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

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA PERİTÜMÖRAL İNVAZYONUN BT TABANLI RADYOMİK ANALİZ İLE ÖNGÖRÜLMESİ

Dr. Emine Damla KUTLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2026

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

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA PERİTÜMÖRAL İNVAZYONUN BT TABANLI RADYOMİK ANALİZ İLE ÖNGÖRÜLMESİ

Dr. Emine Damla KUTLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2026

TEŞEKKÜR

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyoloji Kliniği'nde yürüttüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim; kliniğimize kazandırdığı vizyon, eğitim sürecimize sağladığı katkılar ve yol göstericiliği ile mesleki gelişimimde önemli rol oynayan, değerli klinik şefimiz Sn. Prof. Dr. Özkan Ünal'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimin her aşamasında bilimsel yaklaşımı, yönlendirmeleri ve yapıcı katkılarıyla bana rehberlik eden; akademik bilgi birikimi ve desteğiyle çalışmama önemli katkılar sağlayan, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hasan Aydın'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimimde önemli bir yere sahip olan; bilgi birikimleri, akademik yaklaşımları ve vizyon kazandıran eğitim anlayışlarıyla bana her zaman ilham veren, değerli eğitim görevlilerim Prof. Dr. Nazan Çiledağ ve Prof. Dr. Burcu Savran'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve akademik anlamda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, eğitim sürecime katkı sağlayan başta Doç. Dr. Ezel Yaltırık Bilgin, Doç. Dr. Elif Aktaş, Doç. Dr. Hatice Çisel Yazgan, Doç. Dr. Pınar Özdemir Akdur, Başasistan Dr. Zeynel Yoloğlu ve Başasistan Dr. Ahmet Bayrak olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine ve bölüm uzmanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteğini ve dostluğunu her zaman hissettiğim; zorlu ve keyifli anları paylaştığım yakın arkadaşlarım Dr. Büşra Öztürk, Dr. Ahmet Selef Şentürk ve uzman olarak hastanemizden ayrılmış olan değerli kıdemlilerim Uz. Dr. Büşra Türkkahraman ve Uz. Dr. Yasin Özdemir'e teşekkür ederim.

Kliniğimizde çalışan tekniker, hemşire, sekreter ve personelimize desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Son olarak, hayatımın her döneminde yanımda olan, anlayışları, sabırları ve koşulsuz destekleriyle bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Damla KUTLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR DİZİNİ v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
RESİM LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. RHK 4
2.1.1. Epidemiyoloji 4
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 4
2.1.3. Klinik Bulgular 5
2.1.4. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırması 6
2.1.4.1. BHRHK 8
2.2. RHK'LARDA GÖRÜNTÜLEME 9
2.2.1. BT Görüntüleme 10
2.3. RHK'LARIN EVRELEMESİ 11
2.4. RHK'LARIN NÜKLEER DERECELENDİRİLMESİ 13
2.4.1. Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiasyon 14
2.5. PROGNOSTİK FAKTÖRLER 14
2.6. RHK'LARDA TEDAVİ VE TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ 16
2.6.1. Tedavi 16
2.6.2. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi 17
2.6.2.1. RECIST 1.1 Kriterleri 18
2.7. RADYOMİK ANALİZ 19
2.7.1. Görüntülerin Elde Edilmesi 20
2.7.2. İlgili Alanın Segmentasyonu 20
2.7.3. Ön Hazırlık (Preprossesing) Aşaması 20
2.7.4. Radyomik Özelliklerin Elde Edilmesi Aşaması 21

2.7.4.1. Histogram Özellikleri 21
2.7.4.2. Tekstür Özellikleri 22
2.7.5. Radyomik özellik seçimi ve Model Oluşturma 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. HASTA SEÇİMİ 25
3.2. PATOLOJİ, RADYOLOJİ VE DEMOGRAFİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 27
3.3. BT ÇEKİM PROTOKOLÜ 27
3.4. GÖRÜNTÜLERİN İŞLENMESİ 28
3.5. GÖZLEM İÇİ VE GÖZLEMCİLER ARASI UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ 31
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 31
4. BULGULAR 33
4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ 33
4.2. OLGULARIN SEGMENTASYONDAN BAĞIMSIZ ÖZELLİKLERİ VE SONUÇLARI 34
4.3. RADYOMİK ANALİZ VERİLERİ 37
4.3.1. Tümöral, İntratümöral ve Peritümöral Alanlardan Elde Edilen Radyomik Parametrelerin Gözlem İçi ve Gözlemciler Arası Uyum Sonuçları 37
4.3.2. Tümöral Alan-Texture Analizine Dayalı Radyomik Modelleme ve Performans Sonuçları 39
4.3.2.1. Eğitim Grubunda Radyomik Özellik Seçimi ve Model Oluşturma 39
4.3.2.2. Eğitim Grubunda Model Performans Sonuçları 40
4.3.2.3. Test Grubunda Model Performans Sonuçları 40
4.3.3. İntratümöral Alan-Texture Analizine Dayalı Radyomik Modelleme ve Performans Sonuçları 42
4.3.3.1. Eğitim Grubunda Radyomik Özellik Seçimi ve Model Oluşturma 42
4.3.3.2. Eğitim Grubunda Model Performans Sonuçları 42
4.3.3.3. Test Grubunda Model Performans Sonuçları 43
4.3.4. Peritümöral Alan-Texture Analizine Dayalı Radyomik Modelleme ve Performans Sonuçları 44
4.3.4.1. Eğitim Grubunda Radyomik Özellik Seçimi ve Model Oluşturma 44
4.3.4.2. Eğitim Grubunda Model Performans Sonuçları 45

4.3.4.3. Test Grubunda Model Performans Sonuçları 45
4.3.5. Tümöral, İntratümöral ve Peritümöral VOI Modellerinin Performans Karşılaştırması 46
4.4. OLGULAR 48
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇLAR 61
7. KAYNAKLAR 63
8. ÖZGEÇMİŞ 74
9. EKLER 76
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU 76

KISALTMALAR DİZİNİ

A : Ağırlıklı
AUC : Eğri Altında Kalan Alan
BT : Bilgisayarlı Tomografi
BHRHK : Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom
DAG : Difüzyon Ağırlıklı Görüntü
GLCM : Gray-Level Cooccurrence Matrix
GLDZM : Gray-Level Distance Zone Matrix
GLRLM : Gray-Level Run-Length Matrix
GLSZM : Gray-Level Size Zone Matrix
HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HU : Hounsfield Unit
ICC : Sınıf İçi Korelasyon testi, Intraclass Correlation Coefficient
ISUP : Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
LASSO : Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
LIFEx : Local Image Features Extraction
mm : Milimetre
NGTDM : Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix
NPV : Negatif Prediktif Değeri
PACS : Picture Archiving and Communication System
PPV : Pozitif Prediktif Değeri
RECIST : Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
RHK : Renal Hücreli Karsinom
ROI : İlgilenilen Bölge, Region of İnterest
TNM : Tümör, Lenf nodu, Metastaz
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
VHL : Von Hippel Lindau
VOI : Volume of İnterest

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. WHO 2022'ye göre böbrek tümörleri sınıflandırma sisteminde yapılan güncellemeler 7

Tablo 2a. TNM evreleme sistemi T, N, M kategorileri 12

Tablo 2b. TNM evreleme sistemi evre grupları 13

Tablo 3. WHO/ISUP Nükleer Derecelendirme Sistemi 14

Tablo 4. Eğitim ve Test Grubunda Peritümöral İnvazyon Var/Yok Olmasına Göre Demografik, Patolojik ve Morfolojik Özelliklerin Dağılımı 36

Tablo 5. Tümöral Alan- Eğitim Grubu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 40

Tablo 6. Tümöral VOI modeli performans ölçütleri 41

Tablo 7. İntratümöral Alan- Eğitim Grubu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 42

Tablo 8. İntratümöral VOI Modeli Performans Ölçütleri 44

Tablo 9. Peritümöral Alan- Eğitim Grubu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 44

Tablo 10. Peritümöral VOI Modeli Performans Ölçütleri..... 46

Tablo 11. Tümöral, İntratümöral ve Peritümöral VOI Modellerinin Eğitim ve Test Gruplarındaki Tanısal Performans Ölçütlerinin Karşılaştırması 47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta Seçim Şeması 26
Şekil 2. Tümöral alandan elde edilen radyomik parametrelerin güvenilirlik düzeyleri 38
Şekil 3. İntratümöral alandan elde edilen radyomik parametrelerin güvenilirlik düzeyleri 38
Şekil 4. Peritümöral alandan elde edilen radyomik parametrelerin güvenilirlik düzeyleri 39
Şekil 5. Tümöral VOI Modeli- Eğitim ve Test Grubu ROC eğrileri 41
Şekil 6. İntratümöral VOI Modeli- Eğitim ve Test Grubu ROC eğrileri 43
Şekil 7. Peritümöral VOI Modeli- Eğitim ve Test Grubu ROC eğrileri 46

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Örnek hasta segmentasyonu 30
Resim 2. Olgu 1 48
Resim 3. Olgu 2 49

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom (BHRHK) olgularında operasyon öncesi bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak tümöral, intratümöral ve peritümöral bölgelerden çıkarılan radyomik parametreler ile T3a evresini T1 ve T2 evrelerinden ayırmaya yani peritümöral invazyon varlığını noninvaziv bir şekilde öngörmeye yönelik modeller geliştirmek ve bu modellerden elde edilen bulguları literatür ışığında tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya 2014-2025 yılları arasında hastanemizde nefrektomi operasyonu yapılan ve patolojik olarak BHRHK tanısı doğrulanan 101 hasta dahil edilmiştir. Ardından çalışma popülasyonu rastgele olmak üzere eğitim ve test (7:3) gruplarına ayrılmıştır. Her hasta için operasyon öncesi döneme ait portal fazda elde edilen aksiyel BT görüntüleri kullanılmıştır. Segmentasyon işlemi LIFEx (Local Image Features Extraction)-7.8.0 programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Her lezyon için tümöral, intratümöral ve peritümöral olmak üzere üç farklı VOI (volume of interest) yarı otomatik ve otomatik yöntemlerle belirlenmiştir. Çıkarılan radyomik parametrelerin gözlem içi ve gözlemciler arası güvenilirliği sınıf içi korelasyon testi (ICC, Intraclass Correlation Coefficient) ile değerlendirilmiştir. Bu analiz sonucu belirlenen eşik değerin üzerinde olan parametreler ile her VOI için ayrı olacak şekilde peritümöral invazyonu öngörmeye yönelik lojistik regresyon temelli modeller oluşturulmuştur. Her modelin peritümöral invazyonu öngörmedeki performansı bağımsız test grubunda doğrulanmıştır. Modellerin performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmiş ve eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve F1 skoru gibi performans metrikleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Peritümöral invazyonun öngörülmesinde tümöral, intratümöral ve peritümöral VOI modellerinin AUC değerleri eğitim grubunda sırasıyla 0.841, 0.839, 0.817 hesaplanmış iken; test grubunda 0.806, 0.824, 0.819 olarak bulunmuş ve yüksek tanısal performans ortaya koymuştur. Tüm modeller arasında peritümöral VOI modeli

en dengeli model performansı ile öne çıkmıştır. Ayrıca tüm modellerde morfolojik parametrelerin peritümöral invazyonu öngörmede belirleyici olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada BHRHK olgularında peritümöral invazyon varlığının veya patolojik T3a evresinin operasyon öncesi görüntüler üzerinden yapılan radyomik analiz ile noninvaziv bir şekilde öngörülebileceği sonucuna varılmıştır. Bu sonuç radyomik analizin klinik karar süreçlerine katkı sağlayabilecek güçlü ve genellenebilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte bulgularımızın daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Berrak hücreli renal hücreli karsinom, bilgisayarlı tomografi, tümör evreleme, TNM sınıflaması, radyomik analiz

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to develop models to distinguish T3a stage from T1 and T2 stages, that is, to predict the presence of peritumoral invasion noninvasively, using radiomic parameters extracted from tumoral, intratumoral and peritumoral regions using preoperative computed tomography (CT) images in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) cases, and to discuss the findings obtained from these models in the light of the literature.

Material and Method: This retrospective study included 101 patients who underwent nephrectomy at our hospital between 2014 and 2025 and were pathologically diagnosed with ccRCC. The study population was then randomly divided into training and test groups (7:3). Axial CT images obtained during the preoperative portal phase were used for each patient. Segmentation was performed using the LIFEx (Local Image Features Extraction)-7.8.0 program. Three different VOIs (volumes of interest) were determined for each lesion: tumoral, intratumoral, and peritumoral, using semiautomatic and automatic methods. Intra- and inter-observer reliability of the extracted radiomic parameters was assessed using the intraclass correlation test (ICC). Logistic regression-based models were developed to predict peritumoral invasion for each VOI using parameters above the threshold value determined from this analysis. The performance of the developed models in predicting peritumoral invasion was validated in an independent test group. Model performance was assessed using ROC curve analysis, and performance metrics such as area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, accuracy, and F1 score were calculated.

Results: In predicting peritumoral invasion, the AUC values for the tumoral, intratumoral, and peritumoral VOI models were calculated as 0.841, 0.839, and 0.817 in the training group, respectively, while they were found to be 0.806, 0.824, and 0.819 in the test group, demonstrating high diagnostic performance. Among all models, the peritumoral VOI model stood out with the most stable model performance. Furthermore, morphological parameters were found to be the determining factors in all models.

Conclusion: This study concluded that the presence of peritumoral invasion or pathological T3a stage in patients with ccRCC can be predicted noninvasively using radiomic analysis performed on preoperative images. This result demonstrates that radiomic analysis is a powerful and generalizable method that can contribute to clinical decision-making. However our findings require external validation in multicenter, prospective studies with larger patient series.

Keywords: Clear cell renal carcinoma, CT, tumor staging, TNM classification, radiomics

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal Hücreli Karsinom (RHK), erişkinlerde genitoüriner sistemin en sık görülen malign tümörleri arasında olup tüm böbrek kitlelerinin %90'ını oluşturmaktadır; ayrıca görüntüleme modalitelerinin yaygınlaşması ve artan kullanımı ile birlikte insidansı ve prevelansı da giderek artmaktadır (1–3). Bu tümör grubunu farklı biyolojik davranışlar sergileyen histolojik alt tipler oluşturmaktadır; BHRHK en sık görülen histolojik alt tip olmakla birlikte agresif seyri, yüksek metastaz ve lokal invazyon potansiyeli, yüksek mortalite oranları ile öne çıkmaktadır (1–4).

RHK'ların etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsada yaş, cinsiyet, etnik köken, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, genetik değişiklikler gibi gelişiminde rol oynayan bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (2,4–6). RHK olgularının klasik triadı yan ağrısı, makroskobik hematüri ve papabl abdominal kitle olarak bilinmektedir; görüntüleme modalitelerinin yaygınlaşması ve artan kullanımıyla birlikte çoğu olgu asemptomatik dönemde tanı almaktadır (3,5,7).

Radyoloji RHK olgularının tanısında, lezyon karakterizasyonunda ve tedavi sonrası takibinde kritik bir role sahiptir; BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bu amaçla kullanılan görüntüleme modaliteleridir; özellikle BT uygun maaliyeti ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle en sık tercih edilen, altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (7–10). BHRHK'lar görüntülemede kortikomedüller fazda belirgin kontrast tutulumu ve nefrogram fazında hızlı yıkanma göstermeleriyle diğer histolojik alt tiplerden ayrılmaktadır (8,10–12).

RHK'ların klinik seyri, tedaviye yanıtı ve sağkalımı prognostik faktörlere bağlı değişim göstermektedir (13,14). Prognostik faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olmak üzere kategorilere ayrılmaktadır; TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi, anatomik faktörlerin temelini oluşturmakta olup tümör boyutu, lokal invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı ile prognozun en güçlü belirleyicisidir; ileri T evresi ve metastaz saptanan olgularda sağkalım belirgin olarak azalmaktadır; TNM evresi aynı zamanda hastaya uygulanacak tedavi yaklaşımının ve

cerrahi tekniğin belirlenmesinde de kritik rol oynamaktadır (13–16). Bu noktada radyoloji yalnızca tanı ve lezyon karakterizasyonunda değil, aynı zamanda tedavi yaklaşımının ve prognozun en önemli belirleyicisi olan evrelemede de kritik bir rol üstlenmektedir. Radyolojik evrelemede böbreğe lokalize tümörlerin T3 ve T4 tümörlerden ayrılması açıklanan nedenlerden dolayı büyük önem taşımaktadır. Radyolojik olarak T3b, T3c ve T4 tümörler daha belirgin görüntüleme bulgularına sahip olmaları nedeniyle T3a tümörlere göre daha yüksek doğrululukla saptanabilmekte iken; mikroskopik düzeydeki perirenal yağ doku, renal sinüs, renal kapsül invazyonu yani T3a evresinin belirleyicileri radyolojik olarak her zaman doğru şekilde tespit edilememektedir (16–18).

Radyomik analizler ise radyolojik görüntüleri oluşturan piksel ve voksellerdeki verileri sayısal parametrelere dönüştürerek nicel bilgiler elde edilmesini sağlar ve bu sayede insan gözünün algıladığından daha fazla bilgi verir (19). Bu yöntemle radyolojik görüntüler üzerinden tümöre ait alt tip, evre, nükleer derece (grade) gibi patoloji sonuçlarını, tedavi yanıtını ve prognozu öngörmek amacıyla yapılan çalışmalar literatürde giderek artan bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Literatürde böbrek, meme, akciğer, kolon kanseri gibi çeşitli kanser türlerine yönelik yapılan çalışmalar radyomik analizlerin patoloji sonuçlarına, tedavi yanıt değerlendirme sistemlerine ve prognostik skor sistemlerine alternatif, noninvaziv bir yöntem olduğunu göstermiştir (20–24). Bu sonuçlar radyomik analiz çalışmalarına olan ilgiyi daha da arttırmış olup radyolojik görüntüler üzerinden tümör dokusunun kompartmanlara ayırılarak incelenmesi ya da tümör çevresinin tümör biyolojisi ve davranışı hakkında bilgi verip veremeyeceğinin araştırılması son zamanlardaki çalışmaların odağı haline gelmiştir. Örneğin Liang ve arkadaşları lokal ileri rektum kanseri olgularında prognoz öngörmede, Pesapane ve arkadaşları ise neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri olgularında patolojik tam yanıtı öngörmede peritümöral alandan elde edilen radyomik parametrelerin anlamlı katkı sağladığını bildirmişlerdir (25,26). Ayrıca Wang ve arkadaşları çalışmalarında, epitelyal over kanserlerinde ekstrapelvik peritoneal metastazı öngörmek amacıyla intratümöral alandan çıkarılan radyomik özelliklerle MRG tabanlı bir model geliştirmiş ve anlamlı sonuçlar elde etmiştir (27).

Literatürde BHRHK olgularında T evresini öngörmeye yönelik yapılan çalışmalar çoğunlukla ileri evre (T3, T4) ve erken evre (T1, T2) tümörlerin ayrımına odaklanmıştır. T3a evresini öngörmeye yönelik yapılan radyomik analiz çalışmaları ise tümöral alanın değerlendirilmesine veya tümöral alan ile peritümöral alanın birlikte analiz edilmesine dayanmaktadır. Buna karşılık intratümöral alanın ayrı bir VOI olarak incelendiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Açıklanan nedenlerden dolayı çalışmamızda berrak hücreli alt tipine odaklanılmış ve BHRHK tanısı alan olgularda radyolojik olarak saptanması daha güç olan T3a evresini yani peritümöral invazyonu portal fazda elde edilen BT görüntüleri üzerinden öngörmeyi amaçlayan modeller geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda operasyon öncesi BT görüntülerinden, tüm tümör hacminden çıkarılan radyomik özelliklerin yanı sıra intratümöral ve peritümöral alanlardan çıkarılan radyomik özellikler de kullanılarak üç farklı VOI üzerinden modeller oluşturulmuş ve peritümöral invazyonun öngörülebilirliği araştırılmıştır. Bulgularımızın literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunan bu alana katkı sağlaması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RHK

2.1.1. Epidemiyoloji

GLOBOCAN veri tabanına ait 2022 yılı verilerinde, dünya genelinde böbrek kanseri tanısı konulan yeni vaka sayısı 434,419 (%2.2) olarak bildirilmiştir; bu verilere göre böbrek kanseri tüm maligniteler arasında 14'üncü sıklıkta yer almaktadır; cinsiyetler arası dağılıma bakıldığında ise erkek popülasyonda daha sık izlenmiş ve vakaların 227,574'ü erkeklerde, 156,845'i kadınlarda saptanmıştır; ayrıca yine bu verilere göre böbrek kanseri nedeniyle aynı yıl 155,702 (%1.6) yeni ölüm meydana gelmiş ve böbrek kanseri kansere bağlı ölümler arasında 16. sırada yer almıştır (28).

Tüm böbrek kanserlerinin %90'ını RHK'lar oluşturmaktadır; RHK'lar aynı zamanda erişkinlerde genitoüriner sistemin en sık görülen malign tümörleri arasında yer almaktadır (1–4). RHK'lar içerisinde en sık görülen histolojik alt tip %70 oranla BHRHK'dur; RHK'ların insidansı yaşla birlikte artmakta olup dünya genelinde ortalama tanı yaşı 6. ve 7. dekatlar civarındadır (7,29,30). Görüntüleme modalitelerinin kullanımı son zamanlarda giderek artmıştır; bununla birlikte böbrek kitleleri daha erken evrelerde ve daha küçük boyutlarda tanı almaktadır; bu durum böbrek kanseri insidansında artışa yol açarken, kansere bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (2,5,8).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

RHK'ların etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte gelişiminde rol oynayan çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır; bu faktörler yaş, cinsiyet, etnik köken gibi değiştirilemeyen risk faktörleri ile obezite, hipertansiyon, sigara, alkol kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır; ayrıca RHK gelişiminde rol oynayan moleküler ve genetik faktörlerle ilgili bilgi düzeyi son yıllarda oldukça artmıştır (2,4–6,30).

RHK'ların gelişme riski ileri yaşta ve erkek cinsiyette daha fazladır; ayrıca Asya ırkında RHK insidansının daha az olduğu bilinmektedir (2,5,30).

Sigara RHK'ların en önemli risk faktörlerinden biridir; sigara kullanan bireylerde RHK gelişme riski sigara kullanımının süresi ve miktarıyla doğru orantılı olarak artış göstermektedir; ayrıca erkeklerde sigara kullanımına bağlı riskin kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (2,5,6,30).

Obezitenin de RHK riskini arttırdığı bilinmektedir; beyaz yağ dokusu, pro-inflamatuar sitokinler üreten karmaşık bir yapıya sahiptir; ayrıca obeziteye bağlı gelişen insülin direnci kanda insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi hormonların düzeylerinde artışa neden olmaktadır; bu değişiklikler sonucunda meydana gelen kronik inflamasyon ve hormonal değişiklikler hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve kanser gelişiminde rol oynayan diğer yolaklara etki ederek kanser gelişme riskini arttırmaktadır (2,5,30,31).

Hipertansiyonun kronik inflamasyon, hipoksi, endotel disfonksiyonu ve oksidatif strese neden olarak RHK riskini arttırdığı düşünülmektedir (5,6,30).

Ayrıca RHK'un çeşitli herediter hastalıklarla ilişkisi karsinogenez sürecinde genetik ve epigenetik değişikliklerin rol oynadığını göstermektedir; Von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dube ve Herediter Leiyomyomatozis gibi otozomal dominant kalıtılan sendromlarda; VHL, FH, MET, FLCN genlerindeki mutasyonlar RHK riskini anlamlı şekilde arttırmaktadır; özellikle VHL gen mutasyonu, en sık görülen histolojik alt tip olan BHRHK'ların hem sporadik hem de herediter formlarında en sık bildirilen moleküler değişiklik olarak göze çarpmaktadır; bunun yanı sıra, BAP1, SDH kompleks genleri, TSC1, TSC2 ve MITF gibi genlerdeki mutasyonların da RHK riskini arttırdığı bilinmektedir (2,4,29,30).

2.1.3. Klinik Bulgular

Yan ağrısı, papabl abdominal kitle ve makroskobik hematüri RHK'ların klasik triadını oluşturmaktadır; ancak son yıllarda görüntüleme modalitelerinin artan kullanımıyla birlikte olguların çoğu asemptomatik dönemde insidental olarak

saptanmaktadır (3,5,7,32). Bu tümörler testiküler vende basıya neden olarak varikosele, venöz tutuluma neden olarak alt ekstremite ödemine yol açabilir; metastatik hastalıkta ise kemik ağrısı, inatçı öksürük, halsizlik gibi çeşitli sistemik bulgular görülebilir (7,32).

Ayrıca RHK'lar hastalığın evresinden bağımsız olarak tümörün salgıladığı biyoaktif maddelere ya da tümöre karşı gelişen immün yanıta bağlı olarak paraneoplastik sendromlar şeklinde de karşımıza çıkabilir; bu sendromlarda hipertansiyon, kaşeksi, ateş nöropati ve laboratuvar analizlerde eritrosit sedimentasyon hızında artış, anemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hiperkalsemi ve polisitemi gibi bulgular görülebilir (5,7,33).

2.1.4. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization-WHO) 2022 yılında yayınlanan en güncel baskısında, böbrek tümörlerinin sınıflandırılmasında morfolojik özelliklerin yanı sıra immünohistokimyasal bulguların ve moleküler değişikliklerin değerlendirilmesi yapılan en büyük yenilik olarak göze çarpmaktadır (34). Güncel sınıflandırma sisteminde böbrek tümörleri, Berrak Hücreli, Papiller, Onkositik ve Kromofob Böbrek Tümörleri, Toplayıcı Kanal Tümörleri, Diğer Böbrek Tümörleri ve Moleküler Olarak Tanımlanmış Böbrek Karsinomları olmak üzere alt kategorilere ayrılmıştır; ayrıca güncel sınıflandırma sisteminde üç yeni antite tanımlanmış olup bunlar; Elongin C mutasyonu gösteren RHK, Eozinofilik Solid ve Kistik RHK, Anaplastik Lenfoma Kinaz rearanjmanlı RHK'dur (35,36). WHO 2022 sınıflandırma sisteminde yapılan değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir (34).

Tablo 1. WHO 2022'ye göre böbrek tümörleri sınıflandırma sisteminde yapılan güncellemeler

	RENAL TÜMÖR	WHO 2016 SINIFLANDIRMASI	WHO 2022 SINIFLANDIRMASINDAKİ GÜNCELLEMELER
1	Papiller RHK	Tip 1 ve Tip 2 olarak sınıflandırılırdı	Tip 1 ve Tip 2 alt sınıflandırması kaldırıldı. Morfolojik paternler genişletildi ve güncellendi (Warthin-benzeri RHK, ters nükleer polariteli papiller RHK)
2	Berrak Hücreli Papiller Renal Hücreli Tümör	Berrak Hücreli Papiller RHK	Yavaş klinik seyri ve benign davranışı nedeniyle adındaki karsinom kelimesi yerine tümör kelimesi tercih edildi.
3	Fumarat Hidrataz eksik RHK	Uterin ve kutanöz leiomyoma ile ilişkisi nedeniyle 'Herediter Leiomyomatozis İlişkili RHK' olarak adlandırıldı.	Fumarat hidrataz protein eksikliği birçok kategoride gözlendiği için adı 'Fumarat Hidrataz eksik RHK' olarak değiştirildi.
4	SMARCB1 eksik Renal Medüller Karsinom	Renal medüller bölgede yerleşimi nedeniyle 'Renal Medüller Karsinom' olarak adlandırıldı.	SMARCB1 eksikliğinin bu kategoride de gözlenmesi nedeniyle adı 'SMARCB1-eksik Renal Medüller Karsinom' olarak değiştirildi.
5	TFE 3 rearanjmanlı RHK ve TFEB değişikliği gösteren RHK	'MIT ailesi RHK' olarak gruplandırıldı.	MIT kategorisi kaldırıldı. İki ayrı kategori oluşturuldu: TFE3-rearanjmanlı RHK ve TFEB-değişikliği gösteren RHK. TFEB-değişikliği gösteren RHK ayrıca TFEB-rearanjmanlı ve TFEB-amplifiye olarak alt gruplara ayrıldı.
6	Eozinofilik Solid ve Kistik RHK	Bu kategori tanımlanmamış	'Diğer Renal Tümörler' altında yeni bir kategori olarak eklendi.
7	Anaplastik Lenfoma Kinaz rearanjmanlı RHK	Yeni tanımlanan antite	'Moleküler Olarak Tanımlanmış Renal Karsinom' kategorisi altında yeni bir antite olarak eklendi.
8	Elongin C mutasyonlu RHK	'Leiyomyomatöz stroma ilişkili RHK' olarak ortaya çıkan antite şeklinde tanımlandı.	'Moleküler Olarak Tanımlanmış Renal Karsinom' kategorisi altında yeni bir antite olarak eklendi.
9	Düşük Dereceli Onkositik Tümör	Bu kategori tanımlanmamış	Yeni tanımlanan antite
10	Eozinofilik Vakuoler Tümör	Bu kategori tanımlanmamış	Yeni tanımlanan antite

2.1.4.1. BHRHK

BHRHK'lar proksimal kıvrımlı tübül epitelinden köken alır; bu tümörler patolojik incelemelerde intrasitoplazmik glikojen ve lipid içeriği ile ince duvarlı, sinozoid benzeri vasküler yapılarla karakterizedir; makroskopik bakıda lipid içeriği nedeniyle altın sarısı renkte görünür; ayrıca ismini histolojik incelemeler sırasında intrasitoplazmik içeriğin çözünmesiyle oluşan berrak görünümden alır (37,38). BHRHK'lar sporadik RHK'lar içerisinde en sık görülen histolojik alt tiptir; diğer histolojik alt tiplere göre daha agresif olmakla birlikte lokal invazyon, metastaz ve mortalite oranları da daha yüksektir (1–4,37).

RHK'lar çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte yaklaşık %4 sıklıkla herediter kanser sendromlarıyla birliktelik gösterir; herediter olgular genellikle daha erken yaşta ortaya çıkma, bilateral ve multisentrik olma eğilimindedir (37,39,40). BHRHK'larla sık birliktelik gösteren herediter kanser sendromu Von Hippel Lindau (VHL) sendromudur; VHL sendromlu hastaların %75'inde ileri yaşlarda BHRHK gelişir; bu durum hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir; BHRHK'un sporadik formlarında da VHL tümör süpresör geni en sık mutasyona uğrayan gen olup olguların %50-75'inde bulunmaktadır (40). VHL sendromunda VHL tümör süpresör geni mutasyona uğrar ve sonucunda Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü üretimi artar; bu değişiklikler anjiogenez ve hücre proliferasyonunu tetikleyerek kanser gelişimini destekler (29,30,33,38,40). Bu moleküler değişiklikler nedeniyle BHRHK'lar diğer histolojik alt tiplere göre daha fazla mikrovasküler yapıya sahip hipervasküler lezyonlardır; bu yapıları nedeniyle tedavilerinde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri ve immünoterapiler gibi hedefe yönelik ajanlar kullanılabilir (33,38–40).

Görüntüleme modalitelerinde BHRHK'lar hipervasküler, kistik, nekrotik ve hemorajik alanlar içerebilen heterojen lezyonlar olarak karşımıza çıkar; BT görüntülemede kortikomedüller fazda belirgin kontrast tutulumu ve nefrogram fazında hızlı yıkanma göstermeleriyle diğer histolojik alt tiplerden ayrılırlar (8,10–12). MRG'de T1 ağırlıklı (A) sekanslarda renal parankimle izointens veya hipointens görünürler; T2A sekanslarda ise renal parankime göre artmış sinyal yoğunluğunda

izlenir ve intratümöral nekroz, kistik değişiklikler veya hemorajiden kaynaklı heterojen sinyal özelliği gösterirler; hipervasküler yapıları nedeniyle kontrastlı MRG'de yoğun ve heterojen kontrastlanma gözlenir; kortikomedüller fazda renal parankime göre hipervasküler izlenirken, nefrogram fazında yıkanma gösterirler; ayrıca MRG'de lezyon çevresinde hipointens psödokapsül yapısı izlenebilir; bunun büyüyen kitlenin komşuluğundaki renal parankimin sıkışmasıyla oluştuğu düşünülmektedir; ancak nadiren patoloji incelemelerinde fibröz bir kapsül de görülebilir; kapsül bütünlüğünün bozulması ileri evre ve yüksek nükleer derece ile ilişkilidir (41,42). Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerde (DAG), ADC değerlerinin diğer subtiplere göre daha yüksek olduğu görülür (42,43). BHRHK'lar intrasitoplazmik lipid içerikleri nedeniyle dış faz gradient-eko sekanslarda sinyal kaybı gösterebilirler; bu özelliği nedeniyle makroskobik yağ içermeyen anjiomyolipomlarla ayrımı güç olabilmektedir (9,41–43).

2.2. RHK'LARDA GÖRÜNTÜLEME

Böbrek tümörlerinin değerlendirilmesinde görüntüleme, tanı koyma, tümör karakterizasyonu, evreleme, uygun tedavinin belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte kritik bir role sahiptir (7–12,43). Ultrasonografinin günümüzde yaygın kullanımı sayesinde böbrek kitleleri daha küçük boyutlarda ve semptoma yol açmadan tespit edilebilmektedir; ultrasonografi kitleleri saptamada ve solid kitleleri kistik kitlelerden ayırt etmede yeterlidir; ancak solid kitlelerin karakterizasyonunda sınırlı kalmaktadır; bu nedenle normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda, böbrek kitlelerinin ayrıntılı değerlendirilmesi ve karakterizasyonu için intravenöz (IV) kontrastlı ve kontrastsız renal BT veya MRG en uygun görüntüleme modaliteleri olarak kabul edilmektedir (7–12,16,43,44).

Abdominal Radyoloji Derneği (Society of Abdominal Radiology) RHK Odaklı Paneli, renal BT protokolünün kontrastsız görüntüler ile kontrast sonrası 3 milimetre (mm) kesit kalınlığında nefrojenik faz (100-120 saniye) görüntüleri içermesini önermektedir; buna ek olarak kortikomeduller faz (40–70 saniye) ve boşaltım fazının (7–10 dakika) alınması ise opsiyonel bırakılmıştır; ancak cerrahi öncesi operasyon planlaması amacıyla yapılan görüntülemelere boşaltım fazının eklenmesi tavsiye

edilmektedir; renal MRG protokolünün ise aksiyal veya koronal T2A görüntüler, aksiyal dual faz görüntüler, aksiyal ve/veya koronal T1A yağ baskılı kontrast öncesi ve kontrast sonrası dinamik görüntüler ve DAG'leri içermesi önerilmektedir; ayrıca radyoloji ve üroloji uzmanları, tümör boyutunun, makroskopik yağ varlığının/ yokluğunun, tümörün solid/kistik bileşenlerinin ve kontrastlanma paterninin radyoloji raporlarında belirtilmesi gereken önemli bulgular olduğunu vurgulamıştır (16,44).

2.2.1. BT Görüntüleme

BT, RHK tanısında altın standart görüntüleme modalitesi olup ekstrarenal yayılım, venöz tutulum, lenf nodu tutulumu, adrenal bez invazyonu, diğer böbreğin fonksiyon ve morfolojisi hakkında bilgi sağlamaktadır (7–10,43). Böbrek tümörlerinin değerlendirilmesinde önerilen renal BT protokolüne ait ayrıntılar şu şekilde özetlenebilir:

Kontrastsız incelemede, RHK'lar genellikle parankimle benzer dansitede olduklarından net bir şekilde görülmezler, ancak konturda lobülasyona neden olduklarında ya da nekrotik, hemorajik alanlar içerdiklerinde parankim içerisinde ayırt edilebilirler; kontrastsız görüntüler özellikle kalsifikasyonların ve makroskobik yağın tespitinde önemli olup kontrastlanma düzeyinin belirlenmesi için de referans oluşturmaktadır; BT'de makroskopik yağ genellikle -10 Hounsfield Unit (HU) altında dansiteye sahip alanlar olarak görülür; bir lezyonda makroskopik yağ varken kalsifikasyon izlenmemesi, anjiyomiyolipom tanısında tipik bir bulgudur (9–11,16,45–47).

Arteriyel faz kontrast enjeksiyonunu takiben 15–25 saniye sonra elde edilir; renal arter anatomisi, patolojileri ve renal damarların tümörle ilişkisini değerlendirmede faydalıdır (8,47)

Kortikomedüller faz kontrast enjeksiyonunu takiben 40–70 saniye sonra elde edilir; bu fazda kontrast madde glomerüllerde ve peritübüler kapillerlerde birikirken, distal tübüllere ve interstisyuma ulaşmamaktadır; böylece kortekste yoğun bir kontrastlanma izlenirken, medulla hipodens kalmaktadır (47,48). Bu faz, lezyon vasküleritesi hakkında bilgi sağlayarak BHRHK gibi hipervasküler alt tipleri Papiller

RHK gibi hipovasküler alt tiplerden ayırmaya yardımcı olur; ayrıca vasküler patolojilerin tanısında önemli bir faz olup tümörün venöz yayılımının değerlendirilmesine de olanak sağlar (8,10,47,48).

Nefrojenik faz kontrast enjeksiyonunu takiben 100-120 saniye sonra elde edilen, renal tümörlerin saptanması ve karakterizasyonu açısından en önemli fazdır; bu fazda kontrast madde renal tübüller ve interstisyuma ulaşır; böylece renal parankim homojen kontrastlanır (8,10,46,47). Bu fazda RHK, zengin vasküler ağa sahip olmasına rağmen normal parankimden daha az kontrastlanma gösterir ve kontrastsız görüntülere göre 20 HU'dan fazla kontrast artışı malignite açısından şüpheli kabul edilir; 10–20 HU arasındaki kontrast artışında ise tanısal güven azalır, çünkü bu değerler komplike kistler veya kistik karsinomlarda da görülebilir (16,43,46,47).

Boşaltım fazı kontrast madde enjeksiyonunu takiben 7–10 dakika sonra elde edilir; bu fazda kontrast maddenin atılımı toplayıcı sistemin değerlendirilmesini mümkün kılar; böylece tümörün toplayıcı sisteme mesafesi ve bu yapıları infiltre etme durumu belirlenebilir; özellikle nefron koruyucu cerrahi planlanmasında bu bulgular klinik olarak büyük önem taşımaktadır (8,47,48).

Sonuç olarak renal BT; solid kitleleri kistik kitlelerden ayırt etmeye, solid lezyonlarda benign-malign ayrımını yapmaya ve RHK olgularında histolojik alt tip öngörüsüne olanak sağlamaktadır.

2.3. RHK'LARIN EVRELEMESİ

TNM evreleme sistemi, hastalığın yayılımını doktorlar arasında ortak bir dille tanımlamaya yardımcı olan, bu sayede tedavi planlamasında ve prognoz öngörüsünde yol gösterici bir sınıflandırma sistemidir; böbrek tümörlerinin sınıflandırılmasında en sık tercih edilen sistem Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) 1 Ocak 2018 tarihinde yayınladığı 8. Baskı TNM evreleme sistemidir (49).

Bu sisteme göre T kategorisine tümörün en uzun boyutu ve lokal yayılımına, N kategorisine bölgesel lenf tutulumunun varlığına, M kategorisine ise uzak metastaz olup olmamasına göre karar verilir; sonuç olarak üç kategori birlikte değerlendirilerek

hastalığın evresi tespit edilir; görüntüleme modaliteleri RHK'ların klinik evrelemesinde kritik bir öneme sahiptir; bu sayede böbrekteki kitlenin tespiti ve karakterizasyonu yapılırken aynı zamanda tümör boyutu, renal sinüs yağ invazyonu, üriner toplayıcı sistem invazyonu, perirenal yağ invazyonu, venöz invazyon, adrenal bez invazyonu, perirenal fasyaya invazyon, komşu organlara invazyon, patolojik lenf nodlarının varlığı ve uzak metastaz olup olmadığı hakkında da bilgi sahibi olunur. Bu bulgular prognoz tayininde ve uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde klinisyene yardımcı olur. Konu ile ilgili detaylar tablo 2a-b'de özetlenmiştir (49).

Tablo 2a. TNM evreleme sistemi T, N, M kategorileri

T- PRİMER TÜMÖR		
KATEGORİ	**EN UZUN BOYUT**	**TÜMÖR YAYILIMI**
TX	Tümör değerlendirilemiyor	Tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına ait bulgu yok	Primer tümör varlığına ait bulgu yok
T1	≤ 7 cm	Böbrek kapsülü içinde sınırlı **T1a:** ≤ 4 cm **T1b:** >4 cm ve ≤ 7 cm
T2	> 7 cm	Böbrek kapsülü içinde sınırlı **T2a**: > 7 cm ve ≤ 10 cm **T2b**: >10 cm
T3	Herhangi bir boyut	Tümör pelvikaliksiyel sistem, renal sinüs, venöz yapılar ve perirenal yağ dokusuna yayılım gösterir ancak perirenal fasiayı aşmaz **T3a:** Tümör pelvikaliksiyel sistem, renal sinüs, perirenal yağ dokusu, ana renal ven veya segmental dallarına uzanır **T3b:** Tümör vena kava inferioru diyafram altında invaze eder **T3c:** Tümör vena kava inferioru diyafram üstünde invaze eder
T4	Herhangi bir boyut	Tümör perirenal fasianın ötesine geçer veya aynı taraf adrenal bez tutulumu görülür
N- BÖLGESEL LENF NODU TUTULUMU		
KATEGORİ	**BÖLGESEL (RETROPERİTONEAL) LENF NODU TUTULUMU**	
NX	Lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Lenf nodu metastazı yok	
N1	Lenf nodu metastazı var	
M- UZAK METASTAZ		
KATEGORİ	**UZAK METASTAZ**	
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	

Tablo 2b. TNM evreleme sistemi evre grupları

EVRE			
EVRE	**TÜMÖR**	**LENF NODU**	**METASTAZ**
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2	N1	M0
III	T3	NX, N0, N1	M0
IV	T4	Herhangi bir N	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4. RHK'LARIN NÜKLEER DERECELENDİRİLMESİ

RHK'ların nükleer dereceye göre sınıflandırılmasına ilişkin 1932 yılında yayınlanan ilk çalışmada, tümör diferansiyasyonu ile prognoz arasındaki ilişki ilk kez tanımlanmıştır (50). Skinner ve arkadaşlarının bu konuyla ilgili çalışması, RHK'ları yalnızca nükleer özelliklere göre derecelendiren, kullanılan histolojik parametreleri tanımlayan, tümörün en yüksek derece alanını genel derece olarak kabul eden ve hücre tiplerini (berrak, granüler ve iğsi) prognoz ile ilişkilendiren ilk araştırmadır (51,52). 1982 yılında Fuhrman ve arkadaşlarının geliştirdiği yeni nükleer derecelendirme sisteminde ise ilk üç derece nükleer özelliklere (nükleer boyut ve şekil, nükleol belirginliği) göre belirlenirken, dördüncü derece nükleer pleomorfizmin varlığına göre tanımlanmış ve genel derece tümörün en yüksek nükleer derece alanına göre belirlenmiştir (52,53). RHK alt tipleri hakkında kapsamlı çalışmaların yapılması ve bilgi düzeyinin artması, Fuhrman ve arkadaşlarının geliştirdiği nükleer derecelendirme sisteminin klinik uygulamalarda tekrarlanabilirlik ve geçerlilik açısından limitasyonlarının olduğunu göstermiştir (52,54). Kanada'nın Vancouver şehrinde düzenlenen uluslararası konferansta, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından bu konu ele alınmış ve BHRHK ile Papiller RHK olgularında derece 1–3 tümörler için yalnızca nükleol belirginliğinin kullanılmasına; derece 4 tümörlerin ise nükleer pleomorfizm ve tümör dev hücrelerinin varlığı temel alınarak tanımlanmasına karar verilmiştir; kromofob RHK'lar ise bu derecelendirme sisteminin dışında bırakılmıştır (52,54,55). WHO/ISUP nükleer derecelendirme sistemine ait detaylar tablo 3'de özetlenmiştir (54,55).

Tablo 3. WHO/ISUP Nükleer Derecelendirme Sistemi

WHO/ISUP NÜKLEER DERECELENDİRME SİSTEMİ	
Derece 1	Nükleoller x400 büyütmede yok veya belirgin değil
Derece 2	Nükleoller x400 büyütmede belirgin olarak görülür, ancak x100 büyütmede belirgin değil veya görülmez
Derece 3	Nükleoller x100 büyütmede belirgin olarak görülür
Derece 4	Rabdoid veya sarkomatoid diferansiyasyon bulunur veya tümör dev hücreler içerir veya kromatin kümelenmesi ile belirgin nükleer pleomorfizm gösterir

2.4.1. Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiasyon

Sarkomatoid ve rabdoid diferansiasyon RHK'ların histolojik bir alt tipi değil, mevcut tümörün diferansiasyon kaybı şeklinde değerlendirilir; en sık BHRHK'la birlikte görülmekte olup diğer histolojik alt tiplerle de ortaya çıkabilmektedir; kötü prognoz, agresif seyir ve düşük tedavi yanıtıyla ilişkili bu özellikler histopatolojik olarak tanımlanabilmektedir (52,54). Sarkomatoid diferansiasyon, atipi gösteren iğsi hücreler şeklinde izlenirken; rabdoid diferansiasyon, büyük bir çekirdeğe ve düzensiz, ekzantrik yerleşimli, belirgin nükleollerle sahip intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar içeren büyük epiteloid hücrelerle karakterizedir (52,54,55). Sarkomatoid ve rabdoid diferansiasyonu tanımlayan spesifik görüntüleme bulgusu bulunmamaktadır; ancak bu komponentleri bulunan tümörler daha infiltratif özellik göstermekte olup sarkomatoid komponent MRG'de T2A sekanslarda renal parankime göre hipointens ve daha düşük ADC değerlerine sahiptir (56).

2.5. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

RHK'ların klinik seyri, tedaviye yanıtı ve sağkalımı prognostik faktörlere bağlı değişim göstermektedir; prognostik faktörler aynı zamanda uygun tedavi yöntemi ve takip stratejisinin belirlenmesi açısından da kritik bir role sahiptir; prognostik faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler olarak kategorilere ayrılmaktadır (13–15).

Anatomik prognostik faktörleri temelde TNM evreleme sistemi oluşturmaktadır; T, N ve M evrelemesi arttıkça prognoz kötüleşmektedir; artmış tümör boyutu, venöz sistem invazyonu, toplayıcı sistem invazyonu, adrenal beze yayılım,

renal kapsül veya Gerota fasyasının tutulumu, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak organlara yayılım kötü prognoz ve kısa sağkalımla ilişkilidir (13–16,57).

Histolojik prognostik faktörleri tümör derecesi, histolojik alt tip, sarkomatoid veya rabdoid özelliklerin varlığı, mikrovasküler invazyon ve tümör nekrozu oluşturmaktadır; RHK'ların en sık görülen histolojik alt tipleri BHRHK, Papiller RHK ve Kromofob RHK'dur; BHRHK bu alt tiplere göre daha kötü prognoza sahiptir; ayrıca yüksek nükleer derece, sarkomatoid veya rabdoid özelliklerin varlığı, mikrovasküler invazyonun varlığı da kötü prognozla ilişkilidir; tümör nekrozunun varlığı ise bağımsız olarak kötü prognostik bir göstergedir (13–15,57,58).

Klinik prognostik faktörler performans durumu, başvuru semptomları, paraneoplastik sendromlar ve laboratuvar bulgularını kapsamaktadır; tanıdan önceki altı ay içerisinde vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybı, bağımsız olarak kötü prognostik bir göstergedir; başvuru sırasında semptoma yol açmayan, insidental olarak saptanan tümörler, genellikle daha düşük nükleer derece ve evrede olup metastaz riski daha az, sağkalımı daha uzundur; Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) performans durumu 2 ve üzeri olan hastalar, kısa sağkalım ve immünoterapiye düşük yanıtla ilişkilendirilmiştir; laboratuvar bulguları arasında anemi, trombositoz, hiperkalsemi, CRP ve sedim yüksekliği prognostik açıdan önem taşıyan faktörlerdir (13–15,57–59).

Moleküler prognostik faktörler arasında hipoksiyle indüklenen moleküller (CaIX, VEGF, HIF-1), proliferasyon belirteçleri (Ki-67, PCNA), hücre döngüsü belirteçleri (p53, bcl-2, p27, PTEN), hücre adezyon molekülleri ve diğer belirteçler yer almaktadır; moleküler belirteçlerin tanımlanması RHK'ların biyolojisi hakkında yeni bilgiler sağlamış ve hastaya özel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir (13,14,57–59).

2.6. RHK'LARDA TEDAVİ VE TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

2.6.1. Tedavi

RHK olgularında tercih edilen standart tedavi yaklaşımı rezektabl olgularda küratif amaçla yapılan parsiyel veya radikal nefrektomi uygulanmasıdır; unrezektabl ya da metastatik RHK olgularında ise sistemik tedavi temel seçenek olup genellikle hedefe yönelik ajanlar ve immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılmaktadır; ayrıca metastatik hastalıkta sitoredüktif amaçla parsiyel veya radikal nefrektomi yapılabilmektedir (16,33,60–62).

Lokalize RHK olgularında standart tedavi yaklaşımı cerrahidir; cerrahi tedavi seçenekleri arasında yalnızca tümörün çıkarıldığı parsiyel nefrektomi ve tümörün bulunduğu böbreğin tamamen çıkarıldığı radikal nefrektomi yer almaktadır; parsiyel nefrektomi nefron koruyucu cerrahi olup böbrek fonksiyonunu koruyarak avantaj sağlamaktadır; bu yöntem klinik T1 tümörlerde, böbrek fonksiyonu yeterli ve onkolojik riski düşük olgularda tercih edilmektedir; radikal nefrektomi ise daha kısa operasyon süresi ve daha az postoperatif komplikasyon riski ile avantaj sağlamaktadır; bu yöntem büyük, kompleks tümörlerde ve onkolojik riski yüksek olgularda tercih edilmektedir; görüntüleme bulguları parsiyel ve radikal nefrektomiye uygunluğun belirlenmesinde kritik rol oynar; tümörün endofitik yerleşmesi, büyük boyutlu olması, renal hilusa yakın yerleşmesi ve bu yapıları invaze etmesi gibi durumlarda radikal nefrektomi tercih edilir (16,33,60,61). Cerrahi işlemler açık ya da laparoskopik olarak yapılabilmektedir; laparoskopik radikal nefrektomi böbreğe sınırlı RHK olgularında önerilmekte olup açık cerrahiye kıyasla daha düşük morbidite oranlarına sahiptir; ayrıca açık radikal cerrahi ile karşılaştırıldığında kanserden bağımsız sağkalım oranları da benzerdir; parsiyel laparoskopik nefrektomi ise nispeten küçük ve periferal RHK olgularında tercih edilmektedir; açık cerrahiye kıyasla dezavantajı daha uzun sıcak iskemi süresi ile artmış intraoperatif ve postoperatif komplikasyon riskine sahip olmasıdır (33,60,61).

Bazı olgularda RHK tedavisinde perkütan radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, mikrodalga tedavisi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason ablasyonu (HIFU) gibi minimal invasiv işlemler cerrahiye alternatif olarak önerilmektedir; bu işlemler özellikle yaşlı hastalarda insidental olarak saptanan küçük renal kortikal lezyonlarda, herediter kanser sendromu olan olgularda ve tek böbreğe sahip hastalarda uygun tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir; ayrıca bu tedavi seçenekleri düşük morbidite oranları, ayaktan tedavi imkanı sağlaması ve cerrahi tedaviyi tolere edemeyen yüksek riskli hastalarda uygulanabilmesi gibi avantajlar sağlamaktadır (16,33,60–62).

RHK hastalarının üçte birinde tanı anında bölgesel veya uzak metastaz saptanmaktadır; ayrıca cerrahi ile tedavi edilen lokalize olguların da yaklaşık dörtte birinde uzak metastaz gelişebilmektedir; ileri evre RHK hastaları için sistemik tedavi seçenekleri son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (16). Onaylanmış tedavi seçenekleri arasında antianjiyojenik ajanlar (bevasizumab, tirozin kinaz inhibitörleri), rapamisin hedefleyici mekanizma inhibitörleri (everolimus, temsirolimus) ve immünoterapi ajanları (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) yer almaktadır; bu tedavi seçenekleri sayesinde ileri evre RHK hastalarında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (16,33,61,63).

2.6.2. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

RHK olgularında tedavi yanıtının doğru ve sistematik bir şekilde değerlendirilmesiyle hastalığın klinik seyri öngörülebilir ve uygun tedavi stratejisi belirlenebilir.

Erken ve ileri evre RHK olgularının takiplerinde kontrol görüntülemenin ne sıklıkla yapılacağına dair fikir birliği bulunmamaktadır (64–66). Rezektabl RHK olgularında kontrol görüntüleme sıklığı risk faktörleri ve nüks durumunda uygulanabilecek tedavi seçeneklerine göre belirlenmelidir; yüksek riskli olgularda cerrahiden sonraki ilk iki yıl boyunca 3–6 aylık periodlarla toraks ve abdomen BT taramaları önerilmektedir; düşük riskli hastalarda ise yıllık BT taramaları yeterli görülmektedir (16,64,67). Bazı merkezlerde takipler cerrahi sonrası beş yıla kadar

devam etmekle birlikte, ikinci yıldan sonra rutin taramaların önemi azalmaktadır (16,64).

İleri evre veya metastatik RHK hastalarında sistemik tedavi sırasında, tedaviye yanıt ve direnç durumunun değerlendirilmesi amacıyla 2–4 aylık periodlarla BT taramalarının yapılması önerilmektedir (16,64,67). İlaç etkinliğini değerlendirmede solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri (The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) en sık kullanılan yöntemdir; ancak tedavinin kesilmesi veya değiştirilmesi kararı yalnızca RECIST kriterlerine göre belirlenemeyeceğinden, radyolojik değerlendirmeye ek olarak klinik değerlendirme büyük önem taşımaktadır (64).

2.6.2.1. RECIST 1.1 Kriterleri

BHRHK olgularının tedavisinde kullanılan hedefe yönelik ajanlar, bu histolojik alt tipin tedavisinde devrim yaratmıştır. BHRHK olguları dahil olmak üzere birçok kanser türünde tedaviye yanıtı değerlendirmede standart olarak RECIST 1.1 kriterleri kullanılmaktadır; ayrıca bazı özel durularda Choi ve iRECIST (Immune RECIST) kriterlerine de başvurulabilmektedir (68–71).

RECIST 1.1 kriterleri, tedavi yanıtının değerlendirmesini standardize etmek amacıyla geliştirilmiş olup bu kriterlerin temelini tedavi sonrası tümör boyutundaki değişim oluşturmaktadır (72,73). Bu kriterlere göre her organ için en fazla iki adet olacak şekilde toplamda en fazla beş hedef lezyon seçilmelidir; BT görüntülemede bir lezyona hedef lezyon diyebilmek için nodüllerin boyutunun ≥10 mm olması, lenf nodlarının kısa aksının ≥15 mm olması, palpabl kitlelerin boyutunun ≥10 mm olması, akciğer lezyonlarının ise iyi sınırlı ve akciğer parankimi ile çevrili olup boyutunun ≥20 mm olması gerekmektedir; ayrıca boyutu ≥10 mm yumuşak doku komponenti olan kemik metastazları da hedef lezyon olarak seçilebilmektedir (73,74). Lezyonlar kesitsel görüntüleme modaliteleri ile ölçülebilir; ancak MRG parametrelerindeki değişkenlik nedeniyle genellikle BT tercih edilmektedir; hedef lezyon olarak takiplerde ölçümlerin tekrarlanabilir olması amacıyla en büyük boyutlu ve en iyi sınırlanmış lezyonlar tercih edilir (74).

RECIST 1.1 kriterlerine göre tedavi yanıtı dört kategoriye ayrılır:

- Tam yanıt; tüm hedef lezyonların kaybolması ve hedef lenf nodlarının kısa akslarının 10 mm'nin altına düşmesi,
- Parsiyel yanıt; hedef lezyonların toplam uzunluklarının ilk ölçüme göre ≥%30 azalması,
- Progresif hastalık; hedef lezyonların toplam uzunluklarının ilk ölçüme göre ≥%20 artış göstermesi, yeni lezyonların ortaya çıkması ya da hedef olmayan lezyonların belirgin şekilde kötüleşmesi,
- Stabil hastalık; diğer kategorilere girmeyen tüm olguları kapsar (68,73,74).

Sonuç olarak, bu kriterler doktorlar arasında ortak bir dil oluşturarak tedavi yanıt değerlendirmesini tekrarlanabilir ve karşılaştırılabilir hale getirir.

2.7. RADYOMİK ANALİZ

Radyolojik görüntüler insan gözüyle algılananın ötesinde bilgiler içermektedir; bu fikri esas alan radyomik analiz çalışmaları, tıbbi görüntüleri oluşturan piksel ve voksellerdeki gri seviye bilgilerini sayısal verilere dönüştürerek elde edilen verileri klinik ve patoloji sonuçlarıyla ilişkilendirmeyi amaçlar (19,75,76). Radyomik özellikler tümörün morfolojik yapısı ve doku yapısı hakkında detaylı bilgi veren nicel parametrelerdir; ayrıca biyopsilerle kıyaslandığında tümörün üç boyutlu yapısını detaylı biçimde değerlendirmeye olanak sağlar; bu yaklaşım makine öğrenimi yöntemleriyle birlikte tümörün fenotipine, biyolojik ve genetik özelliklerine ilişkin öngörülerde bulunmayı, tanısal ve prognostik bilgiler elde etmeyi mümkün hale getirir (19,76,77).

Radyomik analiz süreci bazı aşamalardan oluşur; bu aşamalar görüntülerin elde edilmesi, ilgili alanın segmentasyonu, ön hazırlık (preprosessing) aşaması, radyomik özelliklerin elde edilmesi, özellik seçimi ve model oluşturma aşaması olarak sayılabilir (78–80).

2.7.1. Görüntülerin Elde Edilmesi

Görüntülerin elde edilmesi radyomik analizlerin ilk aşamasını oluşturur. Radyomik analiz çalışmalarıyla ilgili eleştirilerin büyük bir kısmı parametrelerin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olmasından kaynaklanır; farklı cihazlar veya aynı cihazda farklı teknik ayar ve protokoller kullanıldığında aynı hasta üzerinde bile farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir; bu sınırlılıklar radyomik analizin doğasından kaynaklanmakta olup özellikle farklı cihazların aynı anda kullanıldığı çok merkezli çalışmalarda aşılması zordur (19,78,80,81). Radyomik analizlerde en sık kullanılan görüntüleme modaliteleri BT ve MRG'dir; MRG'de piksel yoğunlukları uniform olmadığından tekrarlanabilirliği sağlamak zordur; BT'de ise HU ölçeği kullanılarak ölçümlerin tekrarlanabilirliği sağlanabilmekte olup bu nedenle doku analizi çalışmalarında sıklıkla tercih edilen görüntüleme modalitesidir (19–23).

2.7.2. İlgili Alanın Segmentasyonu

Radyomik özellikler segmentasyon ile belirlenen VOI'lerden üretildiğinden, segmentasyon aşaması radyomik analizin en önemli adımını oluşturur; ilgili alanın segmentasyonu manuel, otomatik ya da yarı otomatik yöntemlerle yapılabilir (79). Birçok tümörün sınırlarının keskin olmaması manuel segmentasyonda gözlemciler arasındaki uyumun ve sonuçların tekrarlanabilirliğinin azalmasına yol açmaktadır; ancak otomatik segmentasyon araçları ve sonrasında yapılan manuel düzenlemeler ile sonuçların doğruluğu ve tekrarlanabilirliği önemli ölçüde artmaktadır (78,79,81).

2.7.3. Ön Hazırlık (Preprossesing) Aşaması

Radyomik analiz çalışmalarında görüntü gürültüsünü azaltmak, görüntü kalitesini artırmak, sonuçların tekrarlanabilir ve karşılaştırılabilir olmasını sağlamak amacıyla ön hazırlık adımları uygulanabilir (19,79,82). Bu adımlar kısaca şu şekilde özetlenebilir:

Gaussian veya ortalama (average) filtreler görüntüdeki gürültüyü azaltmak için kullanılır (80). Bazı tekstür özelliklerinin elde edilmesi aşamasında voksel boyutlarının izotropik olması önem taşımaktadır; interpolasyon yöntemleri farklı voksel boyutlarına sahip veri setlerinin izotropik olacak şekilde yeniden

örneklenmesine olanak sağlar (19,79,83). Bu amaçla kullanılan algoritmalar polinom ve spline interpolasyon olmak üzere iki temel kategoriye ayrılır; bu kategoriler altında en yakın komşu (nearest neighbor) interpolasyon yöntemi, bilinear/trilinear ve bikübik/trikübik interpolasyon yöntemleri, doğrusal (lineer) interpolasyon yöntemi ile kübik spline ve konvolüsyon interpolasyon yöntemleri yer almaktadır (19,84). Bu çalışmada da kullanılan nearest neighbor interpolasyon yöntemi sıfırıncı dereceden bir polinom yöntemi olup yeni oluşturulan ve bilinmeyen piksel noktası için en yakın komşu pikselin gri seviye değerini atar (19,85).

Radyomik analizde tekstür özelliklerinin hesaplanabilmesi için intensite (yoğunluk) değerlerinin gruplara ayrılması (discretization) gerekmektedir; bu işlem sabit bin sayısı (fixed bin number) veya sabit bin genişliği (fixed bin width) yöntemleriyle gerçekleştirilir (19,83,86). Sabit bin sayısı yönteminde önceden belirlenen sayıda bin aracılığıyla intensite değerleri gruplara ayrılır; bu yöntem kontrastı koruyarak farklı hastaların görüntülerinin karşılaştırılabilir olmasını sağlar; ancak görüntü yoğunluğu ile orijinal ölçekteki ilişkiyi kaybettirebilir; buna karşın sabit bin genişliği yöntemi intensite değerlerini orijinal ölçekle doğrudan ilişkilendirir; yapılan bazı çalışmalar sabit bin genişliği yönteminin tekrarlanabilirlik açısından daha güvenilir olduğunu ve gözlem içi ve gözlemciler arası analizlerde tercih edilebileceğini göstermektedir (19,86).

2.7.4. Radyomik Özelliklerin Elde Edilmesi Aşaması

İstatistiksel yöntemlere dayalı radyomik özellikler histogram özellikleri ve tekstür özellikleri olmak üzere sınıflandırılmaktadır (76,80,83,87).

2.7.4.1. Histogram Özellikleri

Birinci derece özellikler olarak da bilinen histogram özellikleri, tek bir piksel ya da voksel düzeyinde, gri seviye dağılımına bakılarak ve uzaysal ilişkiler dikkate alınmadan yapılan en basit istatistiksel tanımlayıcılardan oluşur (78,83). Bu özellikler arasında ortalama (mean), maksimum ve minimum değerler, varyans, yüzdelikler (percentiles) gibi parametreler ile histogram eğrisinin şeklini tanımlayan skewness ve kurtosis parametreleri yer alır; Skewness asimetri göstergesidir ve histogram eğrisinde

sağa ya da sola yığılma şeklinde izlenir; Kurtosis ise histogram eğrisinin normal dağılıma göre sapmalarını gösterir; diğer önemli histogram özellikleri arasında entropi ve uniformite (energy) parametreleri yer almaktadır (76,80,83).

2.7.4.2. Tekstür Özellikleri

Absolute Gradient parametresi gri seviye değerlerinin mekânsal değişimini ifade eder; bir noktada gri seviyeler siyah ile beyaz arasında ani bir geçiş gösterdiğinde gradyan değeri yüksek olurken kademeli bir geçiş olduğunda gradyan değeri düşer; gri seviyelerin koyudan açığa değişmesi pozitif gradyan, açıktan koyuya değişmesi ise negatif gradyan olarak tanımlanır; ancak genellikle önemli olan değişimin yönü değil, bu değişimin ani mi yoksa kademeli mi olduğudur; histogram özelliklerinde olduğu gibi gradyan tabanlı özellikler de gradyan ortalaması, varyansı, skewness ve kurtosis gibi parametreleri içerir (83,87).

Gray Level Cooccurrence Matrix (GLCM) parametresi, önceden belirlenmiş piksel çiftlerinin, belirli konumlarda ne sıklıkla olduğunu belirler (87). GLCM tabanlı özellikler arasında Entropi parametresi gri seviyelerdeki düzensizliği (rastgeleliği), Energy parametresi (angular second moment, uniformite) gri seviyelerdeki homojenliği (düzenliliği), Contrast parametresi piksel veya voksel çiftleri arasındaki gri seviye farklarını yansıtır ve doku heterojenliğini tanımlamada önemlidir (76,83).

Gray Level Run Length Matrix (GLRLM) parametresi bir görüntüde aynı gri seviye değerine sahip piksellerin belirli bir yönde tekrarlanma sıklığını ve ardışık tekrarların kaç kez meydana geldiği analiz eder. Bu işlem genellikle yatay, dikey ve iki çapraz yönde gerçekleştirilir (87). GLRLM tabanlı özellikler arasında Fraction parametresi ilgilenilen bölge (region of interest, ROI) içerisinde tekrarların parçası olan piksel veya voksel yüzdesini değerlendirir ve dokusal tane boyutunu yansıtır, Long-Run Emphasis ve Short-Run Emphasis parametreleri sırasıyla uzun ve kısa çizgi varlıklarının miktarını ölçer, ayrıca Gray Level Non Uniformity ve Run Lenght Non Uniformity parametreleri çizgilerin farklı gri seviyeler ve uzunluklar üzerindeki dağılımını değerlendirir (76,83).

Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM) parametresi GLRLM'ye benzer bir prensibe dayanır; ancak burada matrix aynı gri seviyeye sahip birbirine bağlı komşu piksel veya voksel gruplarının sayımına dayanır; GLSZM Fraction, Large-Zone Emphasis ve Small-Zone Emphasis gibi parametreleri içerir. GLSZM'nin bir varyasyonu olan **Gray Level Distance Zone Matrix (GLDZM)** parametresi aynı gri seviyeye sahip birbirine bağlı komşu piksel veya voksel gruplarının sayısını ve grupların ROI kenarına uzaklığını değerlendirir; bu nedenle GLDZM özellikleri hem tekstür hem de morfolojik özelliklerin sentezi olarak kabul edilir; bu özellikler Small-Distance High–Gray-Level Emphasis gibi açıklayıcı isimlerle tanımlanır (83).

Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (NGTDM) parametresi bir piksel veya vokselin gri seviyesi ile belirli bir mesafe içindeki komşularının ortalama gri seviyesi arasındaki farkları analiz eder; NGTDM'nin temel özellikleri arasında Coarseness, Busyness ve Complexity parametreleri yer alır; Coarseness (pürüzsüzlük) parametresi ilgili piksel veya voksel ile komşuları arasındaki gri seviye farkını ölçer, homojen gri seviyelere sahip alanlar yüksek Coarseness değeri gösterir; Busyness (yoğunluk) parametresi ilgili piksel veya voksel ile komşuları arasındaki hızlı gri seviye değişimlerini yansıtır ve gri seviyeleri birbirinden belirgin şekilde farklı olan alanlarda daha yüksek değer alır (76,83).

Neighborhood Gray Level Dependence Matrix (NGLDM) parametresi ilgili bir piksel veya voksel ile komşuluk ilişkilerini gri seviye açısından değerlendirir; burada önceden belirlenmiş bir mesafe içindeki komşu piksel veya voksel, tanımlanmış gri seviye farkları aralığında bağımlılık kriterini sağlıyorsa ilgili piksel veya voksele bağlı kabul edilir; NGLDM özellikleri arasında Large Dependence Emphasis ve Small Dependence Emphasis dokusal heterojenlik ve homojenliği yansıtır, ayrıca Gray Level Non Uniformity ve Dependence Uniformity sırasıyla ilgili alanda gri seviyelerin ve gri seviye bağımlılıklarının benzerliğini gösterir (83).

2.7.5. Radyomik özellik seçimi ve Model Oluşturma

Radyomik analizler sonucunda çok sayıda radyomik özellik elde edilir. Ancak elde edilen özelliklerin tamamı incelenen sonucu öngörmede anlamlı değildir. Bu

nedenle sonucu öngörmede anlamlı olan özellikler, Recursive Feature Elimination veya Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) gibi istatistiksel yöntemler kullanılarak seçilir ve model oluşturma aşamasında kullanılır (82,88). Anlamlı özelliklerin seçilmesinin ardından karar ağaçları ve lojistik regresyon analizleri gibi makine öğrenimi algoritmaları kullanılarak radyomik modeller kurulur (83,89). Bu modeller özgüllük, duyarlılık gibi performans metrikleri ile değerlendirilir; modelin doğruluğunu ve ayrım gücünü değerlendirmek için ROC eğrisi ve kalibrasyon grafikleri kullanılır (19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

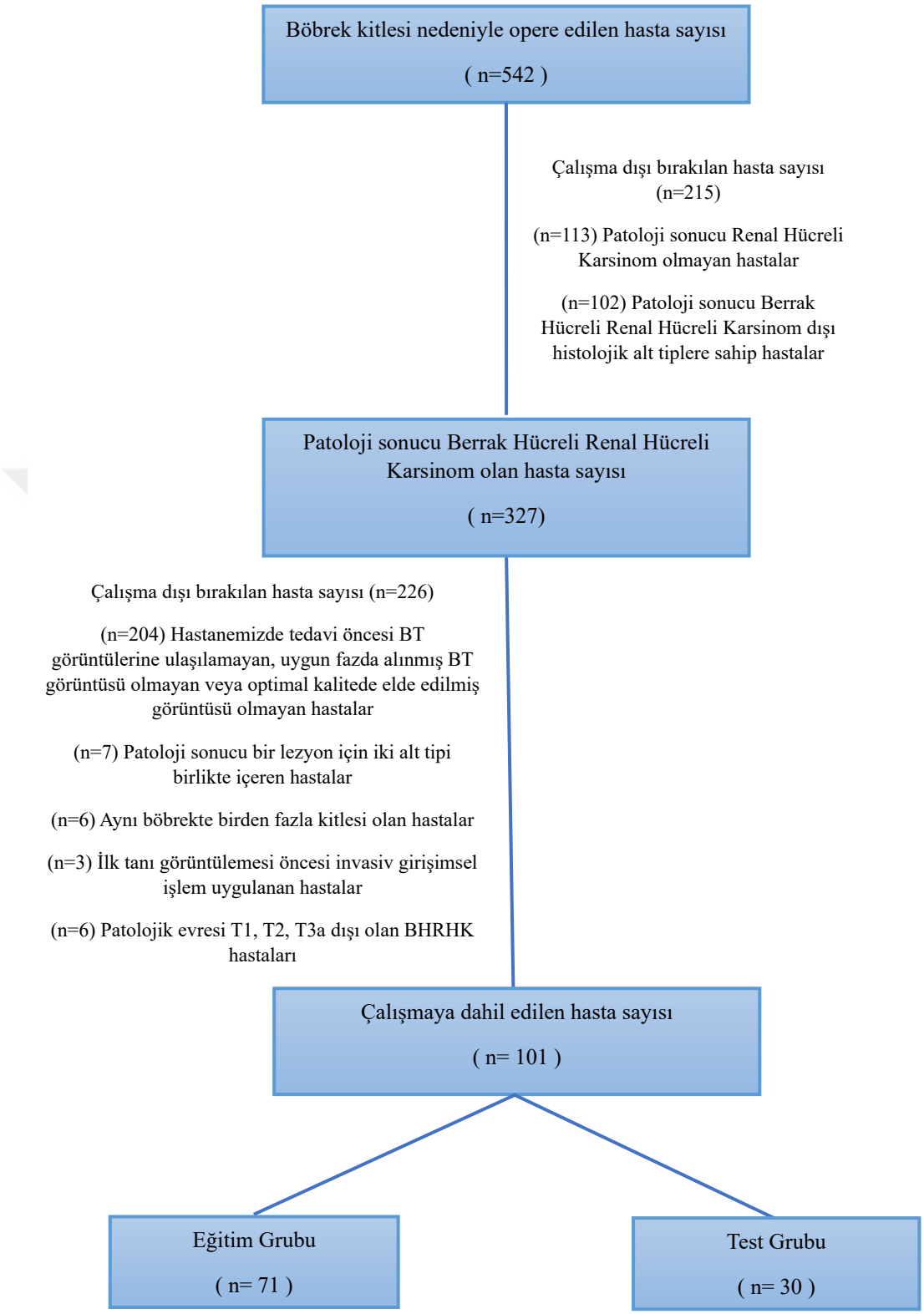
3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır *(16.10.2025 tarihinde onaylanan 2025-10/163 nolu araştırma).*

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışma için 01.01.2014 ile 31.07.2025 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji kliniğinde, böbrek kitlesi nedeniyle parsiyel veya radikal nefrektomi ameliyatı yapılan, 18 yaş üzeri olan hastalar taranmış olup 542 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalar patoloji sonuçlarına göre taranmış ve patoloji sonucu RHK olmayan 113 hasta ile Berrak Hücreli dışı histolojik alt tipler olarak raporlanan 102 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

BHRHK tanısı alan 327 hastadan hastanemiz PACS (Picture Archiving and Communication System) sisteminde tedavi öncesi BT görüntülerine ulaşılamayan, uygun fazda alınmış BT görüntüsü olmayan veya optimal kalitede elde edilmiş görüntüsü olmayan 204 hasta, patoloji sonucu bir lezyon için iki alt tipi birlikte içeren 7 hasta, aynı böbrekte birden fazla kitlesi olan 6 hasta, ilk tanı görüntülemesi öncesi invasiv girişimsel işlem uygulanan 3 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca patolojik evresi T3a, T1 ve T2 dışı olan 6 hasta radyolojik olarak daha belirgin görüntüleme bulgularına sahip oldukları için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastalarda bazal BT tetkiki ile patoloji sonuçları arasında 2 aydan kısa bir süre bulunmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmaya portal fazda ve uygun kalitede BT görüntüleri bulunan, soliter böbrek kitlesi nedeniyle operasyona alınmış, patoloji sonucu BHRHK olarak raporlanan ilk tanı görüntülerine ve patoloji raporlarına ulaşılan 101 hasta dahil edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Hasta Seçim Şeması

3.2. PATOLOJİ, RADYOLOJİ VE DEMOGRAFİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların patoloji sonuçlarına Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden ulaşılmıştır. Veri işlemede kullanılan BT görüntülemesini takiben, böbrek kitlesi nedeniyle opere olan hastalar arasından BHRHK tanısı konmuş olanlar tespit edilmiştir. Her hastanın patoloji raporları detaylı bir şekilde incelenerek T evresi, nükleer derece ve sarkomatoid diferansiasyon varlığı belirlenmiştir. Nükleer derece belirlemesinde geçmişte Furhman sınıflaması kullanılırken, son yıllarda WHO/ISUP sınıflandırma sisteminin tercih edildiği gözlenmiştir. Nükleer derecelendirmede derece 1-2 karsinomlar düşük grade, derece 3–4 karsinomlar ise yüksek grade olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma popülasyonunda 2 hastada nükleer derece tayini yapılamadığından değerlendirme 99 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir. Tümörün T evresi de detaylı şekilde incelenmiş olup böbreğe sınırlı (T1, T2) tümörler peritümöral invazyon yok, T3a tümörler ise peritümöral invazyon var olarak kabul edilmiştir.

Hastaların cinsiyet ve tanı anındaki yaş gibi demografik bilgilerine HBYS üzerinden ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde operasyon öncesi sistemik tedavi veya minimal invaziv işlem öyküsü bulunmamaktadır.

Morfolojik değerlendirme, 4 yıllık deneyime sahip radyoloji asistanı (E. D. K.) ile abdomen radyolojisi alanında deneyimli bir radyolog (H. A.) tarafından, veri işlemede kullanılan BT görüntüleri üzerinde farklı zamanlarda ve kör şekilde yapılmıştır. Her lezyonda nekroz varlığı, kontur lobülasyonu, kalsifikasyon ve en büyük tümör boyutu incelenmiştir. Üç veya daha fazla lobülasyon içeren lezyonlar lobüle konturlu olarak kabul edilmiştir. En büyük tümör boyutu ise aksiyel, sagittal ve koronal düzlemlerde ölçülen uzunluklar arasından en büyük olan değer dikkate alınarak belirlenmiştir. Radyologlar arasında görüş farklılığı olması durumunda bir araya gelinerek konsensus ile karara varılmıştır.

3.3. BT ÇEKİM PROTOKOLÜ

Tek merkezli, retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastanemizde bulunan 16 kesitli BT cihazı (GE Revolution, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, ABD),

16 kesitli BT cihazı (Aquilion, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan), 128 kesitli BT cihazı (Aquilion Prime SP, Canon Medical Systems, Ōtawara, Japonya), 128 kesitli BT cihazı (Revolution EVO, GE Healthcare, Milwaukee, ABD) kullanılmıştır.

Yapılan çekimler kontrastlı olup BT çekim parametreleri; Voltaj 120 kVp, akım cihazın belirlediği 100-500 mAs aralığında, pitch değeri 1.5, kesit kalınlığı 1.25-5 mm, FOV: 470x470 mm, matriks değeri 512x512, pencere seviyesi 40 (30-60), pencere genişliği 400 (200-600) olarak uygulanmıştır.

İyotlu kontrast madde intravenöz yoldan otomatik enjektör pompası ile saniyede 3 cc olacak şekilde verilmiştir. Hasta çekiminin 65-70. saniye aralığında portal venöz faz elde edilmiştir. Lezyonların değerlendirilmesi portal venöz fazda ve yumuşak doku penceresi ayarında yapılmıştır.

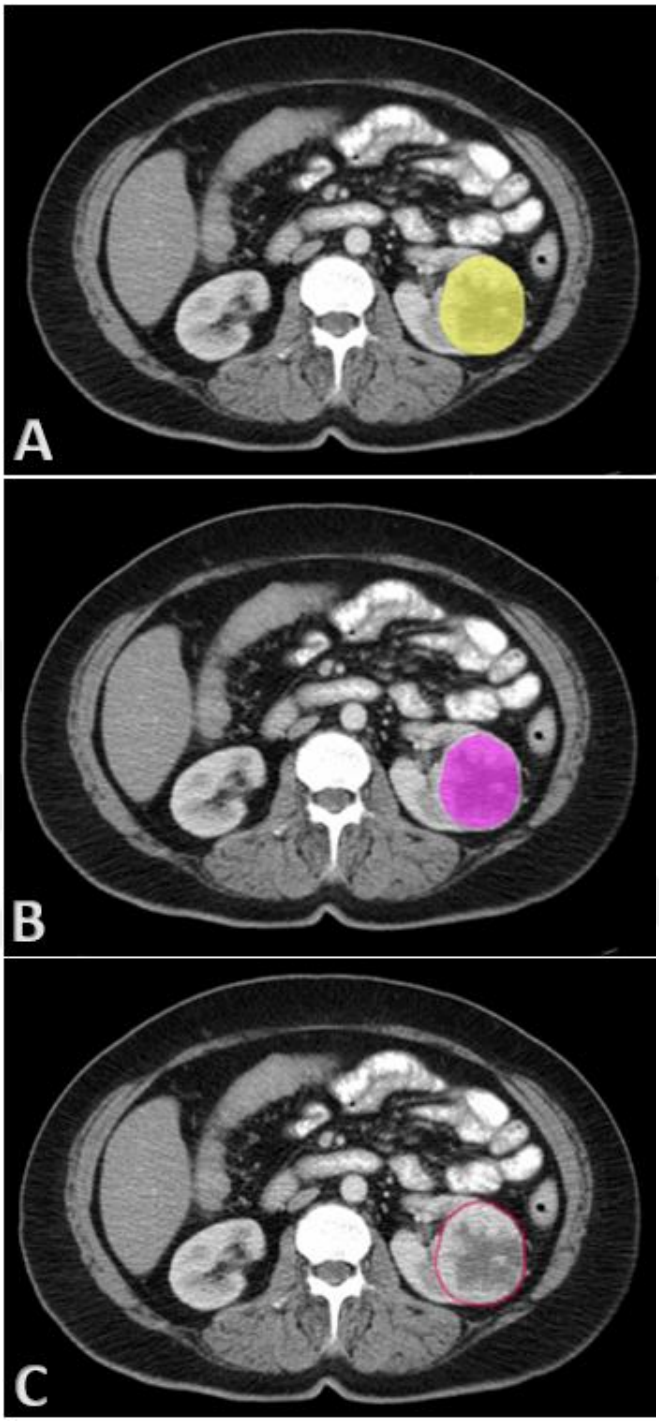
3.4. GÖRÜNTÜLERİN İŞLENMESİ

Hastanemiz PACS sistemi üzerinden elde edilen kontrastlı abdomen BT görüntülerinden portal faz görüntüler kullanılarak segmentasyon işlemine başlanmıştır. Görüntüler LIFEx 7.8.0 yazılımı kullanılarak segmente edilmiştir. Görüntülerin işlenmesi hastanın patolojik verilerine bakılmadan, kör olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada tümöral, intratümöral ve peritümöral olmak üzere üç farklı alandan segmentasyon yapılmıştır. Tümöral alan primer tümörün her kesitte yarı otomatik olarak 2D ROI ile işaretlenmesiyle elde edilen 3D VOI'ler aracılığıyla elde edilmiştir. Ardından tümöral segmentasyon maskesi otomatik yöntemlerle her yönden 2 mm daraltılarak intratümöral segmentasyon maskesi, 2 mm genişletiletilerek peritümöral segmentasyon maskesi oluşturulmuştur. İntratümöral segmentasyon maskesi tümör dokusunun merkezini temsil etmektedir. Tümör heterojenitesini daha doğru değerlendirmek amacıyla tümöral ve intratümöral segmentasyon maskelerine nekrotik, kistik, hemorajik alanlar ve kalsifikasyonlar dahil edilmiştir. Peritümöral segmentasyon maskesi ise yalnızca tümöre komşu çevre dokuyu kapsamakta olup normal renal doku, perirenal yağ dokusu, renal sinüs yapıları veya mikrovasküler yapıları içerebilmektedir. Ölçümlerin tekrarlanabilirliğini ve doğrulanabilirliğini

artırmak amacıyla intratümöral ve peritümöral segmentasyon maskeleri yalnızca otomatik yöntemlerle oluşturulmuş, manuel düzeltme yapılmamıştır (Resim 1).

Segmentasyon maskeleri elde edildikten sonra radyomik analizlerin tekrarlanabilir ve karşılaştırılabilir olmasını sağlamak amacıyla ön hazırlık işlemleri uygulanmıştır. Öncelikle çalışma popülasyonunda farklı kesit kalınlıklarından kaynaklanan farklılıkları dengelemek için Nearest Neighbor interpolasyon yöntemi ile voksel boyutları 3 × 3 × 3 mm olacak şekilde yeniden örneklenmiştir. Sonrasında sabit bin genişliği yöntemi kullanılarak, voksel yoğunlukları 25 HU aralıklarla gruplanmıştır. Bu sayede görüntü yoğunluğundaki ve gürültü seviyesindeki farklılıkların azaltılması hedeflenmiştir.

Bu ön hazırlık işlemlerinin ardından segmentasyon maskelerinden morfolojik özellikler başta olmak üzere birinci derece (histogram) ve yüksek derece (GLCM, GLRLM, NGTDM, GLSZM) radyomik özellikler çıkarılmıştır.



Sol böbrekte izlenen, patolojik olarak T3a BHRHK tanısı alan lezyonda tümöral (A), intratümöral (B) ve peritümöral (C) segmentasyon maskelerinin elde edilme aşamaları gösterilmiştir. Tümöral segmentasyon maskesi, tüm tümör hacminin her kesitte yarı otomatik yöntemlerle işaretlenmesiyle elde edilmiştir. İntratümöral segmentasyon maskesi, tümöral segmentasyon maskesinin otomatik yöntemlerle her yönden 2 mm daraltılmasıyla elde edilmiştir. Peritümöral segmentasyon maskesi ise tümöral segmentasyon maskesinin her yönden 2 mm genişletilmesi ve sadece tümöre komşu çevre dokunun alınmasıyla elde edilmiştir.

Resim 1. Örnek hasta segmentasyonu

3.5. GÖZLEM İÇİ VE GÖZLEMCİLER ARASI UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Radyomik analizlerden elde edilen sonuçların klinikte kullanılabilmesi ve sonraki çalışmalara referans oluşturabilmesi yapılan ölçümlerin tutarlı ve güvenilir olmasına bağlıdır. Bu amaçla kullanılan ICC analiz, aynı parametrenin farklı gözlemcilerin ölçümleri arasında veya aynı gözlemcinin farklı zamanlardaki ölçümleri arasında tutarlı olup olmadığını değerlendiren istatistiksel bir yöntemdir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçların güvenilir ve tekrarlanabilir olduğunu göstermek amacıyla hem gözlem içi hem de gözlemciler arası uyum ICC analiz ile değerlendirildi. Bu çerçevede çalışma popülasyonunun %25'ini temsil eden örneklem istatistiksel yöntemlerle rastgele belirlendi. Belirlenen örneklem üzerinde çalışmanın ilk segmentasyonunu yapan radyoloji asistanı (E. D. K.) tarafından segmentasyon işlemi bir ay sonra tekrarlandı ve gözlem içi uyum değerlendirildi. Ardından abdomen radyolojisi alanında deneyimli bir radyolog (H. A.) belirlenen örneklem üzerinde, ilk ölçümleri görmeden segmentasyon yaptı ve gözlemciler arası uyum değerlendirildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve R (R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) programları kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi ve $p>0.05$ olması halinde normal dağılım varsayıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerde Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenlerde ise Ki-kare (χ^2) testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Çalışma popülasyonu rastgele olarak eğitim ve test (7:3) gruplarına ayrıldı. Elde edilen radyomik parametrelerin güvenilirliği gözlem içi ve gözlemciler arası ICC analiz ile değerlendirildi. Belirlenen eşik değerin altında olan parametreler analizden çıkarıldı. Ön elemeyi geçen parametrelere z skor normalizasyonu uygulandı. Eğitim grubunda LASSO yöntemi kullanılarak peritümöral invazyonu öngörmede en anlamlı

parametreler belirlendi. LASSO yöntemi ile seçilen parametreler binary lojistik regresyon modeline dahil edildi ve her hasta için bir Radscore değeri hesaplandı. Geliştirilen model bağımsız test grubunda doğrulandı ve performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. ROC eğrisinin AUC değeri modelin ayırt edicilik gücünü göstermek amacıyla hesaplandı. En iyi kesim noktası Youden indeksi ile belirlendi ve bu eşik değere göre modelin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPV), negatif prediktif değeri (NPV), doğruluk (accuracy) ve F1 skoru hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 101 hasta ve 101 lezyon dahil edilmiş olup 71 hasta eğitim grubunu, 30 hasta test grubunu oluşturmaktadır.

Eğitim grubunda peritümöral invazyon olmayan 43 hasta ve peritümöral invazyon olan 28 hasta mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması peritümöral invazyon olmayan grupta 57,7 (± 12,2) yıl, peritümöral invazyon olan grupta 58,7 (± 12,4) yıl olarak hesaplandı. Peritümöral invazyon olmayan grupta hastaların %44,2'si kadın, %55,8'i erkek iken peritümöral invazyon olan grupta %35,7'si kadın, %64,3'ü erkekti. Peritümöral invazyon olmayan grupta tümörlerin %41,9'u sol, %58,1'i sağ böbrekte yer alırken, peritümöral invazyon olan grupta %46,4'ü sol, %53,6'sı sağ böbrekte izlendi. Ortalama tümör boyutu peritümöral invazyon olmayan grupta 50,9 (± 16,7) mm iken, peritümöral invazyon olan grupta 69,2 (± 22,3) mm olarak hesaplandı. Eğitim grubunda iki hastanın nükleer grade bilgisine ulaşılamamış olup 69 hasta üzerinden değerlendirildi. Peritümöral invazyon olmayan grupta tümörlerin %61,9'u düşük grade (1–2), %38,1'i yüksek grade (3–4); peritümöral invazyon olan grupta ise %37,0'ü düşük, %63,0'ü yüksek grade olarak saptandı. Sarkomatoid diferansiyasyon peritümöral invazyon olmayan grupta yalnızca 1 hastada (%2,3) gözlenirken, peritümöral invazyon olan grupta 7 hastada (%25,0) saptandı. Kalsifikasyon peritümöral invazyon olmayan grupta 5 hastada (%11,6), peritümöral invazyon olan grupta ise 6 hastada (%21,4) izlendi. Peritümöral invazyon olmayan grupta 24 hasta (%55,8) nekroz izlenirken, peritümöral invazyon olan grupta 23 hastada (%82,1) nekroz izlendi. Tümör konturu peritümöral invazyon olmayan grupta büyük çoğunlukla düzgün (%83,7), peritümöral invazyon olan grupta ise eşit oranda düzgün ve lobüle (%50,0) olarak belirlendi (Tablo 4).

Test grubunda peritümöral invazyon olmayan 18 hasta ve peritümöral invazyon olan 12 hasta mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması peritümöral invazyon olmayan grupta 60,2 (± 10,4) yıl, peritümöral invazyon olan grupta 59,8 (± 7,5) yıl olarak saptandı. Peritümöral invazyon olmayan grupta hastaların %27,8'i kadın, %72,2'si erkek iken peritümöral invazyon olan grupta kadın ve erkek dağılımı eşit izlendi. Peritümöral invazyon olmayan grupta tümörlerin %44,4'ü sol, %55,6'sı sağ böbrekte yer alırken, peritümöral invazyon olan grupta her iki böbrekte eşit sayıda izlendi. Ortalama tümör boyutu peritümöral invazyon olmayan grupta 50,7 (± 27,4) mm iken, peritümöral invazyon olan grupta 81,6 (± 34,8) mm olarak saptandı. Peritümöral invazyon olmayan grupta tümörlerin %72,2'si düşük grade (1–2), %27,8'i yüksek grade (3–4); peritümöral invazyon olan grupta ise %33,3'ü düşük, %66,7'si yüksek grade olarak gözlendi. Sarkomatoid diferansiyasyon peritümöral invazyon olmayan grupta izlenmezken, peritümöral invazyon olan grupta 1 hastada (%8,3) saptandı. Kalsifikasyon peritümöral invazyon olmayan grupta 2 hastada (%11,1), peritümöral invazyon olan grupta ise 4 hastada (%33,3) gözlendi. Peritümöral invazyon olmayan grupta 4 hasta (%22,2) nekroz izlenirken, peritümöral invazyon olan grupta 7 hastada (%58,3) nekroz izlendi. Tümör konturu peritümöral invazyon olmayan grupta büyük çoğunlukla düzgün (%77,8), peritümöral invazyon olan grupta ise düzgün (%41,7) ve lobüle (%50,0) olarak belirlendi (Tablo 4).

4.2. OLGULARIN SEGMENTASYONDAN BAĞIMSIZ ÖZELLİKLERİ VE SONUÇLARI

Bu çalışmada BHRHK olgularında peritümoral invazyon varlığı ile çeşitli klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki eğitim (n=71) ve test (n=30) gruplarında ayrı olarak değerlendirildi (Tablo 4).

Demografik özellikler değerlendirildiğinde, yaş ile peritümoral invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (eğitim grubu p=0.728; test grubu p=0.906). Cinsiyet dağılımı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (eğitim grubu p=0.478; test grubu p=0.266).

Histopatolojik parametreler değerlendirildiğinde, yüksek grade'li (Grade 3-4) tümörlerde peritümoral invazyon insidansı eğitim grubunda ve test grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.044, p=0.035). Tümör dokusunda nekroz varlığı, eğitim grubunda peritümoral invazyon ile anlamlı şekilde ilişkili iken, test grubunda anlamlılık sınırına yakın izlendi (eğitim grubu p=0.022; test grubu p=0.063). Eğitim grubunda yapılan analizlerde, sarkomatoid diferansiyasyon varlığı ile peritümoral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.004). Ancak bu ilişki test grubunda anlamlılığını yitirdi (p=0.400). Kalsifikasyon varlığı her iki grupta da peritümoral invazyon ile ilişkili bulunmadı (eğitim grubu p=0.323; test grubu p=0.184).

Morfolojik özellikler değerlendirildiğinde, lobüle konturlu tümörlerde peritümöral invazyon sıklığı eğitim grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.002), test grubunda ise anlamlılık düzeyine yakın izlendi (p=0.063). Tümör boyutu ile peritümoral invazyon varlığı arasında pozitif korelasyon tespit edildi (eğitim grubu p<0.001; test grubu p=0.012).

Tümörün lokalizasyonu (laterallik) ile peritümoral invazyon arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (eğitim grubu p=0.704; test grubu p=0.765).

Tablo 4. Eğitim ve Test Grubunda Peritümöral İnvazyon Var/Yok Olmasına Göre Demografik, Patolojik ve Morfolojik Özelliklerin Dağılımı

Değişken	Peritümöral İnvazyon Yok Eğitim Grubu(n=43)	Peritümöral İnvazyon Var Eğitim Grubu(n=28)	"p" Değeri	Peritümöral İnvazyon Yok Test Grubu(n=18)	Peritümöral İnvazyon Var Test Grubu(n=12)	"p" Değeri
Yaş (ortalama ± SS)	57,7 ± 12,2	58,7 ± 12,4	0,728	60,2 ± 10,4	59,8 ± 7,5	0,906
Cinsiyet, n (%):			0,478			0,266
- Kadın	19 (44,2%)	10 (35,7%)		5 (27,8%)	6 (50,0%)	
- Erkek	24 (55,8%)	18 (64,3%)		13 (72,2%)	6 (50,0%)	
Tümör Lokasyonu, n (%):			0,704			0,765
- Sol	18 (41,9%)	13 (46,4%)		8 (44,4%)	6 (50,0%)	
- Sağ	25 (58,1%)	15 (53,6%)		10 (55,6%)	6 (50,0%)	
Tümör Boyutu (ort. ± SS)	50,9 ± 16,7	69,2 ± 22,3	<0,001*	50,7 ± 27,4	81,6 ± 34,8	0,012*
Nükleer Derece, n (%):			0,044*			0,035
- Grade 1–2	26 (61,9%)	10 (37,0%)		13 (72,2%)	4 (33,3%)	
- Grade 3–4	16 (38,1%)	17 (63,0%)		5 (27,8%)	8 (66,7%)	
Sarkomatoid Diferansiyasyon, n (%):			0,004*			0,400
- Yok	42 (97,7%)	21 (75,0%)		18 (100,0%)	11 (91,7%)	
- Var	1 (2,3%)	7 (25,0%)		0 (0,0%)	1 (8,3%)	
Kalsifikasyon, n (%):			0,323			0,184
- Yok	38 (88,4%)	22 (78,6%)		16 (88,9%)	8 (66,7%)	
- Var	5 (11,6%)	6 (21,4%)		2 (11,1%)	4 (33,3%)	
Nekroz, n (%):			0,022*			0,063
- Yok	19 (44,2%)	5 (17,9%)		14 (77,8%)	5 (41,7%)	
- Var	24 (55,8%)	23 (82,1%)		4 (22,2%)	7 (58,3%)	
Tümör Konturu, n (%):			0,002*			0,063
- Düzgün	36 (83,7%)	14 (50,0%)		14 (77,8%)	5 (41,7%)	
- Lobüle	7 (16,3%)	14 (50,0%)		4 (22,2%)	7 (58,3%)	

Not: *:$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerde Pearson Chi-Square testi ve Fisher kesin testi, yaş değişkeni için bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır.
Cinsiyet, Fuhrman grade, Sarkomotoid diferansiyasyon, Kalsifikasyon, Nekroz, Tümör kontürü değikenlerinde bazı hücre frekansları ≤5 olduğu için Fisher kesin testi sonuçları baz alınmıştır.

4.3. RADYOMİK ANALİZ VERİLERİ

Çalışmaya 101 hasta ve 101 lezyon dahil edildi. Her lezyon için tümöral, intratümöral ve peritümöral bölgelerden segmentasyon yapıldı. Segmentasyonlar LIFEx 7.8.0 yazılımı *(http://www.lifexsoft.org)* kullanılarak aksiyel planda portal faz BT görüntülerinden elde edildi.

Her segmentasyon alanından 141 adet texture parametresi elde edildi. Elde edilen parametreler, morfolojik özellikler, birinci derece histogram özellikleri, ikinci ve yüksek derece özellikler (GLCM, GLRLM, NGTDM, GLSZM) altında gruplandırıldı. Parametrelerin gözlem içi ve gözlemciler arası güvenilirliği ICC analizi ile değerlendirildi.

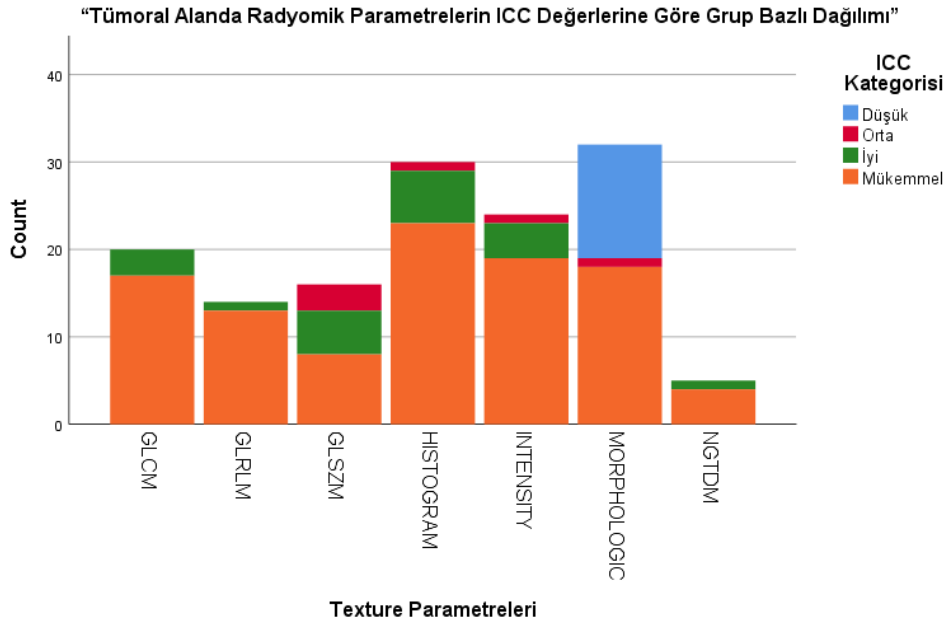
4.3.1. Tümöral, İntratümöral ve Peritümöral Alanlardan Elde Edilen Radyomik Parametrelerin Gözlem İçi ve Gözlemciler Arası Uyum Sonuçları

Bu çalışmada toplam 141 radyomik parametrenin gözlem içi ve gözlemciler arası güvenilirlik analizleri gerçekleştirildi. Her bir parametrenin güvenilirliği ICC değerleri kullanılarak değerlendirildi ve yalnızca ICC değeri ≥0,90 olan parametreler peritümöral invazyonu öngörmeye yönelik istatistiksel modellemelerde kullanıldı.

Analizlerde çift yönlü karma model (two-way mixed effects model) ve mutlak uyum (absolute agreement) tipi tercih edildi. ICC değerleri güvenilirlik düzeyine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı:

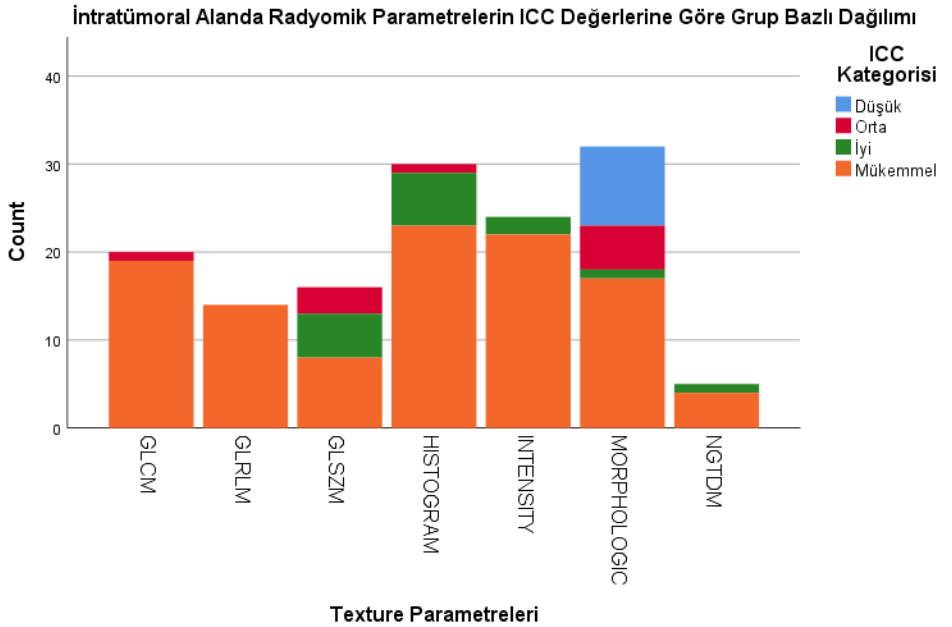
- ICC < 0,50: Düşük güvenilirlik
- 0,50 ≤ ICC < 0,75: Orta düzey güvenilirlik
- 0,75 ≤ ICC < 0,90: İyi güvenilirlik
- ICC ≥ 0,90: Mükemmel güvenilirlik

Tümöral alanda yapılan analizde 141 parametreden %72,3'ü (n=102) mükemmel, %14,2'si (n=20) iyi, %4,3'ü (n=6) orta ve %9,2'si (n=13) ise düşük düzeyde güvenilirlik gösterdi (Şekil 2).



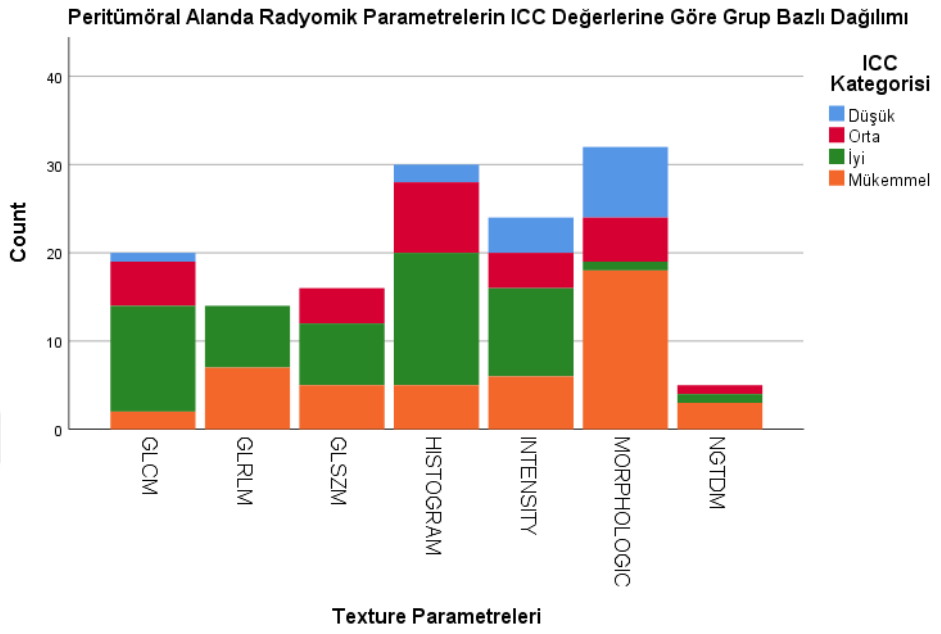
Şekil 2. Tümöral alandan elde edilen radyomik parametrelerin güvenilirlik düzeyleri

İntratümöral alanda yapılan analizde 141 parametrenin %75,9'u (n=107) mükemmel, %10,6'sı (n=15) iyi, %7,1'i (n=10) orta ve %6,4'ü (n=9) düşük düzeyde güvenilirlik gösterdi (Şekil 3).



Şekil 3. İntratümöral alandan elde edilen radyomik parametrelerin güvenilirlik düzeyleri

Peritümöral alanda yapılan analizde 141 parametreden %32,6'sı (n=46) mükemmel, %37,6'sı (n=53) iyi, %19,1'i (n=27) orta ve %10,6'sı (n=15) düşük düzeyde güvenilirlik gösterdi (Şekil 4).



Şekil 4. Peritümöral alandan elde edilen radyomik parametrelerin güvenilirlik düzeyleri

Sonuç olarak belirlenen eşik değerlerin (ICC<0,90) altında kalan parametreler, hem gözlem içi hem de gözlemciler arası güvenilirliğin yetersiz olması gerekçesiyle çalışmadan çıkarıldı.

4.3.2. Tümöral Alan-Texture Analizine Dayalı Radyomik Modelleme ve Performans Sonuçları

4.3.2.1. Eğitim Grubunda Radyomik Özellik Seçimi ve Model Oluşturma

Tümöral VOI'den elde edilen ve ICC analizi sonucunda ön elemeyi geçen radyomik parametrelere z skor normalizasyonu uygulandı. LASSO regresyon analizi sonucunda morfolojik parametreler arasından **Surface Area, Compactness2** ve **Maximum 3D Diameter** ile birlikte **NGTDM Contrast** parametresi seçildi. Seçilen parametreler kullanılarak binary lojistik regresyon modeli oluşturuldu.

Binary lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde, Compactness2 parametresi modelde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (B= −0.936, p = 0,020; Exp(B) = 0,392; %95 GA: 0,178–0,863). Diğer parametreler olan Surface Area, Maximum 3D Diameter ve NGTDM Contrast modelde istatistiksel anlamlılık göstermedi (sırasıyla p = 0.216, 0.583 ve 0.165) (Tablo 5). Modelden elde edilen Radscore formülü şu şekilde tanımlandı:

Radscore= −0.525 + (1.783×Surface Area) − (0.936×Compactness2) − (0.760×Maximum 3D Diameter) − (0.604×NGTDM Contrast)

Tablo 5. Tümöral Alan- Eğitim Grubu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
Surface Area	0,216	5,947	0,353	100,170
Compactness2	0,020	0,392	0,178	0,863
Maximum 3D Diameter	0,583	0,468	0,031	7,067
NGTDM Contrast	0,165	0,546	0,233	1,283

4.3.2.2. Eğitim Grubunda Model Performans Sonuçları

Eğitim grubunda (n=71) gerçekleştirilen tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda modelin genel uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Omnibus χ^2=29.746, p<0.001). Modelin açıklayıcılık düzeyi Nagelkerke R^2=0.463 olarak saptandı.

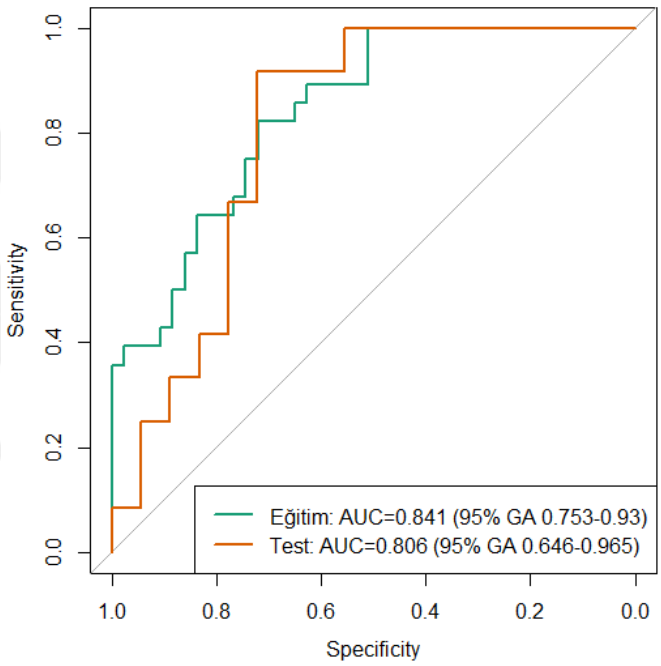
ROC analizi sonucunda modelin ayrım gücü AUC=0.841 olarak hesaplandı (Şekil 5). Youden indeksine göre belirlenen en iyi kesim noktası kullanılarak modelin sınıflandırma performansı değerlendirildi; doğruluk %76.6, duyarlılık %81.14 ve özgüllük %72.09 olarak hesaplandı (Tablo 6).

4.3.2.3. Test Grubunda Model Performans Sonuçları

Test grubunda (n=30) yalnızca Radscore değişkeni kullanılarak kurulan lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Omnibus χ^2=8.865, p=0.003). Modelin açıklayıcılık düzeyi Nagelkerke R^2=0.346 olarak belirlendi.

Radscore değişkeninin katsayısı B=0.657 (p=0.018) olup bu değişkenin peritümoral invazyon varlığı ile anlamlı ve pozitif bir ilişkiye sahip olduğu saptandı (OR=1.928).

ROC analizi sonucunda modelin ayrım gücü AUC=0.806 olarak hesaplandı (Şekil 5). Youden indeksine göre belirlenen en iyi kesim noktası kullanılarak modelin sınıflandırma performansı değerlendirildi; doğruluk %80, duyarlılık %91.6 ve özgüllük %72.2 olarak hesaplandı (Tablo 6).



Şekil 5. Tümöral VOI Modeli- Eğitim ve Test Grubu ROC eğrileri

Tablo 6. Tümöral VOI modeli performans ölçütleri

Grup	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	F1 skoru	AUC (95% GA)
Eğitim	81.14	72.09	65.7	86.1	0.76	0.841 (0.753-0.930)
Test	91.6	72.2	68.7	92.86	0.81	0.806 (0.646–0.965)

Not: Duyarlılık (sensitivite) = TP / (TP+FN); Özgüllük (spesifisite) = TN / (TN+FP); PPV = TP / (TP+FP); NPV = TN / (TN+FN); F1 skoru = 2 × (PPV × Duyarlılık) / (PPV + Duyarlılık). TP: true positive, TN: true negative, FP: false positive, FN: false negative. AUC: eğri altında kalan alan, GA: güven aralığı.

4.3.3. İntratümöral Alan-Texture Analizine Dayalı Radyomik Modelleme ve Performans Sonuçları

4.3.3.1. Eğitim Grubunda Radyomik Özellik Seçimi ve Model Oluşturma

İntratümoral VOI'den elde edilen ve ICC analiz sonucunda ön elemeyi geçen radyomik parametrelere z skor normalizasyonu uygulandı. LASSO regresyon analizi sonucunda morfolojik parametreler arasından **Compactness2, Surface Area** ve histogram parametrelerinden **Minimum Grey Level** parametresi seçildi. Seçilen parametreler kullanılarak binary lojistik regresyon modeli oluşturuldu.

Binary lojistik regresyon analizi sonuçları intratümöral invazyonu öngörmede Compactness2 ve Surface Area parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi (sırasıyla B = −1,033, p = 0,009; Exp(B) = 0,356; %95 GA: 0,163–0,776 ve B = 1,140, p = 0,017; Exp(B) = 3,130; %95 GA: 1,227–7,984). Diğer parametre olan Minimum Grey Level modelde istatistiksel anlamlılık göstermedi (p = 0,258) (Tablo 7). Modelden elde edilen Radscore formülü şu şekilde tanımlandı:

Radscore= −0.550 + (1.141×Surface Area) − (1.033×Compactness 2) − (0.458×Minimum Grey Level)

Tablo 7. İntratümöral Alan- Eğitim Grubu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
Surface Area	0,017	3,130	1,227	7,984
Compactness2	0,009	0,356	0,163	0,776
Minimum Grey Level	0,258	0,633	0,286	1,398

4.3.3.2. Eğitim Grubunda Model Performans Sonuçları

Eğitim grubunda (n=71) gerçekleştirilen tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda modelin genel uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Omnibus χ^2=30.396, p<0.001). Modelin açıklayıcılık düzeyi Nagelkerke R^2=0.472 olarak belirlendi.

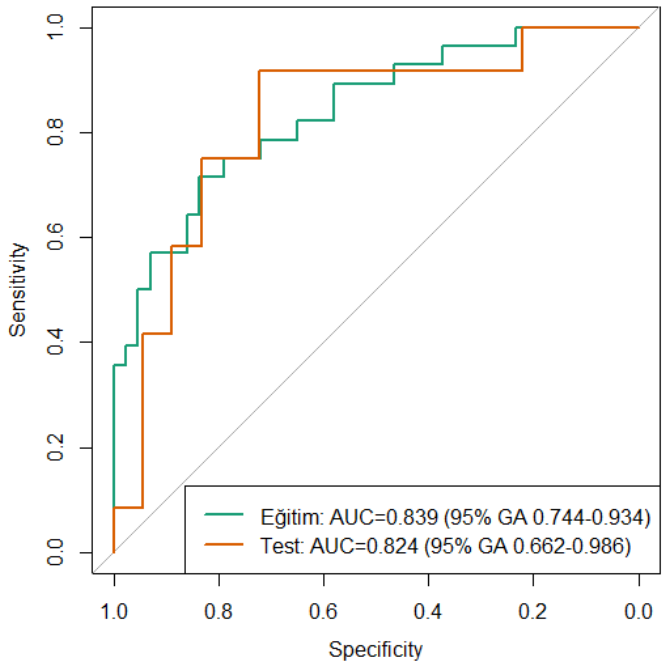
ROC analizi sonucunda modelin ayrım gücü AUC=0.839 olarak hesaplandı (Şekil 6). Youden indeksine göre belirlenen en iyi kesim noktası kullanılarak modelin sınıflandırma performansı değerlendirildi; doğruluk %78.87, duyarlılık %71.43 ve özgüllük %83.72 olarak hesaplandı (Tablo 8).

4.3.3.3. Test Grubunda Model Performans Sonuçları

Test grubunda (n=30) yalnızca Radscore değişkeni kullanılarak kurulan lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Omnibus χ^2=7.370, p=0.007). Modelin açıklayıcılık düzeyi Nagelkerke R^2=0.294 olarak belirlendi.

Radscore değişkeninin katsayısı B=0.009 (p=0.028) olup bu değişkenin peritümoral invazyon varlığı ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptandı (OR=1.009).

ROC analizi sonucunda modelin ayrım gücü AUC=0.824 olarak hesaplandı (Şekil 6). Youden indeksine göre belirlenen en iyi kesim noktası kullanılarak modelin sınıflandırma performansı değerlendirildi; doğruluk %80, duyarlılık %91.67 ve özgüllük %72.22 olarak hesaplandı (Tablo 8).



Şekil 6. İntratümöral VOI Modeli- Eğitim ve Test Grubu ROC eğrileri

Tablo 8. İntratümöral VOI Modeli Performans Ölçütleri

Grup	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	F1 skoru	AUC (95% GA)
Eğitim	71.43	83.72	74.07	81.82	0.72	0.839 (0.744–0.934)
Test	91.67	72.22	68.75	92.86	0.78	0.824 (0.662–0.986)

Not: Duyarlılık (sensitivite) = TP / (TP+FN); Özgüllük (spesifisite) = TN / (TN+FP); PPV = TP / (TP+FP); NPV = TN / (TN+FN); F1 skoru = 2 × (PPV × Duyarlılık) / (PPV + Duyarlılık). TP: true positive, TN: true negative, FP: false positive, FN: false negative

4.3.4. Peritümöral Alan-Texture Analizine Dayalı Radyomik Modelleme ve Performans Sonuçları

4.3.4.1. Eğitim Grubunda Radyomik Özellik Seçimi ve Model Oluşturma

Peritümoral VOI'den elde edilen ve ICC analiz sonucunda ön elemeyi geçen radyomik parametrelere z skor normalizasyonu uygulandı. LASSO regresyon analizi sonucunda morfolojik parametreler arasından **Max İntensite Coor Roi Centroid Coor Dist** ve **Maximum 3D Diameter** parametreleri seçildi. Seçilen parametreler kullanılarak binary lojistik regresyon modeli oluşturuldu.

Binary lojistik regresyon analizinde Max Intensity Coor – ROI Centroid Coor - Dist ve Maximum 3D Diameter değişkenleri modelde istatistiksel anlamlılık göstermedi (sırasıyla p = 0,098 ve p = 0,836). Bununla birlikte, her iki morfolojik parametrenin de modelde pozitif katsayı değerlerleri gösterdiği görüldü (Tablo 9). Modelden elde edilen Radscore formülü şu şekilde tanımlandı:

Radscore= −0.479 + (0.163× Maximum 3D Diameter) + (1.464× Max Intensity Coor-Roi Centroid Coor - Dist)

Tablo 9. Peritümöral Alan- Eğitim Grubu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
Max Intensity Coor – Roi Centroid Coor - Dist	0,098	4,323	0,763	24,497
Maximum 3D Diameter	0,836	1,178	0,251	5,534

4.3.4.2. Eğitim Grubunda Model Performans Sonuçları

Eğitim grubunda (n=71) gerçekleştirilen tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda modelin genel uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Omnibus χ^2=23.712, p<0.001). Modelin açıklayıcılık düzeyi Nagelkerke R^2=0.384 olarak belirlendi.

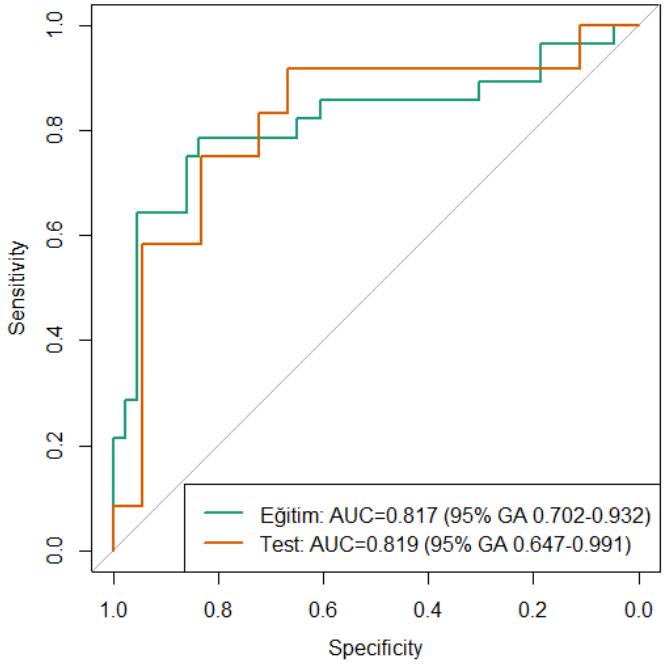
ROC analizi sonucunda modelin ayrım gücü AUC=0.817 olarak hesaplandı (Şekil 7). Youden indeksine göre belirlenen en iyi kesim noktası kullanılarak modelin sınıflandırma performansı değerlendirildi; doğruluk %81.69, duyarlılık %78.57 ve özgüllük %83.72 olarak hesaplandı (Tablo 10).

4.3.4.3. Test Grubunda Model Performans Sonuçları

Test grubunda (n=30) yalnızca Radscore değişkeni kullanılarak kurulan lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Omnibus χ^2=9.919, p=0.002). Açıklayıcılık düzeyi Nagelkerke R^2=0.381 olarak belirlendi.

Radscore değişkeninin katsayısı B=0.057 (p=0.010) olup bu değişkenin peritümoral invazyon varlığı ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptandı (OR=1.059).

ROC analizi sonucunda modelin ayrım gücü AUC=0.819 olarak hesaplandı (Şekil 7). Youden indeksine göre belirlenen en iyi kesim noktası kullanılarak modelin sınıflandırma performansı değerlendirildi; doğruluk %80, duyarlılık %75 ve özgüllük %83.33 olarak hesaplandı (Tablo 10).



Şekil 7. Peritümöral VOI Modeli- Eğitim ve Test Grubu ROC eğrileri

Tablo 10. Peritümöral VOI Modeli Performans Ölçütleri

Grup	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	F1 skoru	AUC (95% GA)
Eğitim	78.57	83.72	75.86	85.71	0.77	0.817 (0.702–0.932)
Test	75.00	83.33	75.00	83.33	0.75	0.819 (0.647–0.991)

Not: Duyarlılık (sensitivite) = TP / (TP+FN); Özgüllük (spesifisite) = TN / (TN+FP); PPV = TP / (TP+FP); NPV = TN / (TN+FN); F1 skoru = 2 × (PPV × Duyarlılık) / (PPV + Duyarlılık). TP: true positive, TN: true negative, FP: false positive, FN: false negative.

4.3.5. Tümöral, İntratümöral ve Peritümöral VOI Modellerinin Performans Karşılaştırması

Üç farklı VOI'den (tümöral, intratümoral ve peritümoral) elde edilen radyomik modellerin peritümoral invazyonu öngörmedeki tanısal performansları karşılaştırıldı (Tablo 11). Hem eğitim hem de test gruplarında yüksek AUC değerleri elde edildi (AUC aralığı: 0.806–0.841). Eğitim grubunda en yüksek ayrım gücü tümöral modelde (AUC=0.841), test grubunda en yüksek ayrım gücü intratümoral modelde AUC=0.824 gözlendi.

Eğitim grubunda tümöral model yüksek duyarlılık (%82,14) değeri ile öne çıkarken, intratümöral ve peritümöral modellerde daha yüksek özgüllük (%83,72) değerleri saptandı. Peritümöral ve intratümoral modeller sırasıyla daha yüksek pozitif

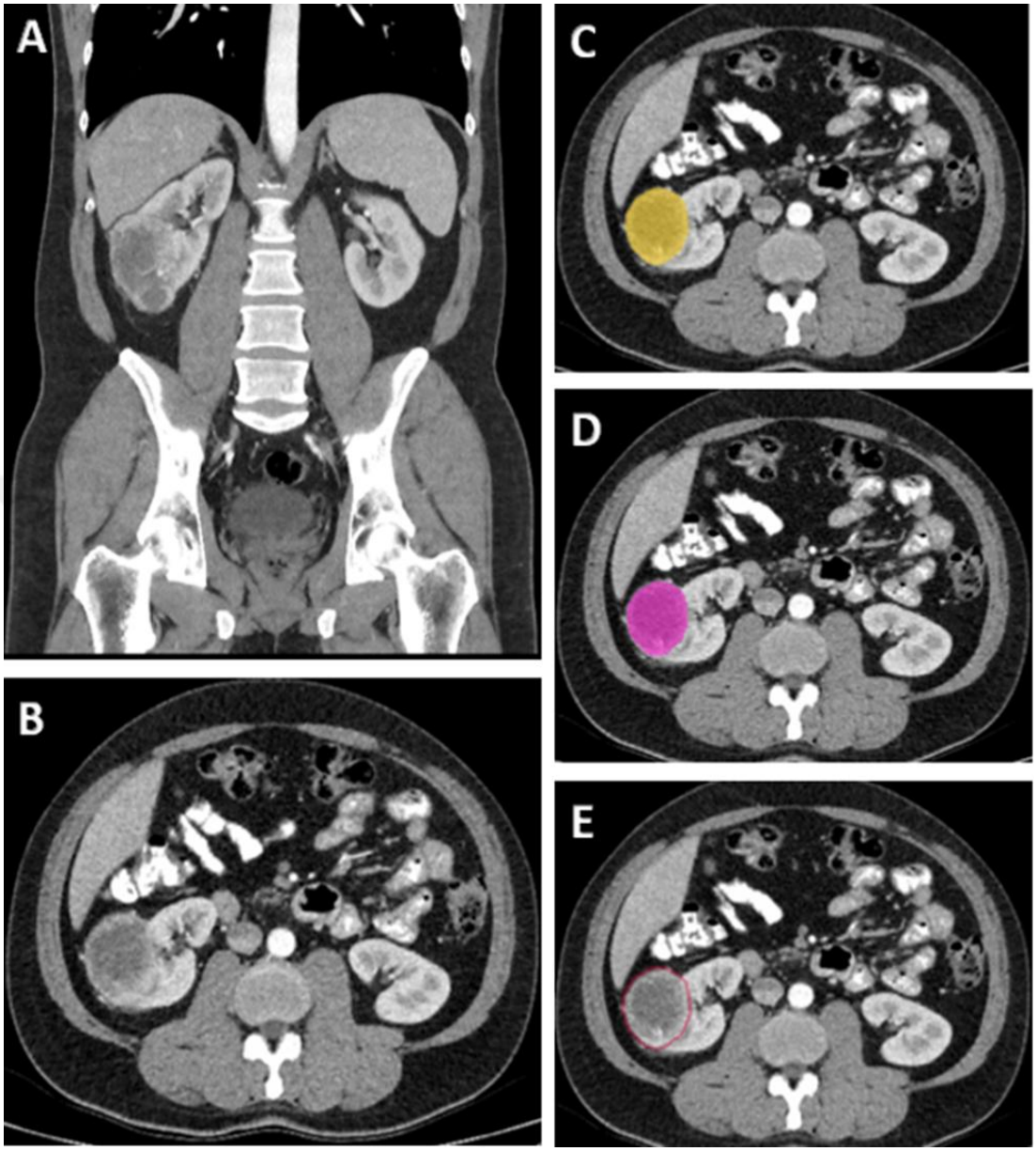
prediktif değere (%75,86, %74,07) sahipken, tümöral ve pertümöral modeller daha yüksek negatif prediktif değere (%86,11, %85,71) sahipti.

Test setinde ise tümöral ve intratümöral modeller benzer performans gösterdi; her ikisi de yüksek duyarlılık (%91,67) ve negatif prediktif değere (%92,86) sahipti. Buna karşılık peritümoral modelin daha yüksek özgüllük (%83,33) ve pozitif prediktif değere (%75) sahip olduğu görüldü.

Tablo 11. Tümöral, İntratümöral ve Peritümöral VOI Modellerinin Eğitim ve Test Gruplarındaki Tanısal Performans Ölçütlerinin Karşılaştırması

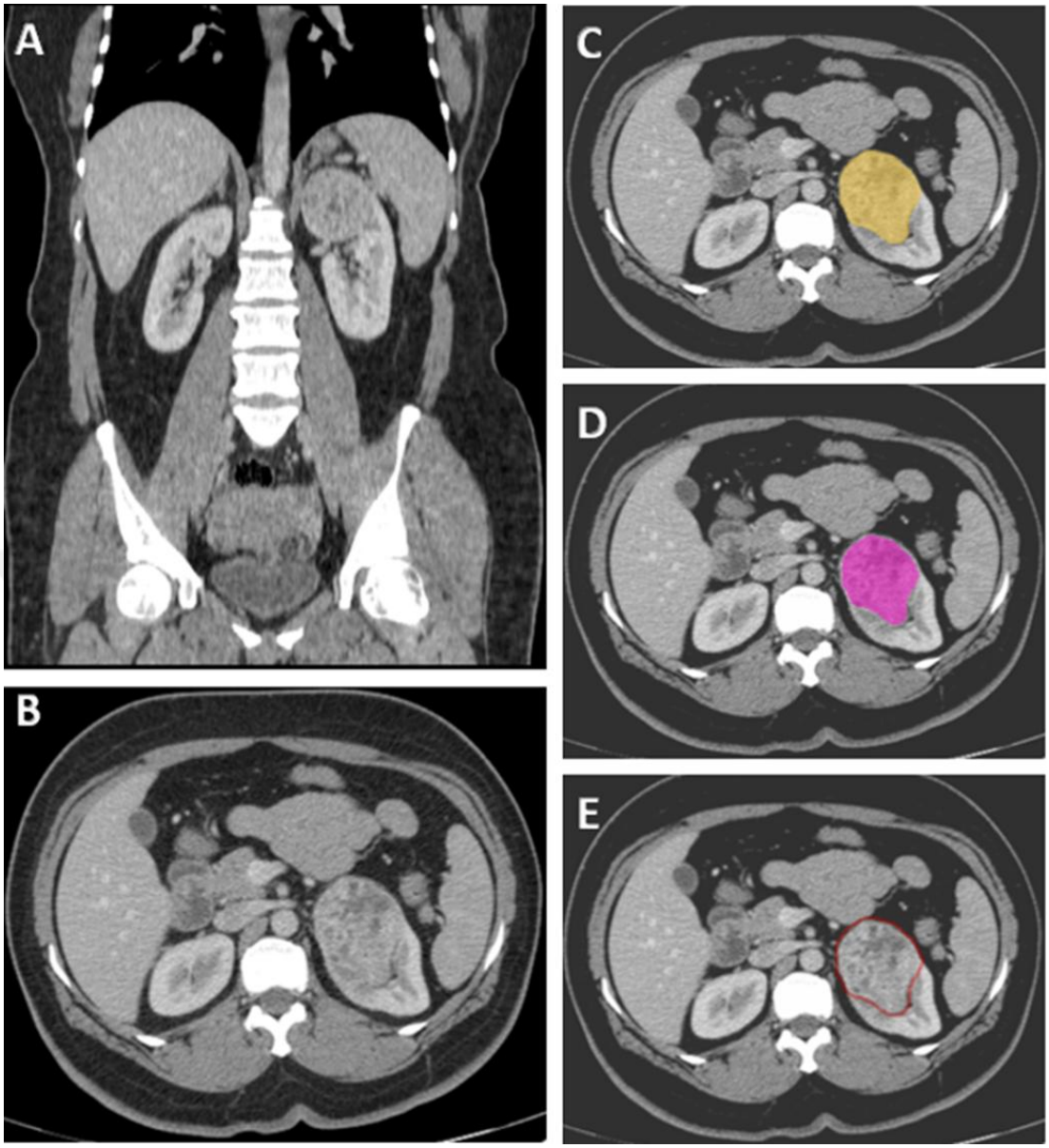
Model	Grup	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	F1 Skoru	AUC (95% GA)
Tümöral VOI Modeli	Eğitim	82.14	72.09	65.71	86.11	0.73	0.841 (0.753–0.930)
	Test	91.67	72.22	68.75	92.86	0.78	0.806 (0.646–0.965)
İntratümoral VOI Modeli	Eğitim	71.43	83.72	74.07	81.82	0.72	0.839 (0.744–0.934)
	Test	91.67	72.22	68.75	92.86	0.78	0.824 (0.662–0.986)
Peritümoral VOI Modeli	Eğitim	78.57	83.72	75.86	85.71	0.77	0.817 (0.702–0.932)
	Test	75.00	83.33	75.00	83.33	0.75	0.819 (0.647–0.991)

4.4. OLGULAR



46 yaşında erkek hastanın koronal (A) ve aksiyel (B) BT görüntülerinde sağ böbrek alt polde, santralinde nekrotik komponenti bulunan, düzgün konturlu lezyon izlenmekte. Tanımlı lezyonun radikal nefrekromi operasyonu sonrasında patolojisi T3a, grade 2, berrak hücreli renal hücreli karsinom olarak belirlendi. Yukarıdaki resimde lezyona ait tümöral (C), intratümöral (D) ve peritümöral (E) segmentasyon maskeleri gösterilmiştir.

Resim 2. Olgu 1



44 yaşında kadın hastanın koronal (A) ve aksiyel (B) BT görüntülerinde sol böbrek üst polde, kistik komponentleri bulunan, düzgün konturlu lezyon izlenmekte. Tanımlı lezyonun laparoskopik radikal nefrekromi operasyonu sonrasında patolojisi T1b, grade 2, berrak hücreli renal hücreli karsinom olarak belirlendi. Yukarıdaki resimde lezyona ait tümöral (C), intratümöral (D) ve peritümöral (E) segmentasyon maskeleri gösterilmiştir.

Resim 3. Olgu 2

5. TARTIŞMA

BHRHK, RHK'ların en sık görülen histolojik alt tipi olmakla birlikte agresif seyri, yüksek lokal invazyon ve metastaz potansiyeli nedeniyle RHK ile ilişkili ölümlerin de en sık nedenidir (1–4,37). BHRHK'larda evre prognozun önemli bir belirleyicisi olup sağkalımı belirleyen en önemli parametredir; T evresi ileri olan tümörler daha kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir (13–16,49,57). Zou ve arkadaşlarının çalışmasında son zamanlarda BHRHK olgularının insidansının arttığı ve buna rağmen mortalite oranlarının azaldığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmada mortalitedeki azalmanın nedenleri arasında görüntüleme modalitelerinin yaygınlaşmasıyla birlikte daha erken evrelerde tanı konulması ve gelişmiş tedavi seçenekleri yer almaktadır (90).

Radyologlar görüntüleme modaliteleri aracılığıyla operasyon öncesi tümörlerin klinik evrelemesini yaparak, tedavi stratejisinin belirlenmesine ve hastanın prognozunun tayinine rehberlik etmektedir. Evrelemede en güncel sınıflandırma sistemi olan AJCC'nin yayınladığı 8. Baskı TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır; bu sisteme göre tümör boyutu ve lokal yayılıma göre T evresi, bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığına göre N evresi ve uzak metastaz varlığına göre M evresi belirlenir (13–16,49,57). Radyolojik açıdan bakıldığında T4 tümörler ile T3b ve T3c tümörler daha belirgin görüntüleme bulguları nedeniyle görece daha doğru evrelenebilmektedir. Ancak T3a evresinin belirleyicileri olan perirenal yağ doku, renal sinüs, pelvikaliksiyel sistem gibi peritümöral yapıların invazyonunu radyolojik olarak her zaman doğru değerlendirmek mümkün değildir (16–18,49). Ayrıca operasyon öncesi yapılan biyopsiler ile tüm tümör hacmi değerlendirilemediğinden tümörün biyolojik davranışıyla ilgili sınırlı bilgiye ulaşılabilmektedir (19,91,92).

Literatürde giderek artan bir araştırma alanı oluşturan radyomik analiz çalışmaları, radyolojik görüntülerdeki gri seviye bilgilerini sayısal verilere dönüştürürek ve bu verilerin birbiriyle olan ilişkisini inceleyerek insan gözünün algıladığının ötesine geçer. Bu amaçla yapılan çalışmalar operasyon öncesi görüntüler üzerinden tümör alt tipi, nükleer derece ve evre gibi patolojik bulguların tespit

edilebildiğini, tedavi yanıtının öngörülebildiğini, prognoz ve sağkalım tahmininin yapılabildiğini göstermiştir (19–21,23,24).

Çalışmamız BHRHK olgularında peritümöral invazyonu öngörmek amacıyla BT tabanlı bir model geliştirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmamızda peritümöral invazyon varlığına AJCC'nin böbrek tümörlerine ait güncel evreleme sistemi kullanılarak karar verilmiş olup böbreğe sınırlı tümörler (T1, T2) peritümöral invazyon yok, T3a tümörler ise peritümöral invazyon var olarak sınıflandırılmıştır. T3b, T3c ve T4 tümörler ise gereç ve yöntem kısmında da açıklandığı gibi daha belirgin görüntüleme bulgularına sahip olduğundan ve radyolojik olarak daha doğru evrelenebildiğinden çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu doğrultuda operasyon öncesi BT görüntülerinden, tüm tümör hacminden elde edilen radyomik özelliklerin yanı sıra tümöral VOI'yi her yönden eşit şekilde 2 mm daraltarak elde edilen intratümöral alandan ve tümöral VOI'yi her yönden eşit şekilde 2 mm genişleterek ve sadece tümöre komşu çevre doku alınarak elde edilen peritümöral alandan da radyomik özellikler elde edilmiştir. Böylece üç farklı alan üzerinden elde edilen modellerle peritümöral invazyonun öngörülebilirliği araştırılmıştır. Bulgularımızı alt başlıklar altında değerlendirecek olursak:

a. Segmentasyondan bağımsız bulgular:

Bu çalışmada eğitim ve test grubunu oluşturan olguların segmentasyondan bağımsız özelliklerinin de peritümöral invazyonu öngörme potansiyelleri araştırılmıştır.

Olguların tanı anındaki yaşları ve cinsiyetleri ile peritümöral invazyon varlığı arasında eğitim ve test gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Histopatolojik özellikler ile peritümöral invazyon varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise yüksek nükleer dereceye sahip tümörlerde peritümöral invazyon insidansı her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca literatür verileriyle uyumlu olarak eğitim grubunda sarkomatoid diferansiasyon ile peritümöral invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

izlenmiştir ($p<0.05$) (93). Ancak test grubunda bu ilişki, düşük örneklem sayısına bağlı olarak anlamlılığını yitirmiştir ($p>0.05$).

Tümör dokusunda nekroz varlığı, kontur lobülasyonu, kalsifikasyon ve en büyük tümör boyutu iki radyolog tarafından veri işlemede kullanılan BT görüntüleri üzerinden değerlendirilmiş ve bu parametreler ile peritümöral invazyon arasındaki istatistiksel ilişki incelenmiştir. Literatür verileriyle uyumlu olarak, her iki grupta da tümör boyutu arttıkça peritümöral invazyon insidansının arttığı görülmüştür ($p<0.05$) (94,95). Literatürde tümör nekrozu varlığının büyük tümör boyutu, ileri T evresi ve prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (96,97). Bizim çalışmamızda da eğitim grubunda kontur lobülasyonu ve nekroz varlığı peritümöral invazyon ile anlamlı ilişki göstermiş olup ($p<0.05$) literatür verilerini desteklemektedir. Ancak test grubunda bu ilişkinin anlamlılığını yitirmesi ($p>0.05$) yine düşük örneklem sayısına bağlanmıştır. Kalsifikasyon varlığı ise literatürle uyumlu olarak, her iki grupta da peritümöral invazyon ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0.05$) (98).

b. BHRHK'larda tümöral VOI modelinin peritümöral invazyonu öngörmedeki performansının değerlendirilmesi:

Çalışmamızda tümöral alandan elde edilen model, tümör hacminin kapladığı yüzey alanını gösteren **Surface Area,** tümör hacmi içerisindeki en büyük çapı gösteren **Maximum 3D Diameter,** tümör şeklinin düzensizliğini ifade eden **Compactness2** ve tümör dokusundaki gri seviye farklılıklarını yansıtan **NGTDM Contrast** parametreleri ile oluşturulmuştur. Bu parametreler bulgular bölümünde detaylı olarak anlatılan istatistiksel yöntemlerle seçilmiştir. Bu bulgular modelde morfolojik özelliklerin ağırlıklı olduğunu ve tekstür parametreleriyle birlikte peritümöral invazyon öngörüsünde kritik rol oynadığını göstermektedir.

Binary lojistik regresyon analizi sonucu **Compactness2** ($p=0,020$) parametresinin peritümöral invazyonu öngörmede bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Yani kompaktlık değeri azaldıkça tümör şekli düzensizleşmekte ve daha agresif bir davranış sergilemektedir. Diğer parametreler tek başlarına anlamlı izlenmemiş olmakla birlikte modele dahil edilmeleri modelin bütüncül değerlendirme

kapasitesi artırmış ve peritümöral invazyon tahmininde daha dengeli bir performans elde edilmiştir (AUC=0,841, doğruluk=%76,6, F1 skoru=0,76, Nagelkerke R^2=0,463).

Radscore eğitim grubunda oluşturulan modelin önemli bir çıktısı olup bağımsız test grubunda istatistiksel olarak tek başına anlamlı bulunmuş (p=0,018) ve yüksek tanısal performans sergilemiştir (AUC=0,806, doğruluk=%80, F1 skoru=0,81, Nagelkerke R^2=0,346). Bu sonuç, Radscore'un peritümöral invazyonu öngörmede güvenilir, bağımsız bir belirleyici olduğunu ve klinik pratikte kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Eğitim ve bağımsız test gruplarında elde edilen sonuçlar, modelin genellenebilir olduğunu, peritümöral invazyon varlığını ve yokluğunu ayırt edebildiğini, sınıflar arasında dengeli bir performans sergilediğini göstermektedir. Ayrıca modelin sonucu açıklama kapasitesi yeterli düzeyde olup peritümöral invazyon üzerindeki varyansın önemli bir kısmını açıklamaktadır. Bu bulgular tümöral alan üzerinden elde edilen radyomik özelliklerin peritümöral invazyonu öngörmede güvenilir bir araç olabileceğini desteklemektedir. Literatürde benzer amaçla yürütülmüş çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Zhang ve arkadaşlarının, BHRHK olgularında perirenal yağ dokusu, renal sinüs yağ dokusu ve renal kapsül invazyonunu öngörmek amacıyla geliştirdikleri model morfolojik özellikler ve bazı tekstür özellikleri (GLCM, GLSZM) ile oluşturulmuş olup yüksek tanısal performans göstermiştir (AUC: eğitim 0,83, test 0,74) (95). Bizim çalışmamızda da benzer amaçla morfolojik ve tekstür parametreleri kullanılarak bir model oluşturulmuş, peritümöral invazyonu öngörmede hem eğitim hem de bağımsız test gruplarında yüksek ve dengeli bir performans elde edilmiştir. Her iki çalışmada öne çıkan parametreler farklılık gösterse de tümör şeklinin düzensizliği ve doku heterojenliği, yüksek evre veya invazyon varlığını ayırt etmede belirleyici özellikler olarak öne çıkmıştır.

Demirjian ve arkadaşları, 587 hastalık geniş bir örneklemde BHRHK olgularında T evresini öngörmeyi amaçlayan bir model geliştirmiştir. Bu model yüksek güvenilirlikli (ICC ≥0,70) radyomik özellikler ile oluşturulmuş olup GLCM, GLRZM

ile histogram tabanlı parametreler modele anlamlı katkı sağlamıştır. Çalışmada elde edilen en yüksek AUC değeri 0,77 olarak belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine T3a evresinin ayrımına odaklanılmış, daha sıkı bir güvenilirlik kriteri (ICC ≥0,90) ile yüksek güvenilirlikli radyomik özellikler belirlenmiş ve LASSO regresyon analizi ile en anlamlı parametreler seçilmiştir. Sonuçta modelimiz ağırlıklı olarak morfolojik parametrelerle oluşturulmuştur. Modelimiz bağımsız test grubunda doğrulanmış ve AUC değerlerimiz daha küçük bir örneklemle çalışmamıza rağmen Demirjian ve arkadaşlarının bulgularına benzer hatta daha yüksek bir performans göstermiştir. Modellerde farklı parametrelerin öne çıkması ise ICC eşik değerlerinin ve modelleme stratejilerinin farklı olmasına bağlanmıştır.

Wu ve arkadaşları, RHK olgularında erken (T1-2) ve ileri (T3-4) T evresini öngörmek amacıyla bir model geliştirmiş ve SHAP analizi ile morfolojik parametrelerin belirleyici olduğunu göstermiştir. Çalışmalarında elde ettikleri AUC değeri 0,80 ± 0,1 olarak raporlanmıştır (100). Tian ve arkadaşları ise RHK olgularında 100 hastalık bir örneklemde T1, T2, T3 evrelerini birbirinden ayırmaya yönelik modeller geliştirmişlerdir. T3 evresini ayırt etmede GLRLM, GLSZM, GLDM, morfolojik parametreler ve bazı histogram parametreleri belirleyici olmuştur. Modelin AUC değeri 0,88 olarak raporlanmıştır (101). Yang ve arkadaşları, 1051 hastalık geniş bir örneklemde RHK olgularında benign-malign ayrımı, histolojik alt tip, grade ve evreyi öngörmek amacıyla modeller geliştirmiştir. Modellere en fazla katkı sağlayan radyomik özellikler arasında histogram özellikleri ile tümör boyutu ve şekliyle ilişkili morfolojik parametreler yer almıştır. Patolojik evreyi öngören modelin AUC değerleri eğitim ve test gruplarında sırasıyla 0,91 ± 0,1 ve 0,85 ± 0,1 olarak raporlanmıştır (102). Bizim çalışmamız sadece BHRHK alt tipine odaklanması bakımından bu çalışmalardan farklıdır. Bu durum öne çıkan radyomik parametrelerin farklı olmasına yol açmış olabilir. Bununla birlikte, hem bu çalışmalarda elde edilen bulgular hem de bizim bulgularımız morfolojik ve tekstür özelliklerin peritümöral invazyon potansiyelini öngörmede belirleyici rol oynadığını göstermektedir.

Özetlemek gerekirse, literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi tümöral alandan elde edilen radyomik özellikler kullanılarak peritümöral invazyon veya patolojik T evresini öngörmeyi amaçlayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu

çalışmalarda kullanılan metodolojik yaklaşımlar, çekim parametreleri ve görüntü fazları farklılık göstermekte olup bu durum modellerde öne çıkan parametrelerin değişiklik göstermesine yol açmaktadır. Bununla birlikte tümör şekil özellikleri ve doku heterojenliği, evreyi öngörmede farklı çalışmalar arasında ortak ve belirleyici özellikler olarak öne çıkmaktadır.

c. BHRHK'larda intratümöral VOI modelinin peritümöral invazyonu öngörmedeki performansının değerlendirilmesi:

Radyomik analiz çalışmalarının giderek yaygınlaşması, tümör dokusuyla ilgili daha ayrıntılı bilgi elde edilip edilemeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir. Bu amaçla tümör dokusu farklı kompartmanlara ayrılarak ve bu kompartmanlar ayrı ayrı incelenerek alt tip, evre, histopatolojik derece ve prognoz gibi parametreler daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir. Literatürde farklı tümör tiplerinde ve farklı görüntüleme modaliteleriyle intratümöral alandan elde edilen radyomik özellikler kullanılarak yürütülen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin Alhussaini ve arkadaşları ile Luo ve arkadaşları, BHRHK olgularında nükleer dereceyi öngörmeye yönelik geliştirdikleri BT tabanlı modelde (103,104), Yu ve arkadaşları, benign ve malign böbrek kitlelerini ayırt etmeye yönelik geliştirdikleri BT tabanlı modelde (105), Wang ve arkadaşları, epiteliyal over kanserlerinde ekstrapelvik peritoneal metastazı öngörmeye yönelik geliştirdikleri MRG tabanlı modelde (27) intratümöral alandan çıkarılan radyomik özelliklerden faydalanmış ve anlamlı sonuçlar elde etmiştir. Wu ve arkadaşları ise BHRHK olgularında ileri evre (T3-4) tümörleri erken evre (T1-2) tümörlerden ayırt etmek amacıyla yürüttükleri çalışmada, intratümöral bölgeden elde edilen radyomik özellikleri de kullanarak modeller geliştirmiş, klinik ve görüntüleme parametrelerini entegre ederek oluşturdukları nomogram ile yüksek tanısal performans elde etmiştir (106). Bu çalışma literatürde intratümöral alandan elde edilen radyomik özelliklerin patolojik evreyi öngörmede değerli olabileceğini gösteren sınırlı sayıda çalışmadan biri olup bizim çalışmamızda da intratümöral alanın incelenmesi için güçlü bir referans oluşturmuştur.

Biz de BHRHK olgularında peritümöral invazyonu öngörmek amacıyla yürüttüğümüz bu çalışmada tümöral ve peritümöral alandan elde ettiğimiz radyomik

özelliklerin yanı sıra tümör dokusunun merkezini temsil eden intratümöral alandan elde ettiğimiz radyomik özellikleri de kullanarak daha kapsamlı ve ayrıntılı bir değerlendirme yapmayı ve bu sayede literatürde sınırlı kalan bu alana katkı sağlamayı hedefledik. Çalışmamızda intratümöral alandan elde edilen model, bulgular bölümünde detaylı olarak anlatılan istatistiksel yöntemlerle seçilen **Surface Area, Compactness2** ve **Minimum Grey Level** parametreleri ile oluşturulmuştur. Surface Area, tümör hacminin kapladığı yüzey alanını; Compactness2, tümör şeklinin düzensizliğini gösteren morfolojik parametrelerdir. Minimum Grey Level ise tümör dokusu içindeki düşük gri seviye yoğunluğunu gösteren bir histogram parametresidir. Bu bulgular modelde morfolojik özelliklerin öne çıktığını ortaya koymaktadır.

Binary lojistik regresyon analizi sonucu **Compactness2** ve **Surface Area** (p=0,009, p =0,017) parametrelerinin peritümöral invazyonu öngörmede bağımsız ve anlamlı belirleyiciler olduğunu göstermiştir. Buna göre tümör şeklinin düzensizleşmesi yani kompaktlık değerinin azalması ve yüzey alanının artması peritümöral invazyon olasılığını arttırmaktadır. Minimum Grey Level parametresi ise diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde modelin bütüncül değerlendirme kapasitesini arttırmış ve peritümöral invazyon tahmininde daha dengeli bir performans elde edilmesine katkı sağlamıştır (AUC=0,839, doğruluk=%78,87, F1 skoru=0,72, Duyarlılık=%71,43, Özgüllük=%83,72, Nagelkerke R^2=0,472).

Radscore eğitim grubunda oluşturulan modelin önemli bir çıktısı olup bağımsız test grubunda istatistiksel olarak tek başına anlamlı bulunmuş (p=0,028) ve yüksek tanısal performans sergilemiştir (AUC=0,824, doğruluk=%80, F1 skoru=0,78, Duyarlılık=%91,67, Özgüllük=%72,22, Nagelkerke R^2=0,294). Bu bulgular Radscore'un peritümöral invazyonu öngörmede güvenilir ve bağımsız bir belirleyici olduğunu ve klinik uygulamalarda kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Özetle, çalışmamızda intratümöral alandan elde edilen modelin ayrım gücü iyi düzeyde olup hem eğitim hem de bağımsız test grubunda tatmin edici bir performans göstermiştir. Ancak test grubunda duyarlılığın %91,67'ye yükselirken, özgüllüğün %72,22'ye düşmesi modelin peritümöral invazyon olmayan vakaları tespit etmede daha az güvenilir olduğunu göstermektedir. F1 skorunun test grubunda 0,78'e

yükselmesi, duyarlılıktaki artışın modelin genel performansına katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Ancak Nagelkerke R^2 değerinin test grubunda eğitim grubuna göre belirgin biçimde düşük olması, modelin peritümöral invazyon varyansını açıklama kapasitesinin sınırlı olduğunu ve bazı olguları yakalamada eksik kalabileceğini göstermektedir. Genel olarak eğitim ve test gruplarında performansların birbirine yakın olması modelin genellenebilirliğini desteklemektedir. Ancak özgüllük ve varyans açıklama kapasitesi açısından iyileştirmeye ihtiyaç olduğu açıktır. Bu sonuç, Wu ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzerlik göstermekte olup intratümöral alandan elde edilen modelin peritümöral invazyonu öngörmedeki performansının sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır.

d. BHRHK'larda peritümöral VOI modelin peritümöral invazyonu öngörmedeki performansının değerlendirilmesi:

Peritümöral bölge, tümör mikroçevresini yansıtması ve tümörün bu bölgeye yayılımının ileri evre ile ilişkili olması nedeniyle önemli bir inceleme alanı olarak kabul edilmektedir. Literatürde tümöral ve peritümöral bölgeleri ayrı ayrı veya birlikte değerlendirerek nükleer derece, evre ve prognoz öngörüsüne katkısını araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ye ve arkadaşları, onkositomları kromofob RHK'lardan ayırmaya yönelik oluşturdukları modelde (107), Li ve arkadaşları, lokalize BHRHK olgularında operasyon sonrası nüks riskini öngörmeye yönelik oluşturdukları modelde (108), Zhou ve arkadaşları, BHRHK olgularında nükleer dereceyi öngörmeye yönelik oluşturdukları modelde (109) tümöral alandan elde ettikleri özelliklerin yanı sıra tümöral ve peritümöral alanları ortak VOI olarak ele alıp bu alana ait radyomik özellikleri de analizlerine dahil etmişlerdir. Ma ve arkadaşları, BHRHK olgularında nükleer dereceyi öngörmeye yönelik geliştirdikleri modelde tümöral alan ve peritümöral alanları ayrı ayrı VOI'ler ve ortak VOI şeklinde analiz etmiş olup model performanslarını karşılaştırmıştır (110). Bu çalışmaların ortak sonucu, peritümöral özelliklerin modele dahil edilmesinin model performansını arttırdığı yönündedir.

Xia ve arkadaşları ise BHRHK olgularında erken (T1–2) ve ileri (T3–4) T evresini öngörmeye yönelik modeller geliştirmiştir. Modelleri tümöral alan ve peritümöral alanın ayrı ayrı VOI'ler ve ortak VOI şeklinde değerlendirilmesiyle elde

edilen radyomik özelliklerle oluşturmuşlardır. Çalışmalarında en yüksek performans tümöral ve peritümöral alanın ortak VOI şeklinde değerlendirilmesiyle elde edilen modelde bildirilmiş olup AUC değerleri eğitim, iç ve dış doğrulama setlerinde sırasıyla 0,910, 0,850 ve 0,873 olarak hesaplanmıştır (111).

Örneklerde görüldüğü gibi literatürde pek çok çalışmada peritümöral alan ayrı ya da tümöral alanın genişletilmesiyle elde edilen ortak VOI üzerinden değerlendirilmiş ve modellere anlamlı katkı sağlamıştır. Bizim çalışmamızda ise peritümöral alan, tümöral alandan bağımsız, ayrı bir VOI şeklinde ele alınmış ve model performansı bu yönüyle ayrıca incelenmiştir. Çalışmamızda peritümöral alandan elde edilen modelde, bulgular bölümünde anlatılan istatistiksel yöntemlerle seçilen **Max İntensite Coor Roi Centroid Coor Dist** ve **Maximum 3D Diameter** parametreleri kullanılmıştır. Max İntensite Coor Roi Centroid Coor Dist parametresi en yüksek gri seviye yoğunluğuna sahip vokselin ROI kütle merkezine öklidyen uzaklığını ifade ederken, Maximum 3D Diameter parametresi ise tümör hacmi içerisindeki en büyük çapı göstermektedir. Bu bulgular modelde morfolojik özelliklerin öne çıktığını ortaya koymaktadır. Binary lojistik regresyon analizi sonuçları, modelde kullanılan parametrelerin birlikte değerlendirildiğinde peritümöral invazyonu öngörmede istatistiksel olarak dikkate değer bir öngörü potansiyeli sağladığını göstermiştir (AUC=0,817, doğruluk=%81,69, F1 skoru=0,77, Duyarlılık=%78,57, Özgüllük=%83,72, Nagelkerke R^2=0,384).

Eğitim grubunda oluşturulan modelin önemli bir çıktısı olan Radscore ise bağımsız test grubunda istatistiksel olarak tek başına anlamlı bulunmuş (p=0,010) ve yüksek tanısal performans sergilemiştir (AUC=0,819, doğruluk=%80, F1 skoru=0,75, Duyarlılık=%75, Özgüllük=%83,33, Nagelkerke R^2=0,381). Bu bulgular, Radscore'un peritümöral invazyonu öngörmede güvenilir ve bağımsız bir belirleyici olduğunu ve klinik pratikte uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda peritümöral alandan elde edilen model hem eğitim hem de bağımsız test gruplarında yüksek genellenebilirlik sergilemiştir. AUC, doğruluk, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin her iki grupta da benzer bulunması, modelin istikrarlı ve dengeli performansını ortaya koymuştur. Ayrıca anlamlı düzeyde

açıklayıcılık sağlaması, peritümöral invazyon üzerindeki varyansın önemli bir kısmını yakalayabildiğini göstermiştir. Bu bulgular peritümöral alandan elde edilen modelin, tümöral ve intratümöral alanlardan elde edilen modellere kıyasla özellikle denge ve tutarlılık açısından üstün olduğunu ortaya koymuştur.

Literatürde bizim çalışmamızla benzer amaçla yürütülen Wu ve arkadaşlarının çalışmasında, tümöral, intratümöral ve peritümöral VOI'ler ayrı ayrı değerlendirilmiş ve BHRHK olgularında ileri evre (T3-4) tümörleri erken evre (T1-2) tümörlerden ayırt etmede en yüksek ayrım gücü peritümöral alandan elde edilen modelde saptanmıştır. Elde ettikleri AUC değerleri eğitim, iç ve dış doğrulama setlerinde sırasıyla 0,837, 0,831 ve 0,762 olarak bildirilmiştir (106). Bizim çalışmamız ise T3a evresini T1-2 evrelerden ayırmaya odaklanmış olup peritümöral alandan elde edilen model en dengeli model olarak diğer modellerin önüne geçmiştir. Ayrıca daha küçük bir örneklemle çalışmamıza rağmen modelimiz, eğitim ve bağımsız test gruplarında Wu ve arkadaşlarının çalışmasına yakın bir performans göstermiştir. Her iki çalışmada da morfolojik bir parametre olan Maximum 3D Diameter'ın modele anlamlı katkı sağlaması ise bulgularımızın literatürle uyumunu pekiştirmiştir.

Son olarak bu çalışmanın güçlü yönlerini ve limitasyonlarını değerlendirecek olursak:

Bu çalışmanın güçlü yönlerini modelleme sürecinde metodolojik sağlamlığı arttırmaya yönelik uyguladığımız adımların oluşturduğunu düşünmekteyiz. Segmentasyon işlemi yarı otomatik ve otomatik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu sayede verilerin farklı zamanlardaki ölçümler ve farklı gözlemciler arasında tekrarlanabilirliği sağlanmıştır. Elde edilen radyomik parametreler gözlem içi ve gözlemciler arası uyum açısından test edilmiş, modelleme sürecinde sadece ICC değeri ≥0,90 olan yüksek güvenilirlikli parametreler kullanılmıştır. Böylece operatör bağımlılığı azaltılmış ve tekrarlanabilirlik desteklenmiştir. Model oluşturulmadan önce z-skor normalizasyonu ile parametreler standardize edilmiş, ardından LASSO regresyon analizi ile bağımlı değişkenin tespitinde en belirleyici parametreler seçilmiştir. Bu adım ile parametrelerin karşılaştırılabilirliği sağlanmış ve modelin aşırı öğrenme (overfitting) riski

azaltılmıştır. Son olarak, eğitim grubunda oluşturulan model bağımsız bir test grubunda doğrulanmıştır. Bu sayede model performansının güvenilirliği ile farklı hasta gruplarındaki geçerliliği test edilmiştir.

Bununla birlikte bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle araştırmanın tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olması ve örneklem sayısının görece sınırlı kalması en önemli limitasyondur. Ayrıca segmentasyon işleminde kullanılan görüntüler farklı BT cihazlarında elde edilmiş olup bu durum çekim parametrelerinden kaynaklanan bir heterojenliğe yol açmaktadır. Bu heterojenliği minimuma indirmek amacıyla veri işlemede kullanılan görüntülere gereç ve yöntem kısmında bahsedilen ön hazırlık işlemleri uygulanmıştır. Segmentasyon işlemi portal faz görüntüler üzerinden yapılmıştır. Bu nedenle diğer fazlardan elde edilebilecek bilgilerin modele yansımamış olması bir sınırlılık olarak değerlendirilmiştir. Bunlara ek olarak ilk tanı görüntüleri ile operasyon zamanı arasında yaklaşık iki aylık bir sürenin bulunması bu zaman diliminde tümör dokusunda meydana gelebilecek değişimlerin modele tam olarak yansımamış olabileceğini düşündürmektedir. Son olarak modelimiz bağımsız bir test grubunda doğrulanmış olsada dış doğrulama (external validation) yapılmamış olması çalışmamızın limitasyonları arasında yer almaktadır.

6. SONUÇLAR

1. BHRHK olgularında, yüksek nükleer dereceye sahip tümörlerde peritümöral invazyon görülme olasılığı artmaktadır.
2. BHRHK olgularında radyolojik görüntüler üzerinden yapılan değerlendirme sonuçlarına göre tümör boyutu arttıkça peritümöral invazyon görülme olasılığı artmaktadır. Ayrıca eğitim grubunda, kontur lobülasyonu ve tümör içi nekroz saptanan lezyonlar ile peritümöral invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak bu ilişki test grubunda düşük örneklem sayısına bağlı olarak anlamını yitirmiş olup daha geniş hasta serilerinde yeniden değerlendirilmesi faydalı olacaktır.
3. Tümöral VOI modeli, peritümöral invazyon varlığını belirlemede eğitim ve test gruplarında ayrım gücü yüksek **(AUC: 0,841; 0,806**), genellenebilir bir performans göstermiştir. Model Surface Area, Compactness2, Maximum 3D Diameter ve NGTDM Contrast parametreleri ile oluşturulmuş olup **Compactness2** parametresi peritümöral invazyonu öngörmede bağımsız bir belirleyici olarak öne çıkmıştır.
4. İntratümöral VOI modeli, peritümöral invazyon varlığını belirlemede eğitim ve test gruplarında yüksek ayrım gücü **(AUC: 0,839; 0,824**) göstermiştir; ancak modelin özgüllük ve varyans açıklama kapasitesi sınırlı kalmıştır. Model Surface Area, Compactness2, Minimum Grey Level parametreleri ile oluşturulmuş olup **Compactness2** ve **Surface Area** parametreleri peritümöral invazyonu öngörmede bağımsız belirleyiciler olarak öne çıkmıştır. Literatürde T3a evresini öngörmede intratümöral bölgeyi değerlendiren çalışmaya rastlanmamış olup bu yönüyle çalışmamız literatürde sınırlı kalmış bu alana katkı sağlamaktadır.
5. Model Max İntensite Coor Roi Centroid Coor Dist ve Maximum 3D Diameter parametreleri ile oluşturulan peritümöral VOI modeli, peritümöral invazyon varlığını belirlemede eğitim ve test gruplarında ayrım gücü yüksek **(AUC: 0,817; 0,819**), genellenebilir ve dengeli performansı ile dikkat çekmiş olup bu yönüyle diğer modellerin önüne geçmiştir.

6. Her üç modelde de morfolojik parametrelerin peritümöral invazyonu öngörmede daha belirleyici olduğu tespit edilmiştir.
7. Bu çalışma operasyon öncesi görüntüler üzerinden yapılan radyomik analizin, patoloji sonuçlarını öngörebilen, klinik yönetim ve tedavi stratejisini belirlemede yol gösterici olabilecek, noninvasiv bir yöntem olduğunu göstermiş olup literatürde farklı hipotezler üzerine yürütülen birçok çalışmayı da desteklemektedir. Bununla birlikte, bulgularımızın daha geniş hasta serileri ile çok merkezli ve prospektif çalışmalarla doğrulanması faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. 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 Jul-Aug;19(4):304-11. doi: 10.5152/dir.2013.147.

2. Protzel C, Maruschke M, Hakenberg O. Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. European Urology Supplements. 2012 Aug 1;11(3):52-9.

3. Thaib, P. K. P., A. S. Rahaju. Clinicopathological Profile of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. 2022 Jan;5(1):91-100. doi:10.21744/ijhms.v5n1.1846.

4. Mohd AB, Ghannam RA, Mohd OB, Elayan R, Albakri K, Huneiti N, Daraghmeh F, Al-Khatatbeh E, Al-Thnaibat M. Etiologies, Gross Appearance, Histopathological Patterns, Prognosis, and Best Treatments for Subtypes of Renal Carcinoma: An Educational Review. Cureus. 2022 Dec 9;14(12):e32338. doi: 10.7759/cureus.32338.

5. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. World J Oncol. 2020 Jun;11(3):79-87. doi: 10.14740/wjon1279.

6. Murai M, Oya M. Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology. Curr Opin Urol. 2004 Jul;14(4):229-33. doi: 10.1097/01.mou.0000135078.04721.f5.

7. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma guideline. Eur Urol. 2007 Jun;51(6):1502-10. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.035.

8. Sankineni S, Brown A, Cieciera M, Choyke PL, Turkbey B. Imaging of renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2016 Mar;34(3):147-55. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.020.

9. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. Radiology. 2008 Oct;249(1):16-31. doi: 10.1148/radiol.2491070783.

10. Kaur R, Juneja M, Mandal AK. An overview of non-invasive imaging modalities for diagnosis of solid and cystic renal lesions. Med Biol Eng Comput. 2020 Jan;58(1):1-24. doi: 10.1007/s11517-019-02049-z.

11. Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. Nat Rev Urol. 2010 Jun;7(6):311-25. doi: 10.1038/nrurol.2010.63.

12. Wang X, Kong W, Wang Y, Wang Y, Chen Y, Shi Z, Liu Y. Analysis of CT, MRI imaging features of renal cell carcinoma with different histopathological types. J BUON. 2021 Sep-Oct;26(5):2053-2058.

13. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. World J Urol. 2018 Dec;36(12):1943-1952. doi: 10.1007/s00345-018-2309-4.

14. Suárez C, Campayo M, Bastús R, Castillo S, Etxanitz O, Guix M, Sala N, Gallardo E. Prognostic and Predictive Factors for Renal Cell Carcinoma. Target Oncol. 2018 Jun;13(3):309-331. doi: 10.1007/s11523-018-0557-2.

15. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2003 Aug;30(3):467-80. doi: 10.1016/s0094-0143(03)00020-x.

16. Abou Elkassem AM, Lo SS, Gunn AJ, Shuch BM, Dewitt-Foy ME, Abouassaly R, Vaidya SS, Clark JI, Louie AV, Siva S, Grosu AL, Smith AD. Role of Imaging in Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Perspective. Radiographics. 2021 Sep-Oct;41(5):1387-1407. doi: 10.1148/rg.2021200202.

17. Ma J, Yuan E, Feng S, Yao J, He C, Chen Y, Song B. Diagnostic performance of CT for extrarenal fat invasion in renal cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review. Insights Imaging. 2025 Jan 15;16(1):19. doi: 10.1186/s13244-024-01889-0.

18. Sokhi HK, Mok WY, Patel U. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. Br J Radiol. 2015 Jan;88(1045):20140504. doi: 10.1259/bjr.20140504.

19. Avanzo M, Wei L, Stancanello J, Vallières M, Rao A, Morin O, Mattonen SA, El Naqa I. Machine and deep learning methods for radiomics. Med Phys. 2020 Jun;47(5):e185-e202. doi: 10.1002/mp.13678.

20. Chaddad A, Desrosiers C, Toews M, Abdulkarim B. Predicting survival time of lung cancer patients using radiomic analysis. Oncotarget. 2017 Nov 1;8(61):104393-104407. doi: 10.18632/oncotarget.22251.

21. Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, Dizdarevic S, Miles K. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. Eur Radiol. 2012 Apr;22(4):796-802. doi: 10.1007/s00330-011-2319-8.

22. Bülbül HM, Burakgazi G, Kesimal U. Preoperative assessment of grade, T stage, and lymph node involvement: machine learning-based CT texture analysis in colon cancer. Jpn J Radiol. 2024 Mar;42(3):300-307. doi: 10.1007/s11604-023-01502-2.

23. Mamiya H, Tochigi T, Hayano K, Ohira G, Imanishi S, Maruyama T, Kurata Y, Takahashi Y, Hirata A, Matsubara H. Texture analysis of CT colonography to develop a novel imaging biomarker for the management of colorectal cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2024 Aug 26;9(1):145-152. doi: 10.1002/ags3.12852.

24. Holli K, Lääperi AL, Harrison L, Luukkaala T, Toivonen T, Ryymin P, Dastidar P, Soimakallio S, Eskola H. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images. Acad Radiol. 2010 Feb;17(2):135-41. doi: 10.1016/j.acra.2009.08.012

25. Liang ZY, Yu ML, Yang H, Li HJ, Xie H, Cui CY, Zhang WJ, Luo C, Cai PQ, Lin XF, Liu KF, Xiong L, Liu LZ, Chen BY. Beyond the tumor region: Peritumoral radiomics enhances prognostic accuracy in locally advanced rectal cancer. World J Gastroenterol. 2025 Feb 28;31(8):99036. doi: 10.3748/wjg.v31.i8.99036.

26. Pesapane F, Rotili A, Scalco E, Pupo D, Carriero S, Corso F, De Marco P, Origgi D, Nicosia L, Ferrari F, Penco S, Pizzamiglio M, Rizzo G, Cassano E. Predictive value of tumoral and peritumoral radiomic features in neoadjuvant chemotherapy response for breast cancer: a retrospective study. Radiol Med. 2025 May;130(5):598-612. doi: 10.1007/s11547-025-01969-1.

27. Wang X, Wei M, Chen Y, Jia J, Zhang Y, Dai Y, Qin C, Bai G, Chen S. Intratumoral and peritumoral MRI-based radiomics for predicting extrapelvic peritoneal metastasis in epithelial ovarian cancer. Insights Imaging. 2024 Nov 22;15(1):281. doi: 10.1186/s13244-024-01855-w.

28. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.

29. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, Kassouf W, Mitchell T, Montironi R, O'Brien T, Panebianco V, Scelo G, Shuch B, van Poppel H, Blosser CD, Psutka SP. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. Eur Urol. 2022 Nov;82(5):529-542. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.019.

30. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeney LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011 Oct;60(4):615-21. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.049.

31. Turco F, Tucci M, Di Stefano RF, Samuelly A, Bungaro M, Audisio M, Pisano C, Di Maio M, Scagliotti GV, Buttigliero C. Renal cell carcinoma (RCC): fatter is better? A review on the role of obesity in RCC. Endocr Relat Cancer. 2021 Jun 2;28(7):R207-R216. doi: 10.1530/ERC-20-0457.

32. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. J Urol. 1999 Feb;161(2):381-6; discussion 386-7. doi: 10.1016/s0022-5347(01)61897-4.

33. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, Heng DY, Larkin J, Ficarra V. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 9;3:17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9.

34. Goswami PR, Singh G, Patel T, Dave R. The WHO 2022 Classification of Renal Neoplasms (5th Edition): Salient Updates. Cureus. 2024 Apr 17;16(4):e58470. doi: 10.7759/cureus.58470.

35. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, Menon S, Raspollini MR, Rubin MA, Srigley JR, Hoon Tan P, Tickoo SK, Tsuzuki T, Turajlic S, Cree I, Netto GJ. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2022 Nov;82(5):458-468. doi: 10.1016/j.eururo.2022.06.016.

36. Alaghehbandan R, Siadat F, Trpkov K. What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours? Pathologica. 2022 Feb;115(1):8-22. doi: 10.32074/1591-951X-818.

37. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, Dalrymple NC, Chintapalli KN. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. Radiographics. 2006 Nov-Dec;26(6):1795-806; discussion 1806-10. doi: 10.1148/rg.266065010.

38. Kase AM, George DJ, Ramalingam S. Clear Cell Renal Cell Carcinoma: From Biology to Treatment. Cancers (Basel). 2023 Jan 21;15(3):665. doi: 10.3390/cancers15030665.

39. 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 May 28;8(5):484-500. doi: 10.4329/wjr.v8.i5.484.

40. Choudhary S, Sudarshan S, Choyke PL, Prasad SR. Renal cell carcinoma: recent advances in genetics and imaging. Semin Ultrasound CT MR. 2009 Aug;30(4):315-25. doi: 10.1053/j.sult.2009.03.003.

41. Pedrosa I, Alsop DC, Rofsky NM. Magnetic resonance imaging as a biomarker in renal cell carcinoma. Cancer. 2009 May 15;115(10 Suppl):2334-45. doi: 10.1002/cncr.24237.

42. Ananthakrishnan L, Kapur P, Leyendecker JR. The spectrum of renal cell carcinoma in adults. Abdom Radiol (NY). 2016 Jun;41(6):1052-65. doi: 10.1007/s00261-016-0737-4.

43. Tsili AC, Andriotis E, Gkeli MG, Krokidis M, Stasinopoulou M, Varkarakis IM, Moulopoulos LA; Oncologic Imaging Subcommittee Working Group of the Hellenic Radiological Society. The role of imaging in the management of renal masses. Eur J Radiol. 2021 Aug;141:109777. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109777.

44. Ward RD, Tanaka H, Campbell SC, Remer EM. 2017 AUA Renal Mass and Localized Renal Cancer Guidelines: Imaging Implications. Radiographics. 2018 Nov-Dec;38(7):2021-2033. doi: 10.1148/rg.2018180127.

45. Lim RS, Flood TA, McInnes MDF, Lavallee LT, Schieda N. Renal angiomyolipoma without visible fat: Can we make the diagnosis using CT and MRI? Eur Radiol. 2018 Feb;28(2):542-553. doi: 10.1007/s00330-017-4988-4.

46. Krishna S, Leckie A, Kielar A, Hartman R, Khandelwal A. Imaging of Renal Cancer. Semin Ultrasound CT MR. 2020 Apr;41(2):152-169. doi: 10.1053/j.sult.2019.12.004.

47. Pavlica P, Derchi L, Martorana G, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Franceschelli A, Barozzi L. Renal Cell Carcinoma Imaging. European Urology Supplements. 2006 Jun 1;5(8):580–92. doi:10.1016/j.eursup.2006.03.010.

48. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. Radiographics. 2001 Oct;21 Spec No:S237-54. doi: 10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc18s237.

49. Elkassem AA, Allen BC, Sharbidre KG, Rais-Bahrami S, Smith AD. Update on the Role of Imaging in Clinical Staging and Restaging of Renal Cell Carcinoma Based on the AJCC 8th Edition, From the AJR Special Series on Cancer Staging. AJR Am J Roentgenol. 2021 Sep;217(3):541-555. doi: 10.2214/AJR.21.25493.

50. Hand, John R., and Albert C. Broders. Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. The Journal of urology 28.2 (1932): 199-216.

51. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer. 1971 Nov;28(5):1165-77. doi: 10.1002/1097-0142(1971)28:5<1165::aid-cncr2820280513>3.0.co;2-g.

52. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1490-504. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb.

53. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982 Oct;6(7):655-63. doi: 10.1097/00000478-198210000-00007.

54. Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Boorjian SA, Cheville JC. A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. Am J Surg Pathol. 2013 Mar;37(3):311-22. doi: 10.1097/PAS.0b013e318270f71c.

55. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samaratunga H. Grading of renal cell carcinoma. Histopathology. 2019 Jan;74(1):4-17. doi: 10.1111/his.13735.

56. Takeuchi M, Kawai T, Suzuki T, Naiki T, Kawai N, Fujiyoshi Y, Inagaki H, Kohri K, Hara M, Shibamoto Y. MRI for differentiation of renal cell carcinoma with sarcomatoid component from

other renal tumor types. Abdom Imaging. 2015 Jan;40(1):112-9. doi: 10.1007/s00261-014-0185-y.

57. Shuch BM, Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Prognostic factors in renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2006 Oct;33(5):563-75. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.06.006.

58. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. World J Urol. 2010 Jun;28(3):319-27. doi: 10.1007/s00345-010-0540-8.

59. Méjean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. J Urol. 2003 Mar;169(3):821-7. doi: 10.1097/01.ju.0000051378.14270.2a.

60. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, Laguna MP, Marberger M, Montorsi F, Polascik TJ, Ukimura O, Zhu G. Treatment of localised renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011 Oct;60(4):662-72. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.040

61. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. BMJ. 2014 Nov 10;349:g4797. doi: 10.1136/bmj.g4797.

62. Janzen N, Zisman A, Pantuck AJ, Perry K, Schulam P, Belldegrun AS. Minimally invasive ablative approaches in the treatment of renal cell carcinoma. Curr Urol Rep. 2002 Feb;3(1):13-20. doi: 10.1007/s11934-002-0005-8.

63. Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, Jonasch E, Joseph RW, McDermott DF, Motzer RJ, Pal SK, Pantuck AJ, Quinn DI, Seery V, Voss MH, Wood CG, Wood LS, Atkins MB. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). J Immunother Cancer. 2019 Dec 20;7(1):354. doi: 10.1186/s40425-019-0813-8.

64. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, Kitamura H, McKay R, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suarez C, Teoh J, de Velasco G, Young M, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Aug;35(8):692-706. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.537.

65. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH, Herrell SD 3rd, Hilton S, Jonasch E, Lin DW, Reuter VE, Chang SS. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. J Urol. 2013 Aug;190(2):407-16. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.121.

66. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol. 2015 May;67(5):913-24. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.

67. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Gruenvald V, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v58-v68. doi: 10.1093/annonc/mdw328. Erratum in: Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. doi: 10.1093/annonc/mdx258.

68. Coy HJ, Douek ML, Ruchalski K, Kim HJ, Gutierrez A, Patel M, Sai V, Margolis DJA, Kaplan A, Brown M, Goldin J, Raman SS. Components of Radiologic Progressive Disease Defined by RECIST 1.1 in Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Radiology. 2019 Jul;292(1):103-109. doi: 10.1148/radiol.2019182922.

69. Pignon, Jean-Christophe, et al. Evaluation of predictive biomarkers for nivolumab in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) using RECIST and immune-related (IR) RECIST. (2018): 619-619.

70. Yirgin IK, Dogan I, Engin G, Vatansever S, Erturk SM. Immune checkpoint inhibitors: Assessment of the performance and the agreement of iRECIST, irRC, and irRECIST. J Cancer Res Ther. 2024 Jan 1;20(1):156-162. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1898_22.

71. Kang HC, Gupta S, Wei W, Lu L, Matrana MR, Tannir NM, Choi H. Alternative Response Criteria and Clinical Risk Factors for Assessing Tumor Response in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Are Receiving Salvage Therapy. AJR Am J Roentgenol. 2017 Dec;209(6):1278-1284. doi: 10.2214/AJR.17.18018.

72. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. Br J Radiol. 2001 Nov;74(887):983-6. doi: 10.1259/bjr.74.887.740983.

73. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. AJR Am J Roentgenol. 2010 Aug;195(2):281-9. doi: 10.2214/AJR.09.4110.

74. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. J Cancer. 2010 Jun 28;1:80-92. doi: 10.7150/jca.1.80.

75. Moskowitz CS, Welch ML, Jacobs MA, Kurland BF, Simpson AL. Radiomic Analysis: Study Design, Statistical Analysis, and Other Bias Mitigation Strategies. Radiology. 2022 Aug;304(2):265-273. doi: 10.1148/radiol.211597.

76. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. Expert Rev Precis Med Drug Dev. 2016;1(2):207-226. doi: 10.1080/23808993.2016.1164013.

77. Hatt, Mathieu, et al. Machine (deep) learning methods for image processing and radiomics. IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences 3.2 (2019): 104-108.

78. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016 Feb;278(2):563-77. doi: 10.1148/radiol.2015151169.

79. Elmahdy M, Sebro R. Radiomics analysis in medical imaging research. J Med Radiat Sci. 2023 Mar;70(1):3-7. doi: 10.1002/jmrs.662.

80. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, Bellomi M. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. Eur Radiol Exp. 2018 Nov 14;2(1):36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z.

81. Corrias G, Micheletti G, Barberini L, Suri JS, Saba L. Texture analysis imaging "what a clinical radiologist needs to know". Eur J Radiol. 2022 Jan;146:110055. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110055.

82. Wagner MW, Namdar K, Biswas A, Monah S, Khalvati F, Ertl-Wagner BB. Radiomics, machine learning, and artificial intelligence-what the neuroradiologist needs to know. Neuroradiology. 2021 Dec;63(12):1957-1967. doi: 10.1007/s00234-021-02813-9.

83. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, Cook G. Introduction to Radiomics. J Nucl Med. 2020 Apr;61(4):488-495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893.

84. Trojani V, Bassi MC, Verzellesi L, Bertolini M. Impact of Preprocessing Parameters in Medical Imaging-Based Radiomic Studies: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2024 Jul 26;16(15):2668. doi: 10.3390/cancers16152668.

85. Patel, V., & Mistree, K. A review on different image interpolation techniques for image enhancement. International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering. 2013;3(12):129-133.

86. Leijenaar RT, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJ, Troost EG, Boellaard R, Aerts HJ, Gillies RJ, Lambin P. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. Sci Rep. 2015 Aug 5;5:11075. doi: 10.1038/srep11075.

87. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. Clin Radiol. 2004 Dec;59(12):1061-9. doi: 10.1016/j.crad.2004.07.008.

88. Muthukrishnan, Ramakrishnan, and R. L. A. S. S. O. Rohini. LASSO: A feature selection technique in predictive modeling for machine learning. 2016 IEEE international conference on advances in computer applications (ICACA). Ieee, 2016.

89. Ibrahim A, Vallières M, Woodruff H, Primakov S, Beheshti M, Keek S, Refaee T, Sanduleanu S, Walsh S, Morin O, Lambin P, Hustinx R, Mottaghy FM. Radiomics Analysis for Clinical Decision Support in Nuclear Medicine. Semin Nucl Med. 2019 Sep;49(5):438-449. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.06.005.

90. Zou S, Cui L, Pai P, Lu Y, Li X, Wang G, Huang W, Wang D, Shaikh N, Peng Z, Peng Z, He H, Liao Z. Incidence and survival patterns of clear cell renal cell carcinoma from 2000 to 2017: A SEER Database Analysis. J Cancer. 2025 Feb 3;16(5):1591-1597. doi: 10.7150/jca.105713.

91. Zhu L, Jiang M, Wang H, Sun H, Zhu J, Zhao W, Fang Q, Yu J, Chen P, Wu S, Zheng Z, He Y. A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy. Ann Transl Med. 2021 Aug;9(16):1351. doi: 10.21037/atm-21-1948.

92. Gilson P, Merlin JL, Harlé A. Deciphering Tumour Heterogeneity: From Tissue to Liquid Biopsy. Cancers (Basel). 2022 Mar 8;14(6):1384. doi: 10.3390/cancers14061384.

93. Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Feng Y. The prognostic value and clinicopathological features of sarcomatoid differentiation in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018 Jun 22;10:1687-1703. doi: 10.2147/CMAR.S166710.

94. Bonsib SM. T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. J Urol. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1199-202; discussion 1202. doi: 10.1097/01.ju.0000173631.01329.1f.

95. Zhang Y, Zhao J, Li Z, Yang M, Ye Z. Preoperative prediction of renal fibrous capsule invasion in clear cell renal cell carcinoma using CT-based radiomics model. Br J Radiol. 2024 Sep 1;97(1161):1557-1567. doi: 10.1093/bjr/tqae122.

96. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, Zincke H, Blute ML, Cheville JC, Kwon ED. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. Cancer. 2005 Aug 1;104(3):511-20. doi: 10.1002/cncr.21206.

97. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol. 2002 Dec;168(6):2395-400. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64153-5.

98. Soyer P, Dufresne A, Klein I, Barbagelatta M, Hervé 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(2):224-9. doi: 10.1007/s003300050140.

99. Demirjian NL, Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Aron M, Siddiqui I, Fields BKK, Lei X, Yap FY, Rivas M, Reddy SS, Zahoor H, Liu DH, Desai M, Rhie SK, Gill IS, Duddalwar V. CT-based radiomics stratification of tumor grade and TNM stage of clear cell renal cell carcinoma. Eur Radiol. 2022 Apr;32(4):2552-2563. doi: 10.1007/s00330-021-08344-4.

100. Wu K, Wu P, Yang K, Li Z, Kong S, Yu L, Zhang E, Liu H, Guo Q, Wu S. A comprehensive texture feature analysis framework of renal cell carcinoma: pathological, prognostic, and

genomic evaluation based on CT images. Eur Radiol. 2022 Apr;32(4):2255-2265. doi: 10.1007/s00330-021-08353-3.

101. Tian L, Li Z, Wu K, Dong P, Liu H, Wu S, Zhou F. The clinical significance of computed tomography texture features of renal cell carcinoma in predicting pathological T1-3 staging. Quant Imaging Med Surg. 2023 Apr 1;13(4):2415-2425. doi: 10.21037/qims-22-1043

102. Yang H, Liu H, Lin J, Xiao H, Guo Y, Mei H, Ding Q, Yuan Y, Lai X, Wu K, Wu S. An automatic texture feature analysis framework of renal tumor: surgical, pathological, and molecular evaluation based on multi-phase abdominal CT. Eur Radiol. 2024 Jan;34(1):355-366. doi: 10.1007/s00330-023-10016-4.

103. Alhussaini AJ, Steele JD, Jawli A, Nabi G. Radiomics Machine Learning Analysis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma for Tumour Grade Prediction Based on Intra-Tumoural Sub-Region Heterogeneity. Cancers (Basel). 2024 Apr 10;16(8):1454. doi: 10.3390/cancers16081454.

104. Luo S, Wei R, Lu S, Lai S, Wu J, Wu Z, Pang X, Wei X, Jiang X, Zhen X, Yang R. Fuhrman nuclear grade prediction of clear cell renal cell carcinoma: influence of volume of interest delineation strategies on machine learning-based dynamic enhanced CT radiomics analysis. Eur Radiol. 2022 Apr;32(4):2340-2350. doi: 10.1007/s00330-021-08322-w.

105. Yu S, Yang Y, Wang Z, Zheng H, Cui J, Zhan Y, Liu J, Li P, Fan Y, Jia W, Wang M, Chen B, Tao J, Li Y, Zhang X. CT-based conventional radiomics and quantification of intratumoral heterogeneity for predicting benign and malignant renal lesions. Cancer Imaging. 2024 Oct 2;24(1):130. doi: 10.1186/s40644-024-00775-8.

106. Wu M, Zhu H, Han Z, Xu X, Liu Y, Cao H, Zhu X. Prediction study of surrounding tissue invasion in clear cell renal cell carcinoma based on multi-phase enhanced CT radiomics. Abdom Radiol (NY). 2025 Jun;50(6):2533-2548. doi: 10.1007/s00261-024-04712-y.

107. Ye Y, Weng B, Guo Y, Huang L, Xie S, Zhong G, Feng W, Lin W, Song Z, Wang H, Liu T. Intratumoral and peritumoral radiomics using multi-phase contrast-enhanced CT for diagnosis of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma: a multicenter retrospective study. Front Oncol. 2025 Feb 5;15:1501084. doi: 10.3389/fonc.2025.1501084.

108. Li X, Guo Y, Huang S, Wang F, Dai C, Zhou J, Lin D. A CT-based intratumoral and peritumoral radiomics nomogram for postoperative recurrence risk stratification in localized clear cell renal cell carcinoma. BMC Med Imaging. 2025 May 16;25(1):167. doi: 10.1186/s12880-025-01715-z.

109. Zhou Z, Qian X, Hu J, Ma X, Zhou S, Dai Y, Zhu J. CT-based peritumoral radiomics signatures for malignancy grading of clear cell renal cell carcinoma. Abdom Radiol (NY). 2021 Jun;46(6):2690-2698. doi: 10.1007/s00261-020-02890-z.

110. Ma Y, Guan Z, Liang H, Cao H. Predicting the WHO/ISUP Grade of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Through CT-Based Tumoral and Peritumoral Radiomics. Front Oncol. 2022 Feb 14;12:831112. doi: 10.3389/fonc.2022.831112.

111. Xia Y, Sun Z, Wang Z, Zhang X, Xu J, Li M, Mao N, Xu C, Li X, Xu H, Yang Z, Ma H, Guo H. Intra- and Peritumoral CT-Based Radiomics for Assessing Pathologic T-Staging in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Study. Ann Surg Oncol. 2025 Jun;32(6):4550-4561. doi: 10.1245/s10434-025-17111-4.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:	Emine Damla Kutlu
Doğum yeri ve tarihi:	
Uyruğu:	T.C.
Medeni durumu:	Bekar
İletişim adresi ve telefonu:	
Yabancı dili:	İngilizce

II-Eğitimi

S.B.Ü. Dr.Abddurahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM 2021-Halen

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2020

Milli Piyango Anadolu Lisesi 2009-2013

III-Ünvanları

Tıp Doktoru-2020

IV-Mesleki Deneyimi

T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok EAH– Pratisyen Hekim – 2020

SBÜ Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM – Asistan Hekim 2021-Halen

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyoloji Derneği

Türk Manyetik Rezonans Derneği

VI-Bilimsel İlgi Alanları

- Emine Damla Kutlu, Salih Çırak, Burcu Savran, Nazan Çiledağ, Hasan Süngü. Olgu Sunumu: Kalvaryal Fibröz Displazi. TMRD 26. Yıllık Uluslararası Katılımlı Bilimsel Toplantısı.
- Emine Damla Kutlu, Salih Çırak, Nazan Çiledağ, Burcu Savran. Olgu Sunumu: Safra Kesesi Taşı Hastalığının Nadir Bir Komplikasyonu; Mirizzi Sendromu. TMRD 26.Yıllık Uluslararası Katılımlı Bilimsel Toplantısı.
- Emine Damla Kutlu, Çisel Yazgan, Özkan Ünal. Olgu Sunumu: Rastlantısal İnterhemisferik Epidermoid Kist; İki Olgu Sunumu. TMRD 26. Yıllık Uluslararası Katılımlı Bilimsel Toplantısı.
- Emine Damla Kutlu, Burcu Savran, Büşra Öztürk. Olgu Sunumu: İntramusküler Kavernöz Hemanjiom. 43. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD-2022).
- Emine Damla Kutlu, Elif Aktaş. Olgu Sunumu: Karaciğer Kelebeği. TMRD 27. Yıllık Uluslararası Katılımlı Bilimsel Toplantısı.
- Emine Damla Kutlu, Işıl Esen Bostancı, Almila Coşkun Bilge. Olgu Sunumu: Metaplastik Meme Kanseri. 45. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD-2024).
- Emine Damla Kutlu, Burcu Savran. Olgu Sunumu: Tibiofibular Sinostoz. 45. Ulusal Radyoloji Kongresi (TÜRKRAD-2024).
- Kutlu, Emine Damla, Çisel Yazgan, and Özkan Ünal. "Rastlantısal İnterhemisferik Epidermoid Kist; İki Olgu Sunumu." Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 38.2 (2024): 97-101.
- Aydin, Hasan, and Emine Damla Kutlu. "A Rare Case Report of Primary Ileocecal Lymphoma." Mathews Journal of Case Reports 9.8 (2024): 1-4.
- Aktaş, Elif, et al. "Association of Supraspinatus Tear Type and Localisation Between Humeral Head Bone Cyst." Medical Science and Discovery 11.11 (2024): 351-356.

VII-Bilimsel Etkinlikleri

2021-2026 SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Radyoloji Kliniği Bölüm İçi Eğitimler

2021-2026 TRD Ankara Şubesi Eğitim Toplantıları

2022 Yılı TMRD 26.Yıllık Uluslararası Katılımlı Bilimsel Toplantısı

2023 Yılı TMRD 27.Yıllık Uluslararası Katılımlı Bilimsel Toplantısı

2023 Yılı TÜRKRAD 44. Ulusal Radyoloji Kongresi

2024 Yılı TMRD 28.Yıllık Uluslararası Katılımlı Bilimsel Toplantısı

2024 Yılı TÜRKRAD 45. Ulusal Radyoloji Kongresi

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu

Sayın Prof. Dr. Hasan AYDIN

Araştırmacı grubu Prof. Dr. Hasan AYDIN, Asistan Dr. Emine Damla KUTLU, Doç. Dr. Saadet ALAN, Uzm. Dr. İsa DAĞLI'dan oluşan **"Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomlarda Peritümöral İnvazyonun BT Tabanlı Radyomik Analiz ile Öngörülmesi"** başlıklı araştırma öneriniz kurulumuzun 16.10.2025 tarihli toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025-10/163

Ek:1 Liste

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik AraştırmalarEtik Kurulu Katılım Listesi		
Araştırmanın Adı: Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomlarda Peritümöral İnvazyonun BT Tabanlı Radyomik Analiz ile Öngörülmesi		
KABUL☒	REVİZYON☐	RED☐

TOPLANTI TARİHİ:16.10.2025
ADI-SOYADI
Prof. Dr. Göktürk FINDIK
Prof. Dr. Burcu SAVRAN
Doç. Dr. Hayriye Dilek HAMURCU
Doç. Dr. İsmail Burak ATALAY
Doç. Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ
Doç. Dicle İSKENDER
Doç. Dr. Güldeniz ARGUN
Av. Mahmut DALOĞLU
Dr. Sağlık Fizikçisi Ferihan ERTAN
Doç. Dr. Mustafa BÜYÜKKÖR
Uzm. Dr. Esma Sevil AKKURT
Doç. Dr. Murat Bülent KÜÇÜKAY
Uzm. Dr. Can ALTINIŞIK
Uzm. Dr.Emine İpek CEYLAN
Doç. Dr. Ahmet KARAYİĞİT
YEDEK Ü
Doç. Dr. Emrah ERASLAN
Dr. Fizik Mühendisi Dinçer YEĞEN
Doç. Dr. Fatih GÖKSEL