mevcut görüntüleme yöntemleri ile yağın varlığının saptanması büyük bir doğrulukla tanı konmasını sağlar (44).

Renal AML'lerin iki farklı histolojik tipi bulunmaktadır; klasik trifazik ve monotipik epiteloid tip. Epiteloid AML makroskopik yağ içermez ve görüntüleme yöntemleri ile diğer böbrek tümörlerinden ayırt edilemez. AML'nin nadir görülen bu tipinin nadirde olsa malign potansiyeli bulunmaktadır. Metastaz ve rekürrens gibi agresif seyir gösterebilir (38). Klasik trifazik AML kan damarları, düz kas elemanları ve yağ dokudan oluşur. AML tüberoskleroz ve lenfanjioleiomyomatozis gibi sendromlarda görülebilir (45).

4 cm'den büyük tümörlerde ve gebelerde spontan retroperitoneal kanama görülebilir (46). Tümör büyümesiyle kanlanmada artış izlenmekte ve bu da damar dilatasyonuna ve psodoanevrizma gelişimine yol açmaktadır. Bu durumlar nedeniyle kanama riski artmaktadır. 4 cm'den küçük tümörler yıllık olarak takip edilir (47). Büyük tek lezyonlar ise cerrahi olarak çıkarılabilir. Lezyonda zaman içerisinde boyut arışı izlenebilir fakat malign transformasyon bilinmemektedir (48).

AML olguların %80'i USG'de kortikal yerleşimli hiperekojen kitle şeklinde görülür. Ekojeniteleri renal yağ dokuya benzer (39).

BT ve MRG'de lezyondaki yağ içeriğinin gösterilmesi tanı için önemlidir. Yağ içeriği BT'de yağ dansitesi, MRG'de ise yağ baskılı sekanslarda sinyal kaybı şeklinde izlenir (49). BT'de hemorajik alanlar içeren ya da çok küçük lezyonlarda yağ dokusunu tespit etmek zor olabilir. Bu gibi durumlarda yağ baskılı MRG sekansları kullanılarak ayırıcı tanıya gidilebilir (50). Fakat yağ baskılı sekanslarda dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü yüksek derecede yağa duyarlı sekanslar BHK metastazında ya da primer tümöründe yer alan eser miktardaki yağı tespit ederek yanlış tanı konulmasına yol açabilir (51).

AML'nin nadir bir formu olan epiteloid formunda makroskopik yağ bulunmadığından diğer böbrek tümörlerinden görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilemez. Malign potansiyel taşır ve agresif seyir gösterebilir. Bu nedenle cerrahi eksizyon tercih edilir (52).

2.3.1.3. Papiller Adenom

En sık görülen renal epitelyal tümördür (46). İnsidansı nefrokalsinoziste, pyelonefritte ve kronik diyaliz hastalarında artış göstermektedir. İyi huylu tümör sayılmalarına rağmen böbrek adenokarsinomlarından ayırt edecek klinik, radyolojik, histolojik ya da immunohistokimyasal kriter bulunmamaktadır (42). Eskiden 3 cm'nin altında iyi sınırlı, metastaz ve hemoraji göstermeyen lezyonlar bening kabul edilirken, günümüzde çoğu küçük RHK benzer görüntüleme özelliğine sahip olduğundan RHK açısından yüksek riskli grupta kabul edilirler (53).

2.3.1.4. Lipom, Hibernom

Böbrekte nadir görülürler. AML'lerin tespiti için kullanılan yağ baskılı MRG sekansları bu lezyonların tespiti için kullanılabilir (51).

2.3.1.5. Psodotümörler

ÇKBT'de hipertofik renal kolumnalar veya persistan fetal lobulasyonlar renal tümöral lezyonlarla karışabilir. Ayrıca renal atrofide, enfarktta, inflamasyonda sağlam parankim alanlarının hipertrofisine bağlı psodotümör görünümü oluşabilir (54).

2.3.1.6. Hemanjiom

Renal medulla ve sinüsden köken alan tek taraflı, 1 cm'den küçük USG'de genellikle hiperekojen izlenen lezyonlardır. Kesitsel incelemelerde arteryel fazda belirgin kontrastlanırlar ve geç fazda kontrast tutmaya devam ederler (55).

2.3.1.7. Leiomyom

Renal leiomyom düz kastan köken alan nadir benin böbrek tümörüdür. Genellikle insidental saptanır. Sıklıkla renal kapsülden gelişmesine rağmen nadir de olsa renal pelvis ve renal korteksden de gelişebilir. MRG'de T1A ve T2A serilerde hipointens karakterde ve homojen kontrastlanan lezyon şeklinde görüntülenir (56).

2.3.1.8. Multilokule Kistik Nefroma

Tipik olarak 30 yaş sonrasında kadınlarda görülen epitelyal ve stromal elemanlardan oluşan bening kistik neoplazidir. Nekroz, hemoraji ya da kalsifikasyon bulunmaz. Birbirleriyle ilişkisi olmayan ve ince septalarla ayrılmış kistik görünümler izlenir. MRG'de kistleri içeriğine bağlı olarak farklı sinyallerde izlenebilir. Tedavisi nefrektomidir (55).

2.3.2. Malign Böbrek Tümörleri

2.3.2.1. Renal Hücreli Karsinom(RHK)

2.3.2.1.1.Epidemiyoloji

RHK sırasıyla prostat ve mesane kanserinde sonra en sık görülen 3. ürolojik malignitedir. Tüm erişkin malignitelerinin yaklaşık %2 sini oluşturur. İnsidansı artmaya devam etmekte olup en sık görülen 12. malignitedir (57, 58).

Malign böbrek tümörleri pelvis kaynaklı ya da böbrek parankimi kaynaklı tümörleri kapsamaktadır. Pelvis kaynaklı tümörler böbrek tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmakta olup tama yakını transizyonel hücreli karsinomdur. Adenokarsinomlar böbrek parankimi kaynaklıdır ve böbrek malign tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur (7). Genellikle 5-7. dekatlarda ve erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha fazla görülür. Son iki dekatta artış gösterdiği izlenmiş olup artan insidansın nedenleri; sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin artması, görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ve etyolojide rol oynayan etkenlerin prevalansının artması gösterilmektedir (7).

Günümüzde tanısal tetkiklerdeki gelişmeler ve görüntüleme sıklığındaki artış nedeniyle RHK'ler erken evrede ve daha küçük boyutlarda tespit edilmektedir. Buna bağlı olarak RHK tanılı hastalarda mortalite oranlarında son zamanlarda azalma tespit edilmiştir. Buna rağmen RHK hastalarının yaklaşık %30'unda metastatik hastalık bulunmakta, tedavi edilen lokalize hastalık bulunanlarda ise yaklaşık %40 rekürrens gelişmektedir. Metastatik RHK olgularında ortalama sağkalım yaklaşık 12 aydır (59, 60).

Çocukluk ve genç erişkinlik döneminde nadir rastlanan RHK bu dönemde tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Çocuklarda ortalama 8-9 yaşlarında

başlar ve cinsiyet farkı gözetmez. Çocuklarda Wilms tümörü daha fazla görülürken 2. dekatta Wilms tümörü RHK ile benzer sıklıkta görülür (61).

2.3.2.1.2. Etyoloji

Sigara kullanımının RHK riskini içmeyenlere göre 2 kat arttırdığı bilinmektedir. RHK tanılı hastaların yaklaşık 1/3'ünde sigara kullanımı mevcuttur. Sigara kullanımıyla yüksek miktarda kadmiyum maruziyeti oluşmaktadır. Kadmiyum maruziyetinin sigara içenlerde RHK gelişme ihtimalini arttırdığı tespit edilmiştir. Sigara içimi sonlandırıldıktan sonra ilk 10 yıl içinde kanser gelişme riskinde azalma izlenmemiştir. Fakat 10 yıl sonrasında kademeli olarak risk azalmaktadır (62, 63).

Vücut kitle indeksindeki artışın RHK insidansında artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Obezite, metabolik sendrom ile ilişkili artan androjen, karşılanmamış östrojen ve büyüme faktörlerinin RHK ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (64).

Diyet ile ilgili net bir veri elde edilemesede; et, süt, margarin, yağ ve tereyağın RHK ile pozitif ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca sebze ve meyvelerin koruyucu olabileceği öngörülmektedir (64). Bazı çalışmalar alkol tüketimi ile RHK gelişiminin arasında ilişki olabileceğini öne sürmüştür (65).

Hipertansiyon (HT) öyküsünün RHK' de bağımsız risk faktörü olduğu konusunda yeterince kanıt mevcuttur. Risk artışı açısından HT' nin RHK ile ilişkisi obeziteden bağımsızdır. Fakat yine de biyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir (66).

Ailesel RHK nadir görülür; fakat Von Hippel-Lindau Sendromu (VHL), erişkin polikistik böbrek hastalığı, kronik böbrek yetmezliğine bağlı kistik hastalık ve atnalı böbrek varyasyonu durumlarında insidansın arttığı bildirilmiştir (7, 64, 67). Ayrıca tuberoskleroz, Bigg-Hogg-Dube Sendromu, herediter leiomiyomatozis, herediter papiller RHK ile ilişkili RHK olguları literatürde bulunmaktadır (68).

2.3.2.1.3. Klinik

Yan ağrısı, gros hematüri ve palpabl kitle RHK' nin klasik triadı olmakla beraber hastaların yalnızca %10-15'inde görülmektedir ve hastalığın ilerlemiş olduğunun göstergesidir (7, 67, 69). Böbrekler retroperitoneal yerleşimli olduğu için

birçok tümör ileri safhaya gelene kadar asemptomatik kalabilir. RHK'yi düşündürecek spesifik semptom olmadığı için genellikle diğer nedenlerle uygulanan görüntülemelerde insidental olarak saptanır (70).

RHK'deki semptomlar metastazlara, lokal tümör büyümesine, hemorajiye ya da paraneoplastik sendromlara bağlı oluşabilir. Hastaların yaklaşık %30'unda birincil tümör sessiz kalabilir ve semptomlar metastazlara bağlı oluşur (67, 69). En sık metastaz akciğerleredir. Ayrıca karaciğer, kemik, aynı taraf lenf nodları, surrenal gland ve karşı taraf böbrek metastazın sık olduğu bölgelerdir. RHK'ler kilo kaybı (%30), hipertansiyon (%25), ateş (%10), hormon benzeri maddeler üreterek hiperkalsemi (%5), eritropoetin üretimine bağlı olarak polisitemi (%3), erkeklerde varikosel (%2) ve cushing sendromu gibi paraneoplastik sendromlara neden olabilir (71, 72).

2.3.2.1.4. Renal Hücreli Karsinom Alt Tipleri

RHK'lerin yaklaşık %70'i konvansiyonel tip olarak da adlandırılan Berrak hücreli RHK'dir. Berrak hücreli RHK'de 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %55-60 düzeyindedir (73, 74). İkinci sıklıkla %15-20 oranında papiller RHK yer alır ve 5 yıllık sağ kalım ortalama %80-90 düzeyindedir (73, 75). Kromofob RHK yaklaşık %6-11 oranında görülür ve 5 yıllık ortalama sağ kalım %90 seviyesindedir (74, 76). Toplayıcı kanal tipik RHK %1'den az görülmekte olup en nadir tiplerdendir. Nadir görülmesine rağmen prognozu kötüdür. Ortalama sağ kalım 5 yıllık süreçte %5 seviyesindedir (74, 77).

Sarkomatoid tip RHK nadir görülmektedir. RHK subtipleri içerisinde odaklar halinde sarkomatoid diferansiyasyon gösteren alanlar şeklinde bulunması primer sarkomatoid tipe göre daha fazladır. Sarkomatoid tip RHK'nin prognozu kötüdür. Benzer şekilde sarkomatoid değişiklikler gösteren diğer RHK subtiplerinin de prognozu diğerlerine göre kötüdür (78).

2.3.2.1.4.1. Berrak Hücreli RHK

BHK en sık görülen RHK alt tipi olup RHK'lerin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. %95'i sporadik olup geriye kalan %5'lik kısmı VHL, tuberoskleroz gibi herediter sendromlarla ilişkilidir (79). BHK proksimal kıvrıntılı tübüllerin epitelinden kaynaklanmaktadır. Tümörün histolojik incelemesi sırasında, intrasitoplazmik glikojen ve yağın çözünmesi nedeniyle tümör hücrelerinde berrak bir

görünüm oluşmaktadır. İsmini buradan almaktadır (77). Makroskopik olarak solid, sarımsı renkte iken değişken derecede nekroz, hemoraji ve kistik dejenerasyon alanları bulunur. Bu bulgular büyük volümlü, hızlı büyüyen tümörlerin genel özelliklerindendir. Görüntüleme bulguları tümörün histolojik özellikleriyle uyumludur. Hipervasküler yapıdadırlar ve nekroz, hemoraji, kalsifikasyon ve kistik alanlara bağlı olarak heterojen görünümdedirler. Nekroz yüksek grade ile ilişkili olup genellikle 4 cm'den büyük tümörlerde izlenir (80, 81).

BHK BT ve MRG'de tipik olarak hipervasküler karakterdedir. Tümörün artmış damarlanması tümör süpresör genlerinin inaktivasyonuna karşılık vasküler büyüme faktörlerinin ve büyüme faktörlerinin artışına bağlanmaktadır (82). BT'de hipervasküler olmaları nedeniyle kortikomedüller fazda belirgin kontrastlanma, nefrogram fazında yıkanma gösterir. Ayrıca tümör çevresinde BT'de hipodens, T1A ve T2A MRG görüntülerde hipointens izlenen psodokapsül bulunabilir. Psodokapsülde kesinti izlenmesi ise tümörün komşu perirenal yağlı dokuya invazyonunu göstermektedir (83).

MRG'de T2A görüntülerde yüksek sinyalli olup yaygın kistik-nekrotik alanlar içermesi nedeniyle heterojen sinyallidir (84). T1A serilerde renal parankime göre izointens ya da hipointens görülürler (85). Hipervasküler tümörler olup hızlı kontrastlanma ve erken yıkanma gösterirler. Bu özellikleri diğer subtiplerinden ayrılmasına katkıda bulunur (82). BHK'ler intrasitoplazmik lipid içermelerinden dolayı karşıt faz gradient eko imajlarda, aynı faz ile karşılaştırıldığında sinyal kaybı gösterebilir. Bu nedenle intrasitoplazmik yağ varlığı AML için spesifik değildir. Bir renal lezyonda makroskopik yağ bulunması AML için spesifiktir. Buna rağmen osseoz metaplaziye sekonder gelişen ve makroskobik yağ içeren BHK'lerde literatürde bildirilmiştir (85, 86).

BHK'ler T2A görüntülerde yüksel sinyalli olması ve hızlı kontrastlanıp erken yıkanma göstermesi gibi özelliklerle Papiller RHK'den ayrılabilir. Papiller RHK'ler T2A imajlarda düşük sinyalli olup zayıf, persistan ve progressif kontrastlanma gösterirler. Kromofob RHK'yi BHK'den ayırmak daha zordur. Kromofob RHK'ler BHK'lere göre daha homojendirler ve daha az kontrastlanma gösterirler (5).

BHK'ler Papiller ve Kromofob hücreli RHK'lere göre daha kötü prognozludur. 5 yıllık sağ kalım ortalama %55-60 arasında değişmektedir (87). %45'inde damar invazyonu görülebilir ve bunun sonucunda renal vende ve VCİ' de trombüs izlenebilir. Bu nedenle vasküler yapılar dikkatli incelenmelidir (88). Perirenal yağlı dokuya ve sinüs yağ dokusuna invazyon da BHK' lerde diğer subtiplerine göre daha fazla görülür. Benzer şekilde hematojen metastazlar da fazla olup en sık akciğer, karaciğer ve kemiklere olmaktadır (89). Sarkomatoid diferansiasyon hastaların yaklaşık %5'inde görülmekte olup kötü prognozla ilişkilidir (85). Ayrıca olguların %15'inden fazlasında lenf nodu metastazı izlenmektedir (90).

2.3.2.1.4.2. Papiller RHK

Papiller RHK en sık görülen ikinci RHK subtipi olup tüm RHK'lerin %15-20'sini oluşturur. BHK'lere göre daha iyi prognozlu olup 5 yıllık sağ kalım oranları %85-90 arasında değişmektedir (87). Sarkomatoid diferansiyasyon olguların yaklaşık %5'inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (82).

Papiller RHK'ler histolojik olarak papilla ve tübül oluşturan malign epitelyal hücrelerle karakterizedir. Tip 1'de dar sitoplazmalı tek katmanlı skuamoz epitelle döşeli iken Tip 2'de psodostrafiye nükleuslu eozinofilik sitoplazmalı hücreler yer almaktadır. Tip 2'nin prognozu yüksek evre ve grade nedeniyle Tip 1'e göre daha kötüdür (46, 79, 91).

Papiller RHK'ler diğer subtipleriyle karşılaştırıldığında bilateral ve multifokal olma ihtimalleri daha yüksektir (özellikle herediter sendromlarla beraber görüldüğünde). Büyük boyutlu tümörler (4 cm'den büyük) içerdikleri hemoraji, nekroz, kalsifikasyon nedeniyle heterojen izlenebilir. Çok nadir olmakla beraber bu tümörlerde makroskobik yağ bulunabilir (85).

Papiller RHK'ler BT ve MRG'de BHK ile karşılaştırıldığında daha homojen ve hipovasküler izlenirler. Kortikomedüller fazda orta seviyede kontrastlanma izlenir ve nefrogram fazında kontrastlanması devam eder. T2A MRG imajlarda tümör içi hemosiderine bağlı olarak hipointens olarak izlenirler (92). Papiller RHK kistik-nekrotik bir kitlede periferal kontrastlanan papiller projeksiyonlar şeklinde de prezente olabilir (85).

2.3.2.1.4.3.Kromofob RHK

Kromofob RHK en iyi prognozlu RHK türü olup 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %90'dır (87). Kromofob RHK en sık görülen üçüncü histolojik subtip olup RHK'lerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Kortikal toplayıcı tübüllerdeki Tip b interkale hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Ortalama görülme yaşı 6. dekattır ve diğer subtiplerden farklı olarak kadın-erkek görülme sıklığı eşittir (85).

Kromofob RHK'ler genellikle evre 1 ve 2 iken tanı alırlar. Renal ven invazyonu %5 oranında görülürken, metastaz hastaların yaklaşık %6-7'sinde görülür. Tipik olarak Kromofob RHK'ler büyük solid kitle iken nekroz veya kalsifikasyon içermezler (3, 82, 93).

Kromofob RHK'ler, BHK'lere göre daha homojen ve hipovasküler kontrastlanma gösterirler. BHK'den daha az, Papiller RHK'den ise daha fazla kontrastlanırlar. Nadiren de olsa kortikomedüller fazda hipervasküler izlenebilir. Büyük tümörlerde sıklığı az da olsa nekroz izlenebilir. MRG'de T2A imajlarda ara sinyal özelliğindedir. Santral skar izlenebilir (81). Ayrıca onkositomlara atfedilen araba tekerleği şeklinde kontrastlanma paterni Kromofob RHK'ler içinde tanımlanmıştır. Bu nedenle kromofob RHK'ler ile onkositomları görüntüleme yöntemleriyle ayırt etmek mümkün değildir (82).

2.3.2.2.Üretelyal Neoplazmlar

Mesane içerisine dek uzanan renal toplayıcı sistem üretelyal epitelinden köken alırlar. %90'lık kısmını transizyonel hücreli karsinom (THK), %10'luk kısmını ise skuamöz hücreli karsinom (SHK) oluşturur (94). İntrarenal THK'ler santral yerleşim gösteren infiltran tümörlere özellikle RHK'ler ile karıştırılabilmektedir. RHK tedavisinde nefrektomi yeterli olmakta THK'de nefroüreterektomi ve daha agresif lenfadenektomi gerekmektedir. Bu nedenle bu iki tümörün birbirinden ayırt edilmesi önemlidir (95).

Toplayıcı sistem maligniteleri tipik olarak medüller papillaya doğru büyür ve kaliksleri ekspanse eder. T2A görüntülerde lümene doğru büyüyen hipointens dolum defektleri şeklinde izlenirler ve hipovaskülerdirler (50). THK'nin multifokal olma ihtimali %30-50, bilateral olma ihtimali ise yaklaşık %15-25 civarındadır (96).

2.3.2.3. Renal Metastaz

Böbrek metastazı sık görülmemekle beraber %2 ile %18 arasında oranlar bildirilmiştir (97). Lenfoma dışarda tutulacak olursa böbreğe en sık metastaz akciğer kaynaklıdır. Renal metastazlar multipl olma ve diğer organ metastazlarına eşlik etme eğilimindedir. Genellikle hipovasküler olup radyolojik olarak RHK'lerden ayırt edilemezler (51).

2.3.2.4.Lenfoma

Böbrek lenfoması primer renal lenfoma ve sistemik hastalığın böbrek tutulumuna bağlı sekonder renal lenfoma olmak üzere ikiye ayrılabilir. Sekonder lenfoma primere göre daha sık görülür. Primer renal lenfoma oldukça nadir görülmekte olup ekstranodal lenfomaların yaklaşık %1'idir (98). Primer renal lenfoma en sık B hücreli non-hodgkin lenfoma olup primer lenfoma tanısı koyabilmek için ekstrarenal tutulumun olmaması gerekir (99).

Renal lenfoma vakalarının %15'inde soliter lezyon, %45'inde multiple lezyon, %10'unda renal büyümenin eşlik ettiği diffüz infiltrasyon ve %25'inde ekstrarenal invazyon izlenmektedir (51). MRG'de yoğun hücre içeriği nedeniyle T2A imajlarda hipointens, kontrastlı serilerde homojen, diffüz geç kontrastlanan lezyon olarak izlenir (100).

2.3.2.5.Toplayıcı Kanal Karsinomu (Bellini Kanal Karsinomu)

Toplayıcı duktuslardan gelişir ve tübüler epitel kökenli karsinomların %1-2'sini oluştururlar (3, 46). Oldukça nadir görülen fakat agresif bir tümördür. Olguların %30'u tanı anında metastatik olup bunların yaklaşık %60-70'i iki yıllık periyotta ölümle sonuçlanmaktadır (84).

Medulla yerleşimli olması nedeniyle THK ile ayırıcı tanının yapılması gerekir. Tanıda tümörler 2.5 cm'den 12 cm ye kadar değişen boyutlarda olabilir. Ortalama çap 5 cm'dir (46). MRG'de kanama, nekroz, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon içeren alanlar nedeniyle heterojen izlenir (101).

2.3.2.6.Wilms Tümörü

Çocuklarda 1-5 yaşa arasında en sık görülen abdominal malignite Wilms Tümörüdür. %15 oranına bilateral görülür. Erken venöz invazyon ve erken akciğer metastazı görülebilir (48).

Geniş boyutlara ulaşmalarına rağmen çevre dokulara invazyon nadiren izlenir. Hemoraji, nekroz; %10'a varan oranlarda kalsifikasyon ve yağ içerdiğinden dolayı heterojen karakterdedir. Noroblastomlarla karışabilir. Nöroblastomlara göre daha az kalsifikasyon içermeleri ve surrenal glandların korunduğunun tespit edilmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir (42, 53).

2.4. RHK'LERİN NÜKLEER DERECELENDİRİLMESİ (GRADE)

Fuhrman ve ark., 1982 yılında tümör boyutu, patolojik evre, nükleus derecesi, hücre tipi ve paternini değerlendirerek nukleus şekil, boyut ve nukleol görünürlüğüne dayanan nükleer derecelendirme sistemi ortaya koymuşlardır. Bu sistem tümörü derecelendirme ve uzak metastazı öngörmede yıllarca yaygın olarak kullanılmıştır (68). Fuhrman sistemi nükleus boyutlarına ve nükleol yapısına göre sınıflandırma yaptığından heterojen tümörlerde gözlemciler arası uyumsuzluğa ve uygulama zorluğuna neden olmuştur. Ayrıca Fuhrman gradeleme sisteme yeni böbrek tümörleri alt tiplerinin çoğu için doğrulanamamıştır. Bu nedenle ISUP tarafında 2012 yılında RHK derecelendirme sistemleri ve yeni prognostik faktörler ile ilgili yeni kararlar alınmış ve derecelendirmenin sadece BHK ve papiller RHK için kullanılmasını tavsiye etmiştir. Ayrıca RHK derecelendirmesi için yeni bir derecelendirme sistemi önermişlerdir. 2016 yılında WHO tarafından Fuhrman derecelendirme sisteminde yaşanan sorunlar nedeniyle, BHK ve Papiller RHK için WHO/ISUP derecelendirme sisteminin kullanılması gerektiğini vurgulamıştır (31, 102).

Grade 1-3 tümörler nükleol görülebilirliğine göre sınıflandırılır. Grade 4 tümör hücrelerinde ise nükleer pleomorfizm, dev hücreli tümör, rabdoid ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon olup olmadığına bakılır. Bu sınıflama sistemi Papiller ve Berrak Hücreli tip RHK için onaylanmıştır fakat diğer sutipler için yeterli çalışma olmadığı için henüz onaylanmamıştır (31).

Tablo 2. 2016 WHO/ISUP nükleer derecelendirme sistemi (102)

Derece	**Nükleol belirginliği**
1	Yok ya da x400 büyütmede görülebilir ancak belirgin değil
2	Nükleol x100 büyütmede yok, ancak x400 büyütmede belirgin
3	Nükleol x100 büyütmede belirgin
4	Sarkomatoid ya da rabdoid yönde farklılaşma göstermesi veya dev tümör hücresi içermesi

2.5. RHK'LERİN EVRELENDİRMESİ

RHK evrelendirmesinde BT %90 doğruluk oranına sahiptir ve tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRG' nin doğruluk oranı BT' ye benzerdir. Tümörün çevre yağlı dokulara uzanımını ve tümör trombüsünü saptamada BT' nin sınırlılıkları mevcuttur. MRG trombüs uzanımını saptamada BT' ye üstündür (103). Sağ böbrek yerleşimli tümörlerde tümöral trombüs sola göre 3 kat daha fazla izlenir. Trombüsde kontrastlanma izlenmesi tümöral trombüs olduğunu ve tümör hücresi içerdiğini gösterir (42).

RHK prognozu hastalığın evresi ile yakın ilişkili olup düşük evre tümörlerde sağ kalım oranları yüksektir. Tümörün renal fasyayı geçmesi ve retroperitona uzanması hastalığın prognozunu belirgin derecede etkilemektedir (7).

Kromofob RHK'de kapsül dışına yayılım ve tümör boyutu BHK'lerde olduğu kadar prognostik öneme sahip değildir. Kromofob RHK'ler ortalama 8-9 cm çapları ile böbrek tümörlerinin en büyüklerinden biri olmalarına rağmen 5 yıllık ortalama sağ kalım %90 civarındadır (104).

RHK evrelendirmesinde 2017 yılında Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından yeniden düzenlenen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evrelendirme sistemi kullanılmaktadır (105).

Tablo 3. 2017 TNM Evrelendirmesi (105)

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

EVRE 1	T1	N0	M0
EVRE 2	T2	N0	M0
EVRE 3	T1-T2	N1	M0
EVRE 3	T3	Herhangi bir N	M0
EVRE 4	T4	Herhangi bir N	M0
EVRE 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.6. RHK PROGNOSTİK FAKTÖRLER

RHK'nin önemli prognostik faktörleri spesifik klinik semptom ve bulgular, tümöre bağlı faktörler ve çeşitli laboratuvar bulgularıdır. Bunlar arasında patolojik evre, nükleer grade, histolojik subtip ve tümör çapı tümöre bağlı faktörlerden en önemlileridir. Kötü prognoz belirtisi olan klinik bulgular ise tanı anında semptomatik olması, %10'dan fazla kilo kaybı olması ve kötü performans statüsüdür (106, 107).

Yaşam süresi açısından alkalen fosfataz yüksekliği, eritrosit sedimantasyon hızı ve hemoglobin düzeylerinin de prognazda önemli olduğu bildirilmiştir (108).

Tümöral trombüsün başlarda prognozu kötü etkilediği bildirilmiş olsa da yeni çalışmalar prognozu etkilemediğini savunmaktadır. Yapılan çalışmalarda VCİ invazyonunda trombüsün tamamen çıkarılabilmesi nedeniyle prognozu çok az etkilediği bildirilmiştir (109).

Renal pelvise tümör uzanımı daha fazla lenfadenopati, daha fazla sarkomatoid diferansiyasyon ve daha fazla nükleer derece nedeniyle perirenal yağlı dokuya invazyona göre daha kötü pronostik faktör kabul edilir (110). Lenf nodu metastazının varlığı kötü prognoz göstergesi olup 5 yıllık sağ kalım oranları %11-35 arasında bildirilmiştir. Renal kapsül ve perirenal yağ doku invazyonu ise invazyon olmayan hastalara göre prognozu 1,5 kat daha azaltır (110, 111, 112). En kötü prognoz metastatik hastalıktadır ve 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %5-10 ve %0-7 ‘dir. Kemik metastazı bulunması halinde ise prognoz daha kötüdür (110).

Histopatolojik olarak nadir görülen toplayıcı duktus karsinomu ve medüller karsinom en kötü prognoza sahip tiplerdir. Bunları sırasıyla BHK, papiller RHK ve kromofob RHK takip eder.

Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon alanlarının varlığı prognozu kötü yönde etkiler. Bu nedenle çok küçük bir alanda da olsa tanımlanması gerekir. Tümör nekrozu da RHK’ lerde yaklaşık %25-30 oranında bulunur ve prognostik açıdan önemlidir. Raporda belirtilmesi gerekir. Nekroz papiller tipte sık görülürken kromofob RHK’de daha az izlenir (113).

Tablo 4. ISUP birliği ve 2016 WHO tarafından onaylanan RHK prognostik faktörler (114)

• Tümörün histolojik subtipi
• ISUP nükleer derecelendirme sistemi (Berrak Hücreli ve papiller RHK'ler için)
• Derece 4 tümör olarak tanımlanan sarkomatoid ve/veya rabdoid diferansiyasyon
• Nekroz varlığı
• Mikroskopik vasküler invazyon
• TNM evresi

2.7. RHK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

RHK'de tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hormonal tedavi, immunoterapi ve bunların kombinasyonudur. Tümörün tanı anındaki evresine göre tedavi seçenekleri değişir. Cerrahi tedavi lokalize hastalık durumunda ilk tercihtir. Metastatik hastalık durumunda ise palyasyon amacıyla kullanılabilir (67, 69).

Radikal nefrektomi lokal hastalık durumunda standart tedavi protokolüdür. Radikal nefrektomi böbreğin ve fasyaların aynı taraf surrenal gland, üreter proksimali, renal damarların kesilme yerlerinin proksimalindeki lenf nodlarını da içerecek şekilde çıkartılmasıdır (67, 110). Böbrek tümörlerinin günümüzde erken evrede saptanması nedeniyle günümüzde daha az tercih edilmektedir. Çoğunlukla nefron koruyucu cerrahiye uygun olmayan hastalarda tercih edilmektedir (115). Bilateral RHK ya da

soliter böbrekte RHK durumunda radikal nefrektomi uzun süreli diyalize neden olacağı için morbiditeyi arttırmaktadır. Bu nedenle bu gibi durumlarda nefron koruyucu cerrahi tercih edilen tedavi şeklidir (67, 116). Son yıllarda özellikle rastlantısal olarak saptanan küçük boyutlu lezyonlarda nefron koruyucu cerrahi tercih edilmektedir. Renal pediküle girişim gerektirmemesi, minimal fonksiyonel böbrek dokusu kaybı, kısa sürmesi, basit oluşu ve her lokalizasyondaki tümöre uygulanabilmesi radikal nefrektomiye avantajıdır (7, 116).

Nefrektomi açık girişimle yapılabildiği gibi laparoskopik de yapılabilir. Yapılan çalışmalarda laparoskopik cerrahi ile açık cerrahinin 5 yıllık sağ kalımları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca laparoskopik cerrahide daha az kan kaybı ve daha kısa iyileşme süresi bildirilmiştir (117).

Radyoterapi, beyin ve kemik metastazlarında palyatif amaçlı kullanılabilir. Ancak RHK rölatif olarak radiorezistandır ve yüksek doz gerektirir (118). Radyofrekans ablasyon tedavisi USG ve BT kılavuzluğunda yapılır ve nefron koruyucu cerrahiye alternatif olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (119,120).

Metastatik RHK'ler kemoterapotik ajanlara dirençli oldukları için tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Seçilmiş hastalar immünoterapiye (IL-2, IFNα) yanıt verir (67, 110, 121, 122). Ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kökenli büyüme faktörü de içeren sorefenib ve sunitinib de tek başına ya da interferonlarla kombine edilerek metastatik RHK hastalarında kullanılmaktadır (120, 123).

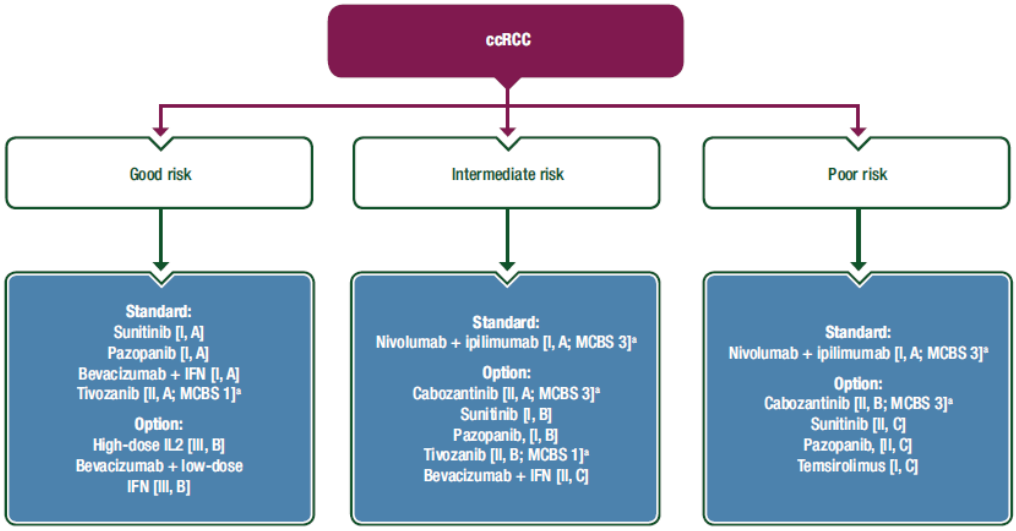
2.7.1. Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

Sıralı tedavi metastatik RHK tanılı hastalarda temel tedavi yöntemidir. Tirozin kinaz ve rapamisin inhibitörleri gibi tedaviler sıralı tedavide önemli rol oynamaktadır (124). BHK'lerde VHL tömör süpresör geninin etkisizleştirilmesi tümör patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır (125). VHL tümör süpresör geninin baskılanması hipoksiyle indüklenebilen faktör 1α ve VEGF, TGF- α ve PDGF gibi büyüme faktörlerinde artışa yol açar. Bu faktörler tümör anjiogenezinde önemli rol oynarlar ve bunları engellemek için çeşitli multikinaz inhibitörleri geliştirilmiştir (126).

RHK gelişiminde en önemli rollerden biri anjiogenezise aittir. VEGF ise anjiogenezisde çok önemli bir role sahiptir. RHK tanılı hastalarda tümör içerisinde yüksek VEGF düzeyleri ve bu büyüme faktörünün reseptörlerinde artış saptanmıştır (127).

Axitinib ve pozapanib RHK için geliştirilmiş önemli iki tirozin kinaz inhibitörüdür (TKİ). VEGF ve PDGF reseptörleri Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin ana hedefidir. Axitinib VEGFR-2 başta olmak üzere VEGF reseptörlerine karşı yüksek duyarlılığa sahiptir (128). Pozapanibin C-kit, fibroblast büyüme faktör reseptörü (FGFR) ve koloni stimüle edici faktör-1 reseptörüne karşı yüksek duyarlılığı mevcuttur (129). Tirozin kinaz inhibitörlerinin etki mekanızması özet olarak bu şekildedir.

Metastatik RHK tanılı hastalarda 2019 yılında kabul edilen tedavi algoritması aşağıdaki resimde gösterilmiştir.



Resim 1. Metastatik RHK tedavi algoritması (114).

2.8. RHK'DE GÖRÜNTÜLEME

Üriner sistem görüntülenmesinde kullanılan radyolojik yöntemler BT, MRG, USG, intravenöz piyelografi (İVP) ve anjiografi olarak sayılabilir. İVP hematüri taramasında kullanılsa da günümüzde renal kitlelerin tanı ve karakterizasyonunda US ve BT en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir (130).

Abdominal BT ve MRG primer tümörün evrelendirmesinde, bölgesel lenf nodu tutulumu, karaciğer, adrenal bez, kontralateral böbrek ve pankreas metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Preoperatif vasküler anatomi ve venöz trombüsün değerlendirilmesinde dinamik incelemeler faydalıdır (7). Büyük ve lokal agresif tümörlerde akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde toraks BT, beyin ve kemik metastazları açısından semptomatik hastalarda ise beyin MRG ve kemik sintigrafisi kullanılabilir (7). Anjiografi tanıda nadiren kullanılır ve seçilmiş olgularda nefron koruyucu cerrahi öncesinde preoperatif arteriyel haritalama için kullanılabilir (131).

2.8.1. İVP

İntravenöz yoldan kontrast maddenin verilmesinden sonra 3-5, 7-15 ve 20-30 dakika sonra kaliksiyal sistem, pelvis, üreterler ve mesaneyi görüntülemek amacıyla görüntüler elde olunur (132). Kalikslerde distorsiyon, deformasyon, toplayıcı sistem içerisine doğru büyüyen tümörlerde ise dolum defekti görülebilir. Böbrek sınırlarında düzensizlik durumunda kapsül invazyonundan şüphelenilebilir. Alt pole yerleşen ve büyük boyutlara ulaşan kitleler üreteri mediale itebilir (133, 134). Düz grafilerde tümör üzerine düşen kalsifikasyonlar böbrek malignite ihtimalini arttırır. Santral yerleşimli kalsifikasyonlar izlenen kitlelerde malignite ihtimali daha yüksek iken periferal yerleşimli kalsifikasyonlar bulunan kitlelerde bening olma ihtimali daha yüksektir (134).

2.8.2 USG

Erken tanı ve tarama yöntemi olarak kolay, hızlı ulaşılabilir olması, kontrast madde kullanılmaması ve radyasyon içermemesi nedeniyle önemli bir görüntüleme yöntemidir. RHK'nin sık görülen semptomlarından olan hematüri ve yan ağrısı gibi semptomların varlığı durumunda taş hastalığı ve hidronefroz gibi durumlardan ayırıcı tanısının yapılmasına katkıda bulunur (135). Bu nedenle ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. USG'nin genel popülasyonda RHK taramasında yeri yoktur fakat asemptomatik kişilerde yapılan USG sonrası insidental renal kitlelerin prevelansı %0,4'tür. Saptanan bu lezyonların ise yaklaşık yarısı RHK'dir (6, 136).

USG'nin önemli bir üstünlüğü ise solid-kistik ayrımı yapabilmesidir. Basit kistler BT'de sıvı dansitesinde olup tanınması kolaydır. Fakat komplike hemorajik

kistlerin dansitesi yüksek olup RHK gibi yüksek dansiteli diğer lezyonlarda ayrımı zorlaşır. USG bu tip durumlarda kist ile solid lezyonun ayrımında kullanılabilir. Kistik lezyonlar ayrıca mural nodül, septasyon, kalsifikasyon açısından da USG ile değerlendirilebilir. Bunların varlığı malignite açısından uyarıcı olmalı ve hasta kesitsel incelemeye yönlendirilmelidir (137). RHK hastalarında venöz trombüsün belirlenmesinde USG'nin başarısı %87 olarak bulunmuştur. Ancak retroperiton ve perinefrik alanın değerlendirilmesinde USG'nin başarısı sınırlıdır (138). USG'nin küçük lezyonların (3 cm'den küçük) tespitinde sınırlılıkları mevcuttur.

Jamis-Dow ve ark. yapmış oluğu bir çalışmada BT'nin 10-15 mm'lik lezyonları %75 oranında saptarken USG'nin %28 oranında saptadığı; BT'nin 15-20 mm'lik kitleleri %100 oranında saptarken USG'nin %58 oranında saptadığı; 25-30 mm'lik lezyonları ise her iki incelemenin oldukça iyi ve eşit oranda saptadığı gözlemlenmiştir. Harmonik B-mod görüntüleme başta olmak üzere son teknolojik gelişmeler USG'nin küçük boyutlu kitle tespit etme oranlarını arttırmıştır. Solid böbrek kitleleri böbreğe göre hipoekoik, izoekoik ve hiperekoik olabilir. Bazı lezyonlar izeoekoik olup sadece böbrek konturundaki lobulasyonla tanınır. Hiperekojen RHK nadirdir. Hiperkojen lezyonların çoğu AML ya da hemanjiomdur. Nadir de olsa RHK kistik yapıda olabilir (139).

2.8.3 MRG

MRG'nin USG ve BT'ye avantajı yüksek yumuşak doku rezolüsyonudur. Teknolojik gelişmelere paralel olarak MRG inceleme teknolojisinin de geliştirilmesiyle uzun görüntüleme sürelerinin önüne geçilmiş ve buna bağlı artefaktlar büyük oranda giderilmiştir. Kontrast nefropatisi nedeniyle MRG'nin BT'ye göre daha güvenilir bir yöntem olduğu düşünülmekteydi fakat günümüzde GFR'nin 30'un altına düştüğü kronik böbrek yetmezlikli, renal transplantlı hastalarda MRG'de kullanılan kontrast maddenin yola açtığı nefrojenik sistemik fibrozis nedeniyle bu görüşten vazgeçilmiştir (4). MRG, iyotlu kontrast maddelere alerjisi olan, azotemili hastalarda ve gebelerde BT'ye tercih edilir. Ayrıca BT'de kitle varlığının ve renal ven invazyonunun şüpheli olduğu durumlarda MRG'nin üstünlüğü mevcuttur (140).

Solid renal tümörler T1A görüntülerde tipik olarak hipointens ya da izointens görünürler. BHK ve Papiller RHK'de mikroskobik yağ görülebileceği

unutulmamalıdır. Dış faz görüntülerde sinyal kaybı şeklinde izlenen mikroskobik yağın AML'de de görülebileceği akılda tutulmalıdır (141). Hem ekstrasellüler hem de intrasellüler yağı gösterebilen MRG'de sadece ekstrasellüler yağın AML için tanısal değeri mevcuttur. İntraselüler yağ hem BHK'de hem de AML'de görülebilir (142).

Papiller RHK muhtemel kan ürünleri nedeniyle T2A imajlarda hipointens görülürken BHK'ler izo-hiperintens izlenirler. Henüz tümör alt tiplerinin belirlenmesinde MRG kontrastlanma paterni BT kadar geçerlilik kazanmamıştır. MRG'de onkositom klasik olarak T1A hipointens, T2A hiperintens, iyi sınırlı, kapsüllü, araba tekerleği şeklinde kontrastlanan ve santral skarı bulunan lezyon olarak izlenir. Onkositom ve kromofob RHK görüntüleme bulgularıyla ayırt edilemez (143).

MRG ürografi ile toplayıcı sistem değerlendirilir. İyonizan radyasyon içermediği için gebelerin üriner sistemlerini değerlendirilmede güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. MRG anjiografi ile renal arter darlıkları ve renal ven trombozu güvenilir bir şekilde tespit edilir (48).

Genel olarak makroskopik yağ dokusu içermeyen ve ölçülebilir kontrastlanmaya sahip olan solid veya kistik leyzonlar renal neoplazi ile uyumludur ve cerrahiye adaydır. Evrelemede, vasküler yapıları değerlendirmede ve invazyonu göstermede MRG, BT'ye üstündür (144).

2.8.4. BT

BT, renal kitlelerin tanı ve evrelendirmesinde primer görüntüleme yöntemidir. Malign böbrek kitleleri BT ile evrelendirilir ve tedavi planlaması bu şekilde yapılır. Ayrıca tedavi etkinliğinin izlenmesinde ve rekürrens araştırılmasında BT önemli bir yere sahiptir. Renal bir kitlenin kontrastlanma derecesi, karakterizasyon açısından önemlidir. Bu nedenle dinamik renal BT incelemesi kontrastsız inceleme ile başlar. Kontrastsız incelemeler taş, kalsifikasyon ve yağın tespiti ile beraber kistik lezyonlar ve hipovaskuler lezyon ayrımında da önemlidir. (kistik lezyonlar<20HU, hipovaskuler lezyonlar >20 HU) (42, 145). Ardından otomatik enjektör kullanılarak 3 ml/sn hızla 100-150 ml (kg'a 1ml) intravenöz kontrast madde kullanılarak dinamik görüntüler elde olunur. Kontrast fazları merkezden merkeze ufak farklılıklar göstermektedir. Arteriyel faz (15-30 sn), geç arteriyel-kortikomedüller-portal venöz faz (45-60 sn), nefrogram fazı (80-90 sn) ve pyelogram fazı (180 sn) kullanan merkezler olduğu gibi

kimi merkezlerde sadece kortikomedüller faz (40 sn.) ve nefrogram fazı (100 sn) elde olunmaktadır (7, 146).

1. Arteriyel faz: Renovasküler patoloji şüphesinde ve renal donör hastalarında renal vasküler anatomi hakkında bilgi vermektedir (26).
2. Kortikomedüller faz (arteriyel,vasküler vaz): Bu fazda kontrast madde kortikal kapiller, pretübüler alan ve kortikal tübüler tabakadadır. Kontrast madde bu fazda distal tübüllere henüz filtre olmamıştır. Bu fazda kortekste belirgin kontrastlanma mevcuttur. Hipervasküler kitlelerin tespitinde ve psodotümör ayrımında önemli bir fazdır. Karaciğer ve diğer abdominal organlarda bu fazda değerlendirilebilir (147, 148). Papiller RHK gibi hipovasküler tümörler bu fazda gözden kaçabilir. Ayrıca renal medulla ile benzer dansitede lezyonlar ve renal medulla yerleşimli küçük tümörlerin ayrımı bu fazda zor olabilir. Bu lezyonların tespitinde nefrogram fazı önem kazanmaktadır (146).
3. Nefrogram fazı: Renal medullanın renal korteks ile izodens ya da hafif hiperdens olduğu fazdır. Kontrast madde infüzyonundan sonra 80-100. sn'lerde başlar ve 2-3. dk'lerde pik yapar. Solid kitle kontrastlanmasının ve hipovasküler lezyonların en iyi gözlendiği fazdır. Bu fazda gözlemlenen gecikme renal fonksiyon bozukluğu hakkında fikir verir (42, 149).
4. Piyelogram fazı: Normalde piyokaliksiyel sistemik kontrastlanması 3-5. dk'lere denk gelmektedir. Burada 3. dk düzeyinde iki fazın kesişim noktası olduğundan bazı ekollerde ikinci faz 3. dk' de alındığında bifazik dinamik protokolün solid kitle değerlendirmesinde yeterli olduğu trifazik incelemeye obstiktif üropati şüphesi yok is gerek olmadığı düşüncesi hakimdir (42, 149). BT ürografi hematüri ile başvuran hastalarda tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Kontrastsız görüntüler hematürinin en sık nedeni olan taşın tespitinde önemlidir. Kontrastsız ve nefrogram faz görüntüleri ise üst üriner sistem ürotelyal karsinomu gibi lezyonların tanısında önemlidir. Piyelogram faz görüntüleri ise toplayıcı sistem, üreterler ve mesanenin değerlendirilmesinde kullanılır (150, 151).

Ayrıca split bolus tekniği adı verilen incelemenin iki fazda yapıldığı ve bu sayede kontrast madde miktarının ve alınan radyasyonun azaldığı inceleme tekniği bulunmaktadır. Bu teknikte ilk olarak kontrastsız görüntüler elde olunur. Daha sonra 50 ml kontrast madde enjeksiyonu yapılır ve görüntü alınmaksızın 300 sn beklenir. Ardından 80-100 ml daha kontrast madde verilip 100 sn sonra tüm üriner sistem görüntülenir. Bu görüntülerde nefrogram ve piyelogram fazı birlikte izlenir. Pyelogram fazında elde edilen görüntülerden reformat ile üç boyutlu görüntüler elde olunur (150, 151).

Bir renal kitlede kontrastlanma renal tümör tanısında o lezyonun vasküler yapısını gösterdiği için çok önemlidir (152). Prekontrast imajlarla karşılaştırıldığında o lezyonda 10-20 HU dansite artış oluyorsa o lezyonun kontrastlandığı yani solid olduğu kabul edilir (153, 154). Lezyondan dansite ölçümü yapılırken tüm fazlarda aynı yerden dansite ölçüldüğüne dikkat edilmelidir (4).

Dinamik BT kontrastlanma paterni RHK alt tiplerinin belirlenmesinde değerli bir non-ivaziv tetkiktir (87, 147). BHK'ler hipervasküler karakterde olup erken fazda yüksek kontrastlanma gösterirler. Papiller RHK ise homojen ve hipovaskülerdirler. Sheir ve ark. Yaptıkları çalışmada üç alt tipi değerlendirmiş ve BHK'de anlamlı derecede opasifikasyon (130 HÜ) gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada papiller ve kromofob RHK'de BHK ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük opasifikasyon izlenmiştir. Egzofitik lezyonlar santral yerleşimli lezyonlara göre daha az agresif olup genellikle berrak hücreli dışı RHK iken santral yerleşimli tümörler BHK ve daha agresif olmaya meyillidir (154).

BT ile renal vendeki trombüs %78, VCİ'deki trombüs ise %90 oranında tespit edilebilir (142). Hipervasküler renal lezyonarda tümöral trombüs ile gerçek fibrin trombüsünün ayırt edilmesi önemlidir. Burada lezyon kontrastlanması ile dengeli olarak renal vendeki trombüsde gözlemlenen kontrastlanma, tümöral trombüs olarak yorumlanır (155, 156). Kitlenin lokal invazyonu, çevre organlara yayılımı ve lokalizasyonu hakkında BT bilgi verir. Preoperatif olarak tümör yaygınlığının tespitinde BT'nin doğruluk oranı %90 civarındadır (129).

2.8.4.1. Kistik Lezyonların Değerlendirmesinde BT

RHK'lerin %3-14'ü komplike kist şeklinde prezente olmaktadır. Bosniak sınıflaması dinamik BT, USG ve MRG bulguları kullanılarak malign-bening kistik lezyonların ayrımında kullanılan bir sınıflama yöntemidir. İlk defa 1986 yılında kullanılmış olup hala geçerliliğini korumaktadır. Bu sınıflama yöntemine göre Tip 1 ve 2 lezyonlar yüksek oranda bening olup takip gerekmez. Tip 2'den biraz daha komplike olan Tip 2F lezyonlar için takip gereklidir. Tip 3 ve 4 lezyonlar ise aksi ispat edilene kadar RHK kabul edilmeli ve cerrahi olarak çıkarılmalıdır (38, 157).

Bosniak Sınıflandırması (48, 51)

1. Tip 1: USG ve BT görüntüleri basit kiste benzer. Kist içerisinde septa, solid komponent, kalsifikasyon ve kontrastlanma izlenmez. Malignite potansiyeli %1'den daha azdır.
2. Tip 2: Tip 1'den farklı olarak 1-2 mm'den ince septa, septa ve kist duvarında ince kalsifikasyon izlenebilir. Kist içerisinde kanama ya da yüksek protein içeriğine bağlı 60-100 HU dansitede içerik bulunabilir. Kist çapı 3 cm'den küçüktür. Malignite potansiyeli ise %3'den daha düşüktür.
3. Tip 2F (minimal kompleks): Tip 2'den farklı olarak kist içerisinde multipl ince septa, septalarda çok az kalınlaşma, septalarda kalın/nodüler olabilen kalsifikasyon, septalarda sezilebilir kontrast madde tutulumu izlenebilir. Çapı 3 cm'den büyüktür. Tip 3 özellik kategorisinde net özellikler taşımayan birkaç küçük septası bulunan lezyonlar ilk olarak 6 ay sonrasında ise 12 ay sonra özelliklerin değişimi açısından takip edilmelidir. Malignite potansiyeli %5-10 arasındadır.
4. Tip 3 (intermediate): Radyolojik olarak kalın/düzensiz kalsifikasyon, uniform duvar kalınlaşması/nodülarite, kalın septalar ve septalarda ya da duvarda ölçülebilir kontrast tutulumu bulunan kistik lezyonlar bu kategoridedir. Bu kategorideki lezyonların patolojisi hemorajik/enfekte kistler, multiloküle kistik nefroma ya da kistik RHK olabilmektedir. Bu kategorideki lezyonların malignite potansiyeli %40-60 arasındadır.

5. Tip 4: Septalardan bağımsız kontrastlanan solid komponent ve düzensiz sınırlı ya da belirgin nodülarite gösteren duvarı bulunan lezyonlar bu kategoridedir. Nekrotik/kistik tümörler ve kist duvarından köken alan tümörler bu kategoridedir. Malignite potansiyeli %80'dan fazladır.
6. Multiloküler Kistik Nefroma: Metanefrik blastemden köken alan bening non-herediter bir neoplazmdır. En sık 4 yaşından küçük erkek çocuklarda ve 50-60 yaş erkeklerde görülür (158). Septaları bulunan ve kontrast madde tutan, kontrastlanan solid komponenti bulunmayan, tipik olarak renal pelvise herniye olan kistik lezyon olarak genellikle izlenirler. Çoğunlukla Bosniak Tip 3 olarak sınıflandırılırlar (159).

2.9. TEXTURE ANALİZİ

Son yıllarda tümörün değerlendirilmesinde ve tümörün tedaviye yanıtını değerlendirmede kantitatif biyobelirteçlere artan bir ilgi mevcuttur. Bununla beraber tümör alt tiplerine ait moleküler bilgilerin artması tedavinin bireyselleştirilmesine ve daha da komplike hale gelmesine neden olmuştur. Bu durum tümör ve tedavi yanıtının değerlendirilmesini giderek kompleks hale getirmiş olup tedavi yanıtını ve tümörü değerlendirecek spesifik değerlere ihtiyaç duyulmuştur. Sonuç olarak ileri görüntüleme yöntemleri kullanılarak spesifik görüntüleme biyobelirteçleri ortaya çıkmış olup bazıları aktif olarak kullanılmaktadır (160).

Tümörler genel olarak heterojendir. Hücresel seviyede olduğu kadar fenotipik ve genetik olarak da heterojenite mevcuttur. Ayrıca anjiogenez, nekroz ve hücresel dansitede olduğu gibi uzaysal bir heterojenite mevcuttur. Bu heterojenite tedaviye yanıtı ve prognozu etkilemektedir. Biyolojik olarak agresif davranışlı ve tedaviye dirençli tümörler diğer tümörlerle karşılaştırıldığında daha heterojendir. Bu heterojeniteyi klasik görüntüleme yöntemleriyle veya tümörün küçük bir kısmının örneklendiği biyopsi ile değerlendirmek zor olabilir (161). Bu nedenle yeni bir inceleme olmamasına rağmen BTTA'ya artan bir ilgi mevcuttur. BTTA tümörün değerlendirilmesinde ve uzaysal heterojenitesinin ölçülmesinde yararlı bir biyobelirteçtir. BTTA gittikçe büyüyen radiomics çalışmalarının bir parçasıdır (162).

Texture analizi (TA) görüntülerdeki piksel veya voksellerdeki gri tonların dağılımı ve ilişkisine göre tümör heterojenitesinin kantitatif ve objektif olarak

değerlendirmesini sağlayan bir inceleme yöntemidir. TA'da model bazlı, istatistiksel bazlı, dönüşüm bazlı ve yapısal bazlı olmak üzere farklı metodlar kullanılmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan istatiksiksel bazlı inceleme yöntemidir (160). Radiomics algoritması sırasıyla birbirini takip eden algoritmalardan meydana gelir. Bunlar sırasıyla görüntünün elde edilmesi, ilgilenilen alanın belirlenmesi, preproces işlemleri, parametrelerin çıkarılması ve parametrelerin değerlendirilmesidir (163).

2.9.1. Görüntünün Elde Edilmesi

Bu adımdaki en büyük zorluk radyasyon dozu, tarama protokolü, rekonstrüksiyon algoritması ve kesit kalınlığı dahil olmak üzere elde edilen görüntülerin görüntü özelliklerinin farklılığıdır. Değerlendirilecek hastaların benzer kesit kalınlığında ve benzer protokolde elde edilmiş olması çalışmanın verimliliği açısından önemlidir 164).

2.9.2. Veri Ön Hazırlığı

Buradaki temel amaç elde edilen verilere çeşitli kaynaklardan gelen gürültünün azaltılmasıdır. Kullanıcı çeşitli filtreleme teknikleri kullanarak bu gürültüden kurtulabilir. Ölçüm alanında yüksek frekanslı bir gürültü mevcutsa gürültüyü engellemek için düşük dijital filtre, aynı şekilde düşük frekanslı bir gürültü varsa yüksek dijital filtre kullanılabilir. Gürültünün frekansı zamanla değişiyorsa adaptif filtreler kullanılmalıdır (165).

2.9.3. Segmentasyon

Bu aşama tüm tümörü ve tümör ile ilgili bölgeleri (ROI) tanımlamaktır. Keskin kenarı bulunan solid tümörlerde segmentasyon işlemi kolaydır. Bununla beraber tümör sınırları net olmadığında tümör kenarlarının tanımlanması daha da zor hale gelir. Segmentasyon işlemi manuel, yarı-otomatik ve otomatik olarak yapılabilir. Altın standart yöntem konunun uzmanı tarafından yapılan manuel segmentasyondur (166).

2.9.4. Radiomics Özelliklerinin Çıkartılması ve Seçilmesi

Bu alanın amacı onkoloji alanında en faydalı Radiomics özelliklerinin çıkartılması ve seçilmesidir. Çıkarılan özelliklerin henüz tam potansiyeli tespit edilememiş olup tümör tanısı, prognoz tahmini ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde önemli bilgiler verdiği konusunda çeşitli çalışmalar mevcuttur (164).

Segmente edilen volümün çeşitli bilgisayar yazılımları kullanılarak radiomics özellikleri elde edilir. Radiomics özellikleri çıkarma yöntemleri istatistiksel, morfolojik ve filtreleme özeliklerinden oluşan üç kategoriye ayrılır (167).

Morfolojik özellikler tümörün şekli ve hacmi gibi fiziksel özellikleri hakkında bilgi verir (164).

Filtreleme yöntemlerindeki temel amaç görüntülerdeki piksel bilgilerinin doğrusal ve doğrusal olmayan dönüşümlerinin bulunup istatiksel olarak değerlendirilmesidir. Çalışmalarda genellikle spasyal filtreleme yöntemleri kullanılır. Spasyal filtreleme yöntemleri komşu pikseller üzerinde yapılan istatiksel analize dayanır (167). Bu filtreleme tümör ve çevre doku dolayısıyla tümör mikroçevresi hakkında analiz yaparak tümör kenar karakterizasyonu ile ilgili kantitatif bilgiler sağlar (164).

İstatiksiksel bazlı model birinci derece (histogram), ikinci derece ve yüksek derece olmak üzere yapısal özelliklerin farklı şekilde incelendiği metodlar içerir.

2.9.4.1. Birinci Derece İstatistikler (Histogram Analizi)

Birinci derece istatistiksel analiz belirlenen alana ait piksel yoğunluk histogramında gri seviye dağılım sıklığını değerlendirir (160). Histogram bazlı veriler olup piksellerin konumu ve çevre pikseller hakkında bilgi içermez (163). Görüntünün minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, enerji, varyans, entropy (düzensizlik, rastgelelik), uniformity (benzer şekillilik), kurtosis (piksel histogramının yassılığı) ve skewness (çarpıklık, asimetri) gibi gri seviyelerin dağılımı ile ilgili parametreleri ölçer. Bu parametrelerden en sık kullanılanları kurtosis ve uniformity'dir. Eğer tüm piksellerde gri seviye değerleri eşitse uniformity maksimumdur ve homojenliğin göstergesidir. Eğer görüntüdeki bir piksel için her bir gri seviye intensitesinde olma ihtimali eşitse entropy maksimumdur ve heterojenliğin ölçüsüdür (163). Birinci derece istatiksel parametrelerin formülleri aşağıdadır (168):

Ortalama(μ_i):

$$\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N} I_i(x,y) \Big/ M \times N$$

Standart deviasyon(σ_i)

$$\sqrt{\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N}(I_i(x,y)-\mu)^2} \Big/ M \times N$$

:

Entropi$_i$:

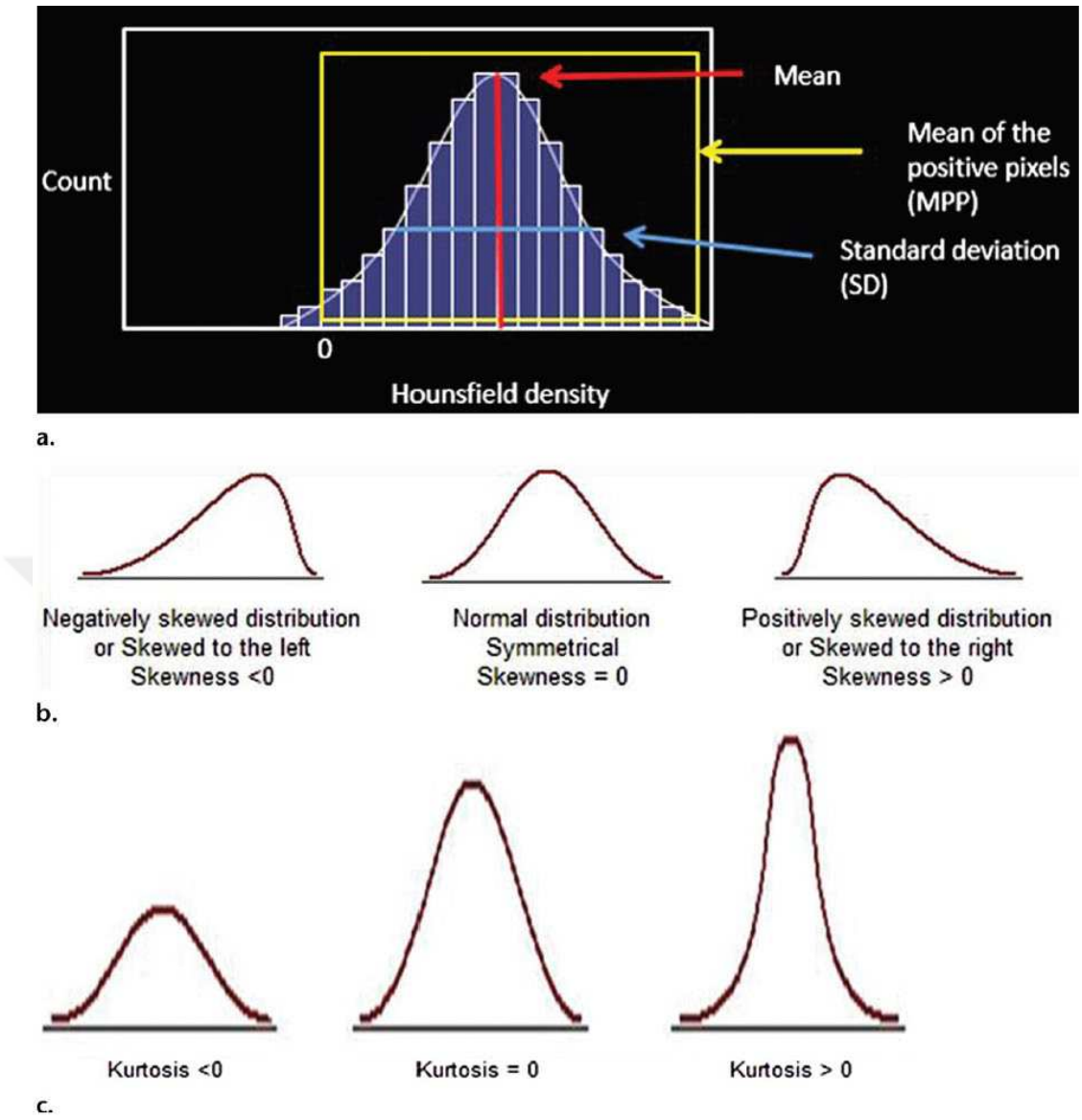
$$\frac{1}{MN}\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N} I_i(x,y)(-\ln I_i(x,y))$$

Asimetri:

$$\frac{\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N}(I_i(x,y)-\mu)^3}{M x N x \sigma^4}$$

Basıklık:

$$\frac{\sum_{x=1}^{M}\sum_{y=1}^{N}(I_i(x,y)-\mu)^4}{M x N x \sigma^4} - 3$$



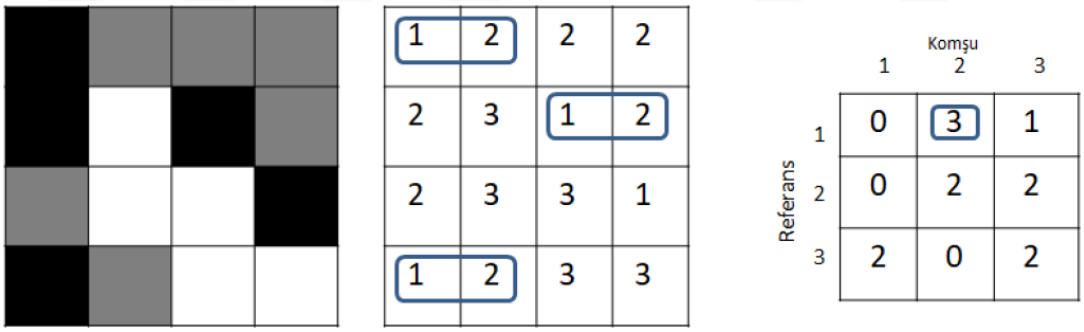
Resim 2. Birinci dereceden istatistiksel tabanlı BT Texture parametreleri. (a) X ekseninin olduğu piksel histogramının grafiği gri seviye değerleri ve zayıflamayı temsil eder, Y ekseni oluşma sıklığını temsil eder. Birinci derece parametreler, histogramın ortalama veya ortalama gri seviye yoğunluğunu (dikey kırmızı çizgi), histogramın standart sapmasını (yatay mavi çizgi) ve pozitif piksellerin (MPP) ortalamasını (sıfır eşiği yukarısındaki ortalama gri seviye yoğunluğu) (sarı kutu) içerir. (b) Örnek skewness histogramları: çarpık değerler sıfırdan küçük olduğunda negatif olan çarpıklığı (skewness) gösterir (solda) ve çarpık değerler sıfırdan büyük olduğunda (sağda) skewness pozitiftir. (c) Kurtosis piksel histogramının sivriliğini veya sivriliğin basıklığını gösterir. Bir veya daha fazla sivri uçlu histogram pozitif ve giderek daha yüksek basıklık değerleriyle görülüyor (sağda) (160).

2.9.4.2. Yüksek Derece İstatistikler (2. Ve 3. Derece İstatistikler)

Yüksek derece istatistiksel ölçümler vokselleri değerlendirirken çevre voksellerle ilişkisini de inceler. Yüksek derece ölçümlerin başlıcaları: Gray Level Co-occurence matrix (GLCM), Gray Level Run Lenght Matrix (GLRLM) ve Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (NGTDM) 'dir. GLCM ve GLRLM ikinci derece istatistiksel ölçüm olup NGTDM ileri derece istatistiksel ölçümdür (160).

2.9.4.2.1. Gray Level Co-occurence Matrix (GLCM)

Bir görüntüdeki ya da ROI'deki voksel veya piksel çiftleri arasındaki ilişkiyi değerlendirir. GLCM görüntüdeki piksel parlaklık değerlerinin farklı kombinasyonlarının ne sıklıkla meydana geldiğini gösterir. Görüntüdeki belirli mesafe ve yöndeki komşu piksellerin parlaklık değerlerine göre ilişkisi ve bunun miktarını gösterir. Bu matriks ile ölçülebilen değerlerin bazıları ikinci düzey entropy, ikinci düzey uniformity, toplam entropy, toplam varyans, kontrast, homojenite olarak örneklenebilir (160, 170). GLCM ölçümleri iki boyutlu görüntülerde 0, 45, 90, 135 olmak üzere dört farklı açıda yapılır (171).



a) Gri seviye görüntü matrix

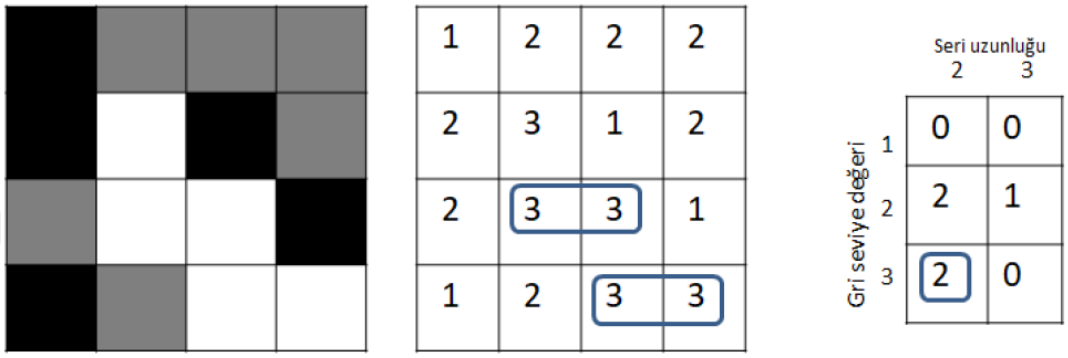
b) Numerik gri seviye görüntü

c) Co-ocurrence

Şekil 1. Basit bir "co-occurrence matrix" diyagramı. Gri seviye görüntü ve numerik karşılık olarak belirlenen değerlerin matriks çizimi görülmektedir. Soldan-sağa horizontal yani 0º ile yapılan hesaplama sonucu elde edilen "co-occurrence matrix" izlenmektedir. *Co-occurence* matrikse bakıldığında dikey sütun referans piksel değerlerini, yatay sütun komşu piksel değerlerini göstermektedir. Referans olarak 1, komşu piksel rakamsal değeri olarak 2 alındığında çember içine alınmış toplam geçiş sayısı görülmektedir (171).

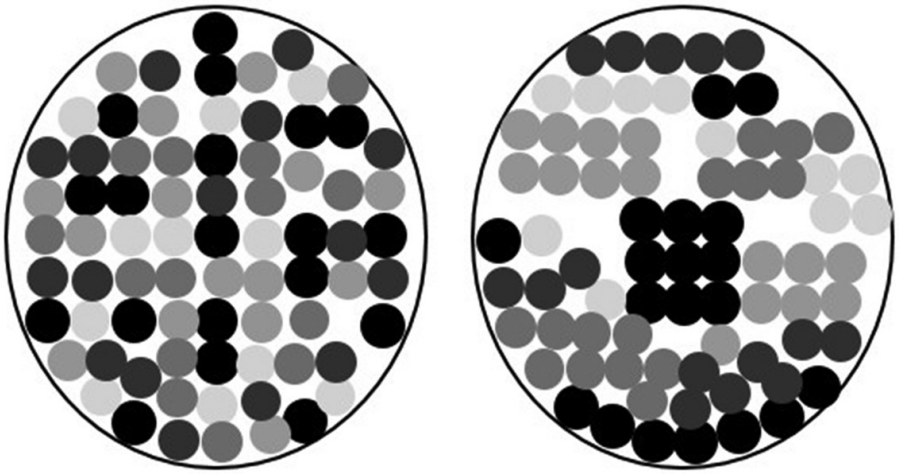
2.9.4.2.2. Gray Level Run Lenght Matrix(GLRLM)

GRLM aynı gri seviyede voksellerin ya da piksellin herhangi bir yöne doğru aralıksız devam etme uzunluğunu gösteren bir matriksdir (167, 171). GLRLM' den long run emphasis, short run emphasis, gray level non-uniformity, run percantege gibi değerler elde olunur. Bu matriksde ölçümler iki boyutlu imajlarda dört farklı, üç boyutlu imajlarda ise 13 farklı açıdan yapılır (171).



a) Gri seviye görüntü b) Numerik gri seviye görüntü c) Run lenght matrix

Şekil 2. *Gray level run length matrix (GLRLM)* analizinin çizimi. a) Gri seviye görüntü matriksini, b) gri seviyelere karşılık gelen rakamlardan oluşan rakamsal gri seviye görüntü matriksini ve c) soldan sağa horizantal yani 0 derece ile yapılan hesaplama ile elde edilen *run length* matriksi gösterektedir. Numerik görüntü tablosuna bakıldığında; horizontal olarak, soldan-sağa, 1 adet 2 gri seviye değerinde 3 piksel uzunluğunda seri (aynı zamanda bu 3 piksel uzunluğunda seri 2 adet 2 piksel uzunluğunda seri de içermektedir), 2 adet 3 gri seviye değerinde 2 piksel uzunluğunda seri görülmektedir (171).



Resim 3. İki farklı gri skala görüntünün diyagramları. Dairelerin her biri aynı sayıda açık gri, orta gri, koyu gri ve siyah "piksel" içerir. Yani birinci dereceden doku özellikleri ve piksel histogramları bu iki görüntü için aynıdır. Ancak, yüksek dereceli doku özellikleri dikkate alındığında, piksel konumu ve komşu piksellerle ilişkisi farklı olduğundan GLCM ve GLRLM bu iki görüntü arasında farklılık göstermektedir. Örneğin açık gri bir piksel ile siyah bir pikselin horizontal olarak komşuluğu sol dairede dört kez izlenirken sağ dairede yalnızca ikidir. GLCM horizontal, vertikal ve oblik planlarda her pikselin komşuluklarıyla olan frekansını ölçer. Bu frekans daha sonra pikseller arasındaki uzaysal ilişkiyi temsil eden bilgiler şeklinde haritalanır (160).

2.9.4.2.3. Neighborhood Gray Tone Difference Matrix(NGTDM)

Herhangi bir pikselin gri seviye değeri ile komşuluğundaki piksellerin ortalama gri seviye değerlerinin farkının ölçümüne dayanan değerlendirme yöntemidir. Amacı insan gözünün değerlendirmesine mümkün olduğunca yakın kantitatif parametreler elde etmektir. NGTDM'den busyness, complexity, texture strenght gibi özellikler elde edilir (171).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 2021-05/1179 proje numaralı, 26.05.2021 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Hastaların kontrastlı Abdomen BT görüntüleri hastanemizin PACS (Picture Archiving Communicating Systems) sisteminden retrospektif olarak elde olunmuş olup BT tetkiki öncesinde hastalara yazılı bilgilendirme formu verilmektedir.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamızda 2016-2021 yılları arasında hastanemizin Medikal Onkoloji bölümünde Metastatik RHK tanısı alıp Tirozin Kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen 135 hastanın kontrastlı BT görüntüleri retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1- 18-85 yaş arasında olması

2- Hastanemiz PACS ve HBYS sistemi üzerinden hastanın ilk tanı anındaki BT görüntülerine ve tedavi sürecindeki klinik bilgilerine ulaşılabilmesi

3- Metastatik Renal Hücreli Karsinom tanısı almış olması

Çalışmadan çıkarılma kriterleri;

1- Hastanın 18 yaşından küçük 85 yaşından büyük olması

2- Daha önceden herhangi bir tümör öyküsü bulunan veya tümöral öykü nedeniyle kemoterapi-radyoterapi gibi tedavilerden birisini almış bulunan hastalar

3- Hastanemizin PACS ve HBYS sistemi üzerinden klinik bilgisine ya da BT görüntülerine ulaşılamayan hastalar

Yukarıdaki kriterler dikkate alınarak Tirozin Kinaz inhibitörü başlanan 135 hastadan;

1- Hastanemizin PACS sisteminde tedavi öncesi görüntülerine ulaşılamayan 43 hasta,

2- Dosya kayıtları eksik, klinik bilgisine, patoloji sonuçlarına ya da takip görüntülerine HBYS sistemi üzerinden ulaşılamayan 17 hasta,

3- Görüntü kalitesi yetersiz olan, lezyon ayrımının yapılamadığı, kontrast madde verilemeyen ve uygun fazda (portal faz) inceleme yapılmayan 20 hasta,

4- Tirozin Kinaz İnhibitörlerine başlanmadan önce sitoredüktif cerrahi, kemo-radyoterapi gibi tedavilerin birisini almış olan 15 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Kayıtlar retrospektif olarak incelendikten sonra tedavi öncesi uygun fazda (portal faz) görüntülerine, tedavi süresince klinik bilgilerine, patoloji bilgilerine ve takip görüntülerine ulaşılan 40 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.4. PATOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hastanemizin Medikal Onkoloji Kliniği'nin de izniyle çalışmaya dahil edilen hastaların patolojik subtipine, WHO/ISOP grade'ine, ilaca başlandıktan sonra hastanın klinik seyrine HBYS sistemi üzerinden ulaşılarak kaydedilmiştir. Çalışmamızda kullanılan parametreler şunlardır:

1- Patolojik subtip

2- WHO/ISOP grade

3- Progresyonsuz yaşam süresi

4- Toplam yaşam süresi

5- Hastanın ilaca başladıktan sonra ilk takip görüntüleri RECIST 1.1 kriterlerine göre değerlendirilerek kaydedildi.

Histopatolojik değerlendirme WHO sınıflandırmasına göre yapılmışıtr. Berrak Hücreli ve Non-Berrak Hücreli Karsinom olarak iki gruba ayrılmıştır. Gradeleme için WHO/ISOP 2016 gradeleme sistemi kullanılmış olup düşük grade (grade 1-2) ve yüksek grade (grade 3-4) olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastanın ilaca başladıktan sonra elde olunan takip görüntüleri tedavi öncesi görüntülerle RECIST 1.1 kriterlerine göre

karşılaştırılarak progrese ve progrese olmayan (regrese, stabil) şeklinde iki grup oluşturuldu. Ayrıca hastaların progresyonsuz yaşam süreleri ve toplam yaşam süreleri ay cinsinden kaydedilmiştir.

3.5. BT ÇEKİM PROTOKOLÜ

Hastaların kontrastlı abdomen BT çekimleri 16 kesitli BT cihazı (GE Revolution, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, ABD) ve/veya 16 kesitli BT cihazı (Toshiba, Aquilion, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan)'nda yapılmıştır. Kontrastlı BT çekim parametreleri şöyledir: Voltaj 120 kVp, akım cihazın otomatik belirlediği 100-500 arasında mAs, kesit kalınlığı 1,25-3 mm, pitch değeri 1.5, FOV: 470x470 mm, pencere genişliği 400 (200-600), pencere seviyesi 40 (30-60), matriks değeri 512x512 olarak uygulanmıştır.

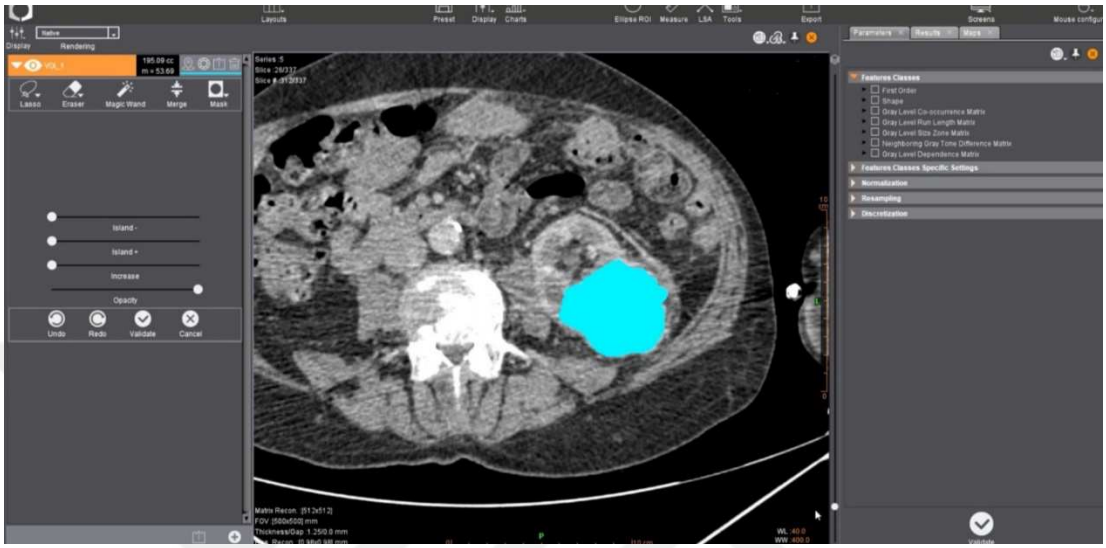
İntravenöz iyotlu kontrast maddenin otomatik enjektör pompası ile saniyede 3 cc enjeksiyonunu takiben 65-70. saniye aralığında (portal venöz faz) kesitler elde olunmuştur. Görüntüler oluşturulurken batın içi yapıların değerlendirilmesi amacıyla yumuşak doku ön ayarı kullanılmıştır.

3.6. GÖRÜNTÜLERİN İŞLENMESİ

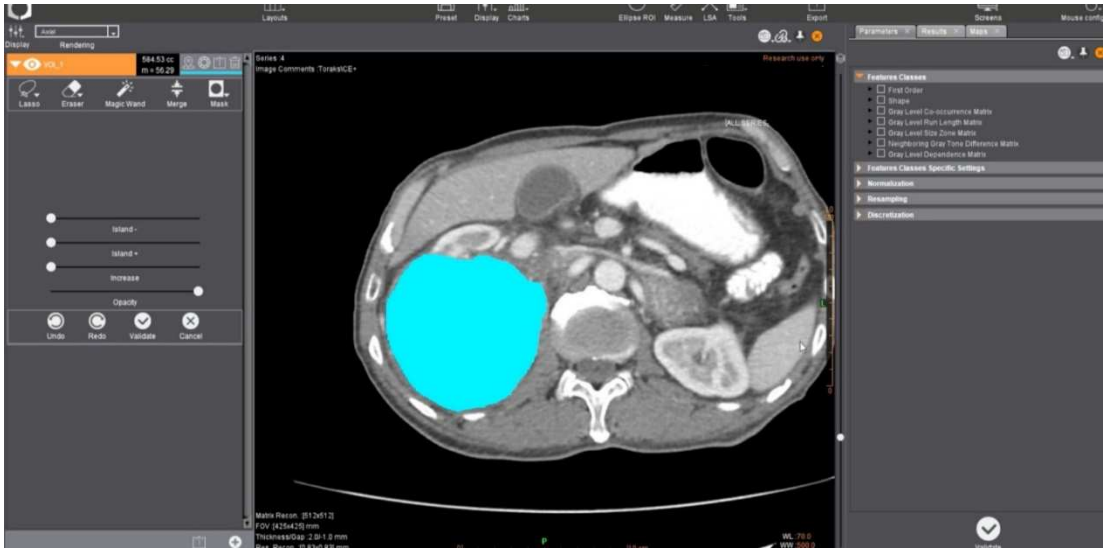
Hastane PACS sisteminden elde olunan hasta görüntüleri tek bir kullanıcıya ait kişisel bilgisayara yüklenmiştir. Literatürde benzer çalışmalarda portal faz görüntülerin doku analizi yönteminde kullanılmasının diğer fazlara göre daha başarılı olduğunun gösterilmesi nedeniyle portal faz görüntüler kullanılmıştır (172). Kontrastsız ve arteriyel faz görüntüler çalışma dışında bırakılmıştır.

Elde edilen görüntülerle OLEA SPHERE 3.0 uygulaması kullanılarak 3 boyutlu segmentasyon işlemi yapılmıştır. Tümör dokusu tüm kesitlerde manuel olarak 3D ROI (Region of Interest) ile işaretlenerek 3 boyutlu VOI'ler (Volume of Interest) elde olunmuştur. ROI'ler çizilirken lezyonun heterojenitesini yansıtması açısından kalsifikasyonların ve nekrotik alanların ROI içerisinde kalmasına dikkat edilmiştir. Her kesitte lezyon sınırları seçilirken hava, lezyon komşuluğunda bulunan kalsifikasyon alanları, komşu karaciğer, yağ, vasküler yapı, böbrek parankim alanlarının VOI dışında kalmasına özen gösterilmiştir.

Elde edilen 3 boyutlu VOI'ler segmente edildikten sonra OLEA uygulamasının RADIOMICS eklentisi kullanılarak şekil parametreleri, boyut parametreleri, birinci derece parametreler (first order), ikinci derece parametreler (GLCM, GLRLM) ve ileri derece parametreler (NGTDM) elde olunarak bilgisayar ortamına kayıt edilmiştir.



Resim 4. Sol böbrek orta kesimden kaynaklı egzofitik uzanım gösteren WHO/ISOP grade 4 Berrak Hücreli Karsinom tanılı kitlenen ROI kullanılarak işaretlenmesi. Kitlenin işaretlenmesi yapılırken komşu vaskuler yapıların ve kas planlarının ROI içerisinde kalmamasına dikkat edilmiştir.



Resim 5. Sağ böbrek kaynaklı büyük boyutlu, WHO/ISOP grade 2 Berrak Hücreli Karsinom tanılı kitlenin ROI ile işaretlenmesi. İşaretleme yapılırken komşu karaciğer, kas planları ve kostaların ROI içerisinde kalmamasına dikkat edilmiştir.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel, grafiksel ve istatistiksel yöntemlerle incelendi. İstatistiksel yöntem ile sürekli bir değişkenden elde edilen puanların normalliğini test etmek amacıyla Shapiro–Wilk testinden yararlanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma vb.) yanı sıra gruplar arasındaki farklılığın test edilmesinde Mann-Whitney U Testinde yararlanıldı. Sağkalım hesapları Kaplan-Meier analiz yöntemi ile yapıldı. Log-rank testiyle tümör ve hasta özellikleri ile ilgili çeşitli prognostik faktörlerin progresyonsuz ve genel sağkalıma etkileri araştırıldı. Ayrıca birden çok prognostik faktörün aynı anda progresyonsuz ve genel sağkalıma etkilileri çok değişkenli Cox regresyon testi ile araştırıldı. Çalışmada incelenen parametrelerin, tedavi yanıtı, grade derecesini ve sağkalımın öngörülmesindeki tanısal performansları, ROC (receiver operating characteristic) eğrileri ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendi.

4.BULGULAR

Tablo 5'de Hastaların demografik ve klinikopatolojik özelliklerine yer verilmiştir. Tablodaki bulgular incelendiğinde;

Çalışma kapsamında böbrek tümörü tanısı alan 40 hasta bulgusu incelendi. Hastaların median yaşı 63 (aralık:29-83), %60'ı 65 yaş altı, %72,5'i erkek ve %27,5'i kadındı. Hastaların %85'inin histolojik tümör tipi BHK, %15'inin non-berrak hücreli karsinom ve tümörlerin %60'ının yüksek gradeli olduğu saptandı. Hastaların median tümör çapı 7,4 (aralık:1,8-17,9) cm, %65'i 10 cm altıda ve tümörlerin %15'inde tümör içi kalsifikasyon mevcuttu.

Uygulanan sistemik tedavi sonucu hastaların ilk takip görüntülerinde %47,5'inde RECIST 1.1 kriterlerine göre regrese ya da stabil iken, %52,5'inde progresyon görüldü. Hastaların median takip süresi 14 (1-107) ay, progresyonsuz sağkalım süresi median 7 (1-57) ay olarak hesaplandı. Takip süresi içerisinde 32 hasta (%80) hastalığa bağlı olarak kaybedildi.

Tablo 5. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler(N=40)

Özellikler	**Kategori**	**n**	**%**	**Median(Min.-Max.)**
Yaş	Bütün	40	100,0	63(29-83)
Yaş grup	<65	24	60,0	
	≥65	16	40,0	
Cinsiyet	Kadın	11	27,5	
	Erkek	29	72,5	
Histolojik tip	Berrak hücreli karsinom	34	85,0	
	Non-Berrak hücreli karsinom	6	15,0	
Tümör grade	I-II	16	40,0	
	III-IV	24	60,0	
Tümör çapı(cm)	Bütün	40	100,0	7,4(1,8-17,9)
Tümör çapı(cm) grup	<10	26	65,0	
	≥10	14	35,0	
Tümör içi kalsifikasyon	Evet	6	15,0	
	Hayır	34	85,0	
Tedavi cevabı	Regresyon/stabil	19	47,5	
	Progresyon	21	52,5	
Mortalite	Hayır	8	20,0	
	Evet	32	80,0	
Progresyonsuz sağkalım süresi (Ay)	Bütün	40	100,0	7(1-57)
Genel sağkalım süresi (Ay)	Bütün	40	100,0	14,1(1-107)

Tablo 6'da 10 adet boyut parametresinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 7'de Tedavi yanıtı ve tümör grade derecesine göre böbrek tümörleri boyut parametre ortalamalarına yer verilmiştir. Tablodaki bulgular incelendiğinde;

Tedavi yanıtına göre 10 adet boyut parametre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tümör grade derecesine göre boyut parametreleri içerisinde sadece Maximum 3D Diameter parametresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p=0,022$). Bu bulgudan yüksek gradeli (III-IV) tümörlerin Maximum 3D Diameter ortalama değerinin, düşük gradeli tümörlere göre daha düşük olduğu saptandı($p<0.05$).

Tablo 6. Böbrek Tümörleri Boyut Parametreleri

Boyut Parametreleri	**Ort**	**SS**
Voxel Volume	1,33E+16	1,32E+16
Surface Area	1,29E+16	1,27E+16
Surface Area to Volume Ratio	0,171	0,092
Maximum 3D Diameter	9,71E+15	1,26E+16
Maximum 2D Diameter Slice	1,51E+16	1,47E+16
Maximum 2D Diameter Column	1,21E+16	1,08E+16
Maximum 2D Diameter Row	1,22E+16	1,29E+16
Major Axis Length	1,08E+16	1,04E+16
Minor Axis Length	9,39E+15	8,06E+15
Least Axis Length	1,36E+16	1,41E+16

SS=Standart Sapma

Tablo 7. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri Boyut Parametre Ortalamaları

Boyut Parametreleri	**Tedavi Cevabı**	**N**	**Mean**	**SS**	***p***	**Tümör Grade**	**N**	**Mean**	**SS**	***p***
Voxel Volume	**Regrese/Stabil**	19	1,30E+16	1,17E+16	0,968	**I-II**	16	8,86E+15	8,19E+15	0,167
	Progrese	21	1,35E+16	1,46E+16		**III-IV**	24	1,62E+16	1,51E+16	
Surface Area	**Regrese/Stabil**	19	1,58E+16	1,53E+16	0,350	**I-II**	16	1,66E+16	1,52E+16	0,136
	Progrese	21	1,02E+16	9,45E+15		**III-IV**	24	1,04E+16	1,04E+16	
Surface Area to Volume Ratio	**Regrese/Stabil**	19	0,189	0,111	0,364	**I-II**	16	0,178	0,077	0,348
	Progrese	21	0,154	0,070		**III-IV**	24	0,166	0,102	
Maximum 3D Diameter	**Regrese/Stabil**	19	9,61E+15	1,25E+16	0,968	**I-II**	16	1,54E+16	1,82E+16	**0,022***
	Progrese	21	9,80E+15	1,30E+16		**III-IV**	24	5,92E+15	4,10E+15	
Maximum 2D Diameter Slice	**Regrese/Stabil**	19	1,85E+16	1,66E+16	0,091	**I-II**	16	1,61E+16	1,62E+16	0,699
	Progrese	21	1,19E+16	1,22E+16		**III-IV**	24	1,43E+16	1,39E+16	
Maximum 2D Diameter Column	**Regrese/Stabil**	19	1,60E+16	1,37E+16	0,064	**I-II**	16	1,06E+16	7,07E+15	0,600
	Progrese	21	8,53E+15	5,30E+15		**III-IV**	24	1,30E+16	1,27E+16	
Maximum 2D Diameter Row	**Regrese/Stabil**	19	1,17E+16	8,53E+15	0,560	**I-II**	16	1,36E+16	1,56E+16	0,956
	Progrese	21	1,26E+16	1,61E+16		**III-IV**	24	1,12E+16	1,11E+16	
Major Axis Length	**Regrese/Stabil**	19	1,08E+16	7,83E+15	0,597	**I-II**	16	1,38E+16	1,50E+16	0,423
	Progrese	21	1,08E+16	1,25E+16		**III-IV**	24	8,81E+15	5,18E+15	
Minor Axis Length	**Regrese/Stabil**	19	8,71E+15	6,93E+15	0,456	**I-II**	16	9,14E+15	6,53E+15	0,934
	Progrese	21	1,00E+16	9,09E+15		**III-IV**	24	9,56E+15	9,07E+15	
Least Axis Length	**Regrese/Stabil**	19	1,28E+16	1,25E+16	0,968	**I-II**	16	1,38E+16	1,33E+16	0,804
	Progrese	21	1,42E+16	1,58E+16		**III-IV**	24	1,34E+16	1,50E+16	

*:p<0,05; Mann-Whitney U testi; SS=Standart Sapma

Tablo 8'de 6 adet şekil parametresinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 9'da tedavi yanıtı ve tümör grade derecesine göre böbrek tümörleri şekil parametre ortalamalarına yer verilmiştir. Tablodaki bulgular incelendiğinde;

Tedavi yanıtına göre boyut parametreleri içerisinde sadece ***Elongation*** ortalama değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p=0,010). Bu bulgudan sistemik tedavi sonrası ilk takip görüntülerinde stabil ya da regresyon bulunan hastalarda elongation değerinin daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

Tümör grade derecesine göre şekil parametreleri içerisinde sadece ***Spherical Disproportion*** parametresinde istatistiksel anlamlılık sınırında bir farklılık olduğu saptandı (p=0,050). Bu bulguya göre yüksek gradeli (III-IV) tümörlerin, düşük gradeli tümörlere göre daha irregüler olduğu saptandı.

Tablo 8. Böbrek Tümörleri Şekil Parametreleri

Şekil Parametreleri	**Ort**	**SS**
Sphericity	0,593	0,107
Compactness 1	0,025	0,006
Compactness 2	0,228	0,105
Spherical Disproportion	1,46E+16	5,86E+15
Elongation	0,780	0,121
Flatness	0,648	0,113

SS=Standart Sapma

Tablo 9. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri Şekil Parametre Ortalamaları

Şekil Parametreleri	Cevap	N	Mean	SS	*p*	Tümör Grade	N	Mean	SS	*p*
Sphericity	**Regrese/Stabil**	19	0,603	0,103	0,818	**I-II**	16	0,593	0,086	0,525
	Progrese	21	0,584	0,112		**III-IV**	24	0,594	0,121	
Compactness 1	**Regrese/Stabil**	19	0,025	0,006	0,818	**I-II**	16	0,024	0,005	0,525
	Progrese	21	0,024	0,006		**III-IV**	24	0,025	0,007	
Compactness 2	**Regrese/Stabil**	19	0,238	0,115	0,818	**I-II**	16	0,220	0,096	0,525
	Progrese	21	0,219	0,097		**III-IV**	24	0,233	0,112	
Spherical	**Regrese/Stabil**	19	1,54E+16	5,79E+15	0,579	**I-II**	16	1,35E+16	6,20E+15	**0,050**
Disproportion	**Progrese**	21	1,40E+16	5,98E+15		**III-IV**	24	1,64E+16	4,97E+15	
Elongation	**Regrese/Stabil**	19	0,823	0,126	**0,010***	**I-II**	16	0,789	0,117	0,600
	Progrese	21	0,740	0,104		**III-IV**	24	0,773	0,126	
Flatness	**Regrese/Stabil**	19	0,665	0,119	0,273	**I-II**	16	0,651	0,127	0,782
	Progrese	21	0,632	0,107		**III-IV**	24	0,646	0,105	

***:**p<0,05; Mann-Whitney U testi, **SS=**Standart Sapma

Tablo 10'da 19 adet birinci derece parametrenin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 11'de tedavi yanıtı ve tümör grade derecesine göre böbrek tümörleri birinci derece parametre ortalamalarına yer verilmiştir. Tablodaki bulgular incelendiğinde;

Tedavi yanıtına göre birinci derece parametreleri içerisinde sadece ***Standard Deviation*** parametresinde istatistiksel anlamlılık sınırında bir farklılık olduğu saptandı (p=0,050). Bu bulgudan sistemik tedavi sonrası ilk takip görüntülerinde stabil ya da regrese olan tümörlerin ***Standard Deviation*** parametresine ait ortalamasının daha düşük olduğu saptandı.

Tümör grade derecesine göre 19 adet birinci derece parametre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 10. Böbrek Tümörleri Birinci Derece Parametreleri

Birinci Derece Parametreler	**Ort**	**SS**
Energy	1,64E+09	2,09E+09
Total Energy	1,42E+16	1,43E+16
Entropy	1,59E+16	1,88E+16
Minimum	-110,325	82,146
10th Percentile	23,650	19,810
90th Percentile	108,825	25,860
Maximum	377,625	489,676
Mean	9,83E+15	1,22E+16
Median	66,4750	23,64805
Interquartile Range	45,5250	11,87539
Range	487,9500	507,39849
Mean Absolute Deviation	1,91E+16	1,18E+16
Robust Mean Absolute Deviation	1,24E+16	8,59E+15
Root Mean Squared	1,24E+16	1,62E+16
Standard Deviation	1,69E+16	1,39E+16
Skewness	6,02E+14	2,80E+15
Kurtosis	1,67E+16	1,39E+16
Variance	7,76E+15	4,88E+15
Uniformity	0,064	0,053

SS=Standart Sapma

Tablo 11. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri Birinci Derece Parametre Ortalamaları

Birinci Derece Parametreler	**Cevap**	**N**	**Mean**	**SS**	***p***	**Tümör Grade**	**N**	**Mean**	**SS**	***p***
Energy	Regrese/Stabil	19	1,54E+09	2,39E+09	0,198	**I-II**	16	1,26E+09	1,58E+09	0,362
	Progrese	21	1,72E+09	1,83E+09		**III-IV**	24	1,89E+09	2,36E+09	
Total Energy	Regrese/Stabil	19	1,63E+16	1,66E+16	0,456	**I-II**	16	1,54E+16	1,34E+16	0,440
	Progrese	21	1,23E+16	1,21E+16		**III-IV**	24	1,34E+16	1,52E+16	
Entropy	Regrese/Stabil	19	1,42E+16	1,83E+16	0,542	**I-II**	16	1,86E+16	2,06E+16	0,978
	Progrese	21	1,74E+16	1,95E+16		**III-IV**	24	1,40E+16	1,77E+16	
Minimum	Regrese/Stabil	19	-95,947	36,648	0,588	**I-II**	16	-92,313	36,136	0,294
	Progrese	21	-123,333	107,591		**III-IV**	24	-122,333	101,067	
10th Percentile	Regrese/Stabil	19	24,316	23,632	0,797	**I-II**	16	26,125	24,301	0,836
	Progrese	21	23,048	16,182		**III-IV**	24	22,000	16,529	
90th Percentile	Regrese/Stabil	19	110,474	31,483	0,871	**I-II**	16	110,875	33,276	0,967
	Progrese	21	107,333	20,178		**III-IV**	24	107,458	20,173	
Maximum	Regrese/Stabil	19	497,053	692,824	0,828	**I-II**	16	504,563	735,841	0,562
	Progrese	21	269,571	98,808		**III-IV**	24	293,000	186,491	
Mean	Regrese/Stabil	19	1,24E+16	1,50E+16	0,310	**I-II**	16	1,35E+16	1,62E+16	0,258
	Progrese	21	7,54E+15	8,67E+15		**III-IV**	24	7,36E+15	8,11E+15	
Median	Regrese/Stabil	19	67,579	28,418	0,957	**I-II**	16	69,000	30,483	0,945
	Progrese	21	65,476	19,012		**III-IV**	24	64,792	18,299	
	Regrese/Stabil	19	46,211	14,737	0,797	**I-II**	16	45,500	14,422	0,658
Interquartile Range	Progrese	21	44,905	8,871		**III-IV**	24	45,542	10,172	
Range	Regrese/Stabil	19	593,000	703,093	0,946	**I-II**	16	596,875	745,443	0,793
	Progrese	21	392,905	192,765		**III-IV**	24	415,333	245,747	
Mean Absolute	Regrese/Stabil	19	1,79E+16	1,30E+16	0,560	**I-II**	16	1,97E+16	1,03E+16	0,804
Deviation	Progrese	21	2,02E+16	1,09E+16		**III-IV**	24	1,87E+16	1,29E+16	
Robust Mean Absolute	Regrese/Stabil	19	1,31E+16	8,71E+15	0,735	**I-II**	16	1,18E+16	8,73E+15	0,659
Deviation	Progrese	21	1,17E+16	8,64E+15		**III-IV**	24	1,28E+16	8,66E+15	
	Regrese/Stabil	19	1,24E+16	1,67E+16	0,797	**I-II**	16	9,56E+15	1,36E+16	0,348
Root Mean Squared	Progrese	21	1,24E+16	1,61E+16		**III-IV**	24	1,42E+16	1,77E+16	
	Regrese/Stabil	19	1,37E+16	1,47E+16	**0,050**	**I-II**	16	1,84E+16	1,33E+16	0,408
Standard Deviation	Progrese	21	2,03E+16	1,23E+16		**III-IV**	24	1,58E+16	1,44E+16	

Skewness	Regrese/Stabil Progrese	19 21	1,27E+15 0,027	4,01E+15 0,272	0,310	**I-II** **III-IV**	16 24	1,50E+15 0,053	4,35E+15 0,269	0,772
Kurtosis	Regrese/Stabil Progrese	19 21	1,74E+16 1,61E+16	1,41E+16 1,41E+16	0,364	**I-II** **III-IV**	16 24	1,99E+16 1,46E+16	1,41E+16 1,37E+16	0,092
Variance	Regrese/Stabil Progrese	19 21	6,41E+15 8,97E+15	4,34E+15 5,12E+15	0,126	**I-II** **III-IV**	16 24	7,69E+15 7,80E+15	4,11E+15 5,42E+15	0,782
Uniformity	Regrese/Stabil Progrese	19 21	0,074 0,056	0,067 0,034	0,524	**I-II** **III-IV**	16 24	0,075 0,057	0,070 0,036	0,214

p>0,05; Mann-Whitney U testi; **SS=**Standart Sapma

Tablo 12'de İkinci derece parametreler grubundan 24 adet GLCM parametresinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 13'de tedavi yanıtı ve tümör grade derecesine göre böbrek tümörleri ikinci derece parametreler grubundan 24 adet GLCM parametresinin ortalamalarına yer verilmiştir. Tablodaki bulgular incelendiğinde;

Tedavi yanıtına göre 24 adet GLCM parametreleri içerisinde sadece ***Sum of Squares*** parametresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (p=0,024). Bu bulgudan sistemik tedavi sonrası ilk takip görüntülerinde regrese ya da stabil olan tümörlerin ***Sum of Squares*** parametresine ait ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı (p<0.05).

Tümör grade derecesine göre ikinci derece parametreler grubundan 24 adet GLCM parametre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 12. Böbrek Tümörleri GLCM Grubu İkinci Derece Parametreleri

GLCM Grubu İkinci Derece Parametreler	**Ort**	**SS**
Autocorrelation	1,13E+16	8,68E+15
Joint Average	1,24E+16	1,38E+16
Cluster Prominence	1,25E+16	1,36E+16
Cluster Shade	5,05E+13	1,49E+16
Cluster Tendency	1,26E+16	7,73E+15
Matrix Contrast	1,45E+16	1,34E+16
Correlation	0,496	0,211
Difference Average	1,19E+16	1,58E+16
Difference Entropy	1,74E+16	1,56E+16
Difference Variance	1,36E+16	7,39E+15
Joint Energy	0,0091	0,02052
Joint Entropy	7,67E+15	5,75E+15
Informal Measure of Correlation 1	-0,077	0,059
Informal Measure of Correlation 2	0,596	0,206
Inverse Difference Moment	0,243	0,136
Maximal Correlation Coefficient	0,558	0,189

Inverse Difference Moment Normalized	0,991	0,005
Inverse Difference	0,328	0,118
Inverse Difference Normalized	0,939	0,022
Inverse Variance	0,236	0,102
Maximum Probability	0,019	0,041
Sum Average	9,62E+15	1,21E+16
Sum Entropy	1,39E+16	1,90E+16
Sum of Squares	2,09E+16	2,03E+16

SS=Standart Sapma

Tablo 13: Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri GLCM Grubu İkinci Derece Parametre Ortalamaları

GLCM Grubu İkinci Derece Parametreler	**Tedavi Cevabı**	**N**	**Mean**	**SS**	**p**	**Tümör Grade**	**N**	**Mean**	**SS**	***p***
Autocorrelation	**Regrese/Stabil**	19	1,02E+16	7,62E+15	0,364	**I-II**	16	9,99E+15	7,71E+15	0,377
	Progrese	21	1,23E+16	9,61E+15		**III-IV**	24	1,22E+16	9,33E+15	
Joint Average	**Regrese/Stabil**	19	1,40E+16	1,43E+16	0,424	**I-II**	16	1,00E+16	1,29E+16	0,334
	Progrese	21	1,10E+16	1,35E+16		**III-IV**	24	1,41E+16	1,44E+16	
Cluster Prominence	**Regrese/Stabil**	19	1,37E+16	1,37E+16	0,860	**I-II**	16	1,47E+16	1,17E+16	0,167
	Progrese	21	1,15E+16	1,38E+16		**III-IV**	24	1,10E+16	1,48E+16	
Cluster Shade	**Regrese/Stabil**	19	4,51E+15	1,62E+16	0,072	**I-II**	16	5,72E+15	1,52E+16	0,122
	Progrese	21	-3,99E+15	1,27E+16		**III-IV**	24	-3,73E+15	1,37E+16	
Cluster Tendency	**Regrese/Stabil**	19	1,24E+16	8,76E+15	0,616	**I-II**	16	1,30E+16	9,22E+15	0,804
	Progrese	21	1,28E+16	6,89E+15		**III-IV**	24	1,24E+16	6,76E+15	
Contrast	**Regrese/Stabil**	19	1,53E+16	1,37E+16	0,261	**I-II**	16	1,57E+16	1,21E+16	0,408
	Progrese	21	1,38E+16	1,34E+16		**III-IV**	24	1,37E+16	1,44E+16	
Correlation	**Regrese/Stabil**	19	0,461	0,236	0,473	**I-II**	16	0,507	0,225	0,699
	Progrese	21	0,527	0,186		**III-IV**	24	0,488	0,206	
Difference Average	**Regrese/Stabil**	19	1,61E+16	1,99E+16	**0,025***	**I-II**	16	1,04E+16	1,38E+16	0,890
	Progrese	21	8,11E+15	9,99E+15		**III-IV**	24	1,29E+16	1,73E+16	
Difference Entropy	**Regrese/Stabil**	19	1,57E+16	1,50E+16	0,860	**I-II**	16	1,42E+16	1,47E+16	0,246
	Progrese	21	1,89E+16	1,63E+16		**III-IV**	24	1,96E+16	1,61E+16	
Difference Variance	**Regrese/Stabil**	19	1,49E+16	8,30E+15	0,297	**I-II**	16	1,38E+16	7,80E+15	0,912
	Progrese	21	1,24E+16	6,43E+15		**III-IV**	24	1,34E+16	7,27E+15	
Joint Energy	**Regrese/Stabil**	19	0,013	0,027	0,776	**I-II**	16	0,014	0,029	0,176
	Progrese	21	0,006	0,011		**III-IV**	24	0,006	0,011	
Joint Entropy	**Regrese/Stabil**	19	8,26E+15	7,68E+15	0,946	**I-II**	16	8,79E+15	8,09E+15	0,956
	Progrese	21	7,13E+15	3,28E+15		**III-IV**	24	6,92E+15	3,45E+15	
Informal Measure of Correlation 1	**Regrese/Stabil**	19	-0,078	0,065	0,903	**I-II**	16	-0,085	0,066	0,639
	Progrese	21	-0,076	0,054		**III-IV**	24	-0,071	0,054	
Informal Measure of Correlation 2	**Regrese/Stabil**	19	0,575	0,225	0,735	**I-II**	16	0,602	0,224	0,720
	Progrese	21	0,615	0,191		**III-IV**	24	0,592	0,198	

Inverse Difference Moment	**Regrese/Stabil**	19	0,260	0,169	0,379	**I-II**	16	0,268	0,167	0,544
	Progrese	21	0,227	0,100		**III-IV**	24	0,226	0,112	
Maximal Correlation Coefficient	**Regrese/Stabil**	19	0,537	0,211	0,597	**I-II**	16	0,581	0,192	0,508
	Progrese	21	0,577	0,170		**III-IV**	24	0,542	0,189	
Inverse Difference Moment Normalized	**Regrese/Stabil**	19	0,991	0,006	0,350	**I-II**	16	0,992	0,005	0,525
	Progrese	21	0,992	0,004		**III-IV**	24	0,991	0,005	
Inverse Difference	**Regrese/Stabil**	19	0,341	0,146	0,379	**I-II**	16	0,349	0,143	0,544
	Progrese	21	0,316	0,086		**III-IV**	24	0,313	0,098	
Inverse Difference Normalized	**Regrese/Stabil**	19	0,938	0,028	0,379	**I-II**	16	0,942	0,025	0,508
	Progrese	21	0,939	0,017		**III-IV**	24	0,936	0,021	
Inverse Variance	**Regrese/Stabil**	19	0,246	0,126	0,350	**I-II**	16	0,252	0,118	0,544
	Progrese	21	0,227	0,076		**III-IV**	24	0,225	0,091	
Maximum Probability	**Regrese/Stabil**	19	0,027	0,054	0,755	**I-II**	16	0,029	0,058	0,224
	Progrese	21	0,012	0,022		**III-IV**	24	0,013	0,022	
Sum Average	**Regrese/Stabil**	19	1,16E+16	1,59E+16	0,560	**I-II**	16	8,96E+15	1,07E+16	0,978
	Progrese	21	7,80E+15	7,28E+15		**III-IV**	24	1,01E+16	1,32E+16	
Sum Entropy	**Regrese/Stabil**	19	1,44E+16	1,95E+16	0,882	**I-II**	16	1,62E+16	2,01E+16	0,562
	Progrese	21	1,35E+16	1,91E+16		**III-IV**	24	1,24E+16	1,86E+16	
Sum of Squares	**Regrese/Stabil**	19	2,69E+16	1,89E+16	**0,024***	**I-II**	16	2,33E+16	1,95E+16	0,473
	Progrese	21	1,55E+16	2,05E+16		**III-IV**	24	1,93E+16	2,11E+16	

*:p<0,05; Mann-Whitney U testi**; SS=**Standart Sapma

Tablo 14'de İkinci derece parametreler grubundan 11 adet GLRLM parametresinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 15'de Tedavi cevabı ve tümör grade derecesine göre böbrek tümörleri ikinci derece parametreler grubundan 11 adet GLRLM parametresinin ortalamalarına yer verilmiştir. Tablodaki bulgular incelendiğinde;

Tedavi yanıtına göre göre ikinci derece parametreler grubundan 11 adet GLRLM parametre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tümör grade derecesine göre göre ikinci derece parametreler grubundan 11 adet GLRLM parametre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Böbrek Tümörleri GLRLM Grubu İkinci Derece Parametreleri

GLRLM Grubu İkinci Derece Parametreler	**Ort**	**SS**
Short Run Emphasis	0,926	0,065
Long Run Emphasis	9,58E+15	8,21E+15
Gray Level Non Uniformity	1,61E+16	1,52E+16
Gray Level Non Uniformity Normalized	0,062	0,048
Run Length Non Uniformity	1,40E+16	1,29E+16
Gray Level Variance	1,75E+16	1,87E+16
Matrix Run Variance	3,96E+14	2,51E+15
Matrix Run Entropy	1,48E+16	2,02E+16
Low Gray Level Run Emphasis	0,003	0,007
High Gray Level Run Emphasis	1,03E+16	1,10E+16
Short Run High Gray Level Emphasis	9,84E+15	8,11E+15

SS=Standart Sapma

Tablo 15. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri GLRLM Grubu İkinci Derece Parametre Ortalamaları

GLRLM Grubu İkinci Derece Parametreler	**Tedavi Cevabı**	**N**	**Mean**	**SS**	**p**	**Tümör Grade**	**N**	**Mean**	**SS**	***p***
Short Run Emphasis	**Regrese/Stabil**	19	0,917	0,080	0,323	**I-II**	16	0,914	0,081	0,562
	Progrese	21	0,935	0,048		**III-IV**	24	0,934	0,052	
Long Run Emphasis	**Regrese/Stabil**	19	1,15E+16	9,95E+15	0,755	**I-II**	16	1,11E+16	1,06E+16	0,600
	Progrese	21	7,80E+15	5,93E+15		**III-IV**	24	8,60E+15	6,17E+15	
	Regrese/Stabil	19	2,16E+16	1,91E+16	0,072	**I-II**	16	1,44E+16	1,31E+16	0,562
Gray Level Non Uniformity	**Progrese**	21	1,12E+16	8,52E+15		**III-IV**	24	1,73E+16	1,67E+16	
Gray Level Non Uniformity	**Regrese/Stabil**	19	0,071	0,061	0,560	**I-II**	16	0,072	0,063	0,235
Normalized	**Progrese**	21	0,054	0,032		**III-IV**	24	0,056	0,034	
	Regrese/Stabil	19	1,63E+16	1,60E+16	0,818	**I-II**	16	1,52E+16	1,41E+16	0,934
Run Length Non Uniformity	**Progrese**	21	1,19E+16	9,24E+15		**III-IV**	24	1,32E+16	1,24E+16	
Gray Level Variance	**Regrese/Stabil**	19	1,98E+16	1,96E+16	0,323	**I-II**	16	1,92E+16	1,87E+16	0,423
	Progrese	21	1,54E+16	1,82E+16		**III-IV**	24	1,64E+16	1,91E+16	
Run Variance	**Regrese/Stabil**	19	8,34E+14	3,64E+15	0,468	**I-II**	16	9,91E+14	3,96E+15	0,539
	Progrese	21	0,124	0,173		**III-IV**	24	0,127	0,174	
Run Entropy	**Regrese/Stabil**	19	1,65E+16	2,13E+16	0,924	**I-II**	16	2,17E+16	2,32E+16	0,307
	Progrese	21	1,33E+16	1,95E+16		**III-IV**	24	1,03E+16	1,69E+16	
	Regrese/Stabil	19	0,006	0,010	0,208	**I-II**	16	0,006	0,011	0,294
Low Gray Level Run Emphasis	**Progrese**	21	0,001	0,001		**III-IV**	24	0,002	0,002	
	Regrese/Stabil	19	1,07E+16	1,34E+16	0,597	**I-II**	16	9,85E+15	1,45E+16	0,224
High Gray Level Run Emphasis	**Progrese**	21	9,90E+15	8,56E+15		**III-IV**	24	1,06E+16	8,19E+15	
Short Run High Gray Level	**Regrese/Stabil**	19	8,19E+15	6,10E+15	0,218	**I-II**	16	9,56E+15	5,99E+15	0,847
Emphasis	**Progrese**	21	1,13E+16	9,48E+15		**III-IV**	24	1,00E+16	9,38E+15	

p>0,05; Mann-Whitney U testi; **SS=**Standart Sapma

Tablo 16'da Üçüncü derece parametreler grubundan 5 adet NGTDM parametresinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 17'de Tedavi cevabı ve tümör grade derecesine göre böbrek tümörleri ileri derece parametreler grubundan 5 adet NGTDM parametresinin ortalamalarına yer verilmiştir. Tablodaki bulgular incelendiğinde;

Tedavi yanıtına göre göre ileri derece parametreler grubundan 5 adet NGTDM parametre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tümör grade derecesine göre ileri derece parametreler grubundan 5 adet NGTDM parametre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Böbrek Tümörleri NGTDM Grubu İleri Derece Parametreleri

NGTDM Grubu İleri Derece Parametreler	**Ort**	**SS**
Coarseness	8,07E+10	1,48E+11
Contrast	0,075	0,050
Busyness	1,09E+16	1,23E+16
Complexity	1,36E+16	1,53E+16
Strength	1,79E+15	5,70E+15

SS=Standart Sapma

Tablo 17. Tedavi Cevabı ve Tümör Grade Derecesine Göre Böbrek Tümörleri NGTDM Grubu İleri Derece Parametre Ortalamaları

NGTDM Grubu Üçüncü Derece Parametreler	**Cevap**	**N**	**Mean**	**SD**	***p***	**Tümör Grade**	**N**	**Mean**	**SS**	***p***
Coarseness	Regrese/Stabil	19	3,36E+10	7,04E+10	0,102	**I-II**	16	6,26E+10	1,03E+11	0,648
	Progrese	21	1,23E+11	1,85E+11		**III-IV**	24	9,28E+10	1,73E+11	
Contrast	Regrese/Stabil	19	0,082	0,064	0,560	**I-II**	16	0,072	0,062	0,408
	Progrese	21	0,069	0,033		**III-IV**	24	0,077	0,042	
Busyness	Regrese/Stabil	19	8,27E+15	1,02E+16	0,155	**I-II**	16	1,18E+16	1,20E+16	0,562
	Progrese	21	1,33E+16	1,38E+16		**III-IV**	24	1,03E+16	1,28E+16	
Complexity	Regrese/Stabil	19	1,41E+16	1,59E+16	0,524	**I-II**	16	1,57E+16	1,99E+16	0,473
	Progrese	21	1,31E+16	1,52E+16		**III-IV**	24	1,22E+16	1,16E+16	
Strength	Regrese/Stabil	19	3,77E+15	7,90E+15	0,085	**I-II**	16	4,37E+15	8,51E+15	0,128
	Progrese	21	0,155	0,197		**III-IV**	24	7,62E+13	3,73E+14	

p>0,05; Mann-Whitney U testi; **SS=**Standart Sapma

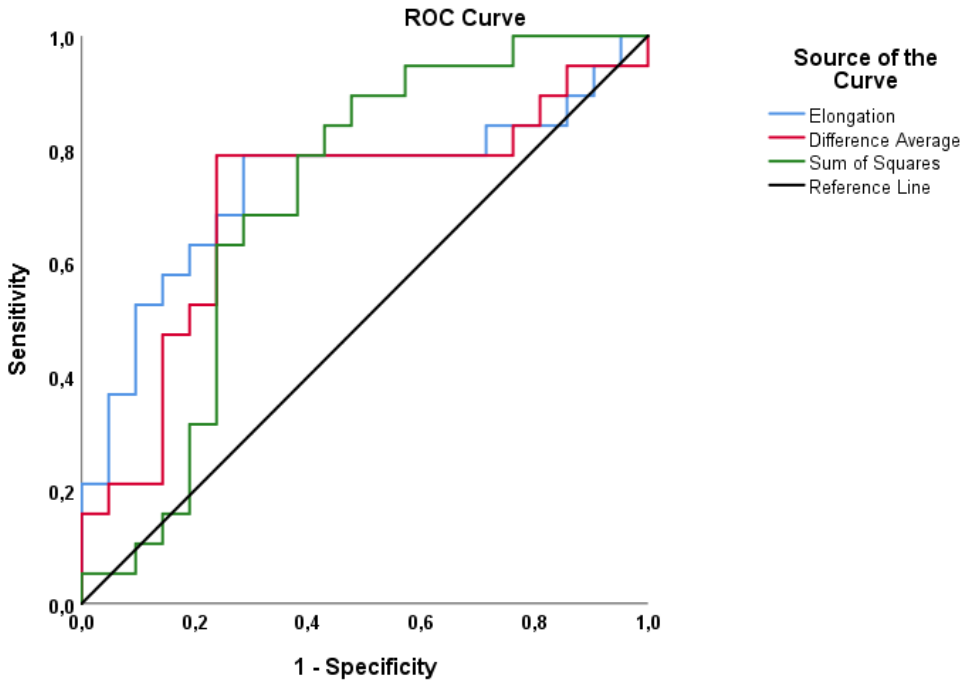
Parametrelerin Sağladığı Sensitivite ve Spesifite Değerleri

Anlamlı farklılıklar gösteren parametrelerin sistemik tedavi yanıtı ve tümör grade derecesini ayırt etme güçlerinin değerlendirilmesi için ROC Analizi yapıldı ve her bir parametreye ait AUC, sensitivite, spesifite değerleri saptandı (Tablo 14).

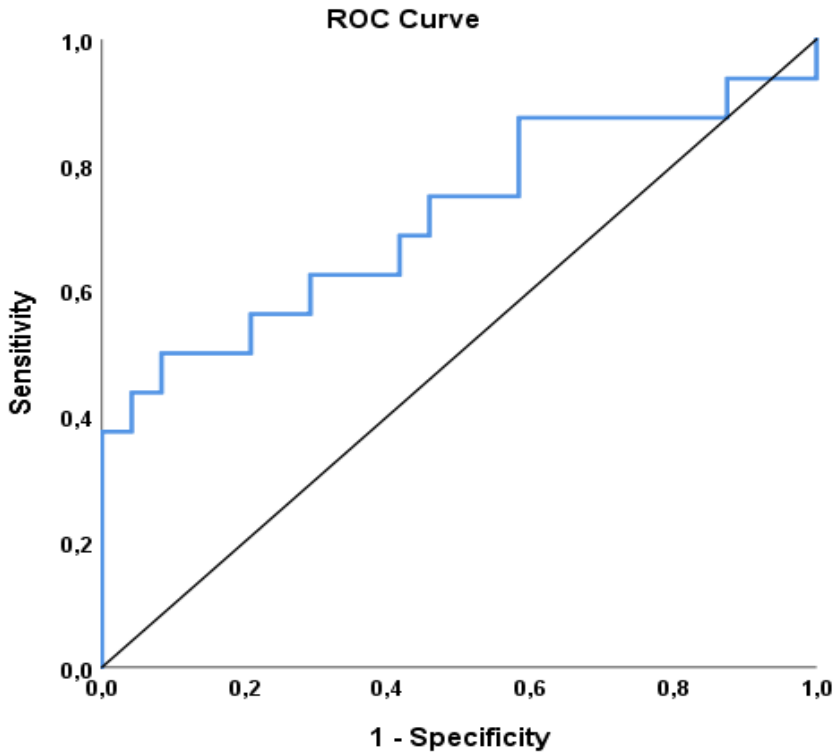
Eğri altında kalan alanın regresyon/stabil tedavi yanıtı ve progresyon ayrımında ***Elongation şekil paremetresi için*** 0.737 (0.571-0.903), ikinci derece parametreler grubundan **GLCM *Difference Average*** değeri için 0.707 (0.535-0.879) ve ***Sum of Squares*** için 0.709 (0.543-0.876) olduğu ve buna göre bu parametrelerin tanı değerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu bulunmuştur. ROC analizi sonucu, regrese/stabil tedavi yanıtı ve progresyon ayrımında en uygun ***Elongation*** pozitif kesme sınırının>0.7905 (Sens.=%78.9, Spec.=%71.4); ***Difference Average*** pozitif kesme sınırının >5.32E+15 (Sens.=%78.9, Spec.=%76.2); ***Sum of Squares*** pozitif kesme sınırının >4.56E+15 (Sens.=%89.5, Spec.=%52.4) olduğu saptandı.

Eğri altında kalan alanın yüksek (III-IV) ve düşük (I-II) tümör grade derecesi ayrımında ***Maximum 3D Diameter boyut paremetresi için*** 0.716 (0.541-0.892) ve buna göre bu parametrenin tanı değerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.022$) olduğu bulunmuştur. ROC analizi sonucu, yüksek (III-IV) ve düşük (I-II) tümör grade derecesi ayrımında en uygun ***Maximum 3D Diameter*** pozitif kesme sınırının <1.11E+16 (Sens.=%50, Spec.=%91.7) olduğu saptandı.

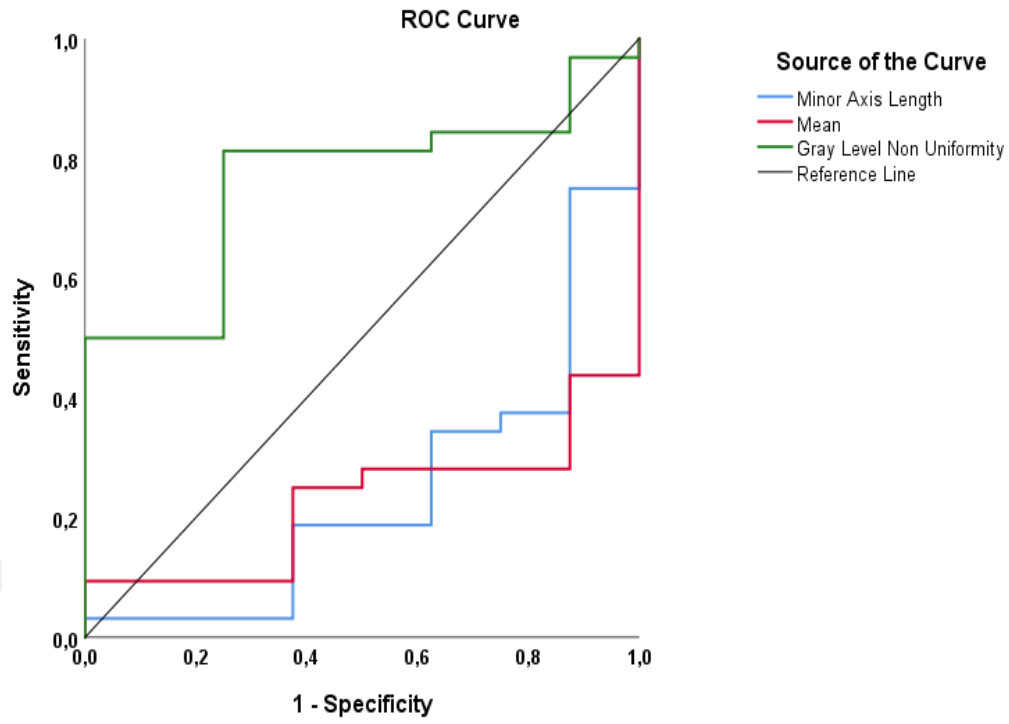
Eğri altında kalan alanın mortalite ayrımında ***Minor Axis Length boyut paremetresi için*** 0.758(0.573-0.943), birinci derece ***Mean*** parametresi için 0.773(0.629-0.918) ve ikinci derece parametreler grubundan **GLRLM *Gray Level Non Uniformity*** için 0.762(0.603-0.920) olduğu ve buna göre bu parametrelerin tanı değerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu bulunmuştur. ROC analizi sonucu, mortaliteyi belirlemede en uygun ***Minor Axis Length*** pozitif kesme sınırının <7.41E+15 (Sens.=%87.5, Spec.=%62.5); birinci derece ***Mean*** parametresi pozitif kesme sınırının <7.09E+15 (Sens.=%87.5, Spec.=%71.9); ***Gray Level Non Uniformity*** pozitif kesme sınırının >6.42E+15 (Sens.=%81, Spec.=%75) olduğu saptandı.



Grafik 1. Regrese/Stabil Yanıtla İlişkili Parametrelerin ROC Eğrileri



Grafik 2. Yüksek Tümör Grade Derecesi ile İlişkili Maximum 3D Diameter Boyut Parametresi ROC Eğrisi



Grafik 3. Mortalite ile İlişkili Parametrelerin ROC Eğrileri

Tablo 13. İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan ROC Analizi Sonuçları

Tedavi Yanıtı	**Şekil Parametresi**	**AUC(%95 CI)**	***p***	***Eşik Değer***	**Sensitivity**	**Specificity**
	Elongation	0.737(0.571-0.903)	**0.010***	>0.7905	%78.9	%71.4
	GLCM Grubu İkinci Derece Parametreleri					
	Difference Average	0.707(0.535-0.879)	**0.025***	>5.32E+15	%78.9	%76.2
	Sum of Squares	0.709(0.543-0.876)	**0.024***	>4.56E+15	%89.5	%52.4
Grade	**Boyut Parametreleri**	**AUC(%95 CI)**	***p***	***Eşik Değer***	**Sensitivity**	**Specificity**
	Maximum 3D Diameter	0.716(0.541-0.892)	**0.022***	<1.11E+16	%50	%91.7
Mortalite	**Boyut Parametreleri**	**AUC(%95 CI)**	***p***	***Eşik Değer***	**Sensitivity**	**Specificity**
	Minor Axis Length	0.758(0.573-0.943)	**0.026***	<7.41E+15	%87.5	%62.5
	Birinci Derece Parametreler					
	Mean	0.773(0.629-0.918)	**0.018***	<7.09E+15	%87.5	%71.9
	GLRLM Grubu İkinci Derece Parametreler					
	Gray Level Non Uniformity	0.762(0.603-0.920)	**0.023***	>6.42E+15	%81	%75

*p<0.05, ROC analysis, AUC: Area Under the Curve

Progresyonsuz Sağkalım İlişkili Faktörler

Progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan tek değişkenli analizler sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir **(Tablo 19):**

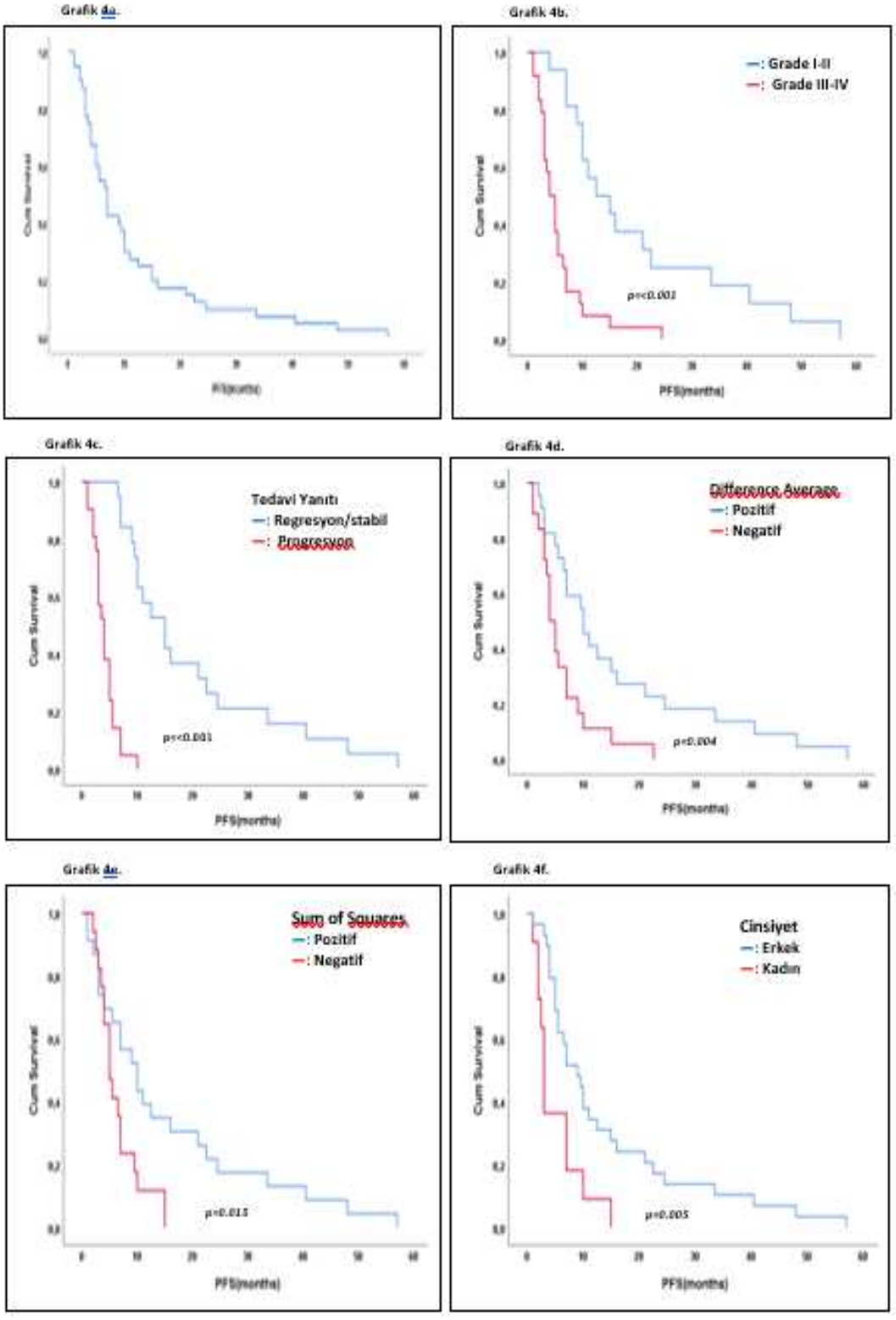
- Kadınların progresyonsuz sağkalım süresinin daha düşük olduğu saptandı ***(χ2=7.790, p=0.005).***
- Tümör grade derecesi yükseldikçe progresyonsuz sağkalım süresinin düştüğü görüldü (***χ2=17.435, p=<0.001***).
- Progresyon görülen hastaların progresyonsuz sağkalım süresinin de daha düşük olduğu saptandı ***(χ2=34.908, p=<0.001).***
- Regresyon ve stabil tedavi cevabını belirlemede ***Difference Average ve Sum of Squares*** parametreleri için belirlenen pozitif sınırı içinde yer alan hastaların progresyonsuz sağkalım süresinin daha yüksek olduğu saptandı ***(χ2=8.085, p=0.004 ve χ2=5.944, p=0.015).*** **(Tablo 19).**

Yapılan multivariate Cox Regression analiz sonuçlarına göre progresyonsuz sağkalıma olumsuz etki eden bağımsız faktörlerin; yüksek (III-IV) tümör grade derecesi ***[HR=2.89(1.11-7.51), p=0.030]*** ve progresyon tedavi yanıtı ***[HR=12.79(3.34-48.9), p=<0.001]*** olduğu saptandı. **(Tablo 21).**

Tablo 14. Progresyonsuz Sağkalım Analiz Sonuçları

			Progression Free Survival		
Özellikler	**Kategori**	**Bütün**	**Median Survival Time[b] (95%CI)[a]**	***χ2***	***p*-value**
Özellikler	**Kategori**	**n**			
Yaş grup	<65 ≥65	24 16	5.5(3.6-7.4) 7(1.8-12.2)	*0.165*	*0.685*
Cinsiyet	Kadın Erkek	11 29	3(2.5-3.5) 9(5.04-12.9)	***7.790***	***0.005****
Histolojik tip	Berrak hücreli karsinom Non-Berrak hücreli karsinom	34 6	7(4.9-9.1) 5.5(1.3-9.7)	*0.878*	*0.349*
Tümör grade	I-II III-IV	16 24	12.5(4.7-20.3) 4(2.6-5.4)	***17.435***	***<0.001****
Tümör çapı(cm) grup	<10 ≥10	26 14	7(4.5-9.5) 5.5(3.01-7.9)	*0.111*	*0.739*
Tümör içi kalsifikasyon	Evet Hayır	6 34	7(1-16.6) 5.5(3.2-7.8)	*0.556*	*0.456*
Tedavi cevabı	Regresyon/stabil Progresyon	19 21	15(9.4-20.6) 4(2.9-5.01)	***34.908***	***<0.001****
Tedavi cevabını belirlemede Elongation değeri	Pozitif Negatif	21 19	10(7.8-12.2) 4(2.3-5.7)	*3.360*	*0.067*
Tedavi cevabını belirlemede Difference Average değeri	Pozitif Negatif	22 18	10(5.4-14.6) 4(2.8-5.2)	***8.085***	***0.004****
Tedavi cevabını belirlemede Sum of Squares değeri	Pozitif Negatif	23 17	10(5.3-14.7) 5(3.5-6.5)	***5.944***	***0.015****
Yüksek grade derecesini belirlemede Maximum 3D Diameter	Pozitif Negatif	30 10	5.5(3.3-7.7) 10(8.5-11.5)	*2.746*	*0.098*

=Statistically signifcant (p<0.05), **a**=Kaplan Meier Analysis, **b**=Month, ***χ2=Log rank test



Grafik 4. Progresyonusuz sağ kalıma etki eden faktörlerin Kaplan-Meier survi analiz sonuçları

Genel Sağkalım ve Genel Sağkalım İlişkili Faktörler

Kaplan-Meier sürvi analiz sonuçlarına göre hastaların 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım olasılıkları sırasıyla, %55, %18,2 ve %14,5 olduğu belirlendi.

Genel sağkalım ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan tek değişkenli analizler sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir **(Tablo 20):**

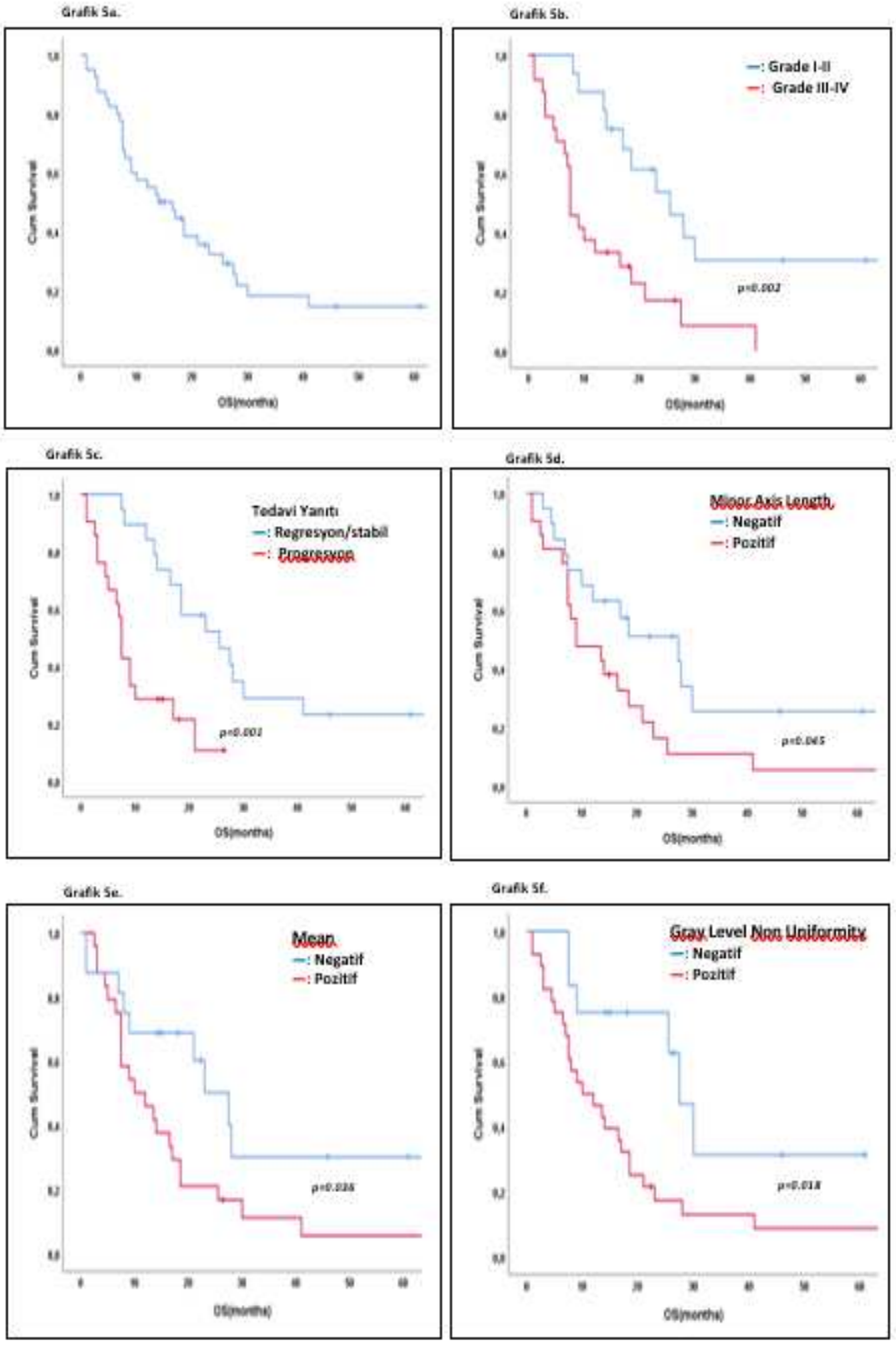
- Kadınların genel sağkalım süresinin daha düşük olduğu saptandı ***(χ2=6.200, p=0.013).***
- Tümör grade derecesi yükseldikçe genel sağkalım süresinin düştüğü görüldü (***χ2=9.833, p=0.002***).
- Progresyon görülen hastaların genel sağkalım süresinin daha düşük olduğu saptandı ***(χ2=11.868, p=0.001).***
- Mortaliteyi belirlemede ***Maximum 3D Diameter, Minor Axis Length ve Gray Level Non Uniformity*** parametreleri için belirlenen pozitif sınırı içinde yer alan hastaların genel sağkalım süresinin daha düşük olduğu saptandı ***(χ2=4.030, p=0.045, χ2=4.384, p=0.036 ve χ2=5.623, p=0.018).*** **(Tablo 20).**

Yapılan multivariate Cox Regression analiz sonuçlarına göre genel sağkalıma olumsuz etki eden bağımsız faktörlerin; progresyon tedavi yanıtı ***[HR=5.15(1.90-13.95), p=0.001]*** ve mortaliteyi belirlemede *Gray Level Non Uniformity* parametre pozitif sınıflama skoru ***[HR=4.45(1.52-13.03), p=0.007]*** olduğu saptandı. **(Tablo 22).**

Tablo 20. Genel Sağkalım Analiz Sonuçları

			Overall Survival		
Özellikler	**Kategori**	**Bütün**	**Median Survival Time[b] (95%CI)[a]**	***χ2***	***p*-value**
Özellikler	**Kategori**	**n**			
Yaş grup	<65	24	16.5(3.9-29.1)	*0.791*	*0.374*
	≥65	16	9(1.0-19.8)		
Cinsiyet	Kadın	11	6.5(1.0-13.0)	***6.200***	***0.013****
	Erkek	29	18.5(5.5-31.5)		
Histolojik tip	Berrak hücreli karsinom	34	17(11.4-22.6)	*1.659*	*0.198*
	Non-Berrak hücreli karsinom	6	8.0(2.0-14.0)		
Tümör grade	I-II	16	25.5(14.8-36.2)	***9.833***	***0.002****
	III-IV	24	7.5(5.6-9.4)		
Tümör çapı(cm) grup	<10	26	12.0(6.0-18.0)	*0.841*	*0.359*
	≥10	14	17.0(13.6-20.4)		
Tümör içi kalsifikasyon	Evet	6	16.5(1-37.5)	*0.207*	*0.649*
	Hayır	34	13.5(3.8-23.2)		
Tedavi cevabı	Regresyon/stabil	19	25.5(13.7-37.3)	***11.868***	***0.001****
	Progresyon	21	7.5(6.8-8.2)		
Tedavi cevabını belirlemede Elongation değeri	Pozitif	21	18.5(9.8-27.2)	*1.100*	*0.294*
	Negatif	19	7.5(6.6-8.4)		
Tedavi cevabını belirlemede Difference Average değeri	Pozitif	22	16.5(9.0-24.0)	*1.574*	*0.210*
	Negatif	18	9.0(1.0-17.3)		
Tedavi cevabını belirlemede Sum of Squares değeri	Pozitif	23	18.5(11.5-25.5)	*1.172*	*0.279*
	Negatif	17	9.0(3.0-15.1)		
Yüksek grade derecesini belirlemede Maximum 3D Diameter	Pozitif	30	10.0(3.6-16.4)	*1.596*	*0.207*
	Negatif	10	18.5(3.2-33.8)		
Mortaliteyi belirlemede Minor Axis Length değeri	Pozitif	21	9(1.0-17.2)	***4.030***	***0.045****
	Negatif	19	27.5(10.2-44.8)		
Mortaliteyi belirlemede Birinci Derece Mean değeri	Pozitif	24	10.0(2.8-17.2)	***4.384***	***0.036****
	Negatif	16	27.5(18.3-36.7)		
Mortaliteyi belirlemede Gray Level Non Uniformity değeri	Pozitif	28	10.0(2.9-17.1)	***5.623***	***0.018****
	Negatif	12	27.5(22.5-32.5)		

=Statistically signifcant (p<0.05), **a**=Kaplan Meier Analysis, **b**=Month, ***χ2=Log rank test



Grafik 5. Genel sağ kalıma etki eden faktörlerin Kaplan- Meier survi analiz sonuçları

Tablo 21. Progresyonsuz Sağkalıma Etki Eden Bağımsız Faktörler *(Çoklu Cox Regresyon Analizi Sonuçları)*

Faktörler	**Progression Free Survival** **HR (95%CI)**	***p-value***
Cinsiyet		
Erkek	1(Ref.)	
Kadın	1.51(0.62-3.69)	0.362
Grade		
I-II	1(Ref.)	
III-IV	2.89(1.11-7.51)	**0.030***
Tedavi Cevabı		
Regresyon/stabil	1(Ref.)	
Progresyon	12.79(3.34-48.9)	**<0.001***
Tedavi cevabını belirlemede Difference Average değeri		
Pozitif	1(Ref.)	
Negatif	1.11(0.43-2.91)	0.827
Tedavi cevabını belirlemede Sum of Squares değeri		
Pozitif	1(Ref.)	
Negatif	1.63(0.69-3.85)	0.262

*p:<0.05, Cox Regresyon Analizi, **Ref**=Referans değer

Tablo 22. Genel Sağkalıma Etki Eden Bağımsız Faktörler *(Çoklu Cox Regresyon Analizi Sonuçları)*

Faktörler	**Overall Survival** **HR (95%CI)**	***p-value***
Cinsiyet		
Erkek	1(Ref.)	
Kadın	2,37(0,61-9,13)	0,211
Grade		
I-II	1(Ref.)	
III-IV	2,54(0,79-8,14)	0,118
Tedavi Cevabı		
Regresyon/stabil	1(Ref.)	
Progresyon	5,15(1,90-13,95)	**0,001***
Mortaliteyi belirlemede Minor Axis Length değeri		
Negatif	1(Ref.)	
Pozitif	2,46(0,91-6,68)	0,077
Mortaliteyi belirlemede Birinci Derece Mean değeri		
Negatif	1(Ref.)	
Pozitif	1,83(0,79-4,26)	0,160
Mortaliteyi belirlemede Gray Level Non Uniformity değeri		
Negatif	1(Ref.)	
Pozitif	4,45(1,52-13,03)	**0,007***

***p:<0.05, Cox Regresyon Analizi, **Ref=**Referans değer

5.TARTIŞMA

RHK primer renal kitlerlerin %90'ını, erişkin malignitelerinin ise %3'ünü oluşturmaktadır. RHK prognozu, tedavi yanıtı, görüntüleme bulguları ve biyolojik davranışları farklı olan heterojen bir tümör grubudur. En sık görülen subtipi %80 oranında görülen BHK'dir (2).

RHK tanılı hastaların yaklaşık %20-25'inde tanı anında metastaz saptanırken önemli bir kısmında ise subklinik metastaz bulunmaktadır (8). Tümörün kendi içindeki heterojen yapısı ve farklı alanlarda farklı hücre gruplarının bulunabilmesi tümörün biyolojik davranışını değiştirmektedir (9, 10). Heterojen, büyük, metastatik RHK'lerde perkutan biyopsiler tüm tümörü örneklemediği için tümörün grade ve prognozunu göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle tedavi protokolünü belirlemede ve tümör agresifliğini tahmin etmede görüntüleme yöntemlerine dayanan sayısal verilere ihtiyaç duyulmuştur (16).

Potansiyel olarak faydalı olduğu düşünülen bu sayısal verilerden birisi de BT Texture analizidir. BT Texture analizi ile yapılan çalışmalar tümör heterojenitesini göstermede, tedavi protokolünü belirlemede ve prognozu öngörmede bu yöntemin faydalı olabileceğini göstermiştir (17, 18). Texture analizi, görüntüdeki piksellerin konumlarını ve gri seviye yoğunluklarını farklı matematiksel algoritmalar ile değerlendirmekte, bu şekilde ilgilenilen alandaki heterojeniteyi kantitifiye eden yapısal özellikleri açığa çıkarmaktadır (19). BTTA dokudaki heterojenitenin kantitifiye edilip sayısal veriler haline getirilmesini sağlayan bir yöntemdir. BTTA 'da farklı filtreler kullanılarak entropy ve uniformity gibi yapısal özellikler açığa çıkarılmaktadır. Uniformity lezyondaki gri seviye dağılımını ölçerken, entropy ise yapısal düzensizliğin ölçüsüdür. Bu nedenle heterojen lezyonlar düşük üniformity'e ve yüksek entropy'e sahiptir (20).

Metastatik ilerlemiş RHK durumunda kullanılan ilaçlar arasında sitokinler (IL-2, IL- α vb), selektif mTOR inhibitörleri (temsirolimus, everolimus, bevacizumab) ve tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, sunitinib, pozapanib) yer almaktadır. Çok hedefli trozin kinaz inhibitörlerinin klinik kullanımının artmasıyla standart tedavilerle karşılaştırıldığında RHK tanılı hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresinin yaklaşık

iki katına çıktığıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (15). Bizde bu çalışmamızda Tirozin Kinaz inhibitörleriyle tedavisine başlanan metastatik RHK hastalarında tedavi öncesi BTTA verilerinin hastalığın prognozuyla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Papiller ve kromofob RHK'ler BHK'lere göre daha iyi prognozludurlar. Bu farklılıklar hastalığın prognozunu ve tedavi seçeneklerini değiştirmektedir (11). Scrima ve ark. Yaptıkları çalışmada entropy ve sum entropy değerlerinin tümör heterojenitesini yansıttığını ve BHK, non-Berrak Hücreli RHK ayrımında kullanılabileceğeni belirtmişlerdir (173). Fakat bizim çalışmamızda non-Berrak Hücreli RHK tanılı hasta sayısı çok az olduğu için texture verileri ile patolojik subtip ilişkisi değerlendirilmemiştir.

RHK'de en çok kullanılan patolojik prognostik faktörlerden birisi WHO/ISOP (eski adıyla Fuhrman) gradeleme sistemi olup hastalığın klinik seyriyle korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (174). Tümör içi nekroz agresif tümörlerin bir belirteci olup tümörün heterojenliğinin bir göstergesidir (175). Histogram verilerinden yüksek entropy, yüksek standart daviation, yüksek kurtosis, pozitif skewness heterojenliğin göstergesi olup yüksek derece tümörlerle ve kötü prognozla ilişkilidir (19). Lezyondaki gri seviye dağılımını gösteren uniformity lezyonun homojenliğini gösterir. Düşük olması heterojenliğe işaret eder (20). Çalışmamızda yüksek dereceli tümörlerde uniformity değeri düşük derecelilere göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,214).

Huhdanpaa ve ark. BT histogram analizi ile filtrasyon kullanmadan yaptıkları çalışmada mean, skewness, kurtosis ve standard deviation değerlerini tümör grade'i ile karşılaştırdıklarında istatistikel olarak anlamlı sonuç elde edememiştir. Nefrojenik fazda elde etmiş olduğu Interquartile Range değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkarmışlardır (176). Bizim çalışmamızda Interquartile Range değerlerinde iki grup arasında portal fazı kullanmamızdan dolayı fark bulunmamaktadır. Feng ve ark. yaptıkları çalışmada filtrasyon kullanmayarak elde ettikleri birinci derecede histogram verileri ile tümör grade'ini karşılaştırdıklarında anlamlı sonuç elde edememişlerdir. Fakat LOG filtrasyonu kullanarak elde ettikleri değerlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar mevcuttur. LOG filtrasyonu Gaussian ve Laplacian filtrasyon yöntemlerinin kombinasyonunu kullanan ileri filtrasyon

yöntemidir. LOG filtreleme yöntemini kullanarak kortikomeddüller fazda standart deviation, kortikomedüler ve nefrojenik fazda kurtosis, tüm fazlarda ise entropy değerlerinde anlamlı fark elde etmişlerdir (177). Bizim çalışmamızda filtrasyon yöntemi kullanılmamış olup birinci dereceden parametrelerde literatürde bulunan benzer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı veri elde olunamamıştır.

Çalışmamızda grade ile 2. ve ileri derece BTTA parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ding ve ark. grade ile texture verilerini karşılaştırdıkları çalışmada ***Grey Level Non-uniformity (GLN)*** değerinin düşük gradeli tümörlerde daha düşük olduğunu tespit etmişleridir (175). GLN görüntüdeki gri seviyelerin benzerliği ile ilişkilidir. Düşük bir GLN değeri dansite değerlerindeki daha yüksek bir benzerlikle ilişkilidir. Bu da gösteriyor ki tümöral lezyonun homojenliği düşük grade ile ilişkilidir (178). Bizim çalışmamızda da GLN değeri düşük gradeli tümörlerde daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. GLN değeri ayrıca çalışmamızda genel sağkalım süresi ile de ilişkili bulunmuştur.

Şekil parametreleri ile tümör grade dereceleri kaşılaştırıldığında ***Spherical Disproportial*** değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık sınırında fark saptanmıştır **(p=0.50).** Spherical Disproportial (küresel orantısızlık) değeri tümörün yüzey alanın tümör hacmiyle aynı hacimde bir kürenin yüzey alanına bölünmesiyle elde olunur. Küreselliğin tersidir. Literatürde Wang ve ark. akciğer lezyonlarında yaptıkları çalışmada Spherical Disproportial değerinin yüksek olduğu lezyonların malign potansiyelinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (179). Böbrek tümörleriyle ilgili bu değerle ilgili çalışmaya literatürde rastlanmamış olup bizim çalışmamızda da küresel orantısızlığı yüksek olan tümörlerin yüksek grade ile anlamlılık sınırında ilişkisi saptanmıştır.

Boyut parametrelerine baktığımızda yaptığımız çalışmada ***Maximum 3D Diameter*** değeri ile grade arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p=0,022).** Düşük gradeli tümörler çalışmamızda yüksek grade'li tümörlere göre daha büyüktür. Thompson ve ark. yaptıkları çalışmada büyük boyulu tümörlerin yüksek grade'li olduklarını tespit etmişlerdir (180). Çalışmalarına RHK tanılı tüm hastaları dahil etmişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece metastatik RHK tanılı hastalar

çalışmaya dahil edilmiş olup temel amaç tedavi yanıtı ile ilişkiyi araştırmaktır. Bu farklılığın sebebi bu olabilir.

Çalışmamızda grade'in yükselmesiyle progresyonsuz sağ kalım süresinin düştüğünü gözlemledik ve bulgularımız istatistiksel olarak anlamlıydı (***χ2=17.435, p=<0.001***). Genel sağkalım süresi ile grade derecesi arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı (***χ2=9.833, p=0.002***). Aynı şekilde Ortellas ve ark. yapmış olukları çalışmada grade ile progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalımın ilişkili olduklarını saptamışlardır (181). Literatürde grade ile sağkalım ilişkisini inceleyen benzer çalışmalar mevcut olup sonuçları çalışmamızdakine benzerdi.

Yaptığımız çalışmada tedaviye başlandıktan sonra alınan takip görüntüler RECIST 1.1 kriterlerine göre tedavi öncesi görüntülerle karşılaştırılmıştır. Bu kriterlere göre progresyon gösteren hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şeklide daha düşük olduğu tespit edilmiştir ***(pfs=(χ2=34.908, p=<0.001);genel sağkalım=(χ2=11.868, p=0.001))***. Gupta ve ark. yaptıkları çalışmada takip görüntülerde cevap olan hastaların sağkalım sürelerinin diğer gruba göre daha yüksek olduğunu söylemişlerdir (182). Radyolojik olarak takip görünütülerde progresyon görülmeyen hastaların sağkalım sürelerinin daha uzun olmasından yola çıkarak tedavi öncesi BTTA verileriyle progresyon olup olmasmasına göre iki grup oluşturulup karşılaştırma yapılmıştır. Bu şekilde Tirozin Kinaz inhibitörleriyle tedavi edilen hastaların tedavi öncesi görüntü özelliklerinden ilaca cevap verip vermeyeceği konusunda fikir elde edilmeye çalışılmıştır.

Şekil parametreleri ile tedavi cevabı arasındaki ilişki incelendiğinde ***Elongation*** değerinde anlamlı sonuçlar elde olunmuştur **(p=0,010).** Yapılan ROC analizi sonucu, tedavi yanıtı/stabil ve progresyon ayrımında en uygun ***Elongation*** pozitif kesme sınırının>0.7905 (Sens.=%78.9, Spec.=%71.4) olduğu tespit edilmiştir. Elongation değeri yüksek olan tümörlerin Tirozin Kinaz inhibitörleriyle tedaviye daha iyi cevap verdikleri görülmüştür. Elongation ROI içerisindeki en temel iki bileşen arasındaki ilişkiyi gösterir. Değerler 0-1 arasında değişmektedir. 1 değerine yakınlık lezyonun daire şekline yakın olduğunu 0 değerine yakınlıksa lezyonun uzamış oluğunu gösterir (183). Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre lezyon konturları daire

şekline ne kadar yakınsa ilaç tedavisine daha iyi yanıt vermektedir. Literatürde şekil parametrelerinden ***Elongation***'ı vurgulayan çalışmalara rastlanmamıştır.

Heterojen tümörlerin vasküler dağılımı da heterojen olmaktadır. Düşük kan akımı olan kesimlere kemoterapotik ajanların ulaşımı da az olduğundan tedavi yanıtını etkileyecektir. Bu heterojenlik BT incelemelerinde her zaman gözle görünür seviyede değildir. Bu nedenle BTTA gibi sayısal veriler faydalı olabilir (15). Birinci derece parametrelerden entropy'nin yapısal düzensizliği, uniformity'nin de gri seviye dağılımını gösterdiğinden ve heterojen tümörlerin düşük uniformity'ye, yüksek entropy'ye sahip olduğundan daha önce bahsetmiştik (20). Çalışmamızda tedaviye yanıt veren ve sağkalım süreleri daha uzun olan hastalarda uniformity değerlerinin daha yüksek olduğu, entropy değerlerinin ise daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı olmasada gözlemlenmiştir. Bu da homojen kitlelerin tedaviye daha iyi yanıt verdiğini bize düşündürmüştür. Goh ve ark. yaptıkları çalışmada takip görüntülerde uniformity'deki homojenleşmenin tedavi yanıtı ve prognozu öngörmede RECIST ve CHOI kriterlerinden daha başarılı olduğunu göstermişlerdir (15). Çalışmamızda ayrıca birinci derecen parametrelerden ***Standart Deviation*** değerinin tedaviye cevabı öngörmede anlamlılık sınırında olduğu görülmüştür (p=0,05). Yüksek Standart Deviation değerine sahip lezyonların daha heterojen olduğu düşünüldüğünde entropy ve uniformity değerlerinde olduğu gibi homojen lezyonların tedaviye daha iyi cevap verdiği anlaşılmaktadır.

İkinci derece parametreler grubundan ***GLCM*** grubunun verilerinin takip görüntülerdeki tedaviye yanıt ile karşılaştırılmasıyla yapılan değerlendirilmede ROC analizi sonucu eğri altında kalan alan ***Difference Average*** değeri için 0.707(0.535-0.879) ve ***Sum of Squares*** için 0.709 (0.543-0.876) olduğu ve buna göre bu parametrelerin tanı değerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu bulunmuştur. ROC analizi sonucu, tedavi yanıtı /stabil ve progresyon ayrımında ***Difference Average*** pozitif kesme sınırının>5.32E+15 (Sens.=%78.9, Spec.=%76.2); ***Sum of Squares*** pozitif kesme sınırının >4.56E+15 (Sens.=%89.5, Spec.=%52.4) olduğu saptandı. Bu bulgulara göre Tirozin kinaz inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda tedavi öncesi ***Difference Average*** ve ***Sum of Squares*** değerleri belirlenen pozitif kesme sınırından yüksek olan tümörlerin tedaviye daha iyi yanıt verdiği tespit edilmiştir.

Progresyonsuz sağ kalıma etki eden faktörler tek değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucu tümör grade'i yüksek olan tümörlerin ortalama progresyonsuz sağkalım sürelerinin (4 ay) düşük grade'li tümörlere göre (12,5 ay) daha düşük olduğu tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıydı (***χ2=17.435, p=<0.001***). Takip görüntülemelerinde progresyon görülen grubun ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi (4 ay) ise progresyon görülmeyen grupla (15 ay) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ***(χ2=34.908, p=<0.001).*** Yapılan analizler sonucunda tedavi öncesi görüntülerin texture analizi sonucunda ***Difference Average*** ve ***Sum of Squares*** değerleri ile tedavi başlandıktan sonra tedaviye yanıt arasında anlamlı sonuçlar elde edilmişti. Bu değerlerler tek değişkenli analizler ile ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri karşılaştırılmıştır. Bulunan sonuçlara göre ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri pozitif kesme sınırının üzerinde kalan değerlerde ***(difference average; 10 ay sum of squares; p=10 ay)*** bu iki değer için altında kalan değerlere ***(difference average; 4 ay sum of squares; 5 ay)*** göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ***(difference average; p=0,04 sum of squares; p=0,15)***

Çalışmamızda progresyonsuz sağ kalıma etki eden bağımsız faktörler çoklu cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde yüksek grade ***[HR=2.89(1.11-7.51), p=0.030]*** ve tedavi sonrası takip görüntülerde progresyon olması ***[HR=12.79(3.34-48.9), p=<0.001]*** diğer faktörlere göre daha anlamlı bulunmuştur. Burdan da anlaşıldığı üzere elde ettiğimiz tedavi öncesi BTTA verilerinden tedavi cevabını öngörmede faydalı veriler (***Difference Average*** ve ***Sum of Squares)*** elde etmiş olmamıza rağmen takip görüntüler ve patolojik nükleer gradelemenin öngörü gücü daha yüksektir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulmuş olduğumuz ortalama genel sağkalımı etkileyen faktörler tek değişkenli analizler ile değerlendirildiğinde yüksek grade'li tümörlerin (7,5 ay) ortalama genel sağkalım sürelerinin düşük gradeli tümörlere göre (25,5 ay) daha düşük olduğu hesaplanmıştır (***χ2=9.833, p=0.002***). İlk takip görüntülerinde progresyon izlenen hastaların ortalama genel sağ kalım süreleri progresyon izlenmeyen hastalara göre daha düşüktü ***(χ2=11.868, p=0.001).*** Görüntüdeki gri seviye benzerliğini gösteren ***GLN*** değeri düşük olan tümörlerde (27,5 ay) ortalama genel sağ kalım süresi yüksek olan tümörlere göre (10 ay) daha yüksekti

(χ2=5.623, p=0.018). Yapılan multivariate Cox Regression analiz sonuçlarına göre genel sağkalıma olumsuz etki eden bağımsız faktörler karşılaştırıldığında; progresyon tedavi yanıtı ***[HR=5.15(1.90-13.95), p=0.001]*** ve ***Gray Level Non Uniformity*** parametresinin ***[HR=4.45(1.52-13.03), p=0.007]*** diğer verilerden daha anlamlı olduğu saptanmıştır.

Gubta ve ark. pazopanib ile tedavi edilen 43 metastatik RHK hastasının progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerini takip görüntülerle karşılaştırarak RECIST ve CHOI kriterlerinin başarısını ölçmeye çalışmışlardır. Buldukları sonuçlara göre takip görüntülemelerde tedaviye cevap veren hastaların genel ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin diğer gruptan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında CHOI ve mCHOI kriterlerinin RECIST kriterlerinden daha yüksek öngörü gücü olduğunu belirtmişlerdir (182). Ayrıca Thiam ve ark. sunitinib tedavisi alan metastatik RHK yanılı hastalarda yaptıkları çalışmada takip görüntülemelerde tümörün en büyük çapındaki boyut değişimiyle sağkalım sürelerini karşılaştırmışlardır. Buldukları sonuçlara göre boyut azalmasındaki artış sağkalım sürelerindeki artış ile ilişkilidir (184). Çalışmamızda yine bu çalışmaya benzer şeklide takip görüntülemelerinde progresyon izlenen hastaların progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım sürelerinin diğer gruptan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler texture verileriyle ilişkilendirilerek ***Elongation***, ***Difference Average*** ve ***Sum of Squares*** değerleri ile ortalama progresyonsuz sağ kalım hakkında fikir edinilebileceği görülmüştür. Ayrıca ***GLN*** değerinin ortalama sağ kalımı öngörmede kullanılabileceği izlenmiştir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta sayımızın az olması, BTTA analizi sırasında filtreleme uygulamalarını kullanmamış olmamız bunlardan bazılarıdır. Ayrıca 'Radiomics' verileri çalışmamızda Olasılıksal Modellemeler kullanılmadan tamamen dahil edilmiştir. Olasılıksal Modellemeler (Probabilistic Model) ve geniş hasta popülasyonu kullanılarak çok merkezli çalışmalarla anlamlı bulduğumuz BTTA değerlerinin progresyonu öngörü gücü arttırılabilir. Tirozin Kinaz inhibitörlerine tedavi cevabı öngörmede BTTA araştırması planlandığından çalışmaya sadece metastatik RHK tanılı hastalar dahil edildiği için grade ile BTTA verileri arasında birkaç veri dışında anlamlı sonuç bulunamamıştır.

6.SONUÇ

RHK prognozu, tedavi yanıtı, görüntüleme bulguları ve biyolojik davranışları farklı olan heterojen bir tümör grubudur. Bu heterojenite tümörün ilaca verdiği cevabı değiştirmektedir. Homojen lezyonların vasküler dağılımıda homojen olduğu için Tirozin Kinaz gibi kemoterapotik ajanlara daha iyi yanıt verdiği ile ilgili literatürde yayınlar mevcuttur.

Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin tümör heterojenitesini yeterince yansıtamaması nedeniyle BTTA analizi gibi lezyonun iç özelliklerini daha net gösteren kantitatif yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Tüm kesitlerden çizilen ROI ile 3 boyutlu VOI elde edilerek lezyonun tümünün iç özelliklerinin sayısal verilere dökülmesi bu yöntemin avantajlarından birisidir.

Bizde çalışmamızda TKİ ile tedavi edilen hastalarda lezyonun iç özelliklerini yansıtan Texture verileri ile tedavi cevabı, genel ve progresyonsuz sağ kalım süreleri ve tümörün histolojik grade'i arasındaki ilişkiyi inceledik. Elde ettiğimiz veriler sonucunda bazı Texture verilerinin hastalığın prognozunu öngörmede kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle geniş hasta serileriyle yapılmış çalışmalarla literatür bilgisinin arttırılmasına ve bulgularımızın doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. *Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015) Global cancerstatistics, 2012. CA Cancer J Clin 65:87–108.*

2. *Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al. Kidney cancer. J Natl Compr Canc Netw 2011;9(9):960–977.*

3. *Guermazi A , Baert A.L., Sartor K., editors. Imaging of kidney cancer. 1th ed. Springer:Verlag Berlin Heidelberg; 2006. p. 15–89.*

4. *Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. Nat Rev Urol. 2010;7:311-25.*

5. *Sasaguri K, Takahashi N. CT and MR imaging for solid renal mass characterization. Eur J Radiol. 2018;99:40-54.*

6. *Kay FU and Pedrosa I: Imaging of solid renalmasses. Radiol Clin North Am 2017;55:243.*

7. *Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. Am J Roentgenol. 2008;191(4):1220-1232.*

8. *Johnsen JA, Hellsten S. Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. J Urol. 1997; 157:450-3.*

9. *Y.Q. Huang, C.H. Liang, L. He, J. Tian, C.S. Liang, X. Chen, Z.L. Ma, Z.Y. Liu, Development and validation of a ‘‘Radiomics’’ nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer, J. Clin. Oncol. 34 (18) (2016) 2157–2164.*

10. *R.S. Croner, T. Fortsch, W.M. Bruckl, F. Rodel, C. Rodel, T. Papadopoulos et al. Molecular signature for lymphatic metastasis in colorectal carcinomas, Ann. Surg. 247 (5) (2008) 803 -810.*

11. *Beck SDW. Effect of Papillary and Chromophobe Cell Type on Disease-Free Survival After Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2003;11(1):71–7.*

12. *Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):125–34.*

13. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115–24.*

14. *Chowdhury S, Choueiri TK. Recent advances in the systemic treatment of metastatic papillary renal cancer. Vol. 9, Expert Review of Anticancer Therapy. Expert Rev Anticancer Ther; 2009. p. 373–9.*

15. *Goh V, Ganeshan B, Nathan P, Juttla JK, Vinayan A, Miles KA. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. Radiology 2011; 261:165–171.*

16. *Karlo CA, DiPaolo PL, Chaim J, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: associations between CT imaging features and mutations. Radiology2014; 270:464–471.*

17. *Pierorazio PM, Hyams ESet al. Multiphasi cenhancement patterns of small renal masses (≤ 4 cm) on preoperative computed tomography: utility for distinguishing subtypes of renal cell carcinoma, angiomyolipoma, andoncocytoma. Urology 2013; 81:1265–1271.*

18. *Raman SP, Johnson PT, Allaf ME, Netto G, Fishman EK. Chromophobe renal cell carcinoma: multiphase MDCT enhancement patterns and morphologic features. AJR 2013; 201:1268–1276.*

19. *Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. Clin Radiol 2004;59(12):1061–1069.*

20. *Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: Can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis?. Eur J Radiol. 2013;82(2):342-348.*

21. *Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. Twelfth edition,Lippincott Williams& Wilkins,2012. Urogenital System: 232 240.*

22. *Moore Keith L., Persaud T.V.N. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Editör: Dalçık H.,Yıldırım M. Nobel tıp Kitabevi, 2009 . Ürogenital Sistem: 243 256.*

23. *Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology. Fifth edition, Elsevier saunders, 2014. Urogenital System: 376 383.*

24. *Snell R. Clinical Anatomy. 4. Edition. 2003. 224–230 p.*

25. *Prof. Dr. Zeki Zeren İnsan Anatomisi. Ekin Yayınları. İstanbul, 1975.*

26. *Seçil M. Ürogenital Radyoloji. 2011. 1–4 p.*

27. *Netter F, Kelly C, Landman J. The Netter collection of medical illustrations. 2nd ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2012. p . 2-31.*

28. *Schünke M., Schulte E., Schumacher U. Prometheus Anatomi Atlası Cilt 2 Baş-Boyun ve İç Organlar. Çev. M.Yıldırım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. p . 222-31.*

29. *Strandring S. Gray's anatomy; The anatomical basis of clinical practice, 39 th ed. 2005:1269-84.*

30. *Snell RS. Karın II: Karın BoÇluğu, Snell RS ed. Tıp Fakültesi öğrencileri için klinik Anatomi 5. Baskı istanbul: Nobel&Yüce 1998:224-8.*

31. *Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.*

32. *Srigley JR, Delahunt B, gure JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2013;37:1469–89.*

33. *Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, et al: Review of renal oncocytosis (multiple oncocytic lesions) with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol. 2012; 27:1407-12.*

34. *Binesh F, Akhavan A, Vahedian H A, Bashiri H R, Hakiminia M. et al. Renal oncocytoma, benign or malignant? Rep Radiother Oncol 2013 ;1(3): e2375.*

35. *Diaz JI, Mora LB, Hakam A. The Mainz Classification of Renal Cell Tumors. Cancer Control. 1999;6:571-9.*

36. *Perez-Ordonez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. Am J Surg Pathol. 1997 Aug;21(8):871–83.*

37. *Woo S, Cho JY. Imaging findings of common benign renal tumors in the era of small renal masses: differential diagnosis from small renal cell carcinoma: current status and future perspectives. Korean J Radiol. 2015;16(1):99–113.*

38. *Prasad SR, Surabhi VR, Menias CO, Raut AA, Chintapalli KN. Benign renal neoplasms in adults: cross–sectional imaging findings. AJR Am J Roentgenol 2008;190:158–64.*

39. Middleton W. Kurtz A. Ultrasound: The Requisites (2nd ed.). Mosby, Philadelphia, 2004, pp. 103-151.

40. *Nikken JJ, Krestin GP. MRI of the kidney state of the art. Eur Radiol 2007;17:2780- 93.*

41. *F. Cornelis, A.S. Lasserre, T. Tourdias, et al., Combined late gadolinium-enhanced and double-echo chemical-shift MRI help to differentiate renal oncocytomas with high central T2 signal intensity from renal cell carcinomas, AJR Am. J. Roentgenol. 2013;200.*

42. *Hekimoğlu K, Mungan A. Renal hücreli karsinomada güncel magnetik rezonans görüntüleme uygulamaları. Üroonkoloji Bülteni, 2008; (4):3-7.*

43. *Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, Freedland SJ, Said JW, Belldegrun AS. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. Urology 2002;59:635–42.*

44. *Bosniak MA: Angiomyolipoma (hamartoma) of kidney: a preoperative diagnosis is possible in virtually every case. Urol Radiol 3: 1981;135–142.*

45. *Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. Abdom Imaging 2014; 39(3):588-604.*

46. *Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA(ed). Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: WHO, 2004: 9-87.*

47. *Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. Radiology. 2002 Oct;225(1):78–82.*

48. *Prof.Dr.Ercan Tuncel Klinik Radyoloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevi Bursa 2008.*

49. *Casper K, Donnelly LF, Chen B, et al. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. Radiology 2002;225:451-6.*

50. Christopher G. Roth, Sandeep Deshmukh. Fun damentals Of Body MRI. Second Edition. Copyright © 2017 by Elsevier, Inc. ISBN: 978 0 323 43141 5.

51. Ernst J. Rummeny, Peter Reimer, Walter Heindel. Çeviri e ditörleri:Doç. Dr. Mustafa Koplay,Doç. Dr. Güner Sönmez. Tüm Vücut MR Görüntüleme. Habitat Yayıncılık, 2015.

52. *Martignoni G, Pea M, Riguad G, et al. Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetics defect in the primary and metastatic lesions. Am J Surg Pathol 2000;24:889-94.*

53. *Mathias Prokop, Michael Galanski. Spiral and multislice computed tomography of the body. First edition. New York, Thieme, 2003;639-681.*

54. *Szolar DH, Kammerhuber F, Altziebler S, et al. Multiphasic helical CT of the kidney:increased conspicuity for detection and characterization of small (<3cm) renal masses. Radiology 1997; 202 : 211-217.*

55. *Prasad SR, Humphrey PA, Menias CO, et al. Neoplasms of the renal medulla: radiologic- pathologic correlation. Radiographics 2005;25:369-80.*

56. *Radvany MG, Shanley DJ, Gagliardi JA. Magnetic resonance imaging with computed tomography of a renal leiomyoma. Abdom Imaging [Internet]. 1994 Jan;19(1):67–9. Available from: https://doi.org/10.1007/BF02165867.*

57. *Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015; 136(5): E359-E386.*

58. *International Agency for Research on Cancer (IARC) Cancer Databases, World Health Organization. Available at: www-dep.iarc.fr.*

59. Tickoo S, Reuter V. Erişkin Böbrek Tümörleri. Mills S, ed. Sternberg'in Tanısal Cerrahi Patolojisi. 6th edition. Philadelphia: Lipincott Williams; 2015:1981-2032.

60. *Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. J Clin Oncol. 2018;36(36):3574–81.*

61. *Castellino SM, McLean TW. Pediatrik genitourinary tumors. Curr Opin Oncol, 2007;19: 248-53.*

62. *Hunt JD, Van Der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005;114(1):101–8.*

63. *Song J kun, Luo H, Yin X hai, Huang G lei, Luo S yang, Lin D ren, et al. Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. Sci Rep. 2015;5(1):17976.*

64. *Lindblad P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Scandinavian Journal of Surgery 2004; 93: 88–96.*

65. *Protzel C, Maruschke M, Hakenberg OW. Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. European Urology Supplements 2012; 11(3): 52–59.*

66. *Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 651–665.*

67. *Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N.Temel Üroloji, 3. Baskı.2007:698-714.*

68. *Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. Semin Intervent Radiol 2014; 31(1):3-8.*

69. *Kirkali Z, Lekili M. Renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 2003;13: 433-8.*

70. *Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol. 2001;165: 1223.*

71. *Garcia JA, Cowey CL, Godley PA. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 2009;21: 266-71.*

72. *Lin SH, Bierhals AJ, LewisLS. Best Cases from the AFIP: Metastatik renal cell carcinoma. Radiographics 2007;27: 1801-7.*

73. *Soyer P, Dufresne AC, Klein I, Barbagelatta M, Herve JM, Scherrer A. Renal cell carcinoma of clear type: correlation of CT features with tumor size, architectural patterns, and pathologic staging. Eur. Radiol. 1997;7: 224-9.*

74. *Ficarra V, Martignoni G, Galfano A, Novara G, Gobbo S, Brunelli M et al. Prognostic Role of the Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma after Slide Revision. Eur Urol 2006;50: 786- 94.*

75. *Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol. 1997;21: 621-35.*

76. *Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. Am J Surg Pathol. 2008;32: 1822-34.*

77. *Prasad SR, Humprey PA, Menias CO, Middleton WD, Siegel MJ, Bae KT et al. Neoplasms of the renal medulla: Radiologic-Pathologic correlation. Radiographics 2005;25: 369-80.*

78. *Peralta-Venturina M., Moch H, Amin M., Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M et al. Sarcomatoid Differentiation in Renal Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol 2001;25: 275-84.*

79. *Gurel S, Narra V, Elsayes KM, Siegel CL, Chen ZE, Brown JJ. Subtypes of renal cell carcinoma: MRI and pathological features. Diagn Interv Radiol. 2013;19(4):304–11.*

80. *Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al. 2004 WHO classification of renal tumours of the adults. Eur Urol. 2006;49:798– 805.*

81. *Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. Radiol Bras 2015; 48: 166-174 [PMID: 26185343 DOI: 10.1590/0100-3984.2013.1927].*

82. *Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR Imaging of Renal Masses: Correlation with Findings at Surgery and Pathologic Analysis. RadioGraphics. 2008;28(4):985-1003.*

83. *Vargas HA, Chaim J, Lefkowitz RA, et al. Renal cortical tumors: use of multiphasic contrast-enhanced MR imaging to differentiate benign and malignant histologic subtypes. Radiology 2012; 264: 779–88.*

84. *Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. Radiol Bras. 2015;48(3):166–74.*

85. *Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. Radiographics. 2006;26(6):1710–95.*

86. *Siegelman ES, Pretorius ES. Renal MR Görüntüleme. Siegelman ES, ed. Body MRI. Birinci Basım. Ankara: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011:149-183.*

87. *Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim KR, Cho KS. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. AJR Am J Roentgenol 2002; 178(6):1499-506.*

88. *Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, Elsalamony T, Fahmy W, Gunham M, et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Urology. 2003 Jan;61(1):89–92.*

89. *Feltrin LT, Ferreira JR, Mamere AE, et al. Signs of hypervascularization at magnetic resonance imaging in bone metastases from renal cell carcinoma. Radiol Bras 2009; 42:155–7.*

90. *Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2008; 35:581–92.*

91. *Low G, Huang G, Fu W, Moloo Z, Girgis S. Review of renal cell carcinoma and its common subtypes in radiology. World J Radiol. 2016;8(5):484.*

92. *Karlo CA, Donati OF, Burger IA, et al. MR imaging of renal cortical tumours: qualitative and quantitative chemical shift imaging parameters. Eur Radiol 2013; 23:1738–44.*

93. *Vera-Badillo F, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: A review of an uncommon entity. International Journal of Urology. 2012;19(10):894-900.*

94. *Synder ME, Bach A, Kattan MW, et al. Incidende of benign lesions for clinically localized renal masses smaller tahn 7 cm in radiological diameter: Influence of sex. J Urol. 2006;176:2395 2396.*

95. *Rathmell WK, Godley PA. Recent updates in renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol. 2010 May;22(3):250–6.*

96. Zagoria RJ. Renal Masses, in Genitourinary Imaging, The Requisites. 3rd edition.Philadelphia: Mosby; 2016.

97. Akasbi Y, Arifi S, Lahlaidi K, Namad T, Mellas N, El Fassi MJ, et al. Renal metastases of a femur osteosarcoma: a case report and a review of the literature. Vol. 2012, Case reports in urology. 2012. p. 259193.

98. *Olusanya AA, Huff G, Adeleye O, Faulkner M, Burnette R, Thompson H, et al. Primary renal non-Hodgkins lymphoma presenting with acute renal failure. J Natl Med Assoc. 2003 Mar;95(3):220–4.*

99. *Malbrain ML, Lambrecht GL, Daelemans R, Lins RL, Hermans P, Zachee P. Acute renal failure due to bilateral lymphomatous infiltrates. Primary extranodal non-Ho gkin's lym oma (-EN-NHL) of the kidneys: does it really exist? Clin Nephrol. 1994 Sep;42(3):163.*

100. *Xu Z-F, Xu H-X, Xie X-Y, Liu G-J, Zheng Y-L, Lu M-D. Renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma: differential diagnosis with real-time contrast-enhanced ultrasonography. J Ultrasound Med. 2010 May;29(5):709–17.*

101. *Orsola A, Trias I, Raventós CX, et aI. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. Urology 2005; 65:49–54.*

102. *Sarsık B. Böbrek Tümörlerinde Derecelendirme, Neredeyiz? Turkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics 2016;1(1):9-12.*

103. *Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G et al. Diagnostic Accuracy of Staging Renal Cell Carcinomas Using Multidetector-Row Computed Tomography and Magnetic esonance Imaging A Prospective Study With Histopathologic Correlation. J Comput Assist Tomogr. 2004;28:.*

104. *Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2007;31: 957-60.*

105. *Swami U, Nussenzveig RH, Haaland B, Agarwal N. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. Ann Transl Med. 2019;7(S1):S18–S18.*

106. *Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer. 1997;80:981-6.*

107. *Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic factors in renal cancer Urol Clin Nort Am 1993;20:247-262.*

108. *Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. Eur Urol 1997;31: 40-8.*

109. *Wagner B, Patard JJ, Mejean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R et a. Prognostik value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. Eur Urol 2009;55: 452- 60.*

110. *Lam JS, Klatte T, Kim HL, Patard JJ, Breda A, Zisman A Et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2008;65: 235-62.*

111. *Jung SJ, Ro JY, Truong LD, Ayala AG, Shen SS. Reappraisal of T3N0/NxM0 renal cell carcinoma: significance of extent of fat invasion, renal vein invasion, and adrenal invasion. Human Pathology 2008;39: 1689-94.*

112. *Rouach Y, Delongchamps N, Timsit MO, Verkarre V, Fontaine E, Peyromaure M, et al. Capsular involvement in patients undergoing partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma: ad adverse pathological finding? BJU Int 2009 Aug.13.*

113. *Yörükoğlu, K., Böbrek hücreli kanserlerde Sınıflama, Sitogenetik ve Patolojik Prognostik Faktörler. Türk Üroloji Dergisi, 2005. 31(3): p. 305-317.*

114. *Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):706–20.*

115. *Esen T, Acar Ö. "Radikal Nefrektomide Nelere Dikkat Ediyorum?".(Ed. Yıldırım A),Böbrek Tümörlerinde Güncelleme, Türk Üroloji Derneği,2016;111:240.*

116. *Tanagho EA, McAninch JW, Smith General Urology 14 th ed. 1999:374-84.*

117. *Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, et al. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. Urology 2008;71:1149.*

118. *Martel CL, Lara PN. Renal Cell Carcinoma: Current status and future directions. Crit Rev Oncol Hematol, 2003;45: 177-90.*

119. *McGahan JP, Ro KM, Evans CP, Ellison LM. Efficacy of transhepatik radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. AJR 2006; 186:311-5.*

120. *Memarsadeghi M, Schmook T, Remzi M, Weber M, Pötscher G, Lammer J, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: Midterm results in 16 patients. Eur J Radiol 2006;59: 183-9.*

121. *Drucker BJ. Renal Cell Carcinoma: Current status and future prospects. Cancer Treat Rev. 2005;31: 536-45.*

122. *Merseburger AS, Waalkes S, Kuczyk MA. Current state of systemic theraphy of metastatic renal cell carcinoma. Urologe A. 2009;48: 983-4.*

123. *Chouhan JD, Zamarripa DE, Lai PH, Oramasionwu CU, Grabinski JL. Sunitinib (Sutent): A novel agent fort he treatment of metastatic renal cell carcinoma. J Oncol Pharm Practice 2007;13: 5-16.*

124. *Lambea J, Anido U, Etxániz O, Flores L, Montesa Á, Sepúlveda JM and Esteban E: The wide experience of the sequential therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep 18: 66, 2016.*

125. *Rathmell WK and Chen S: VHL inactivation in renal cell carcinoma: Implications for diagnosis, prognosis and treatment. Expert Rev Anticancer Ther 8: 63-73, 2008.*

126. *Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature 499: 43-49, 2013.*

127. *Ferrara N, Gerber HP and LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 9: 669-676, 2003.*

128. *Bhargava P and Robinson MO: Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: Current status. Curr Oncol Rep 13: 103-111, 2011.*

129. *Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, et al: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 369: 722-731, 2013.*

130. Garant M, Bonaldi VM, Taourel P, Pinsky MF, Bret PM. Enhancementpatterns of renal masses during multiphase helical CT acquisitions.Abdom Imaging. 1998;23:431-6.

131. *Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 1996;335:865-75.*

132. *Yousem DM, Gatewood OMB, Goldman SM, et al. S ynchronous and metachronous transitional cell carcinoma of the urinary tract: Prevalence, incidence, and radiographic detection. Radiology. 1988;167:613 618.*

133. *Prokop M, Galanski M. Georg. Spiral and multislice computed tomography of the body(1st ed), New York, Thieme, 2003, pp. 445-65.*

134. *Sutton D, Robinson PJA, Jenkins JPR, Whitehouse RW, Allan PL, Wilde P et al. Text book of Radiology and maging 7 th ed. 2003:953-7.*

135. *Marzec K, Mailhot T, Perera P. Ultrasound Detection of a Renal Mass in a Patient with Flank Pain and Hematuria. West J Emerg Med 2013;14(2):123-126.*

136. *Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? Int Urol Nephrol. 2011; 43(3):687–690.*

137. *Kartal MGD, Baris B, Turkay R. 'Böbrek Tümörlerinde Görüntüleme'.(Ed. Yıldırım A.),Böbrek Tümörlerinde Güncelleme, Türk Üroloji Derneği,2016;67:240.*

138. *Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, See WA, Schweiger GD. Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. AJR 1997; 168: 267–271.*

139. *Siemer S, Uder M, Humke U et al. (2000) Value of ultrasound in early diagnosis of renal cell carcinomas. Urologe 39:149–153.*

140. *Rofsky NM, Lee VS, Laub G, et al. Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination. Radiology 1999; 212:876–884.*

141. *Zhang J, Israel GM, Krinsky GA, et al. Masses and pseudomasses of the kidney: imaging spectrum on MR. J Comput Assist Tomogr 2004;28(5):588–95.*

142. *Bechtod RE, Zagoria RJ: Imaging approach to staging of renal cell careinorna. Urol Clin North Am, 24: 507- 522, 1997.*

143. *Harmon JH, King BF, Lieber MM. Renal Oncocytoma: Magnetic Resonance Imaging Characteristics. J Urol 1996; 155(3):863-867.*

144. *Roubidoux MA, Dunnick NR, Sostman HO, et al.: Renal carcinoma: Detection of venous extension with gradient echo MR imaging. Radiology, 182: 269- 272,1992.*

145. *Schreyer HH, Uggowitzer MM, Ruppert-Kohlmayer A. Helical CT of the urinary organs. Eur Radiol 2002; 12 :575-591.*

146. *Israel GM, Bosniak MA. How I Do It: Evaluating Renal Masses, Radiology 2005; 236:441–450.*

147. *Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, et al. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. J Urol 2005; 174(2):451–455.*

148. *Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. J Urol 2006; 176: 896-899.*

149. *Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, et al. Multiphasic multidedector-row CT(MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. Eur Radiol 2006; 16: 1244-1252.*

150. *Kawashima A, Vrtiska TJ, LeRoy AJ, Hartman RP, McCollough CH, King BF Jr. CT Urography. RadioGraphics 2004; 24:35–58.*

151. *Joffe SA, Servaes S, Okon S, Horowitz M. Multi–Detector Row CT Urography in the Evaluation of Hematuria. RadioGraphics 2003; 23:1441–1456.*

152. *Bosniak MA, Rofsky NM. Problems in the detection and characterization of small renal masses. Radiology. 1996;198:638-41.*

153. *Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. Radiology. 1986;158:1-10.*

154. *Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, et al. The impact of tumour location on the histological subtype of renal cortical tumours. BJU Int 2006;98(1):63–6.*

155. *Yuh BI, Cohan RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. Am J Roentgenol 1999; 173: 747-755.*

156. *Kopka L, Fisher U, Zoeller G, et al. Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. Am J Roentgenol 1997; 169: 1573-1578.*

157. *Israel GM, Bosniak MA. Follow up CT scan for moderately complex cystic renal masses (Bosniak category II F) Am J Roentgenol 2003; 181:627–33.*

158. *Freire M., Remer E.M. Clinical radiology features of cystic renal masses. AJR 2009; 192(5):.*

159. Christopher G. Roth, Sandeep Deshmukh. Fun damentals Of Body MRI. Second Edition.

160. *Lubner MG, Smith AD, Dushyant V, Pickhardt PJ. MULTISYSTEM RADIOLOGY CT Texture Analysis : Definitions , Applications , Biologic Correlates ,and Changes. RadioGraphics. 2017;37:1483–503.*

161. *Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? Insights Imaging 2012;3(6):573–589.*

162. *Bashir U, Siddique MM, Mclean E, Goh V, Cook GJ. Imaging heterogeneity in lung cancer: techniques, applications, and challenges. AJR Am J Roentgenol 2016;207(3):534–543.*

163. *Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. ‘‘Radiomics’’: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2015; 278(2): 563-577.*

164. *Lee G, Bak SH, Lee HY. CT Radiomics in thoracic oncology: technique and clinical applications. Nucl Med Mol Imaging. 2018;52:91–98. doi: 10.1007/s13139-017-0506-5.*

165. *Polikar, R., 2006. Pattern Recognition. pp. in: Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. John Wiley & Sons, Inc.*

166. *Rios Velazquez E, Aerts HJ, Gu Y, Goldgof DB, De Ruysscher D,Dekker A, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentationof lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. Radiother Oncol. 2012;105:167–73.*

167. *Parekh V , Jacobs PA. Radiomics : A new application from established techniques.Expert review of precision medicine and drug development, 2016 ; vol 1 pp. 207-226.*

168. *Selvarajah S and Kodituwakku S. R. Analysis and Comparison of Texture Features for Content Based Image Retrieval. International Journal of Latest Trends in Computing. 2011;2(1): 108-113.*

169. *Haralick, R.M., Shanmugam, K., Dinstein, I.H. Textural features for image classification. Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions 1973;3(6):610-621.*

170. *Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden P, Cook G. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;40(1):133-140.*

171. *Andrés Larroza, Vicente Bodí, David Moratal .Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. October 2016.pub.1049261918. doi: 10.5772/64641.*

172. *Lubner MG, Stabo N, Abel EJ, Del Rio AM, Pickhardt PJ CT textural analysis of large primary renal cell carcinomas: pretreatment tumor heterogeneity correlates with histologic findings and clinical outcomes. AJR Am J Roentgenol 2016. 207-1:96–105.*

173. *Scrima AT, Lubner MG, Abel EJ, Havighurst TC, Shapiro DD, Huang W et al. Texture analysis of small renal cell carcinomas at MDCT for predicting relevant histologic and protein biomarkers Abdom Radiol 2018; 44-6:1999-2008.*

174. *Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol 2010;58(4):588-95.*

175. *Ding J, Xing, Z., Jiang, Z. et al CT-based radiomic model predicts high grade of clear cell renal cell carcinoma. European Journal of Radiology 2018, 103:51–56.*

176. *Huhdanpaa H, Hwang D, Cen S, Quinn B, Nayyar M, Zhang X, et al. CTprediction of the Fuhrman grade of clear cell renal cell carcinoma (RCC):towards the development of computer-assisted diagnostic method. Abdom Imaging. 2015;40:3168–74.*

177. *Zhan Feng and others, 'CT Texture Analysis: A Potential Tool for Predicting the Fuhrman Grade of Clear-Cell Renal Carcinoma', Cancer Imaging, 19.1 (2019), 1–7 <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0195-7>.*

178. *S. Oh, D.J. Sung, K.S. Yang, K.C. Sim, N.Y. Han, B.J. Park, M.J. Kim, S.B. Cho, Correlation of CT imaging features and tumor size with Fuhrman grade of clear cell renal cell carcinoma, Acta Radiol 2017. 58 (3) (376–384.*

179. *Wang, J., et al. Prediction of malignant and benign of lung tumor using a quantitative radiomic method. In: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), pp 1272–1275 (2016).*

180. *Thompson RH, Kurta JM, Kaag M et al (2009) Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. J Urol 181:2033–2036.*

181. *Antonio Augusto Ornellas and others, 'Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma: Analysis of 227 Patients Treated at the Brazilian National Cancer Institute', International Braz J Urol, 38.2 (2012), 185–94 <https://doi.org/10.1590/S1677-5538201200020000.*

182. *Shiva Gupta and others, 'Tumor Response Criteria for Assessing Pazopanib First-Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (MRCC)', Abdominal Radiology, 45.6 (2020), 1872–82 <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02354-z>.*

183.*https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html#module-radiomics.shape.*

184. *Thiam R, Fournier LS, Trinquart L et al (2010) Optimizing the size variation threshold for the CT evaluation of response in metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Ann Oncol 21:936-941.*

EKLER

EK-1 ETİK KURUL KARAR FORMLARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal Hücreli Karsinom tanılı hastalarda TirozinKinaz İnhibitörlerine Cevabı Öngörmede Bilgisayarlı Tomografi Radiomics İncelemesinin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	SI
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal Hücreli Karsinom tanılı hastalarda TirozinKinaz İnhibitörlerine Cevabı Öngörmede Bilgisayarlı Tomografi Radiomics İncelemesinin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 2021-05/1179**	**Tarih: 26.05.2021**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. Lütfi DOĞAN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☐	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Doç. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☒	
Uzm. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Uzm. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Uzm. Dr. Bahar UNCU ULU	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	
Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Av. Arzu BATUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

1- Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı : Salih ÇIRAK

Doğum Yeri ve Tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Bekar

E mail Adresi :

Yabancı dili : İngilizce

2- Eğitimi

2017-2022 yılları arasında; Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Radyoloji uzmanlık eğitimi

2010-2016 yılları arasında; Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi

2006-2010 yılları arasında; Adana Fen Lisesi'nde lise eğitimi

1998-2006 yılları arasında; Adana Yenişehir İlköğretim Okulu İlköğretim eğitimi

3- Ünvanları

Öğrenci (1998-2010)

Pratisyen Doktor (2016-2017)

Asistan Doktor (2017-2022)

4- Mesleki Deneyimi

2016-2017 yılında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde pratisyen hekim

2017-2022 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Suam 'da asistan doktor

5- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluş

Türk Radyoloji Derneği

6- Bilimsel İlgi Alanları

- Özkan Ünal, **Salih Çırak**, and Ercan Bal, 'MRI Findings of Infundibular Craniopharyngioma: Two Case Reports', *Acta Oncologica Turcica*, 54.3 (2021), 367–71 https://doi.org/10.5505/aot.2021.83788
- **Salih Çırak**, Diba Saygılı, Özge Tanişman, Nazan Çiledağ. Trombositopeniye Eşlik Eden Dalak Hamartomu. 41. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2020. [Poster Sunumu]
- **Salih Çırak**, Diba Saygılı Öz, Özge Tanişman, Tuba Kızıltepe. Memenin Adenoid Kistik Karsinomu. 41. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2020. [Poster Sunumu]
- **Salih Çırak**, Özge Tanişman, Diba Saygılı Öz, Ahmet Bayrak. Nadir Bir Olgu:Lhermitte-Duclos Hastalığı. 41. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2020. [Poster Sunumu]
- Diba Saygılı, **Salih Çırak,** Elif Aktaş, Burcu Şahin, Özkan Ünal. Bir Maffucci Sendromu Olgusu: Malign Dönüşüm Var Mı? 39. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2018. [Poster Sunumu]
- **Salih Çırak**, Mehmet Erdal, Diba Saygılı, Özkan Özdemir, Şeyda Ülkü Kuran. Leiomyosarcoma Of Inferior Vena Cava With Metastasis: Evaluation With CT. XVI. Balkan Congress of Radiology, 2018. [Poster Sunumu]
- Özkan Özdemir, **Salih Çırak**, Şeyda Ülkü Varol, Diba Saygılı, Hatice Filiz Erdil. Spınal And Intracranial Involvement With A Patient Diagnosed With Multiple Myeloma. XVI. Balkan Congress of Radiology, 2018. [Poster Sunumu]
- Özge Tanişman, Diba Saygılı, **Salih Çırak**, Şeyda Ülkü Varol, Berna Turhan, Hatice Filiz Erdil. Retroperitoneal Liposarcoma With Calvarial And Dural Metastasis A Case Report. Türk Nöroradyoloji Derneği, 28. Yıl Yıllık Bilimsel Toplantısı, 2019. [Poster Sunumu]
- **Salih Çırak**, Hacı Uzun, Mesane Divertikülü İçerisinde Gelişen Mesane Karsinomu Türk Manyetik Rezonans Derneği Online Sempozyumu, 2020. [Poster Sunumu]
- **Salih Çırak**, Hatice Filiz Erdil. Madelung Deformitesi MR ve Grafi Bulguları Türk Manyetik Rezonans Derneği Online Sempozyumu, 2020. [Poster Sunumu]

- **Salih Çırak**, Nazan Çiledağ, Onur Şimşek Çoçuk Hastada Van-Neck Odelberg Hastalığı. 40. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2019 [Poster Sunumu]
- Sümeyya Duran Kaymak, Nazan Çiledağ, **Salih Çırak,** Şeyda Ülkü Varol, Mustafa Hulusi Kurt Bir Olgu Serisi: Mezenterik Pannikülit. 39. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2018 [Poster Sunumu]
- Şeyda Ülkü Varol, **Salih Çırak**, Mustafa Hulusi Kurt, Nazan Çiledağ, Burcu Savran, Hıdır Kaygusuz. Akut Pankreatit Olgusunda İnsidental Olarak Saptanan Dilate Asendan Lomber[Poster Sunumu] Kominikan Ven. Türk Manyetik Rezonans Derneği, 24. Yıllık Bilimsel Toplantısı, 2019. [Poster Sunumu]

7- Bilimsel Etkinlikler

2017-2022 Ankara Onkoloji Hastanesi Radyoloji Kliniği Bölüm İçi Eğitimler
2017-2020 Türk Radyoloji Derneği Ankara Şubesi Eğitim Toplantıları
2019 yılı Türk Nöroradyoloji Derneği Kongresi
2018 ve 2019 yılı Türk Manyetik Rezonans Derneği Kongresi
2020 yılı Türk Manyetik Rezonans Derneği Online Sempozyumu
2020 yılı Türk Radyoloji Derneği Kongresi
2020 yılı Türk Radyoloji Derneği Kış Okulu