

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**FUHRMAN NÜKLEER DERECELENDİRMESİNE GÖRE DÜŞÜK VE YÜKSEK**  
**DERECELİ BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM AYRIMINDA 3 TESLA**  
**MANYETİK REZONANS DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME VE**  
**DİNAMİK KONTRASTLI MR İNCELEMENİN YERİ**

**DR. TUĞÇE AĞIRLAR TRABZONLU**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**2017**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**FUHRMAN NÜKLEER DERECELENDİRMESİNE GÖRE DÜŞÜK VE YÜKSEK  
DERECELİ BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM AYRIMINDA 3 TESLA  
MANYETİK REZONANS DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME VE  
DİNAMİK KONTRASTLI MR İNCELEMENİN YERİ**

**DR. TUĞÇE AĞIRLAR TRABZONLU**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ERCÜMENT ÇİFTÇİ**

**ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 15/05/2017 PROJE NO: KÜ GOKAEK 2017/123**

**2017**

<b>İÇİNDEKİLER DİZELGESİ</b>	<b>i</b>
<b>KISALTMALAR DİZELGESİ</b>	<b>iii</b>
<b>ÇİZELGELER DİZELGESİ</b>	<b>v</b>
<b>ÇİZİMLER DİZELGESİ</b>	<b>vi</b>
<b>1.AMAÇ VE KAPSAM</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1 BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM (BHK)</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1 Epidemiyoloji</b>	<b>3</b>
<b>2.1.2 Böbrek Hücreli Karsinom Sınıflaması ve Böbrek Hücreli Karsinom Altıplarının Patolojik ve Radyolojik Özellikleri</b>	<b>4</b>
<b>2.1.2.1 Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Karsinom</b>	<b>4</b>
<b>2.1.2.2 Multiloküler Kistik Böbrek Hücreli Karsinom</b>	<b>5</b>
<b>2.1.2.3 Papiller Böbrek Hücreli Karsinom</b>	<b>5</b>
<b>2.1.2.4 Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3 Böbrek Hücreli Karsinomda Prognoz</b>	<b>7</b>
<b>2.1.3.1 Böbrek Hücreli Karsinomda Evreleme</b>	<b>7</b>
<b>2.1.3.2 Tümörün Altıplendirmesinin Prognoz Açısından Önemi</b>	<b>9</b>
<b>2.1.3.3 Tümörün Histolojik Değerlendirilmesi</b>	<b>10</b>
<b>2.1.3.4 Prognozu Etkileyen Diğer Faktörler</b>	<b>11</b>
<b>2.2 BÖBREK PATOLOJİLERİNDE KONVANSİYONEL MANYETİK REZONANS İNCELEMENİN YERİ</b>	<b>11</b>
<b>2.3 DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME</b>	<b>13</b>
<b>2.4 DİNAMİK KONTRASTLI MR İNCELEME</b>	<b>16</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>20</b>
<b>3.1 HASTALAR</b>	<b>20</b>
<b>3.2 MRG</b>	<b>20</b>
<b>3.3 DEĞERLENDİRME</b>	<b>21</b>
<b>3.3.1 Histopatolojik değerlendirme</b>	<b>21</b>
<b>3.3.2 Radyolojik değerlendirme</b>	<b>22</b>
<b>3.3.2.1 Kalitatif değerlendirme</b>	<b>22</b>
<b>3.3.2.2 Kantitatif değerlendirme</b>	<b>22</b>

3.3.2.2.1 DAG ve ADC haritalarında kantitatif değerlendirme	22
3.3.2.2.2 Dinamik kontrastlı MR incelemede kantitatif değerlendirme	23
3.3.2.2.3 Tümör boyutunun değerlendirilmesi	24
3.3.3 İstatiksel değerlendirme	24
<b>4. BULGULAR</b>	<b>25</b>
4.1 GENEL ÖZELLİKLER	25
4.2 KALİTATİF DEĞERLENDİRME	25
4.3 KANTİTATİF DEĞERLENDİRME	25
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>47</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>50</b>
<b>8. İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>53</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>

## KISALTMALAR DİZELGESİ

- ADC: Görünür difüzyon katsayısı “*Apparent diffusion coefficient*”
- AJCC: Ameikan Kanser Komitesi “*American Joint Commitee on Cancer*”
- ANOVA: Varyans analizi “*Analysis of variance*”
- ASL: “*Arterial spin labelling*”
- b: difüzyon ağırlık faktörü
- BHK: Böbrek hücreli karsinom
- BOLD: “*Blood oxygen level dependency*”
- BT: Bilgisayarlı tomografi
- DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
- DK-MR: Dinamik kontrastlı manyetik rezonans
- DSK-MR: Dinamik suseptibilite kontrast manyetik rezonans
- EPI: Ekoplanar inceleme “*Echo planar imaging*”
- FA: Flip açısı “*Flip angle*”
- FOV: Görüntü alanı “*Field of view*”
- FSE: Fast spin eko
- Gd-DTPA: Gadopentate dimeglumine
- GRE: Gradient eko
- HU: Hounsfield Ünitesi
- İV: İntravenöz
- İVK: İnferior vena kava
- KO: Kontrastlanma oranı “*Wash-in-rate*”
- LSD: “*Least significant difference*”
- MDBT: Multidedektör bilgisayarlı tomografi
- MİP: Maksimum intensite projeksiyon
- MK: Maksimum kontrastlanma “*maximum enhancement*”
- MRK: Maksimum rölatif kontrastlanma “*maximum relative enhancement*”
- MR: Manyetik rezonans
- MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
- MRÜ: Manyetik rezonans ürografi
- NEX: *Number of Excitations*

PACS: *Picture Archiving Communicating Systems*

PD: Proton dansitesi.

PZ: Pik zamanı "*Time to peak*"

ROC: "*Receiver operating characteristics*"

ROI: İlgi alanı "*Round of interest*"

S: Sinyal intensitesi

SE: Spin eko

SE-EPI: "*Spin eko- Echoplanar imaging*"

SENSE: "*Sensitivity Encoding for Fast MRI*"

SNR: Sinyal gürültü oranı "*Signal-noise ratio*"

SPAIR: "*Spectral Adiabatic Inversion Recovery*"

SPSS: "*Statistical Package for Social Sciences*"

SSh-TSE: "*Single shot turbo spin echo*"

SSh-TSE-EPI: "*Single shot turbo spin echo- echplanar imaging*"

T1A: T1 ağırlıklı MR

T2A: T2 ağırlıklı MR

TE: Eko zamanı "*Echo time*"

TFE: "*Turbo field echo*"

THRIVE: "*T1- weighted high resolution isotropic volume examination*"

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TR: Tekrarlama zamanı "*Time to repetition*"

US: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü. "*Vascular endothelial growth factor*"

YO: Yıkanma oranı "*Wash-out rate*"

2D: İki boyutlu

3D: Üç boyutlu

3T: 3 Tesla

## ÇİZELGELER DİZELGESİ

<b>1. Çizelge.</b> BHK'nın TNM evreleme sistemine göre evrenmesi.	<b>8</b>
<b>2. Çizelge.</b> Çalışmada kullanılan rutin MR sekansları ve parametreleri	<b>21</b>
<b>3. Çizelge.</b> Çalışmada kullanılan DAG ve Dinamik kontrastlı T1 sekanslarının parametreleri	<b>21</b>
<b>4. Çizelge.</b> Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesine Göre Ortalama DAG Sinyal Değerleri	<b>26</b>
<b>5. Çizelge.</b> Düşük Dereceli ve Yüksek Dereceli Tümörlerde Ortalama DAG Sinyal Değerleri	<b>26</b>
<b>6. Çizelge.</b> Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesine Göre ADC Haritalarında Elde Edilen Kantitatif Analiz Sonuçları	<b>27</b>
<b>7. Çizelge.</b> Fuhrman çekirdek dereceleri arasında, ADC <sub>3</sub> ve ADC <sub>Coran3</sub> 'a göre çoklu karşılaştırma (post-hoc) analizi	<b>29</b>
<b>8. Çizelge.</b> Modifiye İkili Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemine Göre ADC Haritalarında Elde Edilen Kantitatif Analiz Sonuçları	<b>29</b>
<b>9. Çizelge.</b> ROC eğrilerinden elde edilen optimal eşik değer noktalarına göre duyarlılık ve özgüllük değerleri	<b>32</b>
<b>10. Çizelge.</b> Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesine Göre Dinamik Kontrastlı MR incelemede elde edilen parametrelerin kantitatif analiz sonuçları	<b>32</b>
<b>11. Çizelge.</b> Modifiye İkili Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemine göre Dinamik Kontrastlı MR incelemede elde edilen parametrelerin kantitatif analiz sonuçları	<b>33</b>
<b>12. Çizelge.</b> Berrak hücreli tip BHK ile papiller tip BHK'nın ADC haritalarında elde edilen kantitatif analiz sonuçları	<b>34</b>
<b>13. Çizelge.</b> Tümörlerin alttiplerine göre, Dinamik Kontrastlı MR incelemede elde edilen parametrelerin kantitatif analiz sonuçları	<b>37</b>
<b>14. Çizelge.</b> ROC eğrilerinden elde edilen optimal eşik değer noktalarına göre duyarlılık ve özgüllük değerleri.	<b>38</b>

## ÇİZİMLER DİZELGESİ

1. **Çizim.** Fuhrman Derecelendirmesine ait ADC<sub>3</sub> değerleri dağılımının grafiksel gösterimi. **28**
2. **Çizim.** Fuhrman Derecelendirmesine ait ADC<sub>Coran3</sub> değerleri dağılımının grafiksel gösterimi. **28**
3. **Çizim.** Düşük ve yüksek dereceli tümörlerde ADC<sub>3</sub> değerlerinin dağılımının grafiksel gösterimi. **30**
4. **Çizim.** Düşük ve yüksek dereceli tümörlerde ADC<sub>Coran3</sub> değerlerinin dağılımının grafiksel gösterimi. **31**
5. **Çizim.** Düşük ve yüksek dereceli tümörlerde, ADC<sub>3</sub> ve ADC<sub>Coran3</sub> değerlerinin ROC analiz eğrisi. **31**
6. **Çizim.** Berrak hücreli tip ve papiller tip BHK'de ADC<sub>2</sub> değerlerinin grafiksel gösterimi. **35**
7. **Çizim.** Berrak hücreli tip ve papiller tip BHK'de ADC<sub>Coran2</sub> değerlerinin grafiksel gösterimi **35**
8. **Çizim.** Berrak hücreli tip ve papiller tip BHK'de ADC<sub>3</sub> değerlerinin grafiksel gösterimi. **36**
9. **Çizim.** Berrak hücreli tip ve papiller tip BHK'de ADC<sub>Coran3</sub> değerlerinin grafiksel gösterimi. **36**
10. **Çizim.** Berrak hücreli BHK ve papiller BHK'da, ADC<sub>2</sub>, ADC<sub>Coran2</sub>, ADC<sub>3</sub>, ADC<sub>Coran3</sub>, MK, MRK değerlerinin ROC analiz eğrisi. **38**
11. **Çizim.** 61 yaşında, patoloji tanısı berrak hücreli tip BHK, Fuhrman nükleer derecesi 1 olarak raporlanan kadın hasta. **40**
12. **Çizim.** 74 yaşında, patoloji tanısı berrak hücreli tip BHK, Fuhrman nükleer derecesi II olarak raporlanan erkek hasta. **41**



## 1.AMAÇ VE KAPSAM

Erişkin böbrek kanseri, böbrek parankimi ve pelvis kaynaklı malign tümörleri içermektedir.<sup>1</sup> Böbrek hücreli karsinomlar, tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmakta olup sıklığı son iki dekatta artış göstermiştir.<sup>2</sup> Günümüzde, böbrek hücreli karsinomun daha erken evrede ve evre 1 tümörlerde de daha küçük boyutlarda saptandığı belirtilmiştir.<sup>1,2</sup> Son yıllarda böbrek hücreli karsinom insidansı artmasına rağmen, sağkalım oranlarında da artış izlenmektedir. Sağkalım oranının artmasına katkıda bulunan faktörler, renal görüntülemenin ve cerrahi tekniklerin gelişmesi; erken tanı ile birlikte asemptomatik bireylere tanı konması, tanı anında daha düşük evre tümörlerin yakalanması ve ilerlemiş hastalıkta immunoterapinin tedavi olarak uygulanabilmesi olarak sayılabilir.<sup>3</sup>

Günümüzde tanı olanaklarının gelişmesinin yanında, tedavi seçenekleri de artmıştır. Böbrek hücreli karsinomun (BHK) altın standart tedavisi radikal nefrektomidir.<sup>4</sup> Ancak bilateral ya da multifokal BHK'lı hastalar, tek böbrekli ya da renal yetmezlikli hastalar ya da cerrahiye engel komorbiditeleri bulunan hastalar gibi nefrektomiye uygun olmayan olgular için yeni tedavi seçenekleri arayışı ortaya çıkmıştır.<sup>5</sup> Günümüzde radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon gibi bir dizi tedavi olanağı mevcuttur; ancak hangi hastanın radikal nefrektomiye, hangi hastanın minimal invaziv tedaviye gereksinim duyduğu halen tartışmalıdır.<sup>5-7</sup> Bunun nedeni böbrek hücreli karsinomların oldukça heterojen bir tümör grubu olması ve operasyon öncesi dönemde lezyonun agresifliğinin değerlendirilmesinin zor olmasıdır.<sup>8</sup>

Fuhrman çekirdek derecelendirmesi, BHK'daki tümör hücrelerinde çekirdek boyutuna, morfolojisine ve çekirdekçiğin varlığına dayalı bir derecelendirme sistemidir.<sup>9</sup> Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin, BHK'lı hastalarda, patolojik evreden bağımsız olarak hastalığa özgü sağkalımı belirleyebildiği gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Tedavi öncesinde böbrek hücreli karsinomun, invaziv olmayan yöntemlerle çekirdek derecesinin belirlenebilmesi, tedavi kararı verilmeden önce hastalığın daha iyi tanınmasına olanak sağlayacaktır.

Ayrıca, çalışmalarda tedavi öncesinde lezyonların öncelikle biyopsi ile değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>7</sup> Ancak tümör, yapısı gereği heterojen natürde olup; aynı tümör içerisinde farklı çekirdek-çekirdekçik morfolojisi mevcut olabilmektedir.<sup>8</sup> Operasyon sonrasında çıkartılan materyalde derecelendirme, saptanan en yüksek dereceye göre yapılmaktadır.<sup>9</sup> Biyopsi işlemi

öncesinde, yüksek dereceli tümör alanını gösterecek yöntem, biyopsinin daha doğru sonuç vermesi ile sonuçlanacaktır.

Ayrıca unrezektabl tümörlerde invaziv olmayan yöntemlerle çekirdek derecesinin belirlenebilmesi, klinisyene hastanın sağkalımı ile ilgili bilgi sağlayacaktır.

Saf suda, moleküller arasındaki çarpışmalar Brownian hareket olarak adlandırılan, tercih edilen bir yönü olmayan rastgele bir harekete neden olur.<sup>11</sup> Manyetik rezonans inceleme difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), ekzojen kontrast kullanımı olmadan; hücre dışı sıvı, hücre içi sıvı ve vasküler yapılardaki sıvının hareket (difüzyon) farklılıklarını kullanarak görüntü kontrastı oluşturmak için yararlanılan inceleme yöntemidir. Bu görüntüleme tekniği, doku hücreliliği ve hücre zarı bütünlüğü açısından hücresel düzeyde hem nitel hem de niceliksel bilgi sağlamaktadır. Su moleküllerinin serbest hareket etme kabiliyetinin bir ölçüsü olarak; hücre içi ve ekstraselüler alanlar arasındaki su alışverişi, ekstraselüler alanın yapısı ve dokunun hücresel yoğunluğu difüzyonu etkilemektedir. DAG günümüzde rutin olarak, akut iskemik inme tanısında kullanılmaktadır.<sup>11-15</sup> Günümüzde batin ve pelvisin DAG ile değerlendirilmesi, daha yüksek manyetik alana sahip MR cihazlarının yaygınlaşması ile, yüksek gradient amplitüd kullanımı, eko planar ve paralel görüntüleme tekniği, daha iyi hareket düzeltme çözümlenmeleri ve çok kanallı faz dizilimli koiller ile daha başarılı olarak yapılmaktadır.<sup>15</sup> Günümüzde abdominal incelemelerde DAG'nin kullanımı daha çok karaciğer ve prostata yönelik yapılsa da, böbrek patolojilerinde de DAG'nin önemini araştıran çalışmalar mevcuttur.<sup>16-18</sup>

T1 ağırlıklı MR görüntüleme ile elde edilen dinamik kontrastlı MR inceleme, bolus olarak kontrast madde enjeksiyonu hemen öncesi ve sonrasında, seri olarak elde edilen dinamik görüntülerden oluşmaktadır. Paramanyetik kontrast maddenin neden olduğu T1 relaksasyon oranının kısalması, doku kontrastlanmasının temelini oluşturmaktadır. Bu yöntemle perfüzyona ait; görsel, yarıkantitatif ve çeşitli farmakokinetik modeller kullanılarak kantitatif bilgiler elde edilebilir.<sup>19,20</sup>

Çalışmamızın amacı; böbrek hücreli karsinomlarda, preoperatif 3 Tesla manyetik rezonans difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı MR incelemenin, düşük ve yüksek dereceli tümörleri öngörmede yararı olup olmayabileceğini incelemek ve tartışmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM (BHK)

#### 2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ

Erişkin böbrek kanseri, böbrek parankimi ya da pelvis kaynaklı malign tümörleri içermektedir. Histopatolojik olarak böbrek karsinomlarının %10'undan daha azını oluşturan renal pelvis kanserlerinin tama yakını tranzisyonel hücreli kanserdir. Adenokarsinomlar primer olarak renal parankim kaynaklıdır ve böbrek kanserlerinin %90'ını oluştururlar.<sup>3</sup>

Böbrek hücreli karsinomlar, tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturur. Bu oran Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde daha yüksektir. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülürler. Amerika Birleşik Devletler'inde 2013 yılında, yaklaşık 51200 yeni böbrek parankim ve pelvis karsinomu ve kanser kaynaklı 13000 ölüm bildirilmiştir. Dünya genelinde BHK kaynaklı ölüm yıllık 100000'den fazladır.<sup>2</sup>

Böbrek hücreli karsinom, her yaşta görülebilir, görülme sıklığı 6. ve 7. dekatta pik yapmaktadır. Sıklığı son 2 dekatta artmıştır.<sup>2</sup> Günümüzde; böbrek hücreli karsinomun daha erken evrede ve evre 1 tümörlerde de daha küçük tümör boyutlarında saptandığı gösterilmiştir. Şüphesiz bu trendler tanısal tekniklerin gelişmesine ve tümörün daha erken saptanabilmesine bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tanı anında lokalize evrede tümör saptanma insidansının artması, bu gözlemi desteklemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bazı Avrupa ülkelerinde böbrek hücreli karsinomun, daha erken evrelerde tanı alması; mortalite oranlarının da değişmesine neden olmuştur; böbrek hücreli kanserin tüm evrelerinde sağkalım oranlarında artış izlenmektedir. Buna rağmen, böbrek hücreli kanser tanılı hastaların %30'undan fazlasında metastatik hastalık bulunmakta ve tedavi edilen lokalize tümörlü hastaların %40'ında rekürrens gelişmektedir. Ortalama sağkalım metastatik tutulumu olanlarda yaklaşık 12 aydır.<sup>1,2</sup>

Çevresel faktörler böbrek kanserlerinin gelişiminde önemli rol oynar. Sigara, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek trasplantasyon öyküsü ya da uzun dönem hemodiyalize girmiş hastalarda son evre böbrek hastalığı, renal kistik hastalık, diüretik kullanımı, petrol ürünlerine maruz kalma, klorlanmış çözücüler, kadmiyum, kurşun, asbest, iyonizan radyasyon, yüksek proteinli diyetler, HIV enfeksiyonu diğer bilinen ya da öne sürülen çevresel risk faktörleridir.<sup>1,3</sup>

Ayrıca belli genetik koşullar, artmış böbrek hücreli tümör insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar Von Hippel- Lindau hastalığı, herediter papiller renal kanser ve olasılıkla tuberosklerozisi kapsamaktadır. Herediter papiller BHK, multifokal papiller renal tümörler ile ilişkili hastalığın otozomal dominant formudur.<sup>3</sup>

## **2.1.2 BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM SINIFLAMASI ve BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM ALTTİPLERİNİN PATOLOJİK ve RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

BHK (hipernefroma ya da Grawitz's tümör), yetişkinlerde malign böbrek tümörlerinin %80-90'ını oluşturmakta olup en sık görülen tümördür.<sup>3</sup>

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında böbrek tümörlerini yeniden sınıflamıştır. Bu sınıflamada daha önceden tarif edilmemiş antiteler eklenmiştir.<sup>21</sup> Bu tümörlerin görece sık görülenleri; berrak hücreli karsinom, multiloküler kistik BHK, papiller BHK, kromofob BHK'dur.

### **2.1.2.1 BERRAK HÜCRELİ BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM**

Daha önceden konvansiyonel BHK olarak tanımlanan berrak hücreli BHK; böbrek hücreli kanserlerin %70'ini oluşturmaktadır. Berrak hücreli BHK, proksimal kıvrımlı tübüllerin epitelinden kaynaklanmaktadır. Eksize edilmiş tümörün histolojik işlemi sırasında, intrasitoplazmik glikojen ve yağın çözünmesi nedeniyle; tümör hücrelerinde "berrak" görünüm oluşmaktadır.<sup>22</sup>

Berrak hücreli BHK'lerde; makroskopik olarak, tümörün yağdan zengin hücreler içermesi nedeniyle, klasik altın sarısı görünümü mevcuttur. Berrak hücreli BHK; nekroz ve hemoraji alanları içermesi nedeniyle hem makroskopik olarak hem de görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildiğinde heterojen görünümündedir. Multisentrisite ve bilateralite sporadik vakalarda izlenmekle birlikte nadirdir (%5).<sup>22</sup>

Berrak hücreli BHK, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve katater anjiyografi gibi kontrastlı incelemelerde tipik olarak hipervasküler görünümündedir. Tümörün artmış damarlanması; tümör supresör genlerin (von Hippel- Lindau gibi) inaktivasyonuna karşılık vasküler büyüme faktörlerinin ve diğer büyüme faktörlerinin artışına atfedilmektedir.<sup>22</sup>

MR incelemede, berrak hücreli BHK; içerdiği kanama ve nekroz varlığına göre T1 sekanslarda hipointens veya izointens, T2 sekanslarda izointens veya hiperintens görülebilir.<sup>22,23</sup> Berrak hücreli BHK, mikroskopik intratümöral lipid içermelerinden dolayı karşıt faz gradient eko imajlarda, aynı faz görüntü ile karşılaştırıldığında fokal sinyal kaybı gösterebilir. Bu nedenle

intraseküller lipid varlığı anjiomyolipom için tanısal değildir. Bir renal lezyonda makroskopik lipid varlığı ise anjiomyolipom için oldukça spesifiktir. Son derece nadir olarak, yağ içeren ve sıklıkla osseöz metaplaziye sekonder gelişen BHK'ler bildirilmiştir.<sup>22,24</sup> Kistik değişiklikler hastaların %15'inde görülebilir. Kalsifikasyon (bazen ossifikasyon) tümörlerin %10-15'inde görülebilir.<sup>22</sup>

Berrak hücreli BHK'lerin yaklaşık yarısı evre 1 ya da 2'dir. Tümörlerin %45'inde kapsül invazyonu ya da renal ven invazyonu görülebilir. Akciğer (%75), karaciğer (%40), kemik (%40), yumuşak doku (%34) ve plevra (%31) metastazları görülebilir. Sarkomatoid değişiklikler hastaların %5'inde gelişebilir ve sarkomatoid dejenerasyon kötü prognoz olarak değerlendirilir.<sup>22</sup>

### **2.1.2.2 MULTİLOKÜLER KİSTİK BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM**

Multiloküler kistik BHK, adından da anlaşılacağı gibi, septalarında küçük berrak hücre kümelerinin bulunduğu multiseptalı kistik tümördür. Ortalama görülme yaşı 51'dir. Erkek/kadın görülme oranı 3/1'dir.<sup>24</sup> Multiloküler kistik BHK, böbrekten fibröz kapsülle ayrılmış, septalı, değişken büyüklüklerde kistlerle karakterize bir tümördür. Kist sıvısı seröz ya da hemorajik olabilir. Tümörlerin %20'sinde septal kalsifikasyon ya da duvar kalsifikasyonu izlenebilir.<sup>22</sup> MR görüntülemesinde, multiloküler kistik BHK, T2 ağırlıklı kesitlerde, yüksek sinyal intensiteli, kistik, renal toplayıcı sisteme herniye olabilen multiloküle yığınlar şeklinde izlenir. Bazı kistik loküller içerdikleri protein ve kandan dolayı T1 ağırlıklı kesitlerde parankime göre hiperintens görünebilir. Kistik loküller arasındaki septa kontrast tutar; ancak loküller kontrast tutmaz. Multiloküler kistik BHK benign olarak değerlendirilmesine rağmen, sarkomatoid dejenerasyon gösteren nadir vakalar bildirilmiştir. Bu nedenle multiloküler kistik BHK cerrahi gerektiren bir lezyon olarak düşünülmektedir.<sup>24</sup> Multiloküler kistik nefromanın sağkalımı nefrektomi sonrasında mükemmeldir. Rekürrens ya da metastaz rapor edilmemiştir.<sup>22</sup>

### **2.1.2.3 PAPİLLER BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM**

Papiller BHK (kromofil BHK), en sık görülen ikinci histolojik subtipdir; BHK'lerin %10-15'ini oluşturur. Tümör epiteli, proksimal kıvrımlı tübül epiteline benzemektedir. Makroskopik olarak papiller BHK, genellikle hemorajik, nekrotik ve kistik komponentler içerir. Tümör; değişken derecelerde fibrovasküler bir eksenli saran kolesterol yarıkları ile birlikte köpüksü makrofaj agregatlarının oluşturduğu papillaları içermektedir.<sup>22</sup> Papiller BHK'nin iki histomorfolojik subtipi mevcuttur. Tip 1'de papillalar, dar soluk sitoplazmalı tek hücre tabakası ile döşelidir. Tip 2'de papillalar bol asidofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan psödostrafiyel epitel ile döşelidir.<sup>25</sup>

Papiller BHK'nin, diğer BHK subtipleri ile karşılaştırıldığında bilateral ve multifokal olma sıklığı daha yüksektir (özellikle herediter sendromlarla birlikte görüldüğünde). Büyük boyutlu tümörler, içerdikleri nekroz, kanama ve kalsifikasyon nedeni ile heterojen izlenebilir. Çok nadir görülmekle birlikte, tümörde makroskobik yağ varlığı (histolojik olarak kolesterol yüklü makrofajlar ile uyumludur) bulunabilir.<sup>22</sup> Tip 1 papiller BHK'ler, T2 ağırlıklı MR incelemelerde düşük sinyal intensitesi ve kontrast sonrası homojen kontrastlanma gösterirler.<sup>23</sup> Tümörün hipointens özelliği, tümörün içerdığı hemosiderin birikimine, kanamaya ve nekroza atfedilmektedir.<sup>26</sup> Bununla birlikte Oliva ve ark.<sup>27</sup>'nin 21 papiller BHK olgusuyla yaptıkları çalışmada; lezyonlarda izlenen T2 hipointensitesinin, kanama ve nekrozdan çok tümörün histolojik olarak papiller yapısında izlenen fibrovasküler sapa bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Tip 2 papiller BHK'ler, MR incelemede genellikle içerdikleri hemoraji ve nekroz nedeni ile Tip 1'e göre daha kompleks yapıda izlenmektedirler. En iyi subtraksiyon görüntülemelerde saptanan, kistik- hemorajik kitlede izlenen periferik kontrastlanan papiller projeksiyonlar kitlenin sık karşılaşılan prezentasyon şeklidir.<sup>22</sup>

Sarkomatoid dediferansiyasyon, olguların yaklaşık %5'inde görülebilir. Papiller BHK tipik olarak düşük evreli tümörlerdir; papiller BHK'lerin yaklaşık %70'i, tanı anında böbrek içi yerleşimdedirler. Tüm evrelerde, tip 1 ve tip 2 tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %49 ve %84 arasında değişkenlik göstermektedir.<sup>23</sup>

#### **2.1.2.4 KROMOFOB BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM**

Kromofob BHK, en sık görülen üçüncü histolojik subtiptir, BHK'lerin %5'ini oluşturur. Kromofob BHK'nin, kortikal toplayıcı kanallardaki tip B interkale hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kromofob BHK'nin ortalama görülme zamanı 6. dekattır. Kadın erkek görülme oranı eşittir. Makroskobik olarak kromofob BHK'ler, düzgün sınırlı, bronz- kahverengi renkli, solid yapıda, hafif lobüle yüzeyli lezyonlardır. Ultrason incelemede uniform hiperekoik görünüme sahiptirler. Büyük boyutlara ulaşabilmelerine rağmen, kromofob BHK, kontrastlı BT ve MR incelemede görece homojen boyanmaktadırlar. Onkositomlara atfedilen, araba tekerleğine benzer kontrastlanma paterni, son zamanlarda kromofob BHK'ler için de tanımlanmıştır. Kromofob hücreli BHK ile onkositomların; bazı onkojenik, histolojik ve görüntüleme özelliklerinin benzer olması ilginçtir. Görüntüleme yöntemleri ile onkositomlar ve BHK'nin ayrımı mümkün değildir. Kromofob BHK, MR görüntülemesinde T2 sekanslarda hipointens izlenebilir. Kromofob BHK'lerin %86'sı tanı anında evre 1 ya da 2'dir. Renal ven invazyonu, olguların %5'inden azında görülür.<sup>22</sup>

Genel olarak kromofob BHK'nin prognozu berrak hücreli karsinoma kıyasla daha olumludur; fakat özellikle tümör büyük olduğunda ve/veya eşlik eden papiller komponent varlığında uzak metastazlar (karaciğer, akciğer) görülebilir.<sup>25</sup>

### **2.1.3 BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMDA PROGNOZ**

Böbrek hücreli karsinom, oldukça heterojen bir malignite kümesi olup, görünüşte lokalize hastalığı olanlarda bile, çok çeşitli hasta sağkalımı ile ilişkili birçok histolojik alt tipten oluşmaktadır.<sup>28</sup>

Klinik prognozu öngören sistemler birçok amaca hizmet etmektedir. Bu amaçlardan belki de en önemlisi; hastalara ve sağlık çalışanlarına, hastanın beklenen sağkalımı hakkında bilgi vermesidir. Ayrıca farklı prognostik sistemler arasında karşılaştırma yapma olanağı sağlamaktadır. Son olarak, daha etkin tedavi yöntemlerinin ortaya çıkışı ile birlikte, perioperatif dönemde, adjuvan klinik tedavi alacak hastaları seçmekte ve sistemik tedavinin görece değerini değerlendirmede muhtemelen yardımcı olacaktır.<sup>28</sup>

Kullanılan ilk prognostik sistemler, primer tümörün rezeksiyonu sırasında, hastalığın yaygınlığının klinik olarak değerlendirilmesine dayanmaktaydı. İlk kabul edilen ve onaylanan sistem, Flocks ve Kadesky sisteminin Robson modifikasyonu idi. 1990'ların başına kadar Robson evreleme sistemi mevcut en güvenilir prognostik bilgiyi sağlamıştır. Robson sistemi, hastalığın anatomik uzanımını yansıtmaya ve sağkalımı bazen tutarlı olarak tahmin etmesine rağmen; sağkalımla zayıf korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir.<sup>28</sup>

1959 yılında "American Joint Committee on Cancer (AJCC)", tüm kanserli hastaların TNM sistemi kullanılarak evrelendirilmesini önermiştir. Bu tanımlamada, T primer tümörün boyutunu ve lokal yaygınlığını, N bölgesel nodal hastalığın varlığını ve lenf nodu sayısını, M ise metastatik hastalığın varlığını yansıtmaktadır. Daha sonra, çeşitli TNM kriterleri hastanın prognozunu yansıtan dört evreden biri olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>28</sup>

#### **2.1.3.1 BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMDA EVRELEME**

Böbrek hücreli kanser için ilk TNM evreleme sistemi 1974 yılında sunulmuş ve o yıldan itibaren her yeni baskı ile günümüze kadar güncellenerek ulaşmıştır. Günümüzde kullanılan TNM evreleme sistemi yedinci baskı olup 2010 yılında güncellenmiştir.<sup>29</sup>

**1. Çizelge.** BHK'nın TNM evreleme sistemine göre evrelenmesi.

Primer Tümör (T)	
T1	
T1a	Tümör böbreğe sınırlı 4 cm ve 4 cm'den küçük
T1b	Tümör böbreğe sınırlı, 4-7 cm
T2	
T2a	Tümör böbreğe sınırlı 7-10 cm
T2b	Tümör böbreğe sınırlı >10 cm
T3a	Perinefritik yağ dokusuna, renal sinüse, renal vene uzanım gösteren tümör
T3b	Diyafram altı seviyede tümörün vena kavaya uzanımı
T3c	Diyafram üstü seviyede tümörün vena kavaya uzanımı ya da herhangi bir seviyede vena kava duvarına invaze tümör
T4	Tümörün Gerota fasya dışına yayılımı ya da direk adrenal bez invazyonu.

Bölgesel Lenf Nodu (N)	
Nx	Lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Sadece bir bölgede, bölgesel lenf nodu metastazı var.
N2	Birden fazla bölgede, bölgesel lenf nodu metastazı mevcut.



Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz mevcut.

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
IV	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Birçok çalışmada TNM evreleme sisteminin, BHK prognozunu doğru olarak yansıttığı gösterilmiştir. TNM evreleme sistemi, BHK prognozunu tahmin etmek için en çok çalışılan, en sık uygulanan, tarihsel olarak BHK prognozunu en isabetli öngören yöntemdir. <sup>28</sup>

### 2.1.3.2 TÜMÖRÜN ALTTİPLENDİRMESİNİN PROGNOZ AÇISINDAN ÖNEMİ

Tarihsel olarak, Robson evreleme sisteminde ve TNM sisteminde olduğu gibi; hastalığın patolojik yayılımı, BHK'nın prognozunu belirlemek için kullanılan temel karakteristiktir. Bununla birlikte, bazı diğer faktörlerin de prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu faktörler, klinisyenler tarafından giderek artan oranda prognozu belirlemede kullanılmaktadır. Örneğin, BHK alttipleri tümörün agresif davranışı ile ilişkilidir. Kromofob BHK, diğer majör alttipler ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptir. Multiloküler kistik BHK'nin daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Muhtemelen esasen bu çeşitli alt tipler farklı hastalıkları temsil etmektedir ve bu nedenle alttipler arasında en sık görülen berrak hücreli BHK için tanımlanan prognostik faktörler diğer az görülen alt tipler için uygulanamayabilir. <sup>28</sup>

### 2.1.3.3 TÜRÖRÜN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

On yıllardır, histolojik tūrör özelliklerinin BHK için bağımsız prognostik faktörler olduğu bilinmektedir.<sup>28</sup> İlk olarak 1931’de Hand ve Broders böbrek hücreli karsinom hastalarında, kansere özgü sağkalım ile tūrörün histolojik derecesi arasında ilişki bulunduğunu belirtmiştir. Daha sonra 1965 yılında Arner ve arkadaşları, 1971 yılında Skinner ve arkadaşları, 1978’de Syrjanen ve Hjelt, yeni histolojik derecelendirme sistemleri önermişlerdir.<sup>30</sup> 1982 yılında, Fuhrman ve ark.<sup>9</sup> 103 böbrek hücreli karsinomlu hastayı patolojik evre, tūrör boyutu, çekirdek derecesi, hücre düzenlenmesi ve hücre tipine göre sınıflandırmış ve nükleer derecenin patolojik evre de dahil olmak üzere diğer birçok değişkene göre, uzak metastazı öngörmede daha başarılı olduğunu belirtmiştir.<sup>9</sup> Günümüze kadar birçok çalışma, Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin, BHK’lı hastalarda, patolojik evreden bağımsız olarak hastalığa özgü sağkalımı belirleyebildiğini göstermiştir. Günümüzde başka çekirdek derecelendirme sistemleri olsa da Fuhrman çekirdek derecelendirmesi Kuzey Amerika’da ve Avrupa’da çođu üropatolog tarafından kullanılmaktadır.<sup>10</sup> Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin bu kadar popüler ve yaygın kullanılmasının nedeni, derecelendirme sisteminin basitliği ve derecelerin diğer patolojik değişkenlerle korelasyona sahip olduğunun kanıtlanmış olmasıdır.<sup>10</sup> Belirtilen dört kademeli derecelendirme, esas olarak çekirdek boyutu ile birlikte çekirdeğin morfolojisine ve çekirdekçiğin varlığı ya da yokluğuna dayalıdır. Derece I tūrörler, içerisinde çekirdekçiğin izlenmediği ya da göze çarpmadığı küçük (yaklaşık 10µm), yuvarlak tekdüze çekirdekleri kapsamaktadır. Derece II tūrörler; büyük büyütmede (x400) küçük çekirdekçiğin eşlik ettiği, daha büyük (yaklaşık 15 µm) ve daha düzensiz morfolojideki çekirdekleri kapsamaktadır. Derece III tūrörler büyük ve belirgin (x100 büyütmede görülebilen) çekirdekçik içeren, daha büyük (yaklaşık 20 µm) ve düzensiz sınırlı çekirdekleri kapsamaktadır. Derece IV tūrörler, derece III tūrörlerden multilobe ve bizar görümlü çekirdek içermesi ve ağır kromatin yığımları içermesi ile ayrılmaktadır.<sup>9</sup>

Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin en büyük dezavantajı, sistemin heterojen yapısı ve tūrörün farklı derecede atipi gösteren hücre topluluklarından oluşmasıdır. Bu nedenle gözlemciler arası uyum ve tekrarlanabilirlik düşüktür.<sup>8</sup> Bu sorunu aşmak amacıyla; ideal bir derecelendirme oluşturmak için, alt grupların birleştirilerek elde edilen modifiye derece sistemleri önerilmiştir. 2007 yılında Rioux-Leclercq ve ark.<sup>31</sup>, böbrek hücreli karsinomda hastalığa spesifik sağkalımda Fuhrman çekirdek derecelendirme sisteminin dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir. Fuhrman derece I ve II’yi bir kategori, derece III ve IV’ü ikinci bir kategori yaparak modifiye derecelendirme sistemini oluşturmuş ve konvansiyonel derecelendirme sistemi (derece I, II, III ve

IV) ile karşılaştırarak bu iki derecelendirme sisteminin eşit performans gösterdiğini belirtmiştir. Bektaş ve ark.,<sup>32</sup> dört kategorili ve iki kategorili derecelendirme sisteminin, hem gözlemciler arasındaki hem de gözlemcilerin kendi içindeki tekrarlanabilirliğini karşılaştırdığında, iki kategorili derecelendirme sisteminin daha yüksek tekrarlanabilirlik düzeyinin olduğunu göstermiştir.

Fuhrman çekirdek derecelendirme sisteminin, böbrek hücreli karsinomda yaygın kullanımına karşın Delahunt ve ark.<sup>33</sup> kromofob BHK'lerde Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin hastanın sağkalımıyla korele olmadığını belirtmiştir. Literatürde başka kromofob BHK'lerde Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin, sağkalım ile ilişkisi olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur.<sup>34,35</sup>

#### **2.1.3.4 PROGNOZU ETKİLEYEN DİĞER FAKTÖRLER**

Prognozu belirleyen faktörlerde sarkomatoid görünümünden de bahsedilmelidir. Sarkomatoid BHK'lı hastalar tüm böbrek tümörlü hastalar arasında en kötü sağkalıma sahip hastalardır. Serilerin çoğunluğunda, tanıdan sonra ortalama sadece 4-9 aylık sağkalım süresi bildirilmektedir.<sup>36</sup> Benzer olarak tümörde nekroz varlığı sağkalıma olumsuz yönde etki etmektedir.<sup>28</sup>

Diğer tüm malignansilerde olduğu gibi, erken evre BHK'li hastalarda prognozu, klinik faktörler de etkilemektedir. Daha önceki çalışmalarda, tanı anında asemptomatik olan hastaların semptomatik olanlara göre daha iyi sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup> Ayrıca laboratuvar çalışmaları da prognoz hakkında bilgi verebilir. Örneğin, kanda yükselmiş platelet seviyesi ya da kaşeksinin sistemik semptomları olan hipalbuminemi, kilo kaybı ve anoreksi daha kötü prognoz ile ilişkilidir.<sup>28</sup>

### **2.2 BÖBREK PATOLOJİLERİNDE KONVANSİYONEL MANYETİK REZONANS İNCELEMENİN YERİ**

Bilinen ya da şüpheli böbrek hastalığı olan hastaların değerlendirilmesi için pulse sekanslar, yüzeyel koiller ve gradiyentlerdeki ilerleme ile beraber MR görüntüleme protokolleri geliştirilmiştir. Böbrek MR tetkiki en iyi böbreklerin seviyesine konan phased-array yüzeyel coil kullanılarak, high-field sistemlerde gerçekleştirilir. Yüzeyel coil kullanılması sinyal gürültü oranını (SNR) artırır ve yüksek rezolüsyonlu imajlar elde edilebilmesi için daha küçük görüntü alanları alınmasına izin verir.<sup>24</sup>

Başlangıçta alınan koronal ve sagittal nefes tutmalı T2 ağırlıklı sekanslar, tetkikin geri kalan bölümü için uygun odak ve görüntü alanı seçimine olanak sağlar. Karaciğer için kullanılan T1 ağırlıklı spin eko (SE) imajlar yerine ekstrahepatik abdominal yapılar için ideal olan T1 ağırlıklı gradient eko (GRE) imajlar alınabilir. Tekrarlama zamanı (TR) hastanın nefes tutabilmesi esasına bağlı olarak tespit edilir. Kimyasal şift görüntüleme ile tespit edilebilen böbrek ve böbreküstü bez lezyonlarındaki yağın değerlendirilebilmesi için T1 ağırlıklı imajlar alınmalıdır.<sup>24</sup>

T2 ağırlıklı görüntüler için; aksiyel, yağ baskılı ve nefes tetikli fast spin echo (FSE) sekanslar, makul akuzisyon zamanlı yüksek SNR imajlar sağlamaktadır. Görüntü alanı ve kesit kalınlığı T1 ağırlıklı imajlara benzerdir. Ek olarak kontrastsız sekanslar uygulanabilir. Örneğin bir anjiomyolipomdan şüpheleniliyorsa, orjinal iç faz ve dış faz T1 ağırlıklı imajların TR'si korunarak, frekans selektif yağ baskılı T1-GRE veya su baskılı T1-GRE görüntüler elde edilebilir. Bu sekanslar çoğu anjiomyolipomdaki makroskobik yağ varlığının kesin tespiti ve karakterizasyonunu sağlar.<sup>24</sup>

Böbreklerin, böbrek damarlarının, inferior vena kava (İVK) ve omurganın ince kesit veya dilimlerde dinamik değerlendirilmesine olanak tanıdığı için genellikle kontrastlı imajlarda koronal plan tercih edilir. İncelemenin kontrastlı bölümü iki boyutlu (2D) veya üç boyutlu (3D) sekanslarda gerçekleştirilebilir. 3D imajlar böbrek parankimi ve damarların eş zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlar.<sup>24</sup>

Böbrek arterleri, venler ve İVK'nın görüntülenmesi için sonradan 3D sekanslar işlenir. 2D incelemeye paralel olarak, nefes tutmalı kontrast öncesi görüntüler ve üç kontrastlı sekans, böbrek damarlanmasının arteriyel ve venöz fazda değerlendirilmesi ve renal parankimin kortikomedüller ve nefrogram fazının saptanması için gereklidir. Koronal planda görüntüleme yapılırken, "phase wrap" in azaltılması için hastanın kolları başının üstünde olmalıdır. Son olarak diyaframın en üstünden iliyak krestlere kadar geç, aksiyal 2D, yağ baskılı T1 imajlar alınır.<sup>24</sup>

MR ürografi (MRÜ) şüpheli tranzisyonel hücreli karsinomun, donör böbreğin ve transplante böbreğin değerlendirilmesinde oldukça faydalı olmasına rağmen renal bir kitlenin değerlendirilmesi için gereksizdir.<sup>24</sup>

Toplayıcı sistemlerin değerlendirilmesi için ikinci bir MRÜ tekniği ağır T2 görüntülerin kullanıldığı MR hidrografidir. T2 ağırlıklı MRÜ nonfonksiyone bir böbrekteki toplayıcı sistem obstrüksiyonunun saptanmasında faydalıdır. Eğer böbrekte hala itrah fonksiyonları mevcutsa,

üretoral kalküller ve ürotelyal neoplazmların tespit ve karakterizasyonu için gadoliniumlu T1 ağırlıklı görüntüler tercih edilir.<sup>24</sup>

Böbrek BT ve MR'ın 1 cm'den büyük lezyonları tespit ve karakterizasyon yeteneği benzerdir. MR görüntüleme sınırlı böbrek fonksiyonu (kreatinin >2mg/dL) ve iyotlu kontrastlı maddeye karşı ağır allerjisi olan hastalarda veya diğer görüntüleme modaliteleri ile karakterize edilemeyen kitlelerin saptanması için tercih edilen tetkik yöntemidir.<sup>24</sup>

Diyagnostik görüntülemenin malign lezyonları benign olanlardan net bir şekilde ayırabilmesi ideal olmalıdır. Ne yazık ki, onkositomlar ve lipidden fakir anjiomyolipomlar görünümüleriyle BHK'den ayırt edilemedikleri için, bu tümüyle mümkün değildir. Renal lezyonların BT veya MR ile karakterize edilmesinin asıl amacı; cerrahi gerektiren lezyonların (BHK, multiloküler kistik BHK, onkositom), cerrahi gerektirmeyen lezyonlardan (kist, hemorajik kist, anjiomyolipom, psödotümör) ayırt etmektir.<sup>24</sup>

### **2.3 DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME**

Difüzyon, gaz ya da sıvı moleküllerinin ısı yoluyla rastgele nakledilmesinin bir fonksiyonudur. Saf suda, moleküller arasındaki çarpışmalar Brownian hareket olarak adlandırılan, tercih edilen bir yönü olmayan rastgele bir harekete neden olur. Fick'in kanunlarına göre difüzyon daha yüksek yoğunluklu bir bölgeden daha düşük yoğunluklu bir konsantrasyona doğru gerçekleşir.<sup>11</sup> Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), hücre içi ve hücre dışındaki su moleküllerinin oluşturduğu Brownian hareketin fiziksel özelliklerini kullanır.<sup>12,13</sup> Su molekülleri, biyolojik dokuda suyun hareketini azaltan veya engelleyen hücre zarları, makromoleküller gibi yapılarla etkileşirler. Hücre içi ve ekstraselüler bölümler arasındaki su alışverişi, hücre dışı alanın yapısı ve dokunun hücre sel yoğunluğu difüzyonu etkiler. Çevrede sınırlayıcı bir yapı yoksa difüzyon hareketi her yöne rastlantısal olarak devam eder.<sup>11</sup>

Dokularda serbestçe dağılabilme yetenekleri açısından engellenmeyen protonlar, DAG'de sinyal intensitesine çok az katkıda bulunurken, serbestçe hareket edemeyen protonlar (difüzyonu kısıtlanan protonlar) daha yüksek sinyal intensitesine yol açar. Sağlam hücre zarları ve hücre içi organelleri serbest su difüzyonuna karşı ortak bir engel oluşturmaktadır. Sonuç olarak, tümörler gibi yüksek selülarite içeren veya fibrozis gibi geniş bağ dokusu matriksi bulunan dokular kısıtlı difüzyon özelliği gösterirler.<sup>13,38</sup>

MR görüntülemesinde rutin sekanslarda difüzyon etkisi oldukça küçük bir etkiye sahiptir. Yıllar içerisinde difüzyonu başlıca kontrast etkisi olarak kullanan sekanslar geliştirilmiştir ve

günümüzde klinik uygulamalarda ve araştırma uygulamalarında difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sıklıkla kullanılır hale gelmiştir.<sup>11</sup>

1960 yılında Stejskal ve Tanner, MR görüntüleme ile DAG'yi nicelleştirmek için bir yöntem sunmuşlar, 1986 yılında Le Bihan ve arkadaşları bu yöntemi rutin MR görüntülemeye uygulamışlardır. Bu sekansta; spin eko (SE) sekansına, biri 180 derece refoküse pulsunun öncesine diğeri sonrasına olmak üzere güçleri eşit olan iki adet güçlü gradiyent eklenir. Eksite edilen protonlar birinci gradiyentle defaze, ikinci gradiyentle refaze edilirler. Bu süreçte, protonlar görece statik kalmışlarsa, defaze olan protonlar gradientin uygulanmasıyla refaze hale geçerler ve böylelikle güçlü bir sinyal elde edilir. İki gradiyent arasında, ortamdaki protonların görece serbest hareketi nedeniyle faz farkı oluşmuşsa, refaze olan proton miktarında azalma olur ve sinyal azalır.<sup>11</sup>

Stejskal-Tanner şeması, günümüzde sıklıkla Spin Eko-Eko Planar görüntüleme (SE-EPI) kombinasyonu ile kullanılmaktadır. DAG EPI, hızlı gradientler kullanılarak tüm k-alanının tek bir RF puls sekansı ile doldurulduğu ultra hızlı MR tekniğidir. Tek bir uyarıcı darbe sonrasında, güçlü ve hızla açılıp kapanan gradientler eklenmektedir. X, y, z yönlerinde difüzyon duyarlı gradiyentlerin eklenmesi ile birlikte her yöndeki difüzyon büyüklüğü belirlenerek DAG elde edilmekte daha sonra bu görüntülerin otomatik olarak ortalaması alınarak görüntüler birleştirilmektedir.<sup>11</sup>

Difüzyon ağırlık faktörü (b), görüntülemenin difüzyon ağırlığını göstermekte olup; b değeri, puls sekansında uygulanan gradientlerin büyüklüğü, süresi ve gradient çiftinin arasındaki zamana bağlıdır.<sup>11</sup>

Difüzyon ağırlık faktörü (b) matematiksel olarak şu şekilde ifade edilebilir:

$$b = \gamma^2 \cdot G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

$\gamma$ : Giromanyetik oran

G: Gradient gücü

$\delta$ : Gradient puls süresi

$\Delta$ : Gradientler arasındaki süre

Bir difüzyon ağırlıklı görüntüde gözlenen sinyal yoğunluğu şu şekilde ifade edilebilir:

$$S_{(TE,b)} = PD(e^{-TE/T2})(e^{-bD})$$

Burada S sinyal intensitesi, PD proton dansitesi, TE eko zamanı, D difüzyon katsayısı ve b de difüzyon ağırlık faktörüdür. TR (tekrarlama süresi)'nin uzun olduğu (5000-15000 ms) ve tek atış taramalarda, TR neredeyse sonsuzdur; bu nedenle DAG'de T1 kontaminasyonu minimaldir ya da yoktur. Eko zamanı (TE) genellikle mümkün olduğunca düşük, genellikle 60 ila 100 ms arasında tutulur; T2 bileşenlerinin uzun olması durumunda, DAG T2 kontaminasyonuna maruz kalabilir. Bu fenomen "T2 parlama etkisi" olarak adlandırılır ve T2 sinyalinin hiperintens ya da izointens olduğu durumlarda yanlış yorumlamaya neden olabilir. Parametrik ADC (apparent diffusion coefficient) haritaları, difüzyonu nicelleştirmek için kullanılır ve T2 parlama etkisine karşı duyarsızdır.<sup>11</sup>

Difüzyon ağırlıklı görüntüler, T2 parlama etkisi nedeni ile; T2 ağırlıklı kontaminasyona sahiptirler; bu nedenle uzun T2 relaksasyon süresine sahip alanlar yalancı sinyal artışlarına neden olabilir. Bu durum ekponansiyel görüntüleme (difüzyon incelemenin b=0 imaja bölünmesi ile oluşturulur), ya da hesaplanmış ADC değerlerini gösteren parametrik görüntüleme ile çözülebilir.<sup>11</sup> B değeri arttıkça sinyal yoğunluğunun ne kadar kaldığı veya kaybolduğu derecesi, görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient- ADC) olarak nicelleştirilebilir. Kantitatif bir ADC haritası veya ADC görüntüsü oluşturmak için en az iki b değeri ile inceleme yapılmalıdır. Kavramsal olarak, ADC değeri, b değerinin bir fonksiyonu olarak sinyal intensitesindeki logaritmik değişikliği belirten çizginin eğimidir.<sup>12,13,38</sup> ADC değerleri b=0 ve başka bir b değeri kullanılarak ölçüldüğünde, TR ve TE değerinin sabit kalıp sadece b değerini değiştirerek aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$$ADC = \ln(S_1/S_0)/(b_1 - b_0)$$

S<sub>0</sub>, b değerinin 0 olduğu sinyal intensitesi iken; S<sub>1</sub>, seçilmiş b değerindeki sinyal intensitesidir.<sup>11</sup>

B değeri ne kadar yüksek olursa, görüntünün sinyal- gürültü oranı (SNR) pahasına daha fazla difüzyon ağırlıklı olması sağlanır. B değeri arttıkça; düşük ADC değerindeki yapılar, daha yüksek ADC değerindeki yapılardan daha hızlı sinyal kaybeder ve böylelikle kontrast artar.<sup>11</sup>

Tek bir vokselle içindeki suyun rastgele hareketine "intravoksel inkoheran hareket" adı verilmektedir ve bu hareket difüzyon sinyalinin bozulmasına neden olmaktadır. Örneğin tortüöz kapiller düzeyindeki kanda; ölçülen difüzyon katsayısı abartılmış olacak ve ADC değerinde azalma izlenecektir.<sup>11</sup> Bu nedenle 1988 yılında Le Bihan ve ark,<sup>39</sup> intravoksel inkoheran hareket terimini önermişlerdir; kapiller geometrinin ve kan hızının neden olduğu yalancı difüzyon

katsayısının, suyun difüzyon katsayısına oranla 10 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Yüksek b değerlerinde belirtilen perfüzyon etkisi belirgin olarak azalmaktadır ve görüntü difüzyon bilgisine daha duyarlı hale gelmektedir.<sup>11</sup> Düşük b değerlerinde (ör: <100-150 s/mm<sup>2</sup>) görüntüler daha çok doku perfüzyonuna duyarlı iken, yüksek b değerleri (>500 s/mm<sup>2</sup>), kısıtlamış Brownian harekete yani kısıtlanmış difüzyona daha duyarlıdır.<sup>38,40</sup>

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme genel olarak, frekans selektif yağ baskılama ya da selektif olmayan inversion recovery teknikleri kullanılarak, yağ baskılama ile gerçekleştirilir.<sup>41</sup>

Abdomen uygulamalarında DAG'nin yaygın kullanımını mümkün kılan başlıca teknik gelişmelerden biri de paralel görüntüleme tekniğidir. Paralel görüntüleme, uzaysal rezolüsyondan ödün vermeden faz kodlama adımlarının toplam sayısını azalttığından, görüntüde oluşan distorsiyonları sınırlamakta ve veri edinme süresini kısaltmaktadır. Bu avantajlar, sinyal görüntü oranından (SNR) hafif ödün vermekle birlikte paralel görüntüleme tekniğini DAG için değerli kılmaktadır.<sup>41</sup>

Hareketli organlarda DAG, nefes tutturularak ya da nefes tutturulmadan solunum tetikleme teknikleri ile yapılabilir.<sup>11,42</sup> Nefes tutturmalı teknikler daha hızlı olmakla birlikte, daha düşük SNR'ye sahiptir ve çekim boyunca sınırlı sayıda b değeri ile çekime izin vermektedir. Solunum tetiklemeli DAG incelmeler, nefes tutturmalı teknikler ile kıyaslandığında daha yüksek SNR'ye sahip olmakla ve çekim süresini uzatarak daha fazla b değeri ile çekim yapılmasına izin vermekle birlikte kayıt (misregistration) artefaktlarına neden olup potansiyel olarak yanlış ADC ölçümlerine daha yatkındırlar.<sup>13,41</sup>

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin kısıtlılıkları, tekniğe bağlı olarak düşük uzaysal rezolüsyon, zayıf SNR, hareket ve suseptibilite artefaktlarına hassasiyet olarak sıralanabilir. Ayrıca ADC değerlerinin tekrarlanabilirliği halen araştırılmaktadır. Solunum hareketine bağlı oluşturulan yanlış kayıtlar, hatalı ADC ölçümlerine neden olabilir. Düşük b değerleri kullanıldığında ADC haritalarının belirlenmesine difüzyon dışında doku perfüzyonunun da katkısı olmaktadır.<sup>41</sup>

## **2.4 DİNAMİK KONTRASTLI MR İNCELEME**

Kapiller vasküler yapılanmanın sağladığı mikrovasküler ağ, dokuların beslenmesini ve fonksiyon görmesini sağlamaktadır. "Perfüzyon" terimi, bir doku veya organdaki mikrovasküler ağda kanın geçişi olarak tanımlanabilir. Tüm patolojik olaylar, mikrosirkülasyonu etkilemekte ve değiştirmektedir. Örneğin kanserlerde, tümör hücrelerinin salgıladığı büyüme faktörlerine (örneğin vasküler endotelial büyüme faktörü- VEGF) bağlı olarak gelişen neoanjiogenezis



nedeniyle yeni kapiller ağ formasyonu oluşmaktadır.<sup>19</sup> Belirtilen bu değişiklikler, hastalıkların tanısına ulaşmak için görüntüleme belirteçleri olarak veya hastalıkların tedavilerinin optimizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılabilir. Tarihsel olarak mikrosirkülasyonu göstermek için fizyolojide ve nükleer tıpta kullanılan birçok teknik bulunsa da, günümüzde en çok yararlanılan yöntem intravenöz kontrast madde kullanılarak yapılan yöntemlerdir. Bu yöntemlerde pozitif boyanma (kontrastlı BT, US ya da T1 ağırlıklı dinamik MR görüntülemeye olduğu gibi) ya da negatif boyanma (T2\* ağırlıklı MR incelemede olduğu gibi) ile perfüzyon bilgisi elde edilebilir. Kontrastlı incelemelerde, verinin elde edilmesi, intravenöz kontrast madde verilmesi öncesindeki ve sonrasında süreçte görüntüler alınmasını içermektedir.<sup>19</sup> Dinamik suseptibilite kontrastlı MR inceleme tekniği (DSK-MR), paramanyetik gadolinum şelatları içeren ekzojen kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonundan sonra ilk geçiş etkisini göstermeye dayanan çok hızlı görüntüleme tekniğidir. İntravenöz kontrast maddenin bolus enjeksiyonundan sonra, DSK-MR'da izlenen hemodinamik sinyaller, T2 ve T2\* relaksasyon zamanına bağlı olup, artan suseptibilite etkisi nedeniyle geçici olarak azalmaktadır.<sup>20</sup>

Arterial spin labelling (ASL) inceleme, vücuttaki kan yoluyla doku perfüzyonunun mutlak değerlerini elde edebilen bir yöntemdir. Arteryal gelen kanın manyetik olarak işaretlenmesi ile birlikte, kanın yayılan endojen bir işaretleyici olarak kullanılmasına dayanır ve bu yöntemle ekzojen kontrast madde kullanılmadan perfüzyon bilgisi elde edilebilir.<sup>20</sup>

Ayrıca blood oxygen level dependency (BOLD) inceleme ile oksijenize ve paramanyetik deoksijenize hemoglobin oranı belirlenerek ya da düşük b değerleri kullanılarak yapılan difüzyon inceleme ile intravoksel inkoheran hareket değerlendirilerek, dokunun perfüzyon bilgisi kontrast madde kullanılmadan elde edilebilir.<sup>19</sup>

T1 ağırlıklı MR görüntülemeye elde edilen dinamik kontrastlı MR inceleme (DK-MR), genel olarak beyin dışındaki organlarda perfüzyon bilgisini sağlamak amacıyla yapılan MR görüntüleme yöntemidir.<sup>19</sup> Bolus olarak paramanyetik kontrast madde enjeksiyonu sonrasında, dinamik kontrastlı MR'ın hemodinamik sinyalleri, T1 relaksasyon zamanına bağlıdır. DK-MR incelemede; dokudaki paramanyetik işaretleyici tarafından indüklenen, zaman içerisinde değişen sinyal değişikliklerini göstermek için hızlı ve tekrarlanan T1 ağırlıklı görüntüler kullanılır. Paramanyetik kontrast maddenin neden olduğu T1 relaksasyon oranının kısalması, dokunun kontrastlanmasının temelini oluşturur.<sup>20</sup>

Bu yöntemde kontrastlanma kinetiği, lokal dolaşım sistemine, enjeksiyon dozu ve oranına ve kontrast madde konsantrasyonuna ve kontrast maddenin yapısal özelliğine bağlıdır. İnceleme sonucunda görsel olarak, yarı kantitatif ve çeşitli matematiksel modeller kullanılarak kantitatif bilgi elde edilebilir.<sup>19</sup>

Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında, dokunun kontrastlanmasını belirleyen iki önemli parametre vardır. Bu iki etken, mikrovasküler ağdaki saf perfüzyon ve kapiller sızma sonrasında interstisyel alandaki kontrast birikimidir.<sup>19</sup>

İnterstisyel alandaki kontrast madde akümülyasyonu ihmal edilirse, kontrast maddenin dokudaki davranışı arteriyel sistemden kapiller sisteme geçiş, kapiller ağda kontrast maddenin sirkülasyonu ve sonrasında venöz ağdan kontrast maddenin çıkışı olarak üç fazda özetlenebilir. İlk fazda tüm moleküller, tam olarak aynı anda kapiller ağa geçiş yapamayacakları için, dik bir kontrastlanma eğimi oluşur ve elde edilen kontrastlanma eğimi dokunun perfüzyon akımının bilgisini içermektedir. Kapiller damarlar kontrast maddenin maksimum konsantrasyonunu içeren kan ile dolduklarında ve boşalmaya başlamadan hemen önce saptanan maksimum (pik) kontrastlanma, kan volümü fraksiyonu bilgisini içermektedir. Pik seviyesine ulaşıktan sonra, kapillerlerden hızlıca kontrast madde boşalmaktadır; ancak kontrast maddenin böbreklerden yavaşça eliminasyonu ve kontrast maddenin tekrar sirkülasyonu nedeniyle dokunun kontrasttan arınma süresi görece uzundur. Bu olay kontrastlanma eğiminin, yıkanma eğiminden daha dik olmasını açıklamaktadır.<sup>19</sup>

Kontrast maddenin dokudaki davranışını belirleyen diğer parametre interstisyel alandaki kontrast birikimidir. Kapiller duvar kontrast maddeye geçirgen ise, Fick yasasına göre, interstisyel alandaki ve plazmadaki konsantrasyon farkına bağlı olarak kontrast madde kapiller alana sızar. Kontrast maddenin interstisyel alandaki yavaşça birikimi, saf perfüzyonun neden olduğu dik kontrastlanma eğimine katkıda bulunmaktadır. Renal eksekresyon sonrasında plazmadaki kontrast madde konsantrasyonunun interstisyel aralığa göre daha düşük seviyeye gelmesi ile birlikte plazmadan interstisyel aralığa uzanan akım yönü tersine döner ve interstisyel alandaki kontrast madde kademeli olarak tekrar plazma içerisine döner. Bu olay kontrast zaman eğrisinde, azalan kontrast eğimine katkıda bulunur.<sup>19</sup>

Dinamik kontrastlı MR incelemede, genellikle 2 boyutlu (2D) ya da 3 boyutlu (3D) dinamik akuzisyonlu T1 ağırlıklı incelemeler kullanılmakla birlikte en sık 3D gradient eko (GRE) yöntemi kullanılmaktadır.<sup>20</sup>

Elde edilen veriler görsel olarak (kalitatif), yarı kantitatif ya da kantitatif olarak değerlendirilebilir. Görsel değerlendirmede, meme MR incelemesinde olduğu gibi, kontrast sonrası imajdan, kontrast öncesi elde edilen görüntüler çıkartılarak subtraksiyon imajlar elde edilebilir; böylelikle lezyonun görsel olarak kontrastlama paterni morfolojik olarak değerlendirilebilir.<sup>19</sup>

Yarı kantitatif değerlendirme, kontrastlanma- zaman eğrisi oluşturularak yapılabilmektedir. Böylelikle yüzde olarak kontrastlı alım hızı (dolum eğimi), maksimum kontrastlanma ve pik zamanı değerlendirilebilir. Genel olarak yıkanma eğrisini ölçmek diğer parametreler ile kıyaslandığında daha zordur.<sup>19</sup>

Kantitatif değerlendirme, perfüzyonun değerlendirileceği alanda kontrastlanma kinetiklerini değerlendiren matematiksel modelleri kullanmaktadır. Ölçüm için birçok farmakokinetik model geliştirilmiştir.<sup>19</sup> Farmakokinetik modellerin kullanımı için yüksek temporal çözünürlük ve iyi sinyal gürültü oranı gerekmektedir, bu nedenle kantitatif ölçüm günümüzde yaygın olarak kullanılamamaktadır.<sup>19,20</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 HASTALAR

Ocak 2010- Nisan 2017 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde parsiyel nefrektomi veya radikal nefrektomi operasyonu geçiren 18 yaş üstü 903 hastanın, hastanenin Radyoloji Anabilim dalında PACS (Picture Archiving Communicating Systems) sistemindeki görüntülemeleri retrospektif olarak tarandı. 121 hastanın PACS sisteminde operasyon öncesi Dinamik Kontrastlı Üst Batın MR ya da Tüm Batın MR incelemesi mevcut idi. 121 hastanın 68'inde, MR incelemesi operasyon öncesi böbrek kitle değerlendirmesi nedeniyle yapılmıştı. 68 hasta retrospektif olarak tekrar gözden geçirildi. 68 hastanın 51'inin MR incelemesi 3 Tesla MR cihazında yapılmıştı ve hastaların MR çekim parametreleri aynı idi. 51 hastanın lezyonları değerlendirilip, ölçümleri yapıldı. Daha sonra 51 hastanın patoloji raporları tarandı. 51 hastanın 37'sinde patoloji sonucu, berrak hücreli ve papiller tip böbrek hücreli karsinom olarak rapor edilmişti. Çalışmaya bu 37 hasta dahil edildi.

Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır.

#### 3.2 MRG

Tüm hastaların MRG incelemesi, hastanemizdeki 3T MRG cihazı (Philips Achieva Intera Release, Eindhoven, Netherlands) ile 16 kanallı faz dizimli SENSE XL-torso koil kullanılarak yapılmıştır. MR protokolü, kontrast öncesi rutin üst abdominal görüntüler olan aksiyel ve koronal planda yağ baskısız T2A SSh-TSE, aksiyel planda yağ baskılı T2A SSh-TSE, aksiyel planda T1A aynı faz ve karşıt faz turbo field eko (TFE) sekanslarını ve üst abdomene yönelik DAG görüntüleri içermekteydi.

DAG'ler aksiyel planda, nefes tutmalı SSh- TSE- EPI sekansı kullanılarak her üç yönde (x, y, z) difüzyon duyarlı gradientler uygulanarak 4 farklı b değeri ( $b=0, 20, 650$  ve  $1000 \text{ s/mm}^2$ ) ile elde edilmişti. İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küpkökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran trace görüntülerden ibaretti. İzotropik görüntülere ait ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu.

Dinamik MR görüntüleri, prekontrast çekimi takiben hastalara antekubital venden otomatik enjektörler yardımıyla 4 ml/s hızda bolus olarak 18 G kanülle 0,1 mmol/kg Gd-DTPA (Gadopentate dimeglumine, Magnevist; Schering) ve takiben 4 ml/s hızda 20 ml serum fizyolojik

(SF) verilmesinin ardından yağ baskılı THRIVE sekansı kullanılarak elde edilen görüntüleri içermektedir. Dinamik görüntülemeler 0., 30.,60.,90. saniyelerde yapılmıştır. Görüntüler son olarak postkontrast geç faz 3. Dakikada, prekontrast parametrelerle aynı parametreler kullanılarak elde edilen aksiyel yağ baskılı T1A turbo field eko (TFE) sekans incelemesini de içermektedir. Yağ baskılamak için, tüm yağ baskılı sekanslarda SPAIR (Spectral Adiabatic Inversion Recovery) tekniği kullanılmaktadır. Toplam inceleme zamanı 20-25 dakika sürmüştür.

**2. Çizelge.** Çalışmada kullanılan rutin MR sekansları ve parametreleri.

	TR	TE	Sense	Matriks	NEX	Kesit kalınlığı (mm)	Kesitler arası boşluk (mm)	FOV	FA	TSE faktör
T2A SSh TSE	1495	80	2	336x219	1	6	1	420	90	71
T1A TFE (aynı faz)	10	2,3	2	280x165	1	6	1	420	15	-
T1A TFE (karşıt faz)	10	1,13	2	264x165	1	6	1	420	15	-

**3. Çizelge.** Çalışmada kullanılan DAG ve Dinamik kontrastlı T1 sekanslarının parametreleri

	TR	TE	Sense	Matriks	Kesit kalınlığı (mm)	Kesitler arası boşluk (mm)	FOV	FA	EPI faktör
DAG	1729	68	2	140x108	6	1	420	90	57
Dinamik kontrastlı MR	2,9	1,30	2	168x132	2	1	420	10	-

### 3.3 DEĞERLENDİRME

#### 3.3.1 Histopatolojik değerlendirme

Olguların tümünün preparatları tümör tipi ve Fuhrman dereceleri (derece I, II, III ve IV) bakımından deneyimli üropatolog tarafından gözden geçirildi (Prof. Dr. Kürşat Yıldız).

Daha önceki çalışmalarda, Fuhrman çekirdek derece I ve II'yi bir kategori; derece III ve IV'ü ikinci bir kategori yaparak modifiye derecelendirme sistemi oluşturulmuş ve konvansiyonel derecelendirme sistemi (derece I, II, III ve IV) ile karşılaştırıldığında bu iki derecelendirme sisteminin eşit performans gösterdiği ve modifiye ikili sistemde hem gözlemciler arasındaki hem de gözlemcilerin kendi içindeki tekrarlanabilirlikleri karşılaştırıldığında iki kategorili derecelendirme sisteminin daha yüksek tekrarlanabilirlik düzeyinin olduğu belirtilmiştir.<sup>31,32</sup> Bu nedenle Fuhrman çekirdek derecesi I ve II düşük dereceli karsinom; Fuhrman çekirdek derecesi III ve IV yüksek dereceli karsinom olarak birleştirildi.

### **3.3.2 Radyolojik değerlendirme**

Değerlendirme amacıyla görüntüler iş istasyonuna (Release 2,5,3,0 207- 12-03, Philips Medical Systems) aktarıldı ve tüm görüntüler bir uzman ve bir araştırma görevlisi radyolog (Prof. Dr. Ercüment Çiftçi ve Dr. Tuğçe Ağırlar Trabzonlu) tarafından, olguların patoloji raporlarından habersiz bir şekilde değerlendirildi.

#### **3.3.2.1 Kalitatif değerlendirme**

Kontrast öncesi aksiyel ve koronal planda yağ baskısız T2A SSh-TSE, aksiyel planda yağ baskılı T2A SSh-TSE, aksiyel planda T1A aynı faz ve karşıt faz turbo field eko (TFE), postkontrast geç faz aksiyel yağ baskılı T1A turbo field eko (TFE) sekanslarında böbrek lezyonlarının morfolojik değişiklikleri değerlendirildi. Morfolojik bulguların değerlendirilmesi aşağıdaki bulguların varlığı ya da yokluğuna göre yapıldı.

- a. Tümörün kistik ya da hemorajik-nekrotik komponent içermesi
- b. Gerota fasyasına ya da sürrenal beze invazyon
- c. Renal vene ya da inferior vena kavaya invazyon
- d. Bölgesel lenf nodları

#### **3.3.2.2 Kantitatif değerlendirme**

##### **3.3.2.2.1 DAG ve ADC haritalarında kantitatif değerlendirme**

Kantitatif değerlendirme amacıyla, aksiyel planda alınmış dört ayrı b değerli (0, 20, 650, 1000) DAG'de iş istasyonlarında ROI (round of interest) alanları çizilerek yapıldı.

Ek olarak b0, b20, b650 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> değerlikli görüntülerden her biri b 0 s/mm<sup>2</sup> görüntülerle kombine edilerek otomatik olarak üç farklı ADC haritası ( $ADC_1 = b0-20$ ,  $ADC_2 = b0-650$ ,  $ADC_3 = b0-1000$ ) elde edildi. ADC haritalarından, ayrı ayrı DAG'de kullanılan kantitatif

ölçüm yönteminin aynısı kullanılarak ADC<sub>1</sub>, ADC<sub>2</sub> ve ADC<sub>3</sub> değerleri halkasal ROI kullanılarak ölçüldü.

Ölçümler, kitlenin komşuluğundaki retroperitoneal yağlı dokunun parsiyel volüm etkisinden ve damarlardan kaçınılmaya çalışılarak lezyonun dış sınırının iç tarafından yapıldı. Böbrek hücreli karsinomların yaygın kistik ve nekrotik alanlar içermesi nedeniyle, lezyonların solid komponentlerinin değerlendirilmesi amacıyla T2 ağırlıklı incelemeler ve prekontrast ve postkontrast T1 ağırlıklı görüntülemelerden yararlanıldı. Lezyonların kontrastlanan en homojen görünümlü kısımlarından halkasal ROI ölçümleri yapıldı. Kullanılan ROI çemberleri en küçük 100 mm<sup>2</sup> büyüklüğündeydi. 4 cm'den büyük lezyonlarda iki farklı homojen solid alandan ölçüm yapıldı. ADC haritalarında ve DAG'de yapılan tüm ölçümler 3'er kez yapılarak hesaplanan ortalama değer alındı.

Referans doku olan normal böbrek parankiminin ADC ölçümünü değerlendirmek amacıyla, 100 mm<sup>2</sup> büyüklüğündeki halkasal ROI, ADC<sub>2</sub> ve ADC<sub>3</sub> haritalarında ipsilateral ve kontralateral böbrek korteksine yerleştirildi. Böbrek parankimi için 10'dan fazla ölçüm yapılarak bulunan değerlerin ortalaması alındı. Kitlenin ADC değeri, böbrek parankiminin ADC değerine bölünerek ADC oranı (b<sub>0</sub> ve b<sub>650</sub> değerleri ile elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ölçüm oranı olarak ADC<sub>oran2</sub>, b<sub>0</sub> ve b<sub>1000</sub> değerleri ile elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ölçüm oranı ADC<sub>oran3</sub> olarak) hesaplandı.

### **3.3.2.2.2 Dinamik kontrastlı MR incelemede kantitatif değerlendirme**

Dinamik kontrastlı MR inceleme sonrasında, iş istasyonunda; vasküler yapılardan, komşu retroperitoneal yağlı dokudan ve lezyonun kistik komponentinden uzak, lezyonun solid kontrastlanan komponentine ROI halkası yerleştirildi. Zaman intensite eğrisi iş istasyonunda otomatik olarak elde edildi. Bu eğri üzerinden maksimum kontrastlanma (MK), maksimum rölatif kontrastlanma (MRK), pik zamanı (PZ), kontrastlanma oranı (KO), yıkanma oranı (YO) elde edildi.

Maksimum kontrastlanma (MK): Belirli bir pikselde, en yüksek değerdeki sinyal intensitesi ile referans noktasındaki (t<sub>0</sub>) sinyal intensitesi arasındaki fark.

Maksimum rölatif kontrastlanma (MRK-%): Referans dinamiğindeki (t<sub>0</sub>) belirli bir piksele göre, maksimum sinyal artışı izlenen dinamik imajdaki sinyal artışının oranı.

Pik zamanı(s): Referans noktadaki (t0) andan, maksimum sinyal artışı izlenen ana kadar geçen süre.

Kontrastlanma oranı (KO-%): Zaman intensite eğrisinde, maksimum sinyal ve referans sinyal arasındaki en büyük eğim.

Yıkanma oranı (YO-%): Zaman intensite eğrisinde, maksimum sinyal ve ölçümün en sonundaki intensite değeri arasındaki en büyük eğim.

### **3.3.2.2.3 Tümör boyutunun değerlendirilmesi**

Tümörün boyutu, iş istasyonunda, lezyonun T2 ağırlıklı incelemede izlenen en büyük çapı ölçülerek değerlendirilmiştir.

### **3.3.3 İstatiksel değerlendirme**

Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre, düşük dereceli ve yüksek dereceli tümör gruplarına göre ve tümör tiplerine göre; DAG’de lezyonların sinyal intensiteleri (Sİ), ADC haritalarında lezyonların ADC değerleri, kitlelerin referans böbrek parankimine göre ADC oranları, dinamik MR incelemesi sonrası oluşturulan zaman intensite eğrisinde hesaplanan maksimum kontrastlanma (MK), maksimum rölatif kontrastlanma (MRK), pik zamanı (PZ), kontrastlanma oranları (KO), yıkanma oranları (YO) karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı.

Normal dağılıma uygunluk testi Shapiro- Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip nümerik değişkenler için, bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü ANOVA testi (varyansları eşit olanlar için LSD, varyansları eşit olmayanlar için Tamhane Testi) yapıldı. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve Dunn’s Post Hoc Testi ile değerlendirildi. Anlamli çıkan parametrelerin ayırıcı tanıdaki etkinliği ROC (receiver operating characteristics) eğrisi ile analiz edildi. Her bir parametre için ROC eğrisi altında kalan alan ve grupları ayırmaya yönelik en optimal duyarlılık ve özgüllük değerini veren eşik değerler hesaplandı.

$p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1 Genel Özellikler

Çalışmamızdaki 37 hastanın 24'ü erkek (%64,9) ve 13'ü kadın (%35,1) olup yaşları 25-83 (ortalama:  $56,54 \pm 12,21$ ) arasında değişmekteydi.

Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre, 37 lezyonun 7'si (%18,92) derece I, 21'i (%56,76) derece II, 7'si derece III (%18,92), 2'si (%5,40) derece IV'tü.

Modifiye ikili Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemine göre, 37 lezyonun 28'i (%75,68) düşük dereceli, 9'u (%24,32) yüksek dereceli tümörlerdi.

Çalışmaya dahil edilen 37 lezyonun 28'i (%75,68) berrak hücreli tip BHK, 9'u (%24,32) papiller tip BHK idi.

Lezyonların boyutları 20-132 mm arasında değişmekte olup boyut ortalaması  $51,4 \pm 28,8$  mm idi.

### 4.2 Kalitatif değerlendirme

Konvansiyonel MR incelemede; lezyonların 3'ünde belirgin kistik alan izlenmezken, lezyonların 19'u kistik komponent, 15'i ise hem kistik hem de hemorajik-nekrotik komponent içermekteydi. Konvansiyonel MR incelemede; 37 hastanın 3'ünde (%8,11) renal ven ya da inferior vena kava invazyonu mevcut idi. Konvansiyonel MR incelemede, hastaların ikisinde (%5,41) renal hilus düzeyinde lenfadenopati mevcut idi. Konvansiyonel MR incelemede lezyonların ikisi (%5,41) radyolojik olarak Gerota fasyaya invaze görünümde idi.

### 4.3 Kantitatif değerlendirme

Kitlelerin Fuhrman çekirdek derecelendirmesine ve modifiye ikili Fuhrman çekirdek sistemine göre, b0, b20, b650 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> değerlikli DAG'deki sinyal intensite değerleri 4. Ve 5. Çizelge'de görülmektedir. Çizelgeye özetle bakacak olursak, b0, b20, b650 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> değerlikli DAG'lerde elde edilen sinyal intensite değerleri açısından, Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre ve modifiye ikili Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

**4. Çizelge.** Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesine Göre Ortalama DAG Sinyal Değerleri

	Fuhrman Derece I (n= 7)	Fuhrman Derece II (n= 21)	Fuhrman Derece III (n= 7)	Fuhrman Derece IV (n= 2)	p
b0 (s/mm2)	992,14± 488,56	814,14±402,23	883,71± 492,17	783,00±516,187	0,843
b20 (s/mm2)	812,43±479,91	703,48±399,18	857,43±489,44	734,50±502,75	0,898
b650 (s/mm2)	259,14±125,21	287,76±163,44	346,71±127,07	334,00±229,10	0,556
b1000 (s/mm2)	163,00±89,09	215,71±136,44	255,57±92,25	233,00±169,70	0,407

**5. Çizelge.** Düşük Dereceli ve Yüksek Dereceli Tümörlerde Ortalama DAG Sinyal Değerleri

	Düşük Dereceli Tümör (n=28)	Yüksek Dereceli Tümör (n=9)	p
b0 (s/mm2)	858,64±423,13	861,33±465,78	0,804
b20 (s/mm2)	730,71±414,15	830,11±462,82	0,620
b650 (s/mm2)	280,61±153,06	343,89±136,76	0,190
b1000 (s/mm2)	202,54±126,86	250,56±100,41	0,162

Fuhrman derecelendirmesine göre, ADC haritalarında elde edilen ADC<sub>1</sub>, ADC<sub>2</sub>, ADC<sub>3</sub> değerleri ve ADC<sub>Coran2</sub> ve ADC<sub>Coran3</sub> değerlerine göre sayısal analiz sonuçları 6. Çizelge’de görülmektedir.

**6. Çizelge.** Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesine Göre ADC Haritalarında Elde Edilen Kantitatif Analiz Sonuçları

	Fuhrman Derece I (n= 7)	Fuhrman Derece II (n= 21)	Fuhrman Derece III (n= 7)	Fuhrman Derece IV (n= 2)	p
ADC <sub>1</sub> (x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	2703,71±3769,93	5235,29±4508,45	4617,71±2722,30	10585±14791,97	0,620
ADC <sub>2</sub> (x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	2033,00±863,67	1537,42±444,37	1451,57±469,83	940,00±350,72	0,069
ADC <sub>Coran<sub>2</sub></sub>	0,91±0,37	0,70±0,20	0,68±0,24	0,47±0,16	0,090
ADC <sub>3</sub> (x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	1819,00±682,59	1335,10±332,90	1085,71±369,73	903,00±381,84	<b>0,010</b>
ADC <sub>Coran<sub>3</sub></sub>	0,90±0,31	0,69±0,19	0,56±0,20	0,49±0,22	<b>0,029</b>

**NOT:** ADC<sub>1</sub>: b 0 ve b 20 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

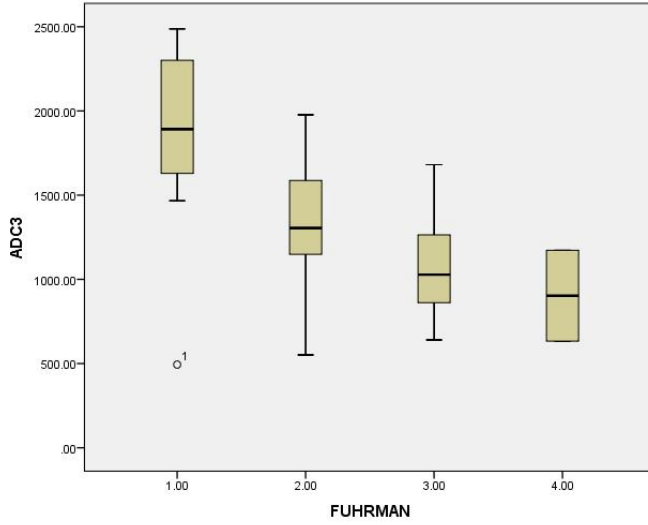
ADC<sub>2</sub>: b 0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

ADC<sub>Coran<sub>2</sub></sub>: b0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı.

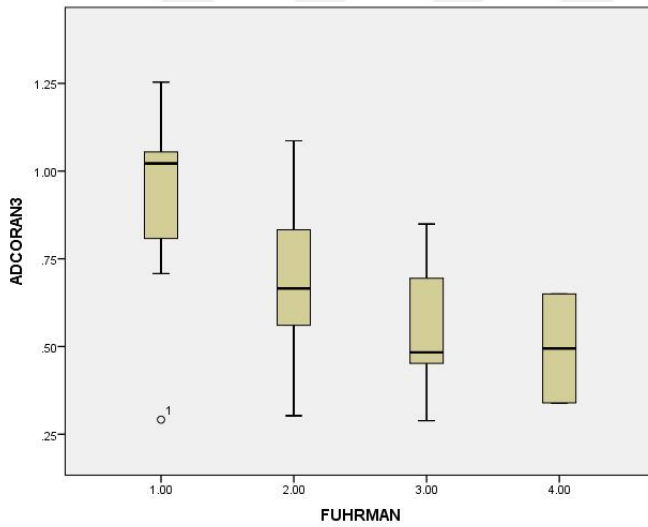
ADC<sub>3</sub>: b 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

ADC<sub>Coran<sub>3</sub></sub>: b0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı.

B0 ve b20 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından yapılan lezyonların ölçümlerinde, Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre farklılık yoktu. B0 ve b650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından yapılan ölçümlerde Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça, lezyonlardan elde edilen ADC değerleri ve ADC kitle/parankim ölçüm oranları azalmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). B0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından yapılan ölçümlerde Fuhrman çekirdek derecelendirmesi arttıkça elde edilen ADC değerleri ve ADC kitle/parankim ölçüm oranları azalmaktaydı ve gruplar arasındaki fark en az iki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (ADC<sub>3</sub> için p= 0,010, ADC<sub>Coran<sub>3</sub></sub> için p= 0,029).



**1. Çizim.** Fuhrman Derecelendirmesine ait ADC<sub>3</sub> değerleri dağılımının grafiksel gösterimi. b 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasında (ADC<sub>3</sub> haritasında); ADC değerleri, Fuhrman Derece I tümörler için ortalama  $1819,00 \pm 682,59 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ , Derece II için ortalama  $1335,10 \pm 332,90 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ , Derece III için ortalama  $1085,71 \pm 369,73 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ , Derece IV için ortalama  $903,00 \pm 381,84 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  olarak hesaplanmıştır.



**2. Çizim.** Fuhrman Derecelendirmesine ait ADCOran<sub>3</sub> değerleri dağılımının grafiksel gösterimi. b0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı (ADCOran<sub>3</sub>) değerleri, Fuhrman Derece I tümörler için ortalama  $0,90 \pm 0,31$ , Derece II tümörler için ortalama  $0,69 \pm 0,19$ , Derece III için ortalama  $0,56 \pm 0,20$  ve Derece IV için ortalama  $0,49 \pm 0,22$  olarak hesaplanmıştır.

Ancak çoklu karşılaştırma (post-hoc) analizde; sadece Fuhrman derece I-II, derece I-III ve derece I- IV arasında, ADC<sub>3</sub> ölçümlerinde ve ADC<sub>Coran3</sub> oranında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p<0,05). Derece II-III, derece II-IV, derece III-IV arasında ADC<sub>3</sub> ölçümlerinde ve ADC<sub>Coran3</sub> oranında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05). Çoklu karşılaştırma analiz özeti 7. Çizelge’de belirtilmiştir.

**7. Çizelge.** Fuhrman çekirdek dereceleri arasında, ADC<sub>3</sub> ve ADC<sub>Coran3</sub>’a göre çoklu karşılaştırma (post-hoc) analizi.

	ADC <sub>3</sub> için p değeri	ADC <sub>Coran3</sub> için p değeri
Fuhrman I ve II	<b>0,014</b>	<b>0,039</b>
Fuhrman I ve III	<b>0,003</b>	<b>0,007</b>
Fuhrman I ve IV	<b>0,011</b>	<b>0,029</b>
Fuhrman II ve III	0,189	0,180
Fuhrman II ve IV	0,179	0,238
Fuhrman III ve IV	0,596	0,718

**8. Çizelge.** Modifiye İkili Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemine Göre ADC Haritalarında Elde Edilen Kantitatif Analiz Sonuçları

	Düşük Dereceli Tümör (n=28)	Yüksek Dereceli Tümör (n=9)	p
ADC <sub>1</sub> (x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	4602,39±4411,45	5946,89±6311,38	0,620
ADC <sub>2</sub> (x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	1661, 32±599,83	1337,89±481,48	0,214
ADC <sub>Coran2</sub>	0,75±0,26	0,63±0,23	0,118
ADC <sub>3</sub> (x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	1456,07±480,79	1045,11±356,71	<b>0,013</b>
ADC <sub>Coran3</sub>	0,74±0,24	0,54±0,19	<b>0,020</b>

**NOT:** ADC<sub>1</sub>: b 0 ve b 20 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

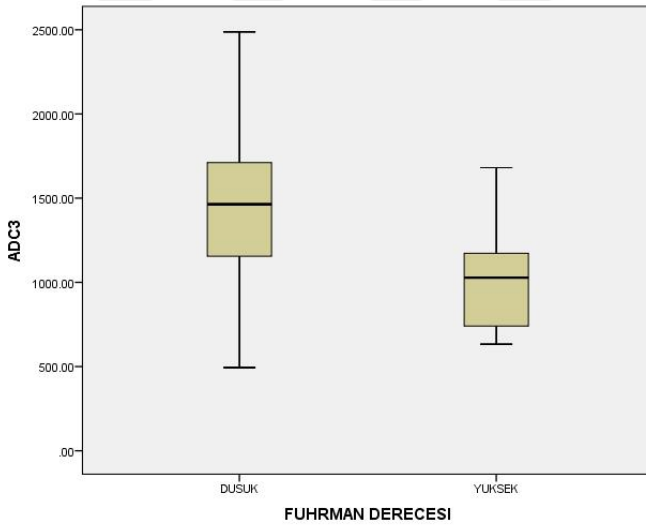
ADC<sub>2</sub>: b 0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

ADC<sub>Coran2</sub>: b0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı.

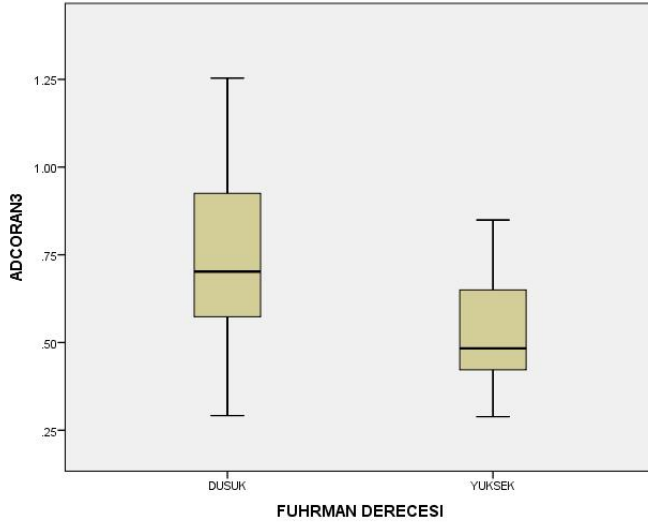
ADC<sub>3</sub>: b0 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

ADC<sub>Coran3</sub>: b0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı.

B 0 ve b 20 s/mm<sup>2</sup> ağırlık DAG'den elde edilen ADC haritalarından yapılan lezyonların ölçümlerinde, modifiye ikili Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemine göre farklılık yoktu. B 0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından yapılan lezyonların ADC değerleri ve kitle/parankim ADC oranları, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). B 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından yapılan lezyonların ADC değerleri ve kitle/parankim ADC oranları, yüksek dereceli tümörlerde, düşük dereceli tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük idi. (ADC<sub>3</sub> için p= 0,013, ADC<sub>Coran3</sub> için p= 0,020).

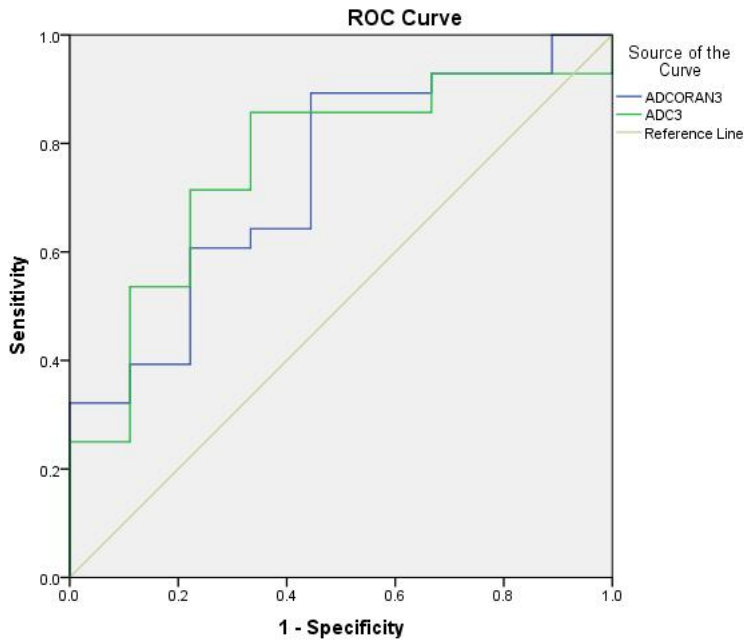


**3. Çizim.** Düşük ve yüksek dereceli tümörlerde ADC<sub>3</sub> değerlerinin dağılımının grafiksel gösterimi. B0 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC (ADC<sub>3</sub> haritasında) haritasında; ADC değerleri, düşük dereceli tümörler için ortalama  $1456,07 \pm 480,79 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , yüksek dereceli tümörler için ortalama  $1045,11 \pm 356,71 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak hesaplanmıştır



**4. Çizim.** Düşük ve yüksek dereceli tümörlerde ADC<sub>Coran3</sub> değerlerinin dağılımının grafiksel gösterimi. b<sub>0</sub> ve b<sub>1000</sub> s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı (ADC<sub>Coran3</sub>) değerleri, düşük dereceli tümörler için ortalama  $0,74 \pm 0,24$  yüksek dereceli tümörler için ortalama  $0,54 \pm 0,19$  olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç veren kantitatif parametrelerin ayırıcı tanıdaki etkinliğini analiz etmeye yönelik ROC eğrileri 9. Çizim'de gösterilmiştir.



**5. Çizim.** Düşük ve yüksek dereceli tümörlerde, ADC<sub>3</sub> ve ADC<sub>Coran3</sub> değerlerinin ROC analiz eğrisi.

**9. Çizelge.** ROC eğrilerinden elde edilen optimal eşik değer noktalarına göre duyarlılık ve özgüllük değerleri.

	Eğri altında kalan alan	Std. Sapma	p	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük
ADCoran <sub>3</sub>	0,734	0,095	0,037	0,65	%64,3	%66,7
ADC <sub>3</sub>	0,762	0,090	0,019	1088 x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s	%85,7	%66,7

ROC eğrisi altında kalan alan ADCoran<sub>3</sub> için 0,734 (p= 0,037); ADC<sub>3</sub> için 0,762'dir (p=0,019). Bu ROC eğrilerinden elde edilen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllük değerleri 9. Çizelge'de gösterilmiştir. Düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörü öngörmeye ADC<sub>3</sub>, ADCoran<sub>3</sub>'e göre daha üstün olarak saptanmıştır. ADC<sub>3</sub> için ayırıcı değer 1088x 10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s olarak alındığında, %85,7 duyarlılık; %66,7 özgüllük saptanmıştır. ADCoran<sub>3</sub> için ayırıcı değer 0,65 alındığında, %64,3 duyarlılık; %66,7 özgüllük saptanmıştır.

Fuhrman derecelendirme sistemine göre, dinamik kontrastlı MR inceleme sonrasında elde edilen ortalama maksimum kontrastlanma (MK), maksimum rölatif kontrastlanma (MRK), pik zamanı (PZ), kontrastlanma oranı (KO), yıkanma oranı (YO) değerleri 10.Çizelge'de görülmektedir. Çizelgeye göre MK, MRK, PZ, KO ve YO parametreleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

**10. Çizelge.** Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesine Göre Dinamik Kontrastlı MR İncelemede Elde Edilen Parametrelerin Kantitatif Analiz Sonuçları

	Fuhrman Derece I (n= 7)	Fuhrman Derece II (n= 21)	Fuhrman Derece III (n= 7)	Fuhrman Derece IV (n= 2)	p
MK	878,1±659,0	805,1±475,8	935,0±413,1	410,3±444,9	0,468
MRK (%)	250,7±156,8	155,2±89,9	182,3±88,8	99,24±122,7	0,428
PZ(s)	155,6±129,5	118,6±53,8	91,1±37,2	115,7±25,9	0,621
KO (%)	31,3±26,0	21,4±24,6	20,2±14,3	6,7±1,1	0,479
YO (%)	9,6±15,8	4,1±7,6	3,4±5,0	0	0,328



**NOT:** MK: Maksimum kontrastlanma

MRK: Maksimum rölâtif kontrastlanma

PZ: Pik zamanı

KO: Kontrastlanma oranı.

YO: Yıkanma oranı.

Modifiye ikili Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemine göre, dinamik kontrastlı MR inceleme sonrasında elde edilen ortalama maksimum kontrastlanma (MK), maksimum rölâtif kontrastlanma (MRK), pik zamanı (PZ), kontrastlanma oranı (KO), yıkanma oranı (YO) değerleri 11.Çizelge’de görülmektedir. Çizelgeye göre MK, MRK, PZ, KO ve YO değerleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**11. Çizelge.** Modifiye İkili Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemine Göre Dinamik Kontrastlı MR İncelemede Elde Edilen Parametrelerin Kantitatif Analiz Sonuçları.

	Düşük Dereceli Tümör (n=28)	Yüksek Dereceli Tümör (n=9)	p
MK	823,4±515,0	818,4±454,5	0,832
MRK(%)	179,1±113,3	163,9±95,6	0,860
PZ(s)	127,9±78,4	96,6±35,2	0,272
KO(%)	23,9±24,9	17,2±13,7	0,595
YO(%)	5,5±10,2	2,7±4,6	0,315

**NOT:** MK: Maksimum kontrastlanma

MRK: Maksimum rölâtif kontrastlanma

PZ: Pik zamanı

KO: Kontrastlanma oranı.

YO: Yıkanma oranı.

Çalışmamızdaki, 37 lezyonun 28'i (%75,68) berrak hücreli tip BHK, 9'u (%24,32) papiller tip BHK idi. Tümörlerin subtiplerine göre ADC haritalarında elde edilen ortalama ADC<sub>2</sub>, ADC<sub>3</sub>, ADCoran<sub>2</sub> ve ADCoran<sub>3</sub> değerlerine göre sayısal analiz sonuçları 12. Çizelge'de görülmektedir.

**12. Çizelge.** Berrak hücreli tip BHK ile papiller tip BHK'nın ADC Haritalarında Elde Edilen Kantitatif Analiz Sonuçları

	Berrak hücreli BHK (n=28)	Papiller Tip BHK (n=9)	p
ADC <sub>2</sub> (x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	1699,32±553,53	1219,67±552,47	<b>0,040</b>
ADCoran <sub>2</sub>	0,78±0,24	0,55±0,23	<b>0,021</b>
ADC <sub>3</sub> (x 10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	1494,71±458,38	924,89±256,21	<b>&lt;0,001</b>
ADCoran <sub>3</sub>	0,77±0,22	0,46±0,10	<b>&lt;0,001</b>

**NOT:** ADC<sub>2</sub>: b 0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

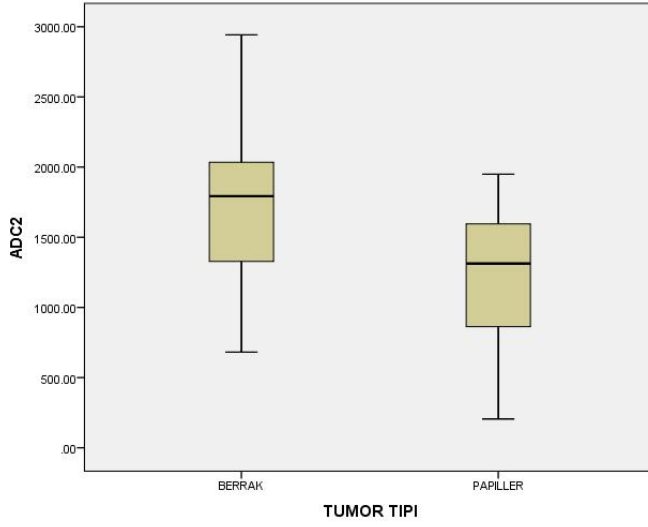
ADCoran<sub>2</sub>: b0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı.

ADC<sub>3</sub>: b 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

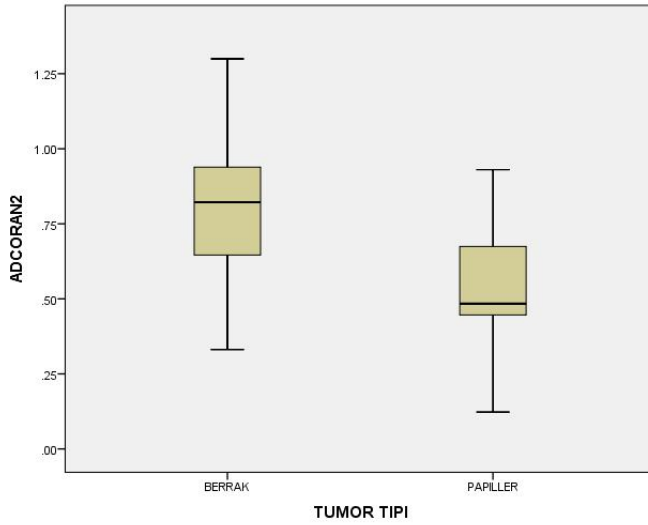
ADCoran<sub>3</sub>: b0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı.

ADC<sub>2</sub>, ADC<sub>3</sub>, ADCoran<sub>2</sub> ve ADCoran<sub>3</sub> ortalama değerleri berrak hücreli BHK'lerde, papiller tip BHK'ye göre yüksek olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (ADC<sub>2</sub> için p= 0,040, ADC<sub>3</sub> için p<0,001, ADCoran<sub>2</sub> için p= 0,021, ADCoran<sub>3</sub> için p<0001).

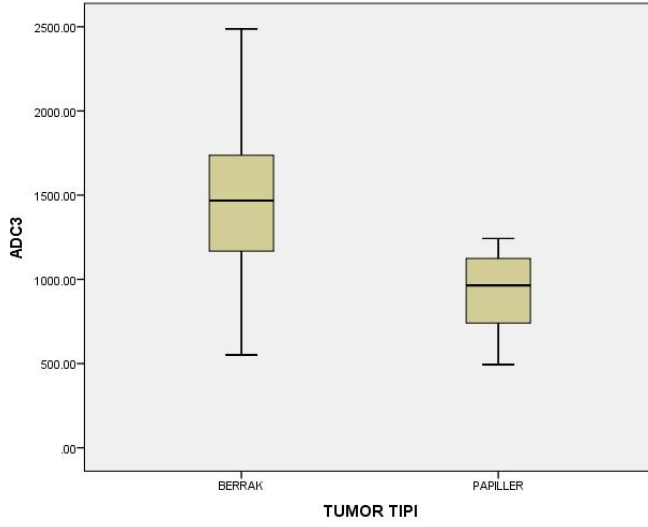
10., 11., 12. Ve 13. Çizim'de lezyonların ADC<sub>2</sub>, ADC<sub>3</sub>, ADCoran<sub>2</sub> ve ADCoran<sub>3</sub> değerlerinin berrak hücreli BHK ve papiller tip BHK gruplarında dağılımının grafiksel gösterimi izlenmektedir.



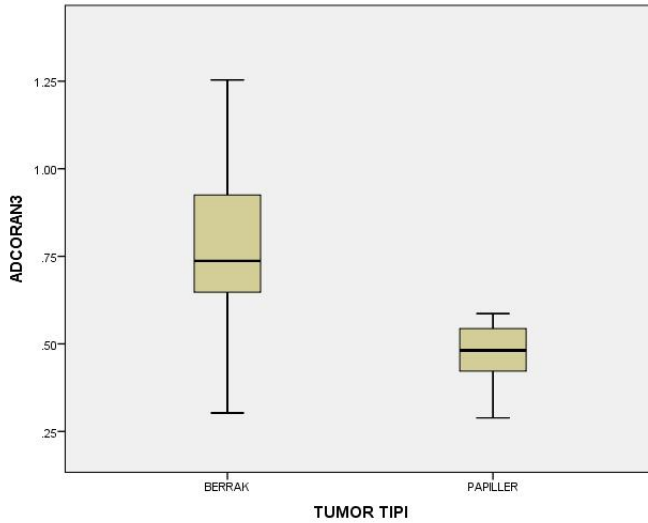
**6. Çizim.** Berrak hücreli tip ve papiller tip BHK’de ADC<sub>2</sub> değerlerinin grafiksel gösterimi. B0 ve b650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG’den elde edilen ADC haritasındaki (ADC<sub>2</sub> haritasında), ADC değerleri berrak hücreli BHK için ortalama  $1699,32 \pm 553,53 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ , papiller tip BHK için ortalama  $1219,67 \pm 552,47 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  olarak hesaplanmıştır.



**7. Çizim.** Berrak hücreli tip ve papiller tip BHK’de ADCORAN<sub>2</sub> değerlerinin grafiksel gösterimi. B0 ve b650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG’den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı (ADCORAN<sub>2</sub> haritasında), ADC değerleri berrak hücreli BHK için ortalama  $0,78 \pm 0,24$ , papiller tip BHK için ortalama  $0,55 \pm 0,23$  olarak hesaplanmıştır.



**8. Çizim** Berrak hücreli tip ve papiller tip BHK’de ADC<sub>3</sub> değerlerinin grafiksel gösterimi. B0 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG’dan elde edilen ADC haritasındaki (ADC<sub>3</sub> haritasında), ADC değerleri berrak hücreli BHK için ortalama  $1494,71 \pm 458,38 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ , papiller tip BHK için ortalama  $924,89 \pm 256,21 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  olarak hesaplanmıştır.



**9. Çizim.** Berrak hücreli tip ve papiller tip BHK’de ADC<sub>Coran3</sub> değerlerinin grafiksel gösterimi. B0 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG’dan elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı (ADC<sub>Coran3</sub> haritasında), ADC değerleri berrak hücreli BHK için ortalama  $0,77 \pm 0,22$ , papiller tip BHK için ortalama  $0,46 \pm 0,10$  olarak hesaplanmıştır.

Tümörlerin alttiplerine göre, dinamik kontrastlı MR inceleme sonrasında elde edilen ortalama maksimum kontrastlanma (MK), maksimum rölatif kontrastlanma (MRK), pik zamanı (PZ), kontrastlanma oranı (KO), yıkanma oranı (YO) değerleri 13. Çizelge’de görülmektedir.

**13. Çizelge.** Tümörlerin alttiplerine göre, Dinamik Kontrastlı MR İncelemede Elde Edilen Parametrelerin Kantitatif Analiz Sonuçları

	Berrak hücreli BHK (n=28)	Papiller Tip BHK (n=9)	p
MK	923,1±502,1	508,0±322,6	<b>0,021</b>
MRK(%)	203,2±107,4	88,9±51,2	<b>0,002</b>
PZ(s)	119,2±76,8	123,4±53,9	0,202
KO(%)	24,5±24,5	15,3±14,7	0,179
YO(%)	5,3±9,4	3,3±8,8	0,157

**NOT:** MK: Maksimum kontrastlanma

MRK: Maksimum rölatif kontrastlanma

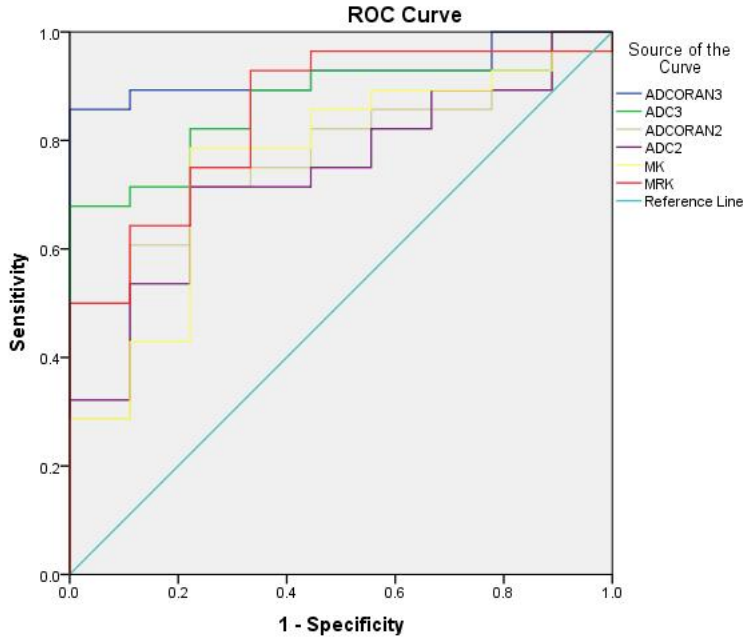
PZ: Pik zamanı

KO: Kontrastlanma oranı.

YO: Yıkanma oranı.

Çizelgeye göre ortalama PZ, KO ve YO değerleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Buna karşılık ortalama MK, MRK değerleri berrak hücreli ve papiller tip BHK gruplarında farklı olup, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (MK için  $p= 0,021$ , MRK için  $p= 0,002$ 'dir.). Çizelgeye göre berrak hücreli BHK, papiller BHK ile kıyaslandığında daha fazla kontrastlanmaktadır.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç veren kantitatif parametrelerin ayırıcı tanıdaki etkinliğini analiz etmeye yönelik ROC eğrileri 14. Çizim'de gösterilmiştir.



**10. Çizim.** Berrak hücreli BHK ve papiller BHK’da, ADC<sub>2</sub>, ADC<sub>Coran2</sub>, ADC<sub>3</sub>, ADC<sub>Coran3</sub>, MK, MRK değerlerinin ROC analiz eğrisi.

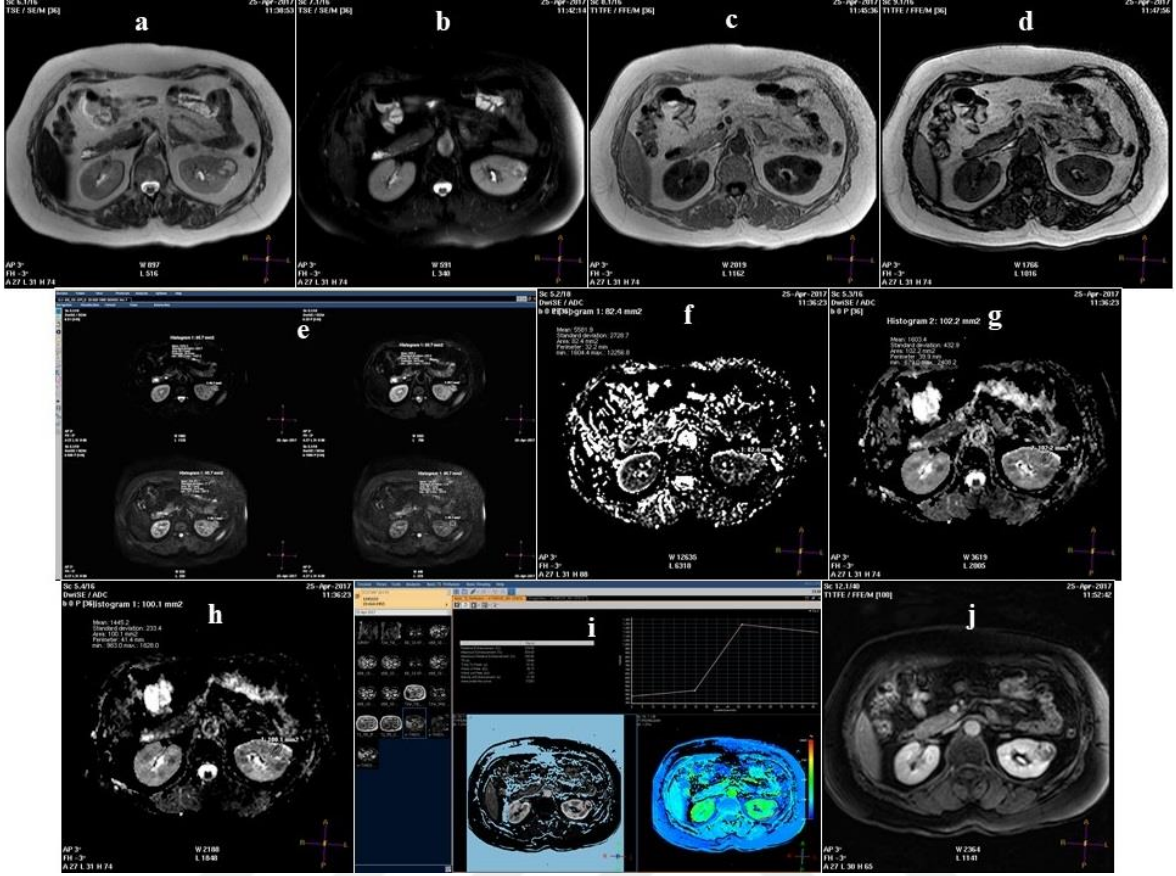
**14. Çizelge.** ROC eğrilerinden elde edilen optimal eşik değer noktalarına göre duyarlılık ve özgüllük değerleri.

	Eğri altında kalan alan	Std. Sapma	p	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük
ADC <sub>2</sub>	0,738	0,087	0,034	1610,5 x10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s	%71,4	%77,8
ADC <sub>3</sub>	0,869	0,059	0,001	1052 x10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s	%89,3	%66,7
ADC <sub>Coran2</sub>	0,754	0,087	0,023	0,67	%75	%66,7
ADC <sub>Coran3</sub>	<b>0,925</b>	0,044	<0,000	0,56	%89,3	%88,9
MK	0,758	0,091	0,021	635,2	%78,6	%77,8
MRK(%)	0,849	0,070	0,002	79,5	%92,9	%66,7

ROC eğrisi altında kalan alan ADC<sub>2</sub> için 0,738 (p=0,034), ADC<sub>3</sub> için 0,869 (p=0,001), ADC<sub>Coran2</sub> için 0,754 (p= 0,023), ADC<sub>Coran3</sub> için 0,925 (p=0,000), MK için 0,758, MRK için

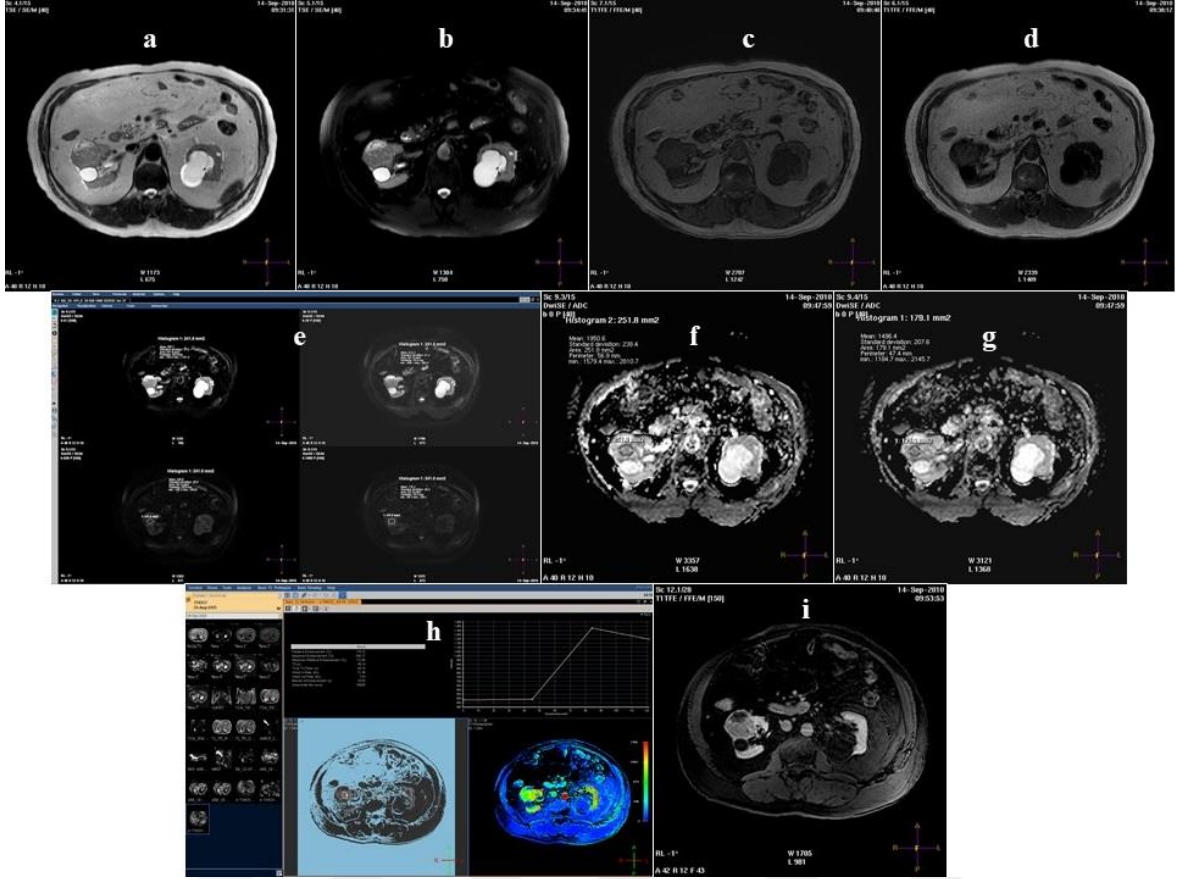
0,849 idi. ADC<sub>2</sub> için ayırıcı değer  $1610,5 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında; %71,4 duyarlılık, %77,8 özgüllük saptanmıştır. ADC<sub>3</sub> için ayırıcı değer  $1052 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında; %89,3 duyarlılık, %66,7 özgüllük saptanmıştır. ADC<sub>Coran2</sub> için eşik değer 0,67 olarak alındığında; %75 duyarlılık, %66,7 özgüllük saptanmıştır. ADC<sub>Coran3</sub> için eşik değer 0,56 alındığında; %89,3 duyarlılık, %88,9 özgüllük saptanmıştır. İş istasyonunda hesaplanan MK değeri için eşik değer 635,2 olarak alındığında %78,6 duyarlılık, %77,8 özgüllük saptanmıştır. İş istasyonunda hesaplanan MRK için eşik değer %79,5 olarak alındığında %92,9 duyarlılık, %66,7 özgüllük ile papiller BHK ile berrak hücreli BHK'nın ayırt edilebileceği bulunmuştur. ROC eğrisi altında kalan alan değerlerine göre papiller BHK ile berrak hücreli BHK ayırımını en doğru olarak ADC<sub>Coran3</sub> parametresi predikte etmektedir.

15. ve 16. Çizim'de hastalarımıza ait MR görüntüleri izlenmektedir.



**11. Çizim.** 61 yaşında, patoloji tanısı berrak hücreli tip BHK, Fuhrman çekirdek derecesi 1 olarak raporlanan kadın hasta. Sol böbrek yerleşimli a) Aksiyel yağ baskısız T2A SSh-TSE inceleme, b) Aksiyel yağ baskılı T2A SPAIR inceleme, c) Aksiyel planda T1A aynı faz ve d) karşıt faz turbo field eko (TFE) incelemede izlenen en büyük boyutu 26 mm ölçülen lezyon. Lezyondan e) b 0  $\text{mm}^2/\text{s}^2$ , 20  $\text{mm}^2/\text{s}^2$ , 650  $\text{mm}^2/\text{s}^2$  ve 1000  $\text{mm}^2/\text{s}^2$  değerlikli difüzyon ağırlıklı görünümlemede yapılan Sİ değerinin tespiti, f) Lezyondan elde edilen  $\text{ADC}_1$  (b=0 ve b=20  $\text{s}/\text{mm}^2$ 'den elde edilen) değerinin, g) Elde edilen  $\text{ADC}_2$  (b=0 ve b=650  $\text{s}/\text{mm}^2$ 'den elde edilen) değerinin, h) Elde edilen  $\text{ADC}_3$  (b=0 ve b=1000  $\text{s}/\text{mm}^2$ 'den elde edilen) değerinin tespiti, i) Dinamik kontrastlı MR ile iş istasyonunda elde edilen zaman intensite eğrisi ve yarı parametrik değerlerin tespiti izlenmektedir. j) Lezyonun postkontrast geç faz 3. Dakika yağ baskılı T1A turbo field eko (TFE) sekansında görünümü. Lezyon kistik alanlar da içeren kontrastlanan komponenti bulunan solid kitle lezyon olarak değerlendirildi.





**12. Çizim.** 74 yaşında, patoloji tanısı berrak hücreli tip BHK, Fuhrman nükleer derecesi II olarak raporlanan erkek hasta. Sağ böbrek yerleşimli, a) Aksiyel yağ basksız T2A SSh-TSE inceleme, b) Aksiyel yağ baskılı T2A SPAIR inceleme c) Aksiyel planda T1A aynı faz ve d) karşıt faz turbo field eko (TFE) incelemede izlenen en büyük boyutu 53 mm ölçülen lezyon. Lezyondan e) b 0  $\text{mm/s}^2$  , 20  $\text{mm/s}^2$  , 650  $\text{mm/s}^2$  ve 1000  $\text{mm/s}^2$  değerlikli difüzyon ağırlıklı görünümde yapılan Sİ değerinin tespiti, f) Elde edilen  $\text{ADC}_2$  (b=0 ve b=650  $\text{s/mm}^2$ 'den elde edilen) değerinin, g) Elde edilen  $\text{ADC}_3$  (b=0 ve b=1000  $\text{s/mm}^2$ 'den elde edilen) değerinin tespiti, h) Dinamik kontrastlı MR ile iş istasyonunda elde edilen zaman intensite eğrisi ve yarı parametrik değerlerin tespiti izlenmektedir. i) Lezyonun postkontrast geç faz 3. Dakika yağ baskılı T1A turbo field eko (TFE) sekansında görünümü. Lezyon kistik alanlar da içeren kontrastlanan komponenti bulunan solid kitle lezyon olarak değerlendirildi.

## 5. TARTIŞMA

Difüzyon, su moleküllerinin sabit ve engellenmeyen rastgele Brownian hareketidir. Biyolojik dokulardaki moleküler seviyedeki suyun difüzyonu, hücre membranları ve makromoleküllerle olan etkileşimlerle belirlenir ve sınırlanır.<sup>12</sup>

Manyetik rezonans inceleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), ekzojen kontrast kullanımı olmadan; hücre dışı sıvı, hücre içi sıvı ve vasküler yapılardaki sıvının hareket (difüzyon) farklılıklarını kullanarak görüntü kontrastı oluşturmak için kullanılmaktadır. Bu görüntüleme tekniği, doku hücreliliği ve hücre zarı bütünlüğü açısından hücresel düzeyde hem nitel hem de niceliksel bilgi sağlamaktadır.<sup>12,15</sup>

Günümüzde DAG, ağırlıklı olarak akut iskemik inmede, diğer puls sekanslarda sinyal değişikliği izlenmeden ya da morfolojik olarak anormallikler belirgin olmadan önce meydana gelen değişikliklerin gösterilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>14</sup> Yakın zamana kadar DAG kullanımı, düşük sinyal/gürültü oranı, harekete bağlı artefaktlar ve paramanyetik artefaktlar nedeniyle nörogörüntüleme ile sınırlıydı. Günümüzde ise batın ve pelvisin DAG ile değerlendirilmesi, daha yüksek manyetik alana sahip MR cihazlarının yaygınlaşması ile, yüksek gradient amplitüdü kullanımı, eko planar ve paralel görüntüleme tekniği, daha iyi hareket düzeltme çözümlenmeleri ile ve çok kanallı faz dizilimli koiller ile daha başarılı olarak yapılmaktadır.<sup>15</sup>

Geçmişte, böbrek patolojileri ile ilgili, difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Böbrek yetmezlikli hastaların değerlendirilmesinde, hidronefroz- pyonefroz ayırımında ve benign-malign böbrek kitlelerinin ayırımında difüzyon ağırlıklı görüntülemenin yeri araştırılmıştır.<sup>43-45</sup>

Böbrek hücreli karsinomların alt gruplandırması amacıyla da MR DAG çalışmaları yapılmıştır. 2012 yılında, Yu X ve ark.<sup>46</sup>, b değerlerini 0 ve 800 s/mm<sup>2</sup> olarak belirledikleri 3 Tesla MR cihazında, 112 berrak hücreli BHK ve 25 berrak hücreli olmayan BHK'li (papiller tip ve kromofob tip) hastada yaptıkları çalışmada; ortalama ADC değerlerinin berrak hücreli olmayan BHK'lerde (0,988±0,340 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) berrak hücreli BHK'ler (1,381± 0,444 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. 2010 yılında Wang ve ark.<sup>47</sup>, 3 Tesla MR'da 49 berrak hücreli, 22 papiller tip, 14 kromofob tip BHK ile yaptıkları çalışmada; b değerlerini 0- 500 s/mm<sup>2</sup> ve 0-800 s/mm<sup>2</sup> olarak belirlediklerinde, berrak hücreli BHK'nın (ADC 0-500 için 1.849±0.399 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, 0-800 için 1.698 ± 0.323 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s), papiller (ADC 0-

500 için  $1.087 \pm 0.200 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , ADC 0-800 için  $0.884 \pm 0.149 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) ve kromofob BHK'ye (ADC 0-500 için  $1.307 \pm 0.340 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ve ADC 0-800 için  $1.135 \pm 0.162 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduklarını belirtmişlerdir. B değerleri 0- 500 s/mm<sup>2</sup> ve 0-800 s/mm<sup>2</sup> alındığında ROC eğrisi altında kalan alanları sırasıyla 0,922 ve 0,973 olarak hesaplamışlar; b 0 ve 800 s/mm<sup>2</sup> alındığında elde edilen ADC değerlerinin, berrak hücreli olan ve olmayan alt grupları ayırmada daha doğru tahmin yapabileceğini belirtmişlerdir. Literatürde başka çalışmalar da berrak hücreli BHK'nin, berrak hücreli olmayan BHK'lerden ayırımında DAG'nin kullanılabileceğini saptamıştır.<sup>45,48-51</sup> Bizim çalışmamızda da benzer olarak; papiller tip BHK'de ADC değerleri hem b değerleri 0 ve 650 s/mm<sup>2</sup> alındığında hem de b değerleri 0 ve 1000 s/mm<sup>2</sup> alındığında berrak hücreli BHK'den düşük bulunmuştur (ADC<sub>2</sub> için p=0,040; ADC<sub>3</sub> için p=<0,000). ADC değerlerindeki bu farklılık, daha yüksek selülariteye sahip olan papiller BHK'nin, sahip olduğu hücre yoğunluğu nedeniyle, doku içerisindeki su moleküllerinin hareketlerinin kısıtlanmasıyla açıklanabilir. Dahası dokunun perfüzyon bilgisi de ADC değerlerine katkıda bulunmaktadır. Hipovasküler natürde tümör olan papiller tip BHK'nin ADC değerlerinin düşük olmasına hipoperfüzyon da katkıda bulunuyor olabilir. B 0 ve b 1000 değerleri ile ölçülen ADC değerleri, b0 ve 650 değerleri ile ölçülen ADC değerleri ile kıyaslandığında; b0 ve b 1000 değerleri kullanarak ölçülen ADC değerleri papiller ve berrak hücreli BHK ayırımını daha doğru yapmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme b değeri ne kadar yüksek olursa incelemenin daha fazla difüzyon ağırlıklı olması sağlanır. Bu durum b0 ve b1000 değerleri kullanılarak yapılan ADC ölçümlerinin daha doğru alt tip ayırım yapmasını açıklamaktadır.

Literatürde, böbrek kitlelerinde, dinamik MR'da lezyonların kontrastlanma özelliklerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Sun ve ark.<sup>52</sup> yaptıkları çalışmada berrak hücreli böbrek hücreli karsinomun, papiller ve kromofob BHK ile karşılaştırıldığında; kortikomedüller ve nefrografik fazda daha fazla intensite artışı gösterdiğini belirtmişlerdir. Vargas ve ark.<sup>53</sup>, 152 renal kortikal tümör ile yaptığı çalışmada, berrak hücreli karsinomun tüm fazlarda papiller ve kromofob BHK'den daha fazla sinyal artışı gösterdiğini saptamışlardır. Kim ve ark.<sup>54</sup> yaptıkları çalışmada, berrak hücreli BHK'nin, papiller ve kromofob tip BHK ile karşılaştırıldığında, kortikomedüller fazda daha fazla sinyal artışı gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca berrak hücreli karsinomun, papiller ve kromofob BHK ile karşılaştırıldığında daha fazla kontrastlandığını gösteren (daha fazla  $\Delta\text{HU}$  değişikliği saptanan) BT çalışmaları da bulunmaktadır.<sup>55-58</sup> Bizim çalışmamızda da literatürle örtüşen bulgular gözlemledik. İş istasyonunda hesaplanan ortalama maksimum

kontrastlanma (MK) ve maksimum rölatif kontrastlanma (MRK-%) değerleri berrak hücreli BHK grubunda, papiller tip BHK grubuna göre daha yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi (MK için  $p=0,021$ , MRK için  $p=0,002$ 'dir.). Bu durum papiller BHK'nin berrak hücreli BHK ile kıyaslandığında daha hipovasküler bir tümör olması ile açıklanabilir.

Papiller BHK ile berrak hücreli BHK ayırımında istatistiksel olarak fark saptanan DAG ve dinamik kontrastlı MR parametreleri olan  $ADC_2$ ,  $ADC_3$ ,  $ADCoran_2$ ,  $ADCoran_3$ , MK, MRK parametrelerinin ayırıcı tanıdaki etkinliğini analiz etmeye yönelik değerlendirmede; papiller BHK ile berrak hücreli BHK ayırımını öngörmeye  $ADCoran_3$  diğer parametrelere göre daha üstün olarak saptanmıştır.

Literatürde Fuhrman çekirdek derecelendirmesi ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme bulgularının arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Rosenkrantz ve ark.<sup>59</sup> 1,5 Tesla MR'da 55 berrak hücreli BHK hastası ile yaptıkları çalışmada, b değerleri 0-400 s/mm<sup>2</sup> ve 0-800 s/mm<sup>2</sup> alındığında elde edilen ADC haritalarında düşük dereceli tümörlerin (Fuhrman çekirdek derecesi I ve II olan tümörler) yüksek dereceli tümörlerden (Fuhrman çekirdek derecesi III ve IV olan tümörler) daha yüksek ADC değerlerine sahip olduklarını belirtmişlerdir (ADC 0-400 değerlerinde düşük dereceli tümör ortalama ADC değeri  $2,24 \pm 0,50 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  yüksek dereceli tümör ortalama ADC değeri  $1,59 \pm 0,57 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ;  $p < 0,001$ ; ADC 0-800 ölçümlerinde düşük dereceli tümör ortalama ADC değeri  $1,85 \pm 0,40 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , yüksek dereceli tümör ortalama ADC değeri  $1,28 \pm 0,48 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ;  $p < 0,001$ ). Yu ve ark.<sup>46</sup> 3 Tesla MR incelemede 137 BHK'li hastada yaptıkları çalışmada; b değerleri 0-800 s/mm<sup>2</sup> alındığında ADC haritalarında berrak hücreli BHK'lerde, Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça elde edilen ADC değerlerinin küçüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca derece I ve III, derece I ve IV, derece II ve III ve derece II ve IV tümörler arasında elde edilen ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmişler, derece I ve II, derece III ve IV tümörler arasında ADC değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Goyal ve ark.<sup>50</sup> 1,5 Tesla MR incelemede, 33 hastadaki 36 böbrek hücreli tümörü ile b değerlerini 0 ve 500 s/mm<sup>2</sup> olarak yaptıkları çalışmada; Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça elde edilen ADC değerlerinin küçüldüğünü ve elde edilen ADC haritalarında düşük dereceli tümörlerin (Fuhrman çekirdek derecesi I ve II olan tümörler) yüksek dereceli tümörlerden (Fuhrman çekirdek derecesi III ve IV olan tümörler) daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğunu belirtmişlerdir (düşük dereceli tümörlerin ortalama ADC değeri  $1,6982 \pm 0,3985 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  yüksek dereceli tümörlerin ortalama ADC değeri  $1,3145 \pm 0,2942 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ;  $p=0,005$ ). Goyal çalışmasında sadece berrak hücrelileri değil, papiller tip ve kromofob

böbrek hücreli karsinomları da dahil etmiştir. Cornelis ve ark.<sup>60</sup> 57 berrak hücreli böbrek hücreli karsinomda 1,5 Tesla MR'da b değerlerini 0, 100, 400, 800 mm<sup>2</sup>/s olarak yaptığı ADC ölçümlerinde, tümörün ADC değerini normal böbrek parankim ADC değerine oranladığında düşük dereceli tümörlerin (Fuhrman çekirdek derecesi I ve II olan tümörler) yüksek dereceli tümörlerden (Fuhrman çekirdek derecesi III ve IV olan tümörler) daha yüksek tümör/parankim ADC oranlarına sahip olduklarını belirtmişlerdir. Literatürde 1,5 Tesla cihazlarda değişik b değerleri kullanılarak yapılan başka birkaç çalışmada da düşük dereceli tümörlerin (Fuhrman çekirdek derecesi I ve II olan tümörler) yüksek dereceli tümörlerden (Fuhrman çekirdek derecesi III ve IV olan tümörler) daha yüksek ADC değerlerine sahip oldukları belirtilmiştir.<sup>61,62</sup>

Biz de çalışmamızda, daha önceki çalışmalarını destekleyen bulgular gözlemledik. B 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından ölçülen lezyonların ADC değerleri ve kitle/parankim ADC oranları, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre düşük olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (ADC<sub>3</sub> için p= 0,013, ADC<sub>oran3</sub> için p= 0,020). Çalışmamızda B0 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasında; ADC değerleri, düşük dereceli tümörler için ortalama 1,456±0,481x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, yüksek dereceli tümörler için ortalama 1,045±0,357 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak hesaplanmıştır. Eşik değer 1,088x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak alındığında, %85,7 duyarlılık; %66,7 özgüllükle düşük ve yüksek dereceli tümörlerin predikte edilebileceği saptanmıştır. Ancak Yu ve ark. yaptıkları çalışmadan farklı olarak, dörtlü Fuhrman çekirdek dereceli sisteminde sadece derece I ve II, derece I ve III, derece I ve IV tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemledik (p<0,05). Çalışmamızda Fuhrman çekirdek derecelendirme ile ADC değerleri arasındaki ilişki biyolojik olarak beklenmeyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. ADC su moleküllerinin serbest hareket etme kabiliyetinin bir ölçüsüdür ve hücre içi-ekstraselüler bölümler arasındaki su alışverişi, hücre dışı alanın yapısı ve dokunun hücre sel yoğunluğu difüzyonu etkilemektedir.<sup>11</sup> Buna karşılık Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemi esas olarak çekirdek boyutu ve morfolojisine; çekirdekçiğin varlığı ya da dayanmaktadır.<sup>9</sup> Gözlemlediğimiz bulgular, Fuhrman derecesinin artması ile çekirdek ve çekirdekçiğin boyutlarının artması ile birlikte çekirdek/sitoplazma oranının artmasına bağlı difüzyon azalmasına sekonder olabilir. Ayrıca Garcia-Perez ve ark.<sup>63</sup> yaptıkları çalışmada, intraselüler organellerin ve artan viskozitenin difüzyona etki edebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda b 0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasında lezyonların ADC değerleri, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Bu DAG'nin b değeri ne kadar yüksek olursa

incelemenin daha fazla difüzyon ağırlıklı olması ile açıklanabilir. Yukarıda belirtilen çalışma sonuçlarına ve bizim bulgularımıza karşın, Sevcenco ve ark.<sup>48</sup>, 3 Tesla MR'da berrak hücreli, papiller ve kromofob BHK'de ortalama ADC değerleri ve çekirdek derecelendirmesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamıştır ( $p>0,05$ ). Sevcenco ve ark. çalışmaya tüm BHK'leri dahil etmiştir ve ROI çemberini DAG görüntülerde görsel olarak en yüksek intensite gözlenen alana yerleştirmiş ve bu ROI otomatik olarak ADC haritasına aktarılmıştır. Literatürde kromofob BHK'lerde tümörün diğer tümörlerden farklı morfolojik özellikleri nedeniyle, yapılan Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin, sağkalım ile ilişkisi olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur.<sup>33-35</sup> Ayrıca DAG'de uzun T2 relaksasyon süresine sahip alanlar, T2 parlama etkisi adı verilen yalnızca sinyal artışına neden olabilir.<sup>11</sup> Sevcenco ve ark'nın DAG'de görsel olarak en yüksek intensite gözlenen alana ROI çemberi yerleştirmesi ve kromofob BHK'leri de çalışmaya dahil etmesi, çalışmalar arasındaki tutarsız bulgulara neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda Fuhrman derecelendirme sistemi ile dinamik kontrastlı MR yarı kantitatif parametreleri arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızdaki ana sınırlayıcı faktör, çalışmanın retrospektif olmasından kaynaklanmaktadır. Vaka serisinin sınırlı sayıda hasta içermesi, düşük dereceli tümör grubuna kıyasla yüksek dereceli tümör grubunun sayıca az olması sınırlayıcı faktör olarak sayılabilir. Ayrıca gözlemcilerin kendi içindeki ve gözlemciler arasındaki tekrarlanabilirlik düzeyi düşük olduğu bilinen Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin, çalışmamızdaki olgularda tek bir patolog tarafından yapılması bir başka sınırlayıcı faktör olarak gösterilebilir. Bunun dışında kontrastlı dinamik MR incelemesinde, görece az sayıda dinamik çekim yapılması ve teknik olarak yüksek b değerlikli DAG'lerde düşük sinyal gürültü oranı ve imaj distorsiyonu bir başka sınırlayıcı faktör olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, yüksek dereceli tümörlerin düşük dereceli tümörlerden ayrımında difüzyon ağırlıklı görüntüleme faydalı bir yöntem olarak kullanılabilir. Ayrıca papiller tip BHK'nin, berrak hücreli tip BHK'ye oranla daha sellüler ve hipovasküler yapıda olması nedeniyle bu iki tümörün ayrımında dinamik kontrastlı MR ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme yardımcı olabilir. Böylelikle operasyon öncesi dönemde de kitlenin natürünü, hastalığın prognozunu belirlemede MR incelemenin katkısı olabilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Böbrek hücreli karsinom, tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmakta olup sıklığı son iki dekatta artış göstermiştir.<sup>2</sup> Gelişen görüntüleme teknikleri ile birlikte karsinomun daha erken evrede ve daha küçük boyutlarda saptanabildiği gösterilmiştir.<sup>1,2</sup> Tanısal yöntemlerin gelişmesine ek olarak böbrek hücreli karsinom tedavisinde de radikal ya da nefron koruyucu nefrektominin yanı sıra radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon gibi tedavi seçenekleri ortaya konmuş, bazı hastalarda aktif gözlem yapılabileceği tartışılmıştır. Ancak böbrek kanserlerinin heterojen yapısı nedeniyle, tedavi öncesinde lezyonun agresifliğinin değerlendirilmesi ve hastanın prognozunu tahmin etmek zor olmaktadır.<sup>5-8</sup> Bu nedenle günümüzde tedavi öncesi hastanın sağ kalımını belirleyebilecek faktörlerin saptanması konusuna olan ilgi gittikçe artmaktadır.

Fuhrman çekirdek derecelendirmesi, böbrek hücreli karsinomlu hastalarda, tümör hücrelerinde çekirdek boyutuna, morfolojisine ve çekirdekçiğin varlığına dayalı bir derecelendirme sistemi olup derecelendirmenin patolojik evreden bağımsız olarak hastalığa özgü sağ kalımı belirleyebildiği gösterilmiştir.<sup>9,10</sup>

Konvansiyonel MR inceleme, böbrek lezyonlarının saptanması, kistlerin karakterizasyonu, anjiyomyolipomların tanısı, böbrek hücreli karsinomun yayılımını değerlendirmek amacıyla, MR Anjiyografi yöntemi ise vasküler patolojileri değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.<sup>24</sup> Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, hücre dışı sıvı, hücre içi sıvı ve vasküler yapılardaki sıvının hareket (difüzyon) farklılıklarını kullanarak görüntü kontrastı oluşturmak için kullanılan, doku hücreliliği ve hücre zarı bütünlüğü açısından hücresel düzeyde hem nitel hem de niceliksel bilgi sağlayan görüntüleme yöntemidir.<sup>11</sup> T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı MR inceleme, bolus olarak kontrast madde enjeksiyonu hemen öncesi ve sonrasında, seri olarak elde edilen dinamik T1 ağırlıklı görüntülerden oluşmaktadır. Bu yöntemle perfüzyona ait görsel, yarı kantitatif ve çeşitli farmakokinetik modeller kullanılarak kantitatif bilgiler elde edilebilir.<sup>19</sup>

Çalışmamızın amacı; böbrek hücreli karsinomlarda, preoperatif 3 Tesla manyetik rezonans difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı MR incelemenin, düşük ve yüksek dereceli tümörleri öngörmede yararı olup olmayabileceğini incelemek ve tartışmaktır. Ayrıca çalışmamızda papiller tip BHK ve berrak hücreli BHK ayırımında 3 Tesla manyetik rezonans difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı MR incelemenin yeri olup olmadığını tartıştık.

Çalışmamızın sonuçları;

1. Papiller tip BHK’de lezyonların ADC değerleri ve kitle/parankim ADC oranları hem b değerleri 0 ve 650 s/mm<sup>2</sup> alındığında hem de b değerleri 0 ve 1000 s/mm<sup>2</sup> alındığında berrak hücreli BHK’den düşük bulunmuştur (ADC<sub>2</sub> için p=0,040; ADC<sub>3</sub> için p=<0,000). ADC değerlerindeki bu farklılık, daha yüksek selülariteye sahip olan papiller BHK’nin, sahip olduğu hücre yoğunluğu nedeniyle, doku içerisindeki su moleküllerinin hareketlerinin kısıtlanmasıyla açıklanabilir. Dahası dokunun perfüzyon bilgisi de DAG ADC değerlerine katkıda bulunmaktadır. Hipovasküler natürde tümör olan papiller BHK’nin ADC değerlerinin düşük olmasına hipoperfüzyon da katkıda bulunuyor olabilir. B 0 ve b 1000 değerleri ile ölçülen ADC değerleri, b0 ve 650 değerleri ile ölçülen ADC değerleri ile kıyaslandığında; b0 ve b 1000 değerleri kullanarak ölçülen ADC değerleri papiller ve berrak hücreli BHK ayırımı daha doğru yapmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde b değeri ne kadar yüksek olursa incelemenin daha fazla difüzyon ağırlıklı olması sağlanır. Bu durum b0 ve b1000 değerleri kullanılarak yapılan ADC ölçümlerinin daha doğru alt tip ayırımı yapmasını açıklamaktadır.

2. Dinamik kontrastlı MR incelemesinde; berrak hücreli BHK’nin, papiller BHK ile kıyaslandığında maksimum kontrastlanma değerinin ve maksimum rölatif kontrastlanma oranının daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,05). Bu özellik papiller BHK’nin berrak hücreli BHK ile kıyaslandığında daha hipovasküler bir tümör olması ile açıklanabilir.

3. Papiller BHK ile berrak hücreli BHK ayırımında istatistiksel olarak fark saptanan DAG ve dinamik kontrastlı MR parametreleri olan ADC<sub>2</sub>, ADC<sub>3</sub>, ADCoran<sub>2</sub>, ADCoran<sub>3</sub>, MK, MRK parametrelerinin ayırıcı tanıdaki etkinliğini analiz etmeye yönelik değerlendirildiğinde; papiller BHK ile berrak hücreli BHK ayırımını öngörmeye göre daha üstün olarak saptanmıştır. ADCoran<sub>3</sub> için eşik değer 0,56 alındığında; %89,3 duyarlılık, %88,9 özgüllük saptanmıştır. ADC<sub>3</sub> için eşik değer 1052 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak alındığında; %89,3 duyarlılık, %66,7 özgüllük hesaplanmıştır. ADC<sub>2</sub> için eşik değer 1610,5 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak alındığında; %71,4 duyarlılık, %77,8 özgüllük saptanmıştır. ADCoran<sub>2</sub> için eşik değer 0,67 olarak alındığında; %75 duyarlılık, %66,7 özgüllük hesaplanmıştır. İş istasyonunda hesaplanan MK değeri için eşik değer 635,2 olarak alındığında %78,6 duyarlılık, %77,8 özgüllük hesaplanmıştır. İş istasyonunda hesaplanan MRK için eşik değer %79,5 olarak alındığında; %92,9 duyarlılık, %66,7 özgüllük ile papiller BHK ile berrak hücreli BHK’nin ayırt edilebileceği bulunmuştur.



4. B 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından ölçülen lezyonların ADC değerleri ve kitle/parankim ADC oranları, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük idi. Eşik değer 1,088x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak alındığında, %85,7 duyarlılık; %66,7 özgüllükle düşük ve yüksek dereceli tümörlerin predikte edilebileceği saptanmıştır. Çalışmamızda gözlemlediğimiz iki parametre arasındaki ilişki biyolojik olarak beklenmeyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bu durum Fuhrman derecesinin artması ile çekirdek ve çekirdekçiğin boyutlarının artması ve böylelikle çekirdek/sitoplazma oranının artmasına bağlı suyun difüzyonunun kısıtlanmasına sekonder olabilir. Ayrıca intraselüler organellerin ve artan viskozitenin difüzyona etki edebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur.

5. B 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından yapılan lezyonların ADC ölçümleri ve kitle/parankim ADC oranları değerlendirildiğinde; dörtlü Fuhrman çekirdek derecelendirmesinde, derece artışı ile birlikte ölçülen ADC değerlerinde azalma izlenmekle birlikte; sadece derece I ve II, I ve III, I ve IV tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir.

6. b 0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasında lezyonların ADC değerleri, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Bu DAG'nin b değeri ne kadar yüksek olursa incelemenin daha fazla difüzyon ağırlıklı olması ile açıklanabilir.

7. Fuhrman derecesi ile dinamik kontrastlı MR yarı kantitatif parametreleri arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, yüksek dereceli tümörlerin düşük dereceli tümörlerden ayrımında difüzyon ağırlıklı görüntüleme faydalı bir yöntem olarak kullanılabilir. Ayrıca papiller tip BHK'nin, berrak hücreli tip BHK'ye oranla daha sellüler ve hipovasküler yapıda olması nedeniyle bu iki tümörün ayrımında dinamik kontrastlı MR ve DAG yardımcı olabilir. Böylelikle operasyon öncesi dönemde kitlenin naturünü, hastalığın prognozunu belirlemede invaziv bir yöntem olmayan MR DAG klinisyene ek bilgi verebilir. Tanı için biyopsi öncesinde de MR DAG kılavuzluk yapmaya yardımcı olabilir.

Bulgularımızın ileriki dönemde daha fazla vakanın dahil edildiği prospektif bir çalışma ile desteklenmesini önermekteyiz.

## 7. ÖZET

### AMAÇ

Böbrek hücreli karsinomlarda, preoperatif 3 Tesla manyetik rezonans difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı MR incelemenin, düşük ve yüksek dereceli tümörleri öngörmeye yararı olup olmayabileceğini incelemek ve tartışmaktır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2010- Nisan 2017 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde parsiyel nefrektomi veya radikal nefrektomi operasyonu geçiren, preoperatif 3 Tesla MR görüntülemesi bulunan ve patoloji tanısı berrak hücreli ve papiller tip böbrek hücreli karsinom olarak rapor edilen 37 hasta çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak incelendi.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) aksiyel planda, nefes tutmalı SSH- TSE- EPI sekansı kullanılarak 4 farklı b değeri (b=0, 20, 650 ve 1000 s/mm<sup>2</sup>) ile elde edilmişti.

Dinamik MR görüntüleri, prekontrast çekimi takiben, intravenöz 0,1 mmol/kg Gd-DTPA verilmesinin ardından yağ baskılı THRIVE sekansı kullanılarak elde edilen görüntüleri içermektedir. 0., 30.,60.,90. saniyelerde görüntüleme yapılmıştır.

Kantitatif değerlendirme, aksiyel planda alınmış dört ayrı b değerli (0, 20, 650, 1000) DAG'de iş istasyonlarında lezyonun postkontrast incelemede kontrastlanan komponenti göz önüne alınarak, ROI (round of interest) alanları çizilerek yapıldı.

Ek olarak b0, b20, b650 ve b1000 s/mm<sup>2</sup> değerlikli görüntülerden her biri b 0 s/mm<sup>2</sup> görüntülerle kombine edilerek otomatik olarak üç farklı ADC haritası (ADC<sub>1</sub>= b0-20, ADC<sub>2</sub>= b0-650, ADC<sub>3</sub>= b0-1000) elde edildi. ADC haritalarından, ayrı ayrı DAG'de kullanılan kantitatif ölçüm yönteminin aynısı kullanılarak ADC<sub>1</sub>, ADC<sub>2</sub> ve ADC<sub>3</sub> değerleri halkasal ROI kullanılarak ölçüldü. Referans doku olan normal böbrek parankiminin ADC ölçümünü değerlendirmek amacıyla, halkasal ROI, ADC<sub>2</sub> ve ADC<sub>3</sub> haritalarında ipsilateral ve kontralateral böbrek korteksine yerleştirildi. Kitlenin ADC değeri, böbrek parankiminin ADC değerine bölünerek ADC oranı hesaplandı.

Dinamik kontrastlı MR inceleme sonrasında, lezyonun solid kontrastlanan komponentine ROI halkası yerleştirilerek, zaman intensite eğrisi iş istasyonunda otomatik olarak elde edildi. Bu eğri üzerinden maksimum kontrastlanma (MK), maksimum rölatif kontrastlanma (MRK), pik zamanı (PZ), kontrastlanma oranı (KO), yıkanma oranı (YO) elde edildi.

Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre, düşük dereceli ve yüksek dereceli tümör gruplarına göre ve tümör alt tiplerine göre, DAG'de lezyonların sinyal intensiteleri (Sİ), ADC haritalarında ölçülen lezyonların ADC değerleri, kitlelerin referans böbrek parankimine göre ADC oranları, dinamik MR incelemesi sonrası elde edilen yarıkantitatif parametreler olan maksimum kontrastlanma (MK), maksimum rölatif kontrastlanma (MRK), pik zamanı (PZ), kontrastlanma oranı (KO), yıkanma oranı (YO) değerleri karşılaştırıldı.

## **BULGULAR**

Papiller tip BHK'de lezyonların ADC değerleri ve kitle/parankim ADC oranları b değerleri hem 0 ve 650 s/mm<sup>2</sup> alındığında hem de b 0 ve 1000 s/mm<sup>2</sup> alındığında berrak hücreli BHK'den düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Dinamik kontrastlı MR incelemede; berrak hücreli BHK, papiller BHK ile kıyaslandığında, maksimum kontrastlanma değerinin ve maksimum rölatif kontrastlanma oranının daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Papiller BHK ile berrak hücreli BHK ayırımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerinin ayırıcı tanıdaki etkinliğini analiz etmeye yönelik değerlendirmede; papiller BHK ile berrak hücreli BHK ayırımını öngörmeye b0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasındaki kitle/parankim ADC oranı diğer parametrelere göre daha üstün olarak saptanmıştır.

B 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından elde edilen lezyonların ADC değerleri ve kitle/parankim ADC oranları, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre düşük olup fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır.

B 0 ve b 650 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritasında lezyonların ADC değerleri, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

B 0 ve b 1000 s/mm<sup>2</sup> ağırlıklı DAG'den elde edilen ADC haritalarından yapılan ADC ölçümleri ve kitle/parankim ADC oranları değerlendirildiğinde; dörtlü Fuhrman çekirdek derecelendirmesinde, derece artışı ile birlikte ölçülen ADC değerlerinde azalma izlenmekle birlikte; sadece derece I ve II, derece I ve III, derece I ve IV tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda Fuhrman derecelendirme sistemi ile dinamik kontrastlı MR yarı kantitatif parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır.

## **SONUÇ**

Yüksek dereceli tümörlerin düşük dereceli tümörlerden ayrımında difüzyon ağırlıklı görüntüleme faydalı bir yöntem olarak kullanılabilir. Ayrıca papiller tip BHK'nin, berrak hücreli tip BHK ile ayrımında dinamik kontrastlı MR ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme yardımcı olabilir. Böylelikle operasyon öncesi dönemde kitlenin natürünü, hastalığın prognozunu belirlemede invaziv bir yöntem olmayan MR DAG klinisyene ek bilgi verebilir.



## 8. İNGİLİZCE ÖZET

### PURPOSE

To investigate and discuss utility of the diffusion weighted (DWI) and dynamic-contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) at 3 Tesla MRI system in distinguishing low and high grade renal cell carcinomas (RCC).

### MATERIALS AND METHODS

In this retrospective study, thirty-seven patients with pathologically proven clear cell and papillary RCC who underwent preoperative MRI with DWI and DCE-MRI at 3 Tesla MRI between January 2010 and April 2017 were included.

DWI was performed using a breath-hold single shot echo planar spin echo sequence and with b values of 0, 20, 650, 1000 s/mm<sup>2</sup>. The ADC maps of images were automatically generated by the device. Dynamic contrast- enhanced MR (DCE-MRI) were acquired at 0<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup> seconds respectively, after intravenous administration of 0.1 mmol/kg Gd-DTPA using fat suppressed THRIVE sequence.

For quantitative analysis of DWI, signal intensities of renal masses were measured using a region of interest (ROI) at b values of 0, 20, 650, 1000 s/mm<sup>2</sup>. Three different apparent diffusion coefficient (ADC<sub>1</sub>, ADC<sub>2</sub>, ADC<sub>3</sub>) maps were obtained with different b factors (ADC<sub>1</sub> reconstructed from b factors of 0 and 20 s/mm<sup>2</sup>, ADC<sub>2</sub> reconstructed from b factors of 0 and 650 mm<sup>2</sup>/s and ADC<sub>3</sub> reconstructed from b factors of 0 and 1000 mm<sup>2</sup>/s), and ADC's of tumors were calculated using a ROI. Circular regions of interest (ROIs) were placed on the solid parts of the lesion which corresponded to the solid enhancing areas of neoplastic lesions.

Also to evaluate the ratio of the ADC value of the lesion to the ADC value of the renal parenchyma, ADC measurements of renal parenchyma was calculated. After that, ADCratio was calculated by dividing the ADC value of the lesion by the ADC value of the kidney parenchyma.

Quantitative evaluation of dynamic images was performed by obtaining SI-time curves and calculating the maximum enhancement, maximum relative enhancement, wash-in rate, wash-out-rate and time-to-peak enhancement of the masses, automatically on the work-station.

Quantitatively; signal intensities of the lesions on DWI, ADC values of the lesions, lesion-to-renal parenchyma ADC ratios, time to peak, maximum contrast enhancement, maximum

enhancement, , wash-in rate and wash-out rate values were compared between Fuhrman nuclear grades, low-grade and high grade tumors and tumor subtypes.

## **RESULTS**

Mean ADC values and lesion-to-renal parenchyma ADC ratios (reconstructed from b factors of 0 and 650 mm<sup>2</sup> /s and reconstructed from b factors of 0 and 1000 mm<sup>2</sup> /s) of the papillary RCC, were significantly lower than those of clear cell RCC.

Mean maximum enhancement ve maximum relative enhancement values of the papillary RCC, were significantly lower than those of clear cell RCC.

Receiver operating characteristics (ROC) analysis revealed that among all parameters, ADC ratio (reconstructed from b factors of 0 and 1000 mm<sup>2</sup> /s) was superior to the other parameters in predicting differentiation of clear cell RCC from papillary RCC.

Mean ADC values and lesion-to-renal parenchyma ADC ratios (reconstructed from b factors of 0 and 1000 mm<sup>2</sup> /s) of the high grade tumors, were significantly lower than those of low grade tumors.

Mean ADC values and lesion-to-renal parenchyma ADC ratios (reconstructed from b factors of 0 and 650 mm<sup>2</sup> /s) of the high grade tumors, were lower than those of low grade tumors but no statistical significance was achieved.

According to the traditional four-tiered Fuhrman grading system; mean ADC values and lesion-to-renal parenchyma ADC ratios (reconstructed from b factors of 0 and 1000 mm<sup>2</sup> /s), were significantly different between Fuhrman grade I and II, grade I and III, grade I and IV tumors.

In our study, no relationship was found between the Fuhrman grading system and dynamic contrast-enhanced MR semi-quantitative parameters.

## **CONCLUSION**

Diffusion weighted imaging can be used as a useful method in distinguishing high grade tumors from low grade tumors. In addition, dynamic contrast-enhanced MR and diffusion-weighted imaging may be helpful in distinguishing papillary RCC from clear cell RCC. Thus, DWI, which is not an invasive method, can provide additional information for determining the prognosis of the disease.

## 9. KAYNAKLAR

1. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7(5):245-257.
2. Tickoo S, Reuter V. Erişkin Böbrek Tümörleri. Mills S, ed. *Sternberg'in Tanısal Cerrahi Patolojisi*. 6th edition. Philadelphia: Lipincott Williams; 2015:1981-2032.
3. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. *Am J Roentgenol*. 2008;191(4):1220-1232.
4. Novick AC. Laparoscopic and Partial Nephrectomy. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18):6322S-6327S.
5. Hui GC, Tuncali K, Tatli S, Morrison PR, Silverman SG. Comparison of percutaneous and surgical approaches to renal tumor ablation: metaanalysis of effectiveness and complication rates. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(9):1311-1320.
6. Crestani A, Spreafico C, Maffezzini M, Salvioni R. Focal therapy in urology: kidney cancer. *Riv Urol*. 2013;80(4):276-282.
7. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182(4):1271-1279. doi:10.1016/j.juro.2009.07.004.
8. Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;103(3):625-629.
9. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-663.
10. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. *Cancer*. 2005;103(1):68-75.
11. de Figueiredo EHMSG, Borgonovi AFNG, Doring TM. Basic concepts of mr imaging, diffusion mr imaging, and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19(1):1-22.
12. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1622-1635.
13. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics*. 2009;29(6):1797-1810.
14. Haggmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J-P, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006;26 Suppl 1(suppl\_1):S205-23.
15. Bittencourt LK, Matos C, Coutinho AC. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the upper abdomen: technical issues and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19(1):111-131.
16. Morani AC, Elsayes KM, Liu PS, et al. Abdominal applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Where do we stand. *World J Radiol*. 2013;5(3):68-80.
17. Yagci AB, Ozari N, Aybek Z, Duzcan E. The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization. *Diagnostic Interv Radiol*. 2010;17(2):130-134.
18. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: The clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(1):146-152.
19. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(12):1187-1204.

20. Jahng G-H, Li K-L, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol.* 2014;15(5):554-577.
21. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
22. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. *Radiographics.* 2006;26(6):1795-806-10.
23. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR Imaging of Renal Masses: Correlation with Findings at Surgery and Pathologic Analysis. *RadioGraphics.* 2008;28(4):985-1003.
24. Siegelman ES, Pretorius ES. Renal MR Görüntüleme. Siegelman ES, ed. *Body MRI.* Birinci Basım. Ankara: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011:149-183.
25. Ordonez N, Rosai J. Üriner trakt. Rosai j., ed. *Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi.* 10th edition. Elsevier; 2011: 1101-1286.
26. Shinmoto H, Yuasa Y, Tanimoto A, et al. Small renal cell carcinoma: MRI with pathologic correlation. *J Magn Reson Imaging.* 8(3):690-694.
27. Oliva MR, Glickman JN, Zou KH, et al. Renal cell carcinoma: t1 and t2 signal intensity characteristics of papillary and clear cell types correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1524-1530.
28. Knight DA, Stadler WM. Prognostic factors in localized renal cell cancer. *BJU Int.* 2007;99(5b):1212-1216.
29. Eggener S. TNM Staging for Renal Cell Carcinoma: Time for a New Method. *Eur Urol.* 2010;58(4):517-519.
30. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading Systems in Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2007;177(2):430-436.
31. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh Q-D, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer.* 2007;109(5):868-874.
32. Bektas S, Bahadir B, Kandemir NO, Barut F, Gul AE, Ozdamar SO. Intraobserver and Interobserver Variability of Fuhrman and Modified Fuhrman Grading Systems for Conventional Renal Cell Carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci.* 2009;25(11):596-600.
33. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Fuhrman Grading is not Appropriate for Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(6):957-960.
34. Chevillet JC, Lohse CM, Sukov WR, Thompson RH, Leibovich BC. Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(6):851-856.
35. Steffens S, Roos FC, Janssen M, et al. Clinical behavior of chromophobe renal cell carcinoma is less aggressive than that of clear cell renal cell carcinoma, independent of Fuhrman grade or tumor size. *Virchows Arch.* 2014;465(4):439-444.
36. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist.* 2012;17(1):46-54.
37. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 7(4):135-140.
38. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology.* 2010;254(1):47-66.
39. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988;168(2):497-505.



40. Hollingsworth KG, Lomas DJ. Influence of perfusion on hepatic MR diffusion measurement. *NMR Biomed.* 2006;19(2):231-235.
41. Moore WA, Khatri G, Madhuranthakam AJ, Sims RD, Pedrosa I. Added value of diffusion-weighted acquisitions in MRI of the abdomen and pelvis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(5):995-1006.
42. Taouli B, Sandberg A, Stemmer A, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: Comparison of navigator triggered and breathhold acquisitions. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(3):561-568.
43. Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A. Diffusion-weighted MRI in assessment of renal dysfunction. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22(3):155-159.
44. Chan JH, Tsui EY, Luk SH, et al. MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clin Imaging.* 25(2):110-113.
45. Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, et al. Renal Lesions: Characterization with Diffusion-weighted Imaging versus Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* 2009;251(2):398-407.
46. Yu X, Lin M, Ouyang H, Zhou C, Zhang H. Application of ADC measurement in characterization of renal cell carcinomas with different pathological types and grades by 3.0T diffusion-weighted MRI. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3061-3066.
47. Wang H, Cheng L, Zhang X, et al. Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0 T. *Radiology.* 2010;257(1):135-143.
48. Sevcenco S, Heinz-Peer G, Ponhold L, et al. Utility and limitations of 3-Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging for differentiation of renal tumors. *Eur J Radiol.* 2014;83(6):909-913.
49. Paudyal B, Paudyal P, Tsushima Y, et al. The role of the ADC value in the characterisation of renal carcinoma by diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol.* 2010;83(988):336-343.
50. Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, et al. Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: A surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype. *Acta radiol.* 2012;53(3):349-358.
51. Yamamoto A, Tamada T, Ito K, et al. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging versus diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Clin Imaging.* 2017;41:53-58.
52. Sun MRM, Ngo L, Genega EM, et al. Renal Cell Carcinoma: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging for Differentiation of Tumor Subtypes—Correlation with Pathologic Findings. *Radiology.* 2009;250(3):793-802.
53. Vargas HA, Delaney HG, Delappe EM, et al. Multiphasic contrast-enhanced MRI: single-slice versus volumetric quantification of tumor enhancement for the assessment of renal clear-cell carcinoma fuhrman grade. *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(5):1160-1167.
54. Kim JH, Bae JH, Lee KW, Kim ME, Park SJ, Park JY. Predicting the Histology of Small Renal Masses Using Preoperative Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Urology.* 2012;80(4):872-876.
55. Shebel HM, Elsayes KM, Sheir KZ, et al. Quantitative Enhancement Washout Analysis of Solid Cortical Renal Masses Using Multidetector Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(3):337-342.
56. Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz M, Meissnitzer T, Ruppert G. Differentiation of renal clear cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(5):1387-1391.
57. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim K-R, Cho K-S. Differentiation of Subtypes of Renal Cell Carcinoma on Helical CT Scans. *Am J Roentgenol.* 2002;178(6):1499-1506.

58. Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, El-Baz M, Shaaban AA. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol*. 2005;174(2):451-5; discussion 455.
59. Rosenkrantz AB, Niver BE, Fitzgerald EF, Babb JS, Chandarana H, Melamed J. Utility of the Apparent Diffusion Coefficient for Distinguishing Clear Cell Renal Cell Carcinoma of Low and High Nuclear Grade. *Am J Roentgenol*. 2010;195(5):W344-W351.
60. Cornelis F, Tricaud E, Lasserre AS, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the differentiation of low and high grade clear cell renal carcinoma. *Eur Radiol*. 2015;25(1):24-31.
61. Maruyama M, Yoshizako T, Uchida K, et al. Comparison of utility of tumor size and apparent diffusion coefficient for differentiation of low- and high-grade clear-cell renal cell carcinoma. *Acta Radiol*. 2015;56(2):250-256.
62. Parada Villavicencio C, Mc Carthy RJ, Miller FH. Can diffusion-weighted magnetic resonance imaging of clear cell renal carcinoma predict low from high nuclear grade tumors. *Abdom Radiol*. December 2016.
63. García-Pérez AI, López-Beltrán EA, Klüner P, Luque J, Ballesteros P, Cerdán S. Molecular crowding and viscosity as determinants of translational diffusion of metabolites in subcellular organelles. *Arch Biochem Biophys*. 1999;362(2):329-338.