

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL KİTLE DEĞERLENDİRİLMESİNDE TC-99M
MİBİ TÜMÖR SİNTİGRAFİSİNİN ROLÜ:
GERÇEK FAYDA VAR MI?**

Dr. Tariq Jamal ASİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2019**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL KİTLE DEĞERLENDİRİLMESİNDE TC-99M
MIBI TÜMÖR SINTIGRAFİSİNİN ROLÜ:
GERÇEK FAYDA VAR MI?**

Dr. Tariq Jamal ASİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bülent AKDOĞAN**

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda çok Őey öğrendiğim, tezimin her aŐamasında benden hiçbir yardımı esirgemeyen ağabeyim ve hocam Prof. Dr. Bülent Akdoğan'a,

Sonsuz saygı duyduğum Hacettepe Üroloji Ailesine,

Beni yetiŐtiren annem İbtisam Asfour'a ve babam Jamal Asi'ye,

Her zaman yanımda hissettiğim sevgili eŐim Rawan Smri'ye

TeŐekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Tariq Jamal ASİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EMBRYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİ	3
2.2. BÖBREK TÜMÖRLERİ.....	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Sınıflama ve Evreleme	5
2.2.3. Berrak Hücreli (Konvansiyonel) RHK.....	8
2.2.4. Papiller RHK	8
2.2.5. Kromofob RHK	9
2.2.6. Onkositom	10
2.2.7. Hibrid Onkositik / Kromofob Tümörler (HOCT).....	11
2.3. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	12
2.3.1. Ultrasonografi.....	12
2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi	13
2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntülemesi.....	14
2.3.4. Nükleer Görüntüleme Yöntemleri	14
3. METOD VE MATERYEL	16
4. BULGULAR	19

4.1. BENİGN PATOLOJİYİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER.....	19
4.2. 99MTC-SESTAMİBİ SPECT / CT SONUCU İLE PATOLOJİ ALT TİPLERİ İLİŞKİSİ.....	21
4.3. MDR1 POMPA EKSPRESYONU 99MTC-SESTAMİBİ SPECT / CT SONUCU İLE İLİŞKİSİ.....	22
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ.....	33
7. KAYNAKLAR	34

ÖZET

Amaç: Renal kitlelerin benign vs malign ayırımında Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MİBİ) tümör sintigrafisinin klinik karar vermede rolü olabileceği tartışılmaktadır. Bu çalışmada renal kitle nedeniyle ameliyat edilen hastaların ameliyat öncesi Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisi bulguları ile ameliyat sonrası patolojileri karşılaştırılarak Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisinin klinik karar vermede etkinliğini göstermek amaçlanmıştır.

Materyal-Method: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Temmuz 2017 ile Mart 2019 tarihleri arasında < 7 cm renal kitle nedeniyle ameliyat edilen 86 hastaya ameliyat öncesi Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisi çekilmiştir. Görüntüler renal kitlelerdeki radyoaktif madde tutulumu ilgi alanı çizilerek ve normal böbrek parankimine oranlanarak lezyon/normal böbrek parankimi oranları hesaplanmıştır. Hastaların ameliyat öncesi Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisi bulguları ile patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $55,5 \pm 11,2$ yıl, E/K oranı 67/23, ve ortalama kitle boyutu 4.1 ± 1.4 cm olarak bulunmuştur. 90 hastanın 42'si (%46.7) 4 cm den büyük kitleye sahipti. Hastaların %77.8'ine parsiyel nefrektomi %22.2'sine radikal nefrektomi yapılmıştır. Patolojik değerlendirmede eksize edilen 90 renal kitlenin 18'i (%20.0) benign (10 onkositom, 4 anjiomiyolipom (AML), 2 kronik sklerozis, 1 fibrom ve 1 hidatik kist) olarak rapor edilmiştir.

Benign olarak rapor edilen 18 kitlenin ortalama Tc-99m MİBİ lezyon/normal böbrek parankim oranı 0.6 olarak bulunmuştur. ROC eğrilerinden hesaplanarak tespit edilen ideal eşik değer olan 0.49 kullanılarak yapılan analizde testin duyarlılığı %90 bulunmuştur. Onkositom olarak rapor edilen lezyonların hepsinde Tc-99m MİBİ tutulumu pozitif olarak saptanırken, benign renal kitlelere sahip olduğu halde Tc-99m MİBİ tutulumu olmayan 6 hastada fibrom, kronik sklerozis, hidatik kist ve anjiomiyolipom tespit edilmiştir.

Malign olarak rapor edilen 72 lezyonda Tc-99m MİBİ lezyon/normal böbrek parankim oranı 0.37 olarak hesaplanmıştır. İdeal eşik değeri kullanılarak yapılan analizde spesifite %80 olarak tespit edilmiştir. Malign renal kitleye sahip olduğu halde pozitif Tc-99m MİBİ tutulumu izlenen (lezyon/böbrek oranı 0.6) 8 hastanın patolojileri kromofob hücreli RCC (5 hasta) ve onkositik papiller RCC (3 hasta) olarak rapor edilmiştir.

Bu sonuçlar incelendiğinde renal kitleye sahip hastalarda Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisinin pozitif prediktif değeri %60, negatif prediktif değeri %91.3 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Renal kitlelerde benign/malign ayırımının yapılmasında 99mTc-sestamibi SPECT/BT, klinik ve radyolojik değerlendirmeye katkıda bulunan bir testtir. Ancak tutulum izlenmeyen lezyonlarda malign tümör dışındaki patolojiler ekarte edilemez. Pozitif tutulum gösteren kitleleri genellikle benign karakterli olmakla birlikte göreceli olarak daha iyi seyirli malign tümörlerde de MİBİ tutulumu görülebileceği göz ardı edilmemelidir.

ABSTRACT

Objective: The role of Tc-99m methoxy isobutyl-isonitrile (MIBI) tumor scintigraphy in the differentiation of benign and malignant renal masses is still controversial. We sought to demonstrate the efficacy of Tc-99m MIBI tumor scintigraphy in clinical decision making by comparing preoperative Tc-99m MIBI tumor scintigraphy findings with postoperative pathologic results.

Method and Material: Between July 2017 and March 2019, 86 patients presenting with clinical T1 renal mass underwent preoperative 99mTc-sestamibi tumor scintigraphy. Images were evaluated by plotting the area of interest of radioactive material in renal masses and proportioning it to normal renal parenchyma. Lesion-to-normal kidney ratios (L/K) were calculated to determine the relative uptake of the lesion. Immunohistochemical studies were conducted to determine MDR1 pump expression in the excised lesions. The preoperative Tc-99m sestamibi tumor scintigraphy findings were compared with the postoperative pathology results.

Results: A total of 86 patients with 90 renal masses were included in the study. Male to female ratio was 67/23. The mean age and tumor size were 55.5 ± 11.2 years and 4.1 ± 1.4 cm, respectively. 46.7% of all masses were larger than 4 cm. 77.8% and 22.2% of patients underwent partial and radical nephrectomy, respectively. In pathological evaluation, 18 (20.0%) of the 90 excised masses were reported as benign (10 oncocytomas, 4 angiomyolipomas (AML), 2 chronic sclerosis, 1 fibroma and 1 hydatid cyst).

The mean Tc-99m MIBI lesion / normal renal parenchyma ratio of benign lesions was 0.6. Using the ideal threshold value of 0.49 which was calculated using ROC curves, the sensitivity was 90%. While Tc-99m sestamibi uptake was positive in all oncocytomas; 6 patients with chronic sclerosis, fibroma, hydatid cyst and angiomyolipoma pathologies had no uptake.

The mean Tc-99m MIBI lesion / normal renal parenchyma ratio of the 72 malign lesions was 0.37. Using the ideal threshold value, the specificity was 80%. 5

chromophobe cell RCC and 3 oncocytic papillary RCC masses had positive Tc-99m sestamibi uptake (lesion / normal renal parenchyma 0.6).

In predicting benign pathology, Tc-99m sestamibi tumor scintigraphy had positive and negative predictive value of 60% and 91.3%, respectively. Average relative uptake of 0.5 was an acceptable cutoff point to discriminate oncocytomas from all other pathologies. MDR1 pump expression was less in benign lesions.

Conclusion: In the assessment of renal mass, Tc-99m sestamibi tumor scintigraphy has clear benefits in clinical decision making. Masses with negative uptake harbor high probability of being malignant. While evaluating masses with positive uptake, it should be kept in mind that some malignant pathologies may demonstrate similar results. Fortunately, these malignant pathologies have relatively better prognosis.

TABLÖLAR

Tablo 1. Renal neoplazilerin 2016DSÖ sınıflaması.....	6
Tablo 2. Renal hücreli karsinom evrelemesi (AJCC 2010)	7
Tablo 3. Tümör patolojisi ve SPECT / CT sonuçlarının dağılımı.....	20
Tablo 4. Malign ve benign patoloji arasındaki demografik ve klinik farklılıklar....	20
Tablo 5. Patoloji alt tiplerinde Tc-99m MİBİ tutulumu ve MDR1 pompa ekspresyonu	23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada gelişen kanserlerin yaklaşık %2'sini böbrek kanserleri oluşturmaktadır. Bu tümörlerin %85'i renal hücrelerden köken almaktadır. Renal hücreli kanserlerin (RHK) en sık tipi berrak hücreli olup %60-70'ini oluşturur. Papiller tip renal hücreli karsinom %15 oranıyla ikinci sıklıkta izlenir. Kromofob tip renal hücreli karsinom yaklaşık %5 oranında, diğer tipler daha az oranda görülürler. Erkekler kadınlara göre iki kat daha sık etkilenirler ve sıklıkla 60'lı yaşların başlarında tanı alırlar (1). Böbrek tümörlerinin etyolojisinde en önemli etken sigara içimidir. Endüstriyel ürünlerdeki karsinogenik arseniğe direkt ya da içilen sular aracılığı ile maruz kalmak RHK riskini %30 arttırmaktadır. Çok sayıdaki retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmalarda artmış vücut kitle indeksinin böbrek kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Obezite ve sigara içiminden bağımsız olarak hipertansiyon öyküsü de RHK insidansını arttırmaktadır (2).

Görüntüleme yöntemlerinin gittikçe artan kullanımı nedeniyle, asemptomatik küçük renal tümörlerin görülme sıklığı son yıllarda yükselmiştir (3, 4). Bununla birlikte, ameliyat öncesi malign olarak yanlış sınıflandırılan benign renal tümörlerin sayısı %10 ila %20 arasında değişir (5, 6). Bazı çalışmalarda, ameliyattaki benign böbrek lezyonlarının yüzdesi daha da yüksektir ve % 27'ye ulaşır (7). Kontrastlı BT gibi mevcut anatomik görüntüleme yöntemlerinin benign malign tümörleri güvenilir bir şekilde ayıramadığı göz önüne alındığında, kesin bir cerrahi patoloji tanısı sıklıkla gereklidir. Rezeksiyon geçiren hastaların önemli bir kısmı gereksiz bir cerrahi geçirmiş olacaktır.

Nükleer tıp alanında (^{99m}Tc) Sestamibi yaygın olarak bulunan bir mitokondriyal görüntüleme ajanıdır. (^{99m}Tc) Sestamibi hücrelerden eliminasyonunda permeabilite-glikoprotein (P-gp) önemli bir rol oynamaktadır (8). Bir çalışmada ^{99m}Tc - MİBİ ile yapılan basit bir görüntüleme çalışmasının preoperatif olarak bir

benign tümöre sahip olan hastaları tanımlayabileceğini ve böylece gereksiz cerrahiden kurtarabileceğini göstermiştir (9). Bu yılda yayınlanan başka bir çalışmada 99mTc-sestamibi SPECT / BT'nın klinik değerlendirmeye ve ayrıntılı çok fazlı BT incelemesine yardımcı olarak solid renal lezyonların preoperatif karakterizasyonunda açık yararları olduğu gösterilmiştir (10). Onkositom gibi benign lezyonlarının mitokondriyadan zengin olması ve malign lezyonların daha fazla permeabilite-glikoprotein (P-gp) içermesi bu yararlarının nedeni olarak gösterilebiliyor (11, 12). Hasta sayısı az olması ve bütün malign hastalığın alt tipleri içermemesi yukarıdaki bahsedilen çalışmaların kısıtlamaları olarak gösterilebiliyor. Bu çalışmaları göz önüne alarak renal kitle değerlendirilmesinde Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisinin rolünü daha fazla hasta sayısı ile araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

Ürogenital sistemin gelişimini üç aşamada tamamlamaktadır. Bunlar pronefroz, mezonefroz ve metanefroz'dur.

Pronefroz hamileliğin 3. haftasının sonunda servikal bölgede gelişen, glomus (glomerül benzeri yapı), tübüller ve bir duktustan oluşan fonksiyon göstermeyen rudimenter bir organdır. Glomus ve tübüller regrese olurken pronefrik duktus kaudal olarak ilerlemekte ve mezonefrik duktusu oluşturmaktadır.

Mezonefroz hamileliğin 4. haftasında intratorasik bir organ olarak mezonefrik duktus hücrelerinden gelişir. Mezonefrik böbrek 20-40 nefron içerir ve tam gelişmiş bir nefron tübüllerin proksimal ve distal segmentleri ile mezonefrik duktusa bağlanan glomerüllerden oluşur. Distal mezonefrik duktus kloaka ile birleşerek mesanenin prekürsörünü oluşturur. Mezonefrik böbrek gestasyonun 4. ayının sonuna kadar fonksiyonuna devam etmektedir.

Metanefroz ya da kalıcı böbrek üreterik tomurcuk ile metanefrik mezenkim ya da blastemin etkileşimiyle gelişir. Gestasyonun 5. haftasında metanefrik mezenkimden eksprese edilen faktörlerin etkisi ile üreterik tomurcuk tekrarlayan dallanmalarla renal pelvis, kaliks ve toplayıcı duktusları oluşturur. Üreterik tomurcuğun indüklemesiyle metanefrik mezenkim glomerül, proksimal ve distal tübül ve Henle kıvrımına diferansiye olur (13).

Böbrekler retroperitoneal yerleşimli organlardır. T12 – L3 vertebralar boyunca sağlı sollu yer alırlar. Her bir böbrek ortalama 12x6x2,5 cm ölçülerindedir. Böbrek 818 adet lobdan meydana gelir. Bu lobar yapı yenidoğanlarda genellikle belirgindir.

Yetişkin böbreğinde lobasyon kaybolur ve dış yüzey düzgün bir görünüm kazanır. Böbreğin dış yüzeyi nefronlardan zorlukla ayrılan ince fibroblastik tabaka ve en dışta künt diseksiyonla kolayca ayrılan daha kalın tabakadan oluşan kapsülle örtülüdür. Böbrekler her iki tarafta kapsül ve bunların yüzeyinde, anteriorda Gerota fasyası, posteriora Zuckermandl fasyası ile çevrilir. Renal kapsül ile fasyalar arasındaki boşluğa perirenal boşluk, Gerota fasyası önündeki retroperitoneal boşluğa ise pararenal boşluk adı verilir. Taze bir böbreği kenarlarından geçen bir kesitle ikiye ayırarak kesit yüzeyi incelendiğinde, renk ve fonksiyon bakımından farklı iki bölümden oluştuğu görülür. Daha açık renkli olan dış kısmına renal korteks, daha koyu renkli ve çizgili görümlü olan iç kısmına ise renal medulla denir. Orta kısmında bulunan boşluğa ise sinüs renalis adı verilir. Kortikal doku, medüller piramidler arasında değişik şekillerde uzanır ve Bertin kolonları olarak isimlendirilir. Açık inspeksiyonla korteksten medulla içerisine radial uzanan medüller yollar görülür. Bu yollar toplayıcı tübüller, proksimal ve distal tübüller ve kan damarlarını içerir. Her bir böbrekte 1-2 milyon nefron bulunur. Böbreğin bir başka komponenti medial yüzünde yer alan konkav yapıdaki hilustur. Tümör yayılımının ana yolu ve değerlendirmesinde sınır taşıdır. Hilus, renal kaliksler, pelvis, böbreği besleyen ana vasküler oluşumlar ve nöral yapıları içerir. Tüm bu yapılar yoğun vaskülarizasyona sahip bağ dokusu ile çevrilidir. Normal böbreğin vaskülarizasyonu değişkendir. Çoğu böbrek tek bir renal arter ve venle kanlanır. Lenfatikler renal kortekste çok sayıda olup medullada yer almazlar. Renal sinüs yoluyla hiler ya da aorta ve vena kava komşuluğundaki bölgesel lenf nodlarına direne olurlar (14).

2.2. BÖBREK TÜMÖRLERİ

Renal neoplazmların büyük bir kısmı epitelyal orijinli ve maligndir. Renal hücreli neoplazmlar renal tübüler epitelden kaynaklanırlar. Papiller adenom ve

onkositomlar benign olarak kabul edilirken, mültiloküler kistik renal neoplazm düşük malign potansiyelli, geri kalan renal hücreli neoplazmların hepsi malign olarak nitelendirilir (1).

2.2.1. Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinomlar (RHK) tüm kanserlerin %2'sini oluşturur. İnsidansı ülkelere göre değişmekle beraber en yüksek Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde saptanmıştır. Erkeklerde kadınlara oranla iki katı daha sık izlenir. Renal hücreli karsinom (RHK) her yaşta izlenebilir, 6-7. dekadlarda en yüksek insidansa ulaşır. Son 2 dekatta insidansı kademeli olarak artış göstermektedir. Ayrıca tanısal tekniklerin gelişimi ve erken tespit ile 5 yıllık sağkalımda da gelişmeler izlenmiştir.

Buna rağmen RCC olgularının %17'sinde metastatik hastalık bulunmaktadır ve lokalize tümörü olup tedavi edilen olgularda ise %40 rekürrens ortaya çıkmaktadır. Metastatik hastalık izlenen olgularda median sağkalım yaklaşık 12 aydır (15).

2.2.2. Sınıflama ve Evreleme

2016 DSÖ sınıflaması ve 2010 AJCC evrelemesi Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Renal neoplazilerin 2016 DSÖ sınıflaması:

<p>Renal Hücreli Tümörler Berrak hücreli renal hücreli karsinom Düşük malign potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazm Papiller renal hücreli karsinom Hereditör leiomyomatozis ve renal hücreli karsinoma-ilişkili renal hücreli karsinom Kromofob renal hücreli karsinom Toplayıcı kanal karsinomu Renal medüller karsinom MiT ailesi translokasyon renal hücreli karsinomlar Süksinat dehidrogenaz-eksikliği ilişkili renal hücreli karsinom Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom Tübülökistik renal hücreli karsinom Edinsel kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom Berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan Papiller adenom Onkositom Metanefrik tümörler Metanefrik adenom Metanefrik adenofibrom Metanefrik stromal tümör Başlıca çocuklarda görülen nefroblastik ve kistik tümörler Nefrojenik kalıntılar Nefroblastom Kistik parsiyel diferansiye nefroblastom Pediatrik kistik nefroma</p>	<p>Mezenkimal tümörler <i>Başlıca erişkinlerde görülen mezenkimal tümörler</i> Leiomyosarkom Anjiosarkom Rabdomyosarkom Osteosarkom Sinovyal sarkom Ewing sarkomu Anjiomyolipom Epiteloid anjiomyolipom Jukstaglomerüler hücreli tümör Renomedüller interstisyel hücreli tümör Schwannom Soliter fibröz tümör <i>Başlıca çocuklarda görülen mezenkimal tümörler</i> Rabdoid tümör Konjenital mezoblastik nefroma İnfantların ossifiyan renal tümörü Berrak hücreli sarkom Mikst epitelyal ve stromal tümör ailesi Kistik nefroma Mikst epitelyal ve stromal tümör Nöroendokrin tümörler İyi diferansiye nöroendokrin tümör Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Feokromositom Çeşitli tümörler Renal hematopoetik neoplazmlar Germ hücreli tümörler Metastatik tümörler</p>
---	---

Tablo 2. Renal hücreli karsinom evrelemesi (AJCC 2010)

PRİMER TÜMÖR (T)			
TX: Primer tümör değerlendirilemedi.			
T0: Primer tümöre ait kanıt yok.			
T1: Tümörün en büyük boyutu ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı			
T1a: Tümörün en büyük boyutu ≤ 4 cm, böbreğe sınırlı			
T1b: Tümörün en büyük boyutu > 4 cm, ancak ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı			
T2: Tümörün en büyük boyutu >7 cm, böbreğe sınırlı			
T2a: Tümörün en büyük boyutu >7 cm, ancak ≤10 cm, böbreğe sınırlı			
T2b: Tümörün en büyük boyutu >10 cm, böbreğe sınırlı			
T3: Tümör major venlere ya da perinefrik dokulara uzanmış, ancak aynı taraftaki adrenal glandı tutmamış ya da gerota fasyasını aşmamış			
T3a: Tümör makroskopik olarak renal ven ya da kas içeren segmental dallarına uzanmış ya da perirenal ve / veya renal sinüs yağ dokusunu invaze etmiş, ancak Gerota fasyasını aşmamış			
T3b: Tümör makroskopik olarak diyafram altındaki vena kava'ya uzanmış			
T3c: Tümör makroskopik olarak diyafram üzerinde kalan vena kava'ya uzanmış ya da vena kava duvarını invaze etmiş			
T4: Tümör gerota fasyasını aşmış (aynı taraf adrenal glanda uzanım göstermesi dahil)			
BÖLGESEL LENF NODLARI (N)			
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.			
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.			
N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var.			
UZAK METASTAZ (M)			
M0: Uzak metastaz yok			
M1: Uzak metastaz			
ANATOMİK EVRE/PROGNOSTİK GRUPLAR			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1 ya da T2 T3	N1 N0 ya da N1	M0 M0
Evre IV	T4 Herhangi bir T	Herhangi bir N Herhangi bir N	M0 M1

2.2.3. Berrak Hücreli (Konvansiyonel) RHK

Renal tümörlerin yaklaşık %70-75'ini oluşturarak en sık rastlanan renal kanserdir (16). Renal hücreli karsinomlar proksimal tübüler epitelden kaynaklanmaktadır (17). Her yaş grubunda izlenebilmekle birlikte 40 yaşından sonra görülme risk artmaktadır ve erkeklerde 2 kat daha sık saptanmaktadır (16).

Makroskopik incelemede bu tümörler intrasitoplazmik yağ birikiminden ötürü altın sarısı renkte izlenirler, ancak yüksek dereceli tümörler daha az yağ ve glikojen içeriklerinden dolayı değişik görünümlere sahip olabilirler. Mikroskopik olarak olguların yaklaşık %50'sinde asiner ya da solid büyüme paterni mevcuttur. Geri kalan olgularda ise tümör solid, tabaka benzeri, kistik, psödopapiller, tübüler ve sarkomatoid büyüme paternlerinin karışımından oluşmaktadır. Tümör hücreleri berrak veya eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip olabilir (1).

2.2.4. Papiller RHK

Papiller RHK ikinci sıklıkta izlenen RHK tipidir. Konvansiyonel RHK'lara göre mültisentrik, bilateral ve böbreğe sınırlı olma eğilimindedirler (16). Olguların yaklaşık üçte biri fibröz psödokapsülle çevrilidir ve renal kortekste yerleşen, sınırları belirgin kitle şeklinde prezante olurlar.

Tümörün rengi mikroskopik özelliklerine göre değişebilir, çok sayıda köpüksü makrofaj içeren tümörler sarı-açık kahverengi izlenirken, tümör içine kanama olduğu bölgeler daha koyu kahverengi görülür (1). Mikroskopik olarak değişken oranda papiller ve tübüler yapılar ile birlikte içinde papiller uzanımlar ya da duvarında infiltrasyon alanları içeren kistlerden oluşmaktadır. Papillalar yer yalancı çok katlı görünüme sahip tek sıra hücrelerle çevrelenmiştir. Papiller yapıların kolları sıklıkla makrofajlarla infiltredir. Bazı tümörlerde papiller yapılar kompakt ve birbirleriyle bitişik düzenlenim gösterdiklerinden solid görünüme sahip olabilmektedirler. Epitel hücreleri küboidal, kolumnar ya da yüksek kolumnar özelliktedir. Nükleus özellikleri küçük yuvarlaktan, sınırları düzensiz ve nükleoller belirgin olana dek değişkenlik gösterebilir. Değişik morfolojik görünümleri sebebiyle papiller RHK'ler tip 1 ve tip 2

olarak alt tiplendirilmektedir. Ancak bu iki alt tip arasında prognostik olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (18).

2.2.5. Kromofob RHK

Bu tümör karakteristik mikroskopik, histokimyasal, ultrastrüktürel özellikleri kadar kendine özgü moleküler, genetik ve klinik özellikler de barındırmakta olup düşük rekürrens ve metastaz oranlarıyla iyi klinik sonuçlara sahip RHK alt tipidir. Bu tümörü tanımak iki nedenle önemlidir; birincisi, berrak hücreli RHK'den önemli derecede iyi prognoza sahiptir, ikincisi de benign bir tümör olan onkositomla benzer morfolojik özelliklerinin bulunmasıdır (19).

Onkositomlara benzer olarak toplayıcı duktus sisteminin intercalated hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Son yıllarda birçok araştırmacı kromofob RHK ve onkositom arasında bir bağlantı olabileceğine dikkat çekmekte ve hibrid tümörlerin olabileceği fikrini ortaya atmaktadır. Kromofob RHK'lerin tipik ve eozinofilik olarak iki histolojik tip tanımlanmıştır. Yoğun eozinofilik (onkositik) sitoplazmalı hücrelerin baskınlığı %30 olguda görülür ve bu grup "eozinofilik varyant kromofob RHK" olarak kabul edilir (19). Yapılan çalışmalarda prognozun klasik tipten bir miktar daha iyi olduğu gösterilmiştir (1).

Kromofob RHK tüm renal epitelyal tümörlerin %5'ini oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 6. dekad içerisinde olup 27-86 yaşlar arasında izlenebilmektedir. Kadın ve erkekler benzer oranlarda etkilenmektedir. Sıklıkla tek taraflı renal kitleler şeklinde prezante olmaktadır. Sağ ve sol böbrek eşit olarak etkilenir ve nadiren bilateral görülmektedirler. Olguların %19-70'i insidental olarak tespit edilirken, semptomatik hastaların bir kısmında klasik yan ağrısı, hematüri ve palpabl kitle triadı izlenmektedir (16, 19).

Makroskopik görünümde kromofob RHK karakteristik olarak iyi sınırlı, ancak kapsülsüz tümörlerdir. Homojen, bej-açık kahverengi kesit yüzüne sahiptirler. Tümör sıklıkla lobüle görünüme sahiptir. Yaklaşık 1/3-1/4 olguda makroskopik kanama ve nekroz izlenmektedir. Makroskopik ya da mikroskopik mültifokalite seyrek ve

olguların yalnızca %12'sinde görülmektedir. Makroskopik renal ven invazyonu az sayıda olguda izlenmekte, ancak perirenal yağ dokuya invazyon 1/3'ten fazla olguda saptanmaktadır. Santral skar seyrek olarak görülmektedir (2, 19).

Olgular arasında ve bazen aynı olgu içerisinde yapısal olarak belirgin heterojenite görülebilir. Baskın büyüme paterni solid olup, hücre grupları gelişi güzel dağılmış, ince ve kalın fibröz septa ve berrak hücreli RHK'de izlenen küçük sinüzoidal damarların aksine baskın olarak orta çaplı kan damarlarıyla ayrılmışlardır. Fokal tübüler, kistik, tübülökistik ve papiller paternler de izlenebilmektedir. Olguların küçük bir kısmında sarkomatoid patern bulunmaktadır (1, 19).

Nekroz olguların %33'ünde izlenirken, kalsifikasyon %40'ında görülmektedir. Olguların %41'inde tümör yuvalanmaları arasındaki stroma hyalinize özelliktedir ve bu olguların da %26'sında düz kas metaplazisi mevcuttur. Sarkomatoid ve belirgin yüksek dereceli epitelyal alanlar dışında mitotik aktivite oldukça düşüktür (19).

Ultrastrüktürel olarak klasik tipte bolca sitoplazmik mikroveziküller ve az yada orta yoğunlukta tübüloveziküler kristaya sahip mitokondriler izlenirken, eozinofilik varyant iki farklı görünüme sahiptir. Tip 1'de sitoplazmada çok sayıda tübüloveziküler kristalı mitokondri ve özellikle hücrelerin apikal kısımlarında yoğunlaşan az sayıda mikrovezikül bulunmaktadır. Tip 2'de ise çok sayıda lamellar ya da fokal yoğunlaşan kristaya sahip mitokondri ve az sayıda mikrovezikül bulunur ya da hiç mikrovezikül izlenmez (1).

2.2.6. Onkositom

Onkositomlar 'intercalated' hücrelerden köken aldığı düşünülen, mitokondriden zengin geniş eozinofilik sitoplazmalı iri boyutlu hücrelerden oluşan benign epitelyal neoplazmdir. Tüm renal neoplazmların %3.2-5'ini oluşturmaktadır. Yaş dağılımı geniş olmakla beraber bu tümörler en sık 7. dekatta izlenmektedir. Yavaş büyüyen bir tümör olduğundan, 30-50 gibi erken yaşlarda gelişmeye başladığı düşünülmektedir. Erkekler kadınlardan yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenirler. İyi sınırlı, kapsülsüz, klasik olarak koyu kahverengi tümörlerdir. Santral yıldızsı skar olguların

%33'ünde izlenmekle birlikte büyük tümörlere daha sıklıkla eşlik etmektedir (19). Tümöral hücreler sıklıkla kompakt nestler ve değişken boyutlu ince damar yapılarıyla ayrılmış asinuslar oluşturmaktadır. Tümörü oluşturan baskın hücre tipi yuvarlak poligonal, granüler eozinofilik sitoplazmalı, santralde nükleolü bulunan, yuvarlak düzgün nükleusa sahip (onkosit) hücrelerdir. Dar granüler sitoplazmalı, nükleus /sitoplazma oranı artmış, hiperkromatik nükleuslu daha küçük hücrelerden oluşan (onkoblast) hücre grupları da izlenebilmektedir. Mitoz nadirdir. Atipinin izlendiği alanlarda mitoz ve atipik mitoz görülmez. Nekroz izlenmez. Olguların %20'sinde, stromal cevap olmaksızın perinefritik yağ dokuya uzanım görülür. Olguların %5'inden azında renal venlere uzanım saptanır (20). Küçük hücreli, onkoblastik varyant, fokal berrak hücreli değişiklik, kromofob benzeri görünüm, mitoz ve kistik transformasyon önemli tanısal zorluğa neden olan nadir izlenen özelliklerdir. Sitoplazma lameller ya da fokal yoğunlaşma gösteren kristaya sahip çok sayıda mitokondri ile doludur. Az sayıda lizozom ve düşük oranda lipid izlenebilmekle birlikte glikojen bulunmamaktadır. Bazı tümör hücrelerinde kromofob RHK'lerde yoğun olarak bulunan mikroveziküller nadir olarak izlenebilmektedir (1, 19).

Renal onkositomların benign neoplazmlar olduğu kabul edilmektedir. Eski yayınlarda lokal organ invazyonları ve metastazlarla malign onkositomlar tanımlanmış, ancak bu olgulara ayırıcı tanı amaçlı ek araştırmalar yapılmadığından, bu olguların aslında eozinofilik varyant kromofob RHK oldukları sonucuna varılmıştır (21).

2.2.7. Hibrid Onkositik / Kromofob Tümörler (HOCT)

HOCT, kromofob RHK ve renal onkositom morfolojisindeki hücrelerin karışımından oluşan tümörleri tanımlamaktadır. Bu tümörler 3 durumda ortaya çıkmaktadır: Birt-Hogg-Dubé sendromu, renal onkositozis ve sporadik neoplazi olarak. Her 3 gruptaki tümörler benzer morfolojik özelliklere sahip iken farklı moleküler genetik zeminleri vardır. HOCT erişkin hastalarda görülür ve cinsiyet farkı göstermez. Klinik olarak, sporadik HOCT olguları çoğunlukla ünilateral ve soliter, buna karşın Birt-Hogg-Dubé sendromu ve renal onkositozis olgularında sıklıkla

bilateral ve mltiplidir. Tümörler genellikle iyi sınırlı ve kapslszdr. Kesit yüzleri homojen, ten rengi veya kahverengidir. Klasik kromofob RHK'de izlenen düzensiz nükleer membrana sahip hücreler izlenmemektedir. Tümör hücreleri sıklıkla perinükleer halo içermektedir. Tümör hücreleri genellikle perinükleer berraklaşma gösteren renal onkositom hücrelerine benzemektedir. Tanısının sübjektifliği ve nadir izlenmesinden ötürü gerçek insidansı henüz tam olarak bilinmemektedir. Biyopsi ile onkositom tanısı alan olgularda %15-%18 oranında hibrid RHK olma olasılığı bilinmelidir (22).

2.3. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.3.1. Ultrasonografi

Normal böbreğin US görünümü merkezde ekojen renal sinüsü çevreleyen hipoekoik renal parankimden oluşur. Renal sinüste damarlar, toplayıcı sistem ve değişik miktarda yağ ve fibröz doku vardır. Ekojen olan bu bölgeye piyelovaskler alan adı verilir. Renal korteksin ekojenitesi düşüktür. Bertin kolonlar bazen belirginleşerek kitle görünümü verebilir. Piramitler korteksten daha hipoekoik yapılardır. Kortiko-medüller bileşimde görülen hiperekojen benekler arkuat arterleri ve venleri temsil eder. Renal kapsül ve perinefritik yağ dokusu hiperekoiktir. Normal reter genellikle görülmez. İdrarla dolu olduğu zaman proksimali ve mesanenin arkasındaki kesimi görülebilir.

İyonizan ışın riski bulunmaması ve kontrast madde gerektirmemesi yanında, uygulamasının basitliği ve ucuzluğu, US'nin üriner sistem incelemesinde tarama yöntemi olarak kullanılmasının nedenleridir. US ile böbreğin morfolojisi ve yer kaplayan lezyonlar değerlendirilir. İnceleme sonuçları üzerinde hastanın nefesini tutamaması ve obezite gibi etkenler çok belirleyicidir. Ayrıca yöntem yapana aşırı dercede bağlıdır (23). Rutin yapılan abdomen ultrason sırasında insidental olarak %0.18 – 0.8 oranında renal kitle bulunmaktadır ve renal tümörlerin %83' bu Şekilde tanı almaktadır. Ultrason ile saptanan RHK lerin yaklaşık %30'u 3 cm ve altındadır. US tanı oranı kitlenin boyutuna göre değişmektedir. 10 – 15 mm kitlelerde US tanı

oranı %28 iken, bu oran BT de %75 dir. 25 -30 mm kitleler için BT ile eşit değerliliktedir (24).

Yalnız 3 cm altında olan RCC lezyonların çoğu hiperekoik olmasına rağmen bu bulgu patognomik değildir ve onkositom yada anjiyomiyolipom gibi benign lezyonların görünümünü taklit edebilir. Bu yüzden ultrasonografi tümörünekojenitesi göre, histolojik alt tipler arasında ayırım yapmaz ve benign'i malign durumlardan güvenilir şekilde ayırt edemez (25). Gri-skala US ve kontrastlı US gibi yeni modaliteler üzerinde yapılan çalışmalar ümit verici olsa da hala net bir sonuca varmamıştır (26).

2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Ultrasonografiye üstünlüğü ve Manyetik rezonans görüntülemesine göre daha fazla kullanılabilirliğinden dolayı Bilgisayarlı Tomografi (BT) renal tümörlerin karakterizasyonunda altın standart olarak kabul edilir (27). Renal kortikal tümörlerin optimal tespiti ve karakterizasyonu için, kontrastsız, kortikomedüller (CMP; enjeksiyondan 25–40 saniye) ve nefrojenik (NP; enjeksiyondan 100–200 saniye) fazlardan oluşan kontrastlı bir BT taraması elde edilmelidir. Bu teknik, renal tümörlerini saptamada %90 ila %99 arasında bir duyarlılığa ve %99 ila %100 arasında bir özgüllüğe sahiptir.

Lezyonun benign-malign ayırımında farklı fazlarda kontrast tutulumu, kalsifikasyon ve septalar olup olmaması ve solid komponenti içerip içermemesi gibi özelliklere bakılır. Çalışmaların çoğu böbrek tümörlerinin tespitinde BT'yi altın standart olarak kabul ettiğinden, böbrek tümörlerinin tespitindeki doğruluğu literatürden belirlenmesi zordur. Bir çalışmada bilgisayarlı tomografinin renal kitlelerini %79 doğrulukla belirttiği ve malign olan kitleleri %60 - %79 duyarlıkla ve %44 - %100 özgünlükle saptadığı rapor edilmiştir (28). Onkositom gibi benign lezyonlarını ve benign seyirli olan Kromofob RHK tümörünü malign karakterli olan diğer RHK alt tiplerinden ayırımı için BT'nin yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar var (29).

İyonize radyasyon olması ve nefrotoksik kontrast madde kullanımını BT'nin ana limitasyonları olarak sayılabilir.

2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntülemesi

MRG, çoğu zaman USG ve BT'de belirsiz renal tümörlerin karakterizasyonu için bir araç olarak kullanılır. En önemli avantajları radyasyon içermemesi ve nefrotoksik kontrast madde kullanılmamasıdır. Böbrek lezyonlarının karakterizasyonu belirlemek için kullanılan protokol T1 ve T2 ağırlıklı anatomik serilere ek olarak dinamik kontrastlı (DCE) ve difüzyon ağırlıklı (DW) dizileri içeren multiparametrik protokolüdür (30).

Böbrekteki lezyonları saptamasında MRG BT'ye göre benzer sonuçlara sahiptir. Bununla birlikte, çapı 20 mm den küçük olan tümörlerin saptamasında daha duyarlı olduğu rapor edilmiştir (31). Malign lezyonların alt tiplerini belirlemede yüksek duyarlık ve özgüllük oranlarına sahip olan MRG'nin (32), onkositom gibi benign olan lezyonlarını malign olanlardan ayırma yapması güçtür (30).

Uzun bir çekim süresi olması ve kalp pili gibi metalik implantlarla uyumsuz olması MRG'nin ana limitasyonlarıdır.

2.3.4. Nükleer Görüntüleme Yöntemleri (18)

F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET) / BT'nin kullanılması, RHK saptamada düşük hassasiyet ve özgüllük nedeni ile primer tanısal görüntüleme yöntemi olarak önerilmemektedir (27).

Technetium-99m-sestamibi SPECT-BT onkositomaların ve hibrit onkositik / kromofob tümörlerin diğer RHK alt tiplerinden ayırma için kullanabileceği hakkında kısıtlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır (33, 34). Technetium-99m-sestamibi (2-methoxyisobutyl isonitrile-MİBİ) öncelikle miyokart perfüzyon çalışmalarında kullanılan lipofilik monovalan bir katyondur. Membran potansiyellerinin negatif ve

lipit yapıda olması nedeni ile plazma ve mitokondri membranını pasif difüzyonla geçer ve hücre içinde önemli oranda mitokondrilerde tutulur (35). Tc-99m MİBİ'nin dokularda normal olarak dağılım gösterdiği organlar: miyokart, safra kesesi, karaciğer, ince ve kalın bağırsaklar, dalak, pleksus koroideus, tükürük bezleri, tiroit, ekstraoküler kaslar, meme (laktasyon halinde), iskelet kası, kemik iliği, böbrek, mesane ve gonadlardır.

Ayrıca, MİBİ'nin tümör hücrelerinde tutulumunu etkileyen diğer bir faktör, çoklu ilaç rezistansı mekanizmasında rol oynayan P-glikoprotein'dir (MDR1 Pgp). Yeterli perfüzyona sahip ve MDR1 Pgp fonksiyonu pozitif lezyonlarda, MİBİ tutulumunun saptanamaması veya düşük düzeyde olması ya da atılımının hızlı olması; Tc-99m MİBİ'nin MDR1 Pgp tarafından hücre dışına aktif transportu sonucudur. Benzer şekilde, MDR1 Pgp pozitif lezyonlarda, kimyasal veya fonksiyonel benzerliği olmayan, lipofilik ve katyonik sitotoksik ilaçların da retansiyonunda azalma görülmektedir. Dolayısıyla, Tc-99m MİBİ, MDR1 Pgp fonksiyonunun ve inhibisyonunun in vivo olarak araştırılmasında kullanılan Tc-99m ajanlarından biridir (36). Tc-99m MİBİ in vivo olarak metabolize olmaz ve 24 saatte %27'si üriner yolla, 48 saatte %37'si fekal yolla atılır.

3. MATERYEL VE METOD

Eylül 2017- Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ameliyat olan 7 cm altında 90 renal kitlesi olan 86 hasta dahil edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgilendirilerek ve aydınlatılmış onam formunu imzaları sağlanarak ameliyat öncesi Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisi çekildi. Gebe olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalardan preoperatif ve postoperatif tam kan sayımı, BUN ve kreatinin gönderildi. Ultrasonda saptanan kitlelere preoperatif olarak bilgisayarlı tomografi yada manyetik rezonans görüntülemesi yapıldı. Cerrahi yöntemi olarak kitlenin boyutuna ve hilusla ilişkili olup olmamasına göre parsiyel yada radikal nefrektomi uygulandı.

99mTc-sestamibi (740 MBq) intravenöz yoldan uygulandı. Görüntüler, radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra, düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatörlere sahip bir GE Optima NM/CT 640 (GE Healthcare, Şikago, IL, ABD) sistemi kullanılarak elde edildi. Öncelikle 64x64 piksel matris boyutunda 30 dinamik 1 dakikalık planar dinamik kesitler alındı. Sonrasında 30. Ve 70. Dakikada 256x256'lık bir matrisle 5 dakikalık planar abdomen görüntüsü elde edildi. SPECT/BT çekimi enjeksiyondan 75 dakika sonra yapıldı. SPECT görüntüleme 'step and shoot' çekim modunda 60 adımda adım başına 30 saniye olacak şekilde alındı. BT görüntüleri 140 kv ve 20 Ma de elde edildi. Çekim sonrasında 2.5 mm'lik aksital görüntüler oluşturuldu.

Görüntü analizi: SPECT ve BT görüntüleri Xeleris iş istasyonunda çok boyutlu modda analiz edildi. Tüm görüntüler, 20 yıldan fazla deneyime sahip iki nükleer tıp uzmanı tarafından tüm klinik ve radyolojik bilgilere karşı kör kalarak değerlendirildi. Kitlenin yeri, kitle içindeki en yüksek MİBİ tutulumun görüldüğü alan ve ipsilateral normal renal parankimi belirlendi. Çalışmanın CT bileşeni üzerinde tespit edilen renal kitledeki ve normal böbrekteki, 99mTc-sestamibi tutulumu ölçüldü ve tutulum paterni

(diffüz veya fokal) kaydedildi. Daha sonra soğurma düzeltilmesi yapılan görüntülerden nicel analiz yapıldı. Bu amaçla lezyon-normal böbrek oranları (L / B) hesaplandı. Koronal kesitlerden renal kitlenin en yüksek MİBİ tutulumu izlenen alanından küresel ilgi alanı çizildi ve lezyon/ normal böbrek parankimi oranı hesaplandı.

Olguların her birinden tümörü temsil eden birer parafin blok seçilmiş ve bunlardan 4 µm kalınlığında pozitif şarjlı - adezyonlu lamlara alınan kesitler LeicaBond-Max immünohistokimya cihazı (Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya) kullanılarak MDR1 için immünohistokimyasal yöntemle boyanmıştır. İmmünohistokimyasal boyamaların sonuçlarının değerlendirilmesinde membranöz +/- sitoplazmik boyanmalar pozitif kabul edildi. MDR1 boyanma şiddeti 4 gruba ayrıldı:

0: boyanma yok-negatif;

1+: zayıf boyanma;

2+: orta şiddette boyanma;

3+: kuvvetli boyanma.

Aynı olguda boyanma intensitesi, çok kez tümörün farklı alanları arasında değişkenlik göstermektedir. Bu durum nedeni ile daha güvenilir bir analiz için, boyanma yaygınlıkları da göz önüne alındı ve aşağıdaki formül kullanılarak her olgu için bir H skoru hesaplandı:

H skoru= [1 × zayıf (1+) boyanan hücrelerin yüzdesi] + [2 × orta şiddette (2+) boyanan hücrelerin yüzdesi] + [3 × (kuvvetli (3+) boyanan hücrelerin yüzdesi)].

Bu şekilde bir tümörün MDR1 - H skoru en düşük 0 ve en yüksek 300 arasında değişmektedir. H skoru; -kuvvetli, orta şiddette ve zayıf boyanan hücrelerin yüzdelere dikkate alarak-, =<120 ise negatif ve >120 ise pozitif olarak

değerlendirildi. Pozitif olgular, skorlarına göre 120-170 ise zayıf pozitif, 171-230 orta pozitif ve > 230 ise kuvvetli pozitif olarak kaydedildi.

Hastaların yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü, semptom olup olmaması, tümör boyutu, tümör tarafı, tümör yerleşimi ve komponenti, cerrahi türü (radikal vs parsiyel) gibi klinik bilgiler kaydedildi. Tümör boyutu 4 cm altı ve üstü olarak ayrıldı. Tümör yerleşimi periferik ve santral olarak belirlendi. Kist komponenti içeren kitleler kistik, tamamen solid olan kitleler ise solid olarak gruplandırıldı. Patolojik verileri klinik bilgilerle ve Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisinin sonucu ile karşılaştırıldı.

Veri değerlendirilmesinde; SPSS İstatistik Analiz Yazılımı versiyon 22.0 kullanılarak istatistik yapıldı. Kategorik değişkenler için Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact Testi kullanıldı. Parametrik verilerin ortalamaları karşılaştırmak için t-test, parametrik olmayan verilerin ortalamalarını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değerlerin çok değişkenli analizi için binary logistic regresyon analizi, *backward stepwise* modeli kullanıldı. ROC analizi kullanarak ortalama rölatif uptake ve H skor için kesme noktası bulundu. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel verilerde güven aralığı %95 olarak alındı.

4. BULGULAR

Hastaların E/K oranı 67/23, ortalama yaşı 55.1 ± 11.4 yıl, 50 (%55.6) hasta >55 yıl, 40 (%44.4) hasta ≤ 55 yıl olarak bulundu. Hastaların %74.4 ü insidental olarak tanı alırken, semptomu olan hastaların %56.5 i (13/23) yan ağrı ve %21.7 si (5/23) hematüri ile başvurdu. Hastaların %82.2'sinde (74/90) preoperatif kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), diğerlerinde kontrastsız veya kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Hastaların %97.6 sı tek kitleye sahipti. Kitlelerin %51.1 si sol taraftaydı. Ortalama kitle boyutu 4 ± 1.4 cm, 48 (%53.3) kitle ≤ 4 cm olarak bulundu. Preoperatif görüntülemelerde, kitlelerin %75.3'ü ve %25'i sırasıyla solid ve periferik yerleşimli idi. Kitlerin %77.8 (70/90)'ine nefron koruyucu cerrahi yapıldı. %22.8 oranında yapılan radikal nefrektomi hastaların kitlelerin %95'i (19/20) santral yerleşimli idi. Nefron koruyucu cerrahi olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası serum kreatinin seviyeleri arasında anlamlı fark yokken (0.86 ± 0.25 mg / dL ve 0.93 ± 0.34 mg / dL, $p = 0.66$), radikal nefrektomi olan hastalarda ameliyat sonrası değerler daha yüksekti ($0,87 \pm 0,16$ mg / dL ve $1,5 \pm 1,37$ mg / dL, $p = 0,009$).

4.1. BENİGN PATOLOJİYİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Patolojik değerlendirmede eksize edilen 90 renal kitlenin 18'i (%20) benign (10 onkositom, 4 anjiomiyolipom (AML), 2 kronik sklerozis, 1 fibroma ve 1 adenoma) olarak rapor edilmiştir. Benign ve malign patolojilerin alt tipleri Tablo 3'te verilmiştir.

Benign patoloji ile; cinsiyet, tanı anında semptom olup olmaması, preoperative değerlendirmede kitlenin periferik vs santral yerleşimi, solid vs kistik özellikte olup olmaması, cerrahi yöntemi arasında ilişki bulunmadı (Tablo 4). Tek değişken analizinde tümör boyutu 4 cm altında olması ve pozitif ^{99m}Tc -sestamibi SPECT / CT ile benign patoloji arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.03$, $p=0.001$, sırasıyla). Çok değişken analizinde, pozitif ^{99m}Tc -sestamibi SPECT / CT sonucu ve tümör boyutu benign patolojiyi öngören bağımsız faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla OR, 15.8; %95 CI, 4.3 ila 57.5, $p < 0.001$ ve OR, 4.1; %95 CI, 1.01 ila 16.4, $p 0.048$).

Tablo 3. Tümör patolojisi ve SPECT / CT sonuçlarının dağılımı.

Histolojik Tip	Lezyon sayısı/total sayı	Sestamibi negatif	Sestamibi pozitif
Onkositom	10/90 (%11)	0	10 (%100)
AML	4/90 (%4.4)	2 (%50)	2 (%50)
kronik skleroz/Fibrom/Hidatik kist/Adenom	4/90 (%4.4)	4 (%100)	0
Şeffaf Hücreli RCC	49/90 (%54.4)	49 (%100)	0
Papillar RCC	11/90 (%12.2)	11 (%100)	0
kromofob RCC	5/90 (%5.6)	0	5 (%100)
Onkositik Papillar RCC	4/90 (%4.4)	1 (%25)	3 (%75)
Multiloküler kistik RCC	1/90 (%1.1)	1 (%100)	0
Metastatik lezyon	2/90 (%2.2)	2 (%100)	0

Tablo 4. Malign ve benign patoloji arasındaki demografik ve klinik farklılıklar.

Parametre		Patoloji		P değeri
		Benign (18/90)	Malign (72/90)	
Yaş, yıl	≤55	9	31	0.596
	>55	9	41	
Cinsiyet	Erkek	12	55	0.398
	Kadın	6	17	
Prezentasyon	İnsidental	13	54	0.809
	Semptomatik	5	18	
Kitle Boyutu	>4 cm	4	38	0.033
	≤4 cm	14	34	
Tümör yerleşimi	Periferal	6	16	0.327
	Santral	12	54	
Tümör Komponenti	Kistik	3	19	0.544
	Solid	15	52	
Cerrahi Türü	Parsiyel	14	56	0.979
	Radikal	4	16	
MİBİ Sintigrafinin sonucu	Pozitif	12	8	<0.001
	Negatif	6	63	

4.2. 99MTC-SESTAMİBİ SPECT / CT SONUCU İLE PATOLOJİ ALT TIPLERİ İLİŞKİSİ

Benign olarak rapor edilen 18 kitlenin ortalama Tc-99m MİBİ lezyon/normal böbrek parankim oranı 0.6 olarak bulunmuştur. ROC eğrilerinden hesaplanarak tespit edilen ideal eşik değeri olan 0.49 kullanılarak yapılan analizde testin duyarlılığı %90 bulunmuştur ($p < 0.001$). Onkositom olarak rapor edilen lezyonların hepsinde Tc-99m MİBİ tutulumu pozitif olarak saptanırken, benign renal kitlelere sahip olduğu halde Tc-99m MİBİ tutulumu olmayan 6 hastada fibrom, kronik sklerozis, hidatik kist ve anjiomyolipom tespit edilmiştir (Tablo 3).

Malign olarak rapor edilen 72 lezyonda ortalama Tc-99m MİBİ lezyon/normal böbrek parankim oranı 0.37 olarak hesaplanmıştır. İdeal eşik değeri kullanılarak yapılan analizde spesifite %80 olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Malign renal kitleye sahip olduğu halde pozitif Tc-99m MİBİ tutulumu izlenen (lezyon/böbrek oranı 0.6) 8 hastanın patolojileri kromofob hücreli RCC (5 hasta) ve onkositik papiller RCC (3 hasta) olarak rapor edilmiştir (Tablo 3). Bu sonuçlar incelendiğinde renal kitleye sahip hastalarda Tc-99m MİBİ tümör sintigrafisinin benign kitlelerin değerlendirilmesinde pozitif prediktif değeri %60, negatif prediktif değeri %91.3 olarak hesaplanmıştır.

Onkositomlar ve diğer tüm lezyonlar arasında ortalama görece tutulumu anlamlı bir fark olmasına rağmen (0.71 ± 0.19 ve 0.38 ± 0.16 , $p = < 0.001$), bu fark onkositomalar ile yanlış pozitif lezyonlar (kromofob ve onkositik papiller hücreli RCC) arasında gözlenmedi (0.71 ± 0.19 ve 0.62 ± 0.19 , $p = 0.247$).

4.3. MDR1 POMPA EKSPRESYONU 99MTC-SESTAMİBİ SPECT / CT SONUCU İLE İLİŞKİSİ

Benign 18 kitlenin 16'sına immunohistokimyasal çalışma yapıldı. Pozitif Tc-99m MİBİ tutulumu saptanan 12 kitlenin 6'sında ve Tc-99m MİBİ tutulumu saptanmayan 4 kitlenin sadece birinde pozitif MDR1 pompa ekspresyonu gözlemlendi (Tablo 5).

Malign olarak rapor edilen 72 kitlenin 70 ine immunohistokimyasal çalışma yapıldı. Tc-99m MİBİ tutulumu saptanmayan 62 kitlenin 39'unda ve pozitif Tc-99m MİBİ tutulumu saptanan 8 kitlenin 6'sında pozitif MDR1 pompa ekspresyonu gözlemlendi. Patoloji alt tiplerinde Tc-99m MİBİ tutulumu ve MDR1 pompa ekspresyonu Tablo 5'te verilmiştir.

MDR1 pompa ekspresyonu ile Tc-99m MİBİ tutulumu arasında anlamlı fark çıkmazken ($p=0.702$), pozitif MDR1 pompa ekspersyonu malign lezyonlarda benign olanlara kıyasen daha fazla olduğu gözlenmiştir (%64.8 vs %37.5, $p=0.04$). Bundan başka, MDR1 pompa ekspersyonunu skorlamak amacı ile kullanılan H skoru, benign kitlelerde anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (100 ± 109 vs 164 ± 77 , $p=0.019$). Subtip analizi yaptığımızda, onkositom ile tüm RHK lezyonların ve Tc-99m MİBİ tutulumu gösteren malign lezyonların arasında H skorunda anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla, 151 ± 88 vs 165 ± 74 , $p=0.796$; 151 ± 88 vs 162 ± 105 , $p=0.596$). AML lezyonların hepsinde negatif MDR1 pompa ekspresyonu gözlenmiştir.

Tablo 5. Patoloji alt tiplerinde Tc-99m MİBİ tutulumu ve MDR1 pompa ekspresyonu ^a.

Patoloji	Tc-99m MİBİ tutulumu	MDR1 pompa ekspresyonu	
		Pozitif	Negatif
Benign	Pozitif (12/18) (10 onkositoom,2 AML)	6/12 (%50) (6 onkositom)	6/12 (%50) (4 onkositom,2 AML)
	Negatif (6/18) (2 AML, 2 Kronik skleroz, fibrom, hidatik kist)	1/6 (%16.7) (Kronik skleroz)	3/6 (%50) (2 AML, Fİbrom)
Malign	Pozitif (8/72) (5 Kromofob, 3 Onkositik papiller)	6/8 (%75) (5 Kromofob, 1 Onkositik papiller)	2/8 (%25) (2 Onkositik papiller)
	Negatif (62/72) (49 Şeffaf Hücreli, 11 Papiller, 1 multiloküler ve 1 onkositik papiller RCC)	39/62 (%62.9) (27 Şeffaf Hücreli, 11 papiller ve 1 Multiloküler RCC)	23/62 (%37.1) (21 Şeffaf hücreli, 1 onkositik Papiller)

^a Hidatik kiste, 1 kronik skleroza ve 2 malign lezyona teknik nedenlere bağlı MDR1 immunohistokimyasal boyanma yapılamadı.

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada gelişen kanserlerin yaklaşık %2'sini böbrek kanserleri oluşturmaktadır. Bu tümörlerin %85'i renal hücrelerden köken almaktadır. Renal hücreli kanserlerin en sık tipi berrak hücreli olup %60-70'ini oluşturur. Papiller tip renal hücreli karsinom %15 oranıyla ikinci sıklıkta izlenir. Kromofob tip renal hücreli karsinom yaklaşık %5 oranında, diğer tipler daha az oranda görülürler (1). Görüntüleme yöntemlerinin gittikçe artan kullanımı nedeniyle, asemptomatik küçük renal tümörlerin görülme sıklığı son yıllarda yükselmiştir (3, 4). Bununla birlikte, cerrahi öncesi malign olarak yanlış sınıflandırılan benign renal tümörlerin sayısı %10 ila %27 arasında değişiyor olup, bu benign patolojilerin çoğunu anjiyomyolipom ve onkositom oluşturmaktadır (5, 6). Bu çalışmalar, rezeksiyon geçiren önemli sayıda hastanın gereksiz yere cerrahi tedavi görebileceğini ortaya çıkarmıştır. Johnson ve arkadaşları, sadece ABD'de yanlış kanser varsayımı nedeni ile yılda 5600 kitle rezeksiyon edildiğini bildirmiştir (37). Ne yazık ki, bunların göz ardı edilemeyecek bir oranı radikal nefrektomiye maruz kalmaktadır (38).

MR veya BT'deki böbrek kitlelerinin tespit oranı artmış olmasına rağmen, benign patolojilerin ayırt edilebilmesi hala değişken görüntüleme özellikleri ve teknikleri ile çözülemeyen bir zorluktur (39-44). Ek olarak, bu yöntemlerin tanısal doğruluğu 20 mm'den küçük kitlelerde daha düşüktür (45).

Renal kitlelerin benign ve malign ayırmasında perkütan renal biyopsinin doğruluğunun artmasına ve yeni tekniklerin geliştirilmesine rağmen, hala sınırlılıkları vardır. Karar sürecini zorlaştıran, düşük bir negatif öngörü değerine sahiptir (46). Ayrıca, biyopsi benign olma olasılığı yüksek olan küçük renal kitlelerde daha az etkilidir (37). Ek olarak, hematoma, ağrı ve hematüri gibi komplikasyonlarla ilişkili olabilir (47). Kısaca, düşük negatif öngörü değeri ve ilişkili riskler, renal biyopsinin benign renal kitleleri teşhis etme özelliğini sınırlar.

Bu bilgiler göz önüne alındığında, benign patoloji ile ilişkili faktörlerin ortaya konması ve yeni tanı yöntemleri bulunması önem taşımaktadır.

5.1. BENİGN PATOLOJİYİ ÖNGÖREN FAKTÖRLER

Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımıyla beraber insidental renal kitlelerin görülme sıklığı artmıştır. 1983-2002 yıllar arasındaki SEER kayıtlarını analiz eden bir çalışma, özellikle 4 cm den küçük renal kitlelerin insidansı arttığını tespit etmiştir (4). 180 hastalık çalışmada rezike edilen kitlelerin %20 si benign olduğu rapor edilmiştir (48). Mckiernan ve arkadaşlarının tarafından yapılan 292 hastalık çalışmada bu oranın %23 olduğu ve en sık görülen benign patolojinin onkositom olduğu gösterilmiştir (49). Benign patolojiyi öngörebilecek faktörler arasında yaş, cinsiyet, lezyonun insidental veya semptomatik saptanması ve radyolojik özellikleri (boyut, solid veya kistik, periferik veya santral) yer almaktadır.

1598 hastalık bir çalışmada rezike edilen renal kitlelerin sadece %7.1'inin benign olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada benign lezyonların genç yaş ile ilişkili olduğu ve en sık saptanan patolojinin anjiyomiyolipom olduğu gözlenmiştir (50). 376 hastalık çalışmada şüpheli RCC kitlelerinde benign lezyonların hasta grubunun %21.5'ini oluşturduğu ve bunu öngören faktörlerin arasında genç yaş olduğu tespit edilmiştir (51). Öte yandan, Gillet ve arkadaşlarının yaptığı 1191 hastalık çalışmada, benign ve malign kitlelerin arasında anlamlı boyut farkı olmadığını raporlamıştı (52). Aynı çalışmada 18-40 yaş ve 60-70 yaş gruplarında benign patolojisinin alt tipinin oranları anlamlı fark gösterdiği, genç hasta grubunda daha sık anjiyomiyolipom saptanırken, yaşlı hasta grubunda daha çok onkositom görülmüştür. 592 hastalık çalışmada şüpheli RHK kitlelerinde %9.5 benign patolojisi saptandığı ve hasta yaşının benign patolojiyi öngöremediği rapor edilmiştir (53). Akdoğan ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada hastanın yaşı benign patolojiyi öngören faktörlerden olmadığı bulunmuştur (54). Bu çalışmada, benign patoloji ile yaş arasında anlamlı bir

ilişki bulunmamıştır. Bunun en olası nedeni ise hasta sayısının azlığı olarak düşünülmektedir.

815 hastalık çalışmada eksize edilen kitlelerin %16.4'ü benign olduğu ve kadın cinsiyeti benign patolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). 176 hastanın değerlendirildiği başka çalışmada ise olası RHK kitlelerinde benign lezyonların insidansı % 11 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada kadın cinsiyeti benign patolojiyi predikte eden tek faktör olarak bulunmuştur (5). Lane ve arkadaşları tarafından yapılan 862 hastalık çalışmada, benign patolojisi genç kadınlarda ve yaşlı erkeklerde anlamlı bir şekilde arttığı raporlanmıştır (55). Bu çalışmada, hastanın cinsiyeti benign patolojiyi kestirebilmek için yetersiz olduğu ve onkositom patolojisine sahip olan hastaların çoğu erkek olduğu gözlenmiştir. Lane ve arkadaşları yayınladığı çalışmaya dayanarak, kadınların ve erkeklerin yaş ortancaları 58 olması bu sonucu açıklayabilir.

Frank ve arkadaşlarının renal kitle nedeni ile ameliyat edilen 2,770 hastalık çalışmasında < 2 cm, 2-4 cm ve >4 cm olan kitlelerde benign patoloji insidansı sırasıyla %30, %21 ve %7.8 olduğu ve benign tümörlerin %72.9 u onkositom olduğu gözlenmiştir. Böylece artan tümör hacmi ile benign patoloji insidansı anlamlı olarak azaldığını tespit edilmiştir (56). 2,675 hastalık çalışmada olası RHK kitlelerinde benign lezyonların insidansı < 1 cm olan kitlelerde %38 iken, > 7 cm olan kitlelerde %7 olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada tümör boyutundaki her 1 cm'lik artış, malignite ihtimalinde %16'lık bir artışa neden olmaktadır (57). Tsivian ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada varsayılan RHK kitlelerinde benign lezyonların insidansı %18.2 olduğu ve tümör hacmi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (58). Öte yandan, Kutikov ve arkadaşların yaptığı 146 hastalık çalışmada ise < 2 cm, 2-4 cm ve > 4 cm olan kitlelerde benign patoloji insidansı sırasıyla %15.9, %16.5 ve %14.3 olduğu, en sık saptanan benign patolojisi anjiyomiyolipom ve onkositom olduğu ve tümör hacmi benign patoloji ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir (7). 376 hastalık başka çalışmada tümör hacmi benign patoloji ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (51). Bizim

çalışmamızda, malign patoloji anlamlı olarak 4 cm'den büyük kitlelerde daha yüksek bulunmuştur (%90.5 vs %70.8, p=0.033).

349 hastalık çalışmada klinik T1 tümörlerin insidental yada semptomatik olarak fark edilmesinin benign patolojiyi öngörme üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir (59). Akdoğan ve arkadaşları, tümörün insidental yada semptomatik saptanması benign patolojiyi predikte etmediğini raporlamıştır. Aynı çalışmada tümörün kistik olması benign patoloji ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (54). Park ve arkadaşların tarafından yayınlanan çalışmada, benign histolojinin kadınlar ve küçük tümörler ve kistik lezyonlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (50). 196 hastalık bir başka çalışmada ise tümörün periferik yerleşiminin benign patoloji ihtimalini anlamlı şekilde 3.5 kat artırdığı bulunmuştur (60). Buna karşın, Violette ve arkadaşlarının yayınladığı 592 hastalık çalışmada tümörün periferik vs santral olmasının benign patoloji predikte etmediğini göstermiştir (53). Bu çalışmada, tümörün saptanma şekli, kistik veya solid ve santral veya periferik olmasının benign patoloji ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

5.2. 99MTC-SESTAMİBİ SPECT / CT SONUCU İLE PATOLOJİ ALT TIPLERİ İLİŞKİSİ

Techneium-99m-sestamibi (2-methoxyisobutyl isonitrile-MİBİ) öncelikle miyokart perfüzyon çalışmalarında kullanılan lipofilik monovalan bir katyondur. Membran potansiyellerinin negatif ve lipit yapıda olması nedeni ile plazma ve mitokondri membranını pasif difüzyonla geçer ve hücre içinde önemli oranda mitokondrilerde tutulur (35). MİBİ'nin tümör hücrelerinde tutulumunu etkileyen diğer bir faktör, multidrug rezistans mekanizmasında rol oynayan P-glikoprotein'dir (MDR1 Pgp). Bu glikoprotein Tc-99m-sestamibiyi aktif transportu ile hücre dışına atmaktadır ve hücre içerisindeki radyofarmasötik tutulumunu azaltmaktadır (36).

Onkositom, böbrek hücreli karsinomlara kıyasla mitokondri bakımından zengin olması ve MDR1 Pgp'in malign hücrelerde çok daha fazla eksprese edilmesi nedeniyle (12, 19); 99mTc-sestamibi SPECT / BT'nin onkositomu malign lezyonlardan ayırt etmek için kullanılabilmesi düşünülmüştür.

Bu hipotezi ilk araştıran Gormley ve arkadaşları tarafından yapılan bir pilot çalışmada, onkositomu RHK'dan ayırmada 99mTc-sestamibi'nin potansiyel rolü olabileceği bildirilmiştir (61). Rowe ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada bu potansiyel faydasını vurgulamıştır (9). Gorin ve arkadaşları tarafından yapılan 50 hastalık çalışmada, rezike edilen kitlelerin 41'inde RHK, 6'sında onkositom, 2'sinde HOCT ve 1'inde AML saptanmıştır. Cerrahi öncesi yapılan 99mTc-sestamibi sintigrafisi değerlendirildiğinde, benign olarak rapor edilen 9 kitlenin 7'sinde (5 onkositom, 2 HOCT) Tc-99m MİBİ tutulumu pozitif (duyarlılık %87.5) iken, malign 41 lezyonun 39'ünde Tc-99m MİBİ tutulumu negatif (özellik %95.2) olarak tespit edilmiştir. Malign renal kitleye sahip olduğu halde pozitif Tc-99m MİBİ tutulumu saptanan 2 hastanın patolojik incelemesinde kromofob hücreli RHK saptanmıştır. Yazarlar, kromofob hücreli RHK'nin yanlış pozitif tutulum göstermesine rağmen, büyük ölçüde iyi bir klinik seyre sahip olması nedeni ile Tc-99m MİBİ sintigrafinin ideal bir tanılal değere sahip olduğu savunmuşlardır (34). İsveç'ten bildirilen 27 hastalık çalışmada, rezike edilen 31 kitlenin 17'sinin benign (12 onkositom, 3 HOCT, 1 AML, 1 metanephric adenom) ve 14'ü malign (7 şeffaf hücreli RHK, 3 papiller RHK, 2 kromofob RHK, 1 kromofob-papiller RHK, 1 lenfoma) olduğu saptanmıştır. Preoperatif 99mTc-sestamibi sintigrafisi değerlendirildiğinde, benign 17 kitlenin 15'inde (11 onkositom, 3 HOCT, 1 AML) Tc-99m MİBİ tutulumu pozitif (duyarlılık %88.2) iken, malign 14 lezyonun 13'ünde Tc-99m MİBİ tutulumu olmadığı (özellik %92.8) tespit edilmiştir. Malign renal kitleye sahip olduğu halde pozitif Tc-99m MİBİ tutulumu sergileyen 1 hastanın patolojisi papiller RHK olarak rapor edilmiştir (10). Bu sonuçlar, Gorin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile kıyaslandığında AML pozitif, onkositom ve kromofob RHK negatif tutulum sergileyebileceği ortaya

koymuştur. Bizim alışmamızda, malign renal kitleye sahip olduğu halde pozitif Tc-99m MİBİ tutulumu saptanan 8 hastanın patolojileri kromofob hücveli RHK (5 hasta) ve onkositik papiller RHK (3 hasta) tespit edilmiştir. Bu tümörlerin onkositomlara benzer olarak toplayıcı duktus sisteminin 'intercalated' hücrelerinden kaynaklandığı düşünölmektedir. Son yıllarda birçok araştırmacı kromofob RHK ve onkositom arasında bir bağlantı olabileceğine dikkat çekmektedir. Histolojik olarak onkositik hücrelerin varlığı ve sitoplazmada çok sayıda tüböveziköler kristalı mitokondri izlenmesi MİBİ tutulumunun diğer malign lezonlara (Berrak hücveli RCC) kıyasla daha fazla olmasını açıklayabilir (19). Bu tümörlerin iyi klinik syerine sahip oldukları ve nadiren metastaz yaptıkları rapor edilmiştir (62, 63).

99mTc-sestamibi SPECT/BT'nin sadece nitel değerlendirilmesine (pozitif vs negatif) bakıldığında negatif prediktif değerine kıyasla pozitif prediktif değeri düşük olduğu görölmektedir. Bu, benign patolojiyi öngörmekten çok malign lezyonun dışlanmasında 99mTc-sestamibi SPECT /BT'nin daha iyi bir rol oynadığı anlamına gelebilir. Bu sonuca göre, 99mTc-sestamibi sintigrafiyi kullanarak benign patolojiyi ayırt etmek için nicel bir değerlendirmeye ihtiyaç olabilir. Rowe ve arkadaşları, lezyon/böbrek MİBİ tutulum oranını hesaplayarak nicel değerlendirme yapılmasını önermişlerdir. Onkositomlarda bu oran 0.85-1.78 iken, RHK lezyonlarda 0.21-0.31 bulunmuştur (9). Gorin ve arkadaşları yaptıkları post_hoc analizinde tümörleri doğru şekilde sınıflandırmak için 0.6 lezyon/böbrek değerini kesme nokatsı olarak kabul etmişlerdir (34). Bu sonuca benzer şekilde, bizim çalışmamızda 0.49 ortalama görece tutulumu değeri onkositomları diğer tüm patolojilerden ayırt etmek için kesme nokatsı olarak bulunmuştur.

5.3. MDR1 POMPA EKSPRESYONU 99MTC-SESTAMİBİ SPECT / CT SONUCU İLE İLİŞKİSİ

MDR1 permeabilite-glikoprotein (P-gp), çoklu ilaç rezistansı (MDR) geni tarafından kodlanan ve ATP bağlayan kaset B1 (ATP Binding Cassette B1) alt ailesine (ABCB1, MDR/TAB) ait olan geçirgenlik düzenleyici bir plazma zarı lipoproteinidir. Ayrıca, çeşitli bileşiklerin büyük bir grubuna direnç gösteren ve bu özelliği ile çoklu ilaç direncine sebep olan aktif bir ilaç atım pompası olarak da tanımlanmıştır. Bu proteine, sitotoksik ilaçların geçişini etkilediği ve ilaçlara karşı bir geçirgenlik (permeability) engeli oluşturduğu için P-gp adı verilmiştir (64-66). P-gp'nin enerjiye bağımlı olarak işlev gördüğü ve hücre içine giren ilacın dışarı pompalanmasını sağlayarak, hücre içi ilaç konsantrasyonunu azaltmaya çalıştığı ifade edilmiştir. P-gp'nin, fizyolojik olarak normal insan vücudunda atılım ve korumada rol oynayan organların epitel hücrelerinde geniş ölçüde sentez edildiği belirtilmiştir (67). Bu proteinin atılımdaki rolü dikkate alındığında böbrek, karaciğer ve barsak gibi organların hücre zarlarında oldukça yüksek düzeyde sentezinin olduğu sonucuna varılmıştır. P-gp'nin böbrekte proksimal tubüllerin villuslarının sınırına, karaciğerde hepatositlerin apikal membranına, barsaklarda ise alt gastrointestinal sistemdeki mukozal hücrelerin apikal membranına yerleştiği belirtilmiştir (68-70).

Tümör hücreleri ile yapılan çalışmalarda, P-gp'nin hücre yüzeyi üzerinde, sitoplazmik veziküllerde, Golgi aparatında ve çekirdek zarında sentez edildiği gösterilmiştir (71). P-gp'nin fizyolojik olarak böbrekte bulunması ve gelişen tümör hücrelerinde ekspresyonun artması, renal hücreli karsinom çoklu ilaca direnç fenotipine katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Çalışılan RHK örneklerinin çoğunda MDR-1 geni aşırı ekspresyonu veya proteini tanımlanmıştır (72).

P-gp substratları katyonik ve nötr amfifilik maddelerdir ve çoğunlukla nitrogrubu ihtiva ederler (73). Tc-99m MİBİ, lipofilik bir katyon olduğu için, birçok kanser ilacı gibi, P-gp pompası için bir substrat görevi görür. Yeterli perfüzyona sahip

ve MDR1 Pgp fonksiyonu pozitif lezyonlarda, MİBİ tutulumunun saptanamaması veya düşük düzeyde olması ya da atılımının hızlı olması; Tc-99m MİBİ'nin MDR1 Pgp tarafından hücre dışına aktif transportu sonucudur. Dolayısıyla, Tc-99m MİBİ, MDR1 Pgp fonksiyonunun ve inhibisyonunun in vivo olarak araştırılmasında kullanılan Tc-99m ajanlarından biridir (36).

Rowe ve arkadaşları renal kitlelerde 99mTc-sestamibi birikimin, mitokondriyal içerik ve MDR1 pompa ekspresyonu ile korelasyonunu araştırmıştır. Yaptıkları çalışmada, yüksek mitokondriyal içerikli ve nispeten düşük MDR1 pompa ekspresyonu olan böbrek tümörleri, 99mTc-sestamibi tutulumu olduğu ve bunun onkositom ve HOCT gibi benign lezyonların tanınmasında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Bunun tersine, düşük mitokondriyal içerikli ve yüksek MDR1 pompa ekspresyonu olan malign lezyonlarda ise, 99mTc-sestamibi tutulumun olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, ilginç olarak kromofob RHK olarak tanımlanan 4 lezyonun aynı mitokondriyal içeriği ve MDR1 pompa ekspresyonuna sahip olmasına rağmen, 2'sinde 99mTc-sestamibi tutulum olmadığı gözlenmiştir. Bu 2 Kromofob RHK'nın klasik varyant olduğu, buna karşın 99mTc-sestamibi tutulumu saptanan ve yanlış pozitif olan diğer 2 kromofob RHK'nın eosinofilik varyant olduğu bulunmuştur. Bu gözleme göre ve eosinofilik varyant kromofob RHK'nın iyi seyirli olduğunu göz önünde bulundurulduğunda 99mTc-sestamibi SPECT /BT'nin böbrek tümörlerinin risk sınıflandırmasında yararlı bir rolü sahip olabileceği savunulmuştur (74).

Bizim çalışmamızda, pozitif MDR1 ekspresyonuna rağmen 6 onkositom, 5 kromofob ve 1 onkositik papiller lezyonlarında 99mTc-sestamibi tutulum olması, benzer yoğun mitokondriyal içeriğine sahip olmaları ile açıklanabilir (19). Öte yandan, negatif MDR1 ekspresyonuna rağmen 3 benign ve 23 malign lezyonda 99mTc-sestamibi tutulumu olmaması, bu lezyonların mitokondriden fakir olması ve MDR1 dışında MPR1 gibi farklı bir çoklu ilaç rezistans mekanizmasına bağlı olabilir (75).

Küçük hasta sayısı bu çalışmanın ana sınırlamasıdır. Başka bir sınırlama ise, primer renal tümörlerin tüm patolojik alt tiplerinin davranışlarını inceleyememizdir. Ayrıca, mitokondriyal içeriği ölçmek ve sintigrafi sonuçları üzerindeki etkisini araştırmak mümkün değildi.

6. SONUÇ

Renal kitle değerlendirmesinde ^{99m}Tc -sestamibi SPECT / BT 'nin, klinik değerlendirmeye ve detaylı çok fazlı BT incelemesine yardımcı olarak belirgin faydaları vardır. MİBİ tutulumu saptanmayan kitleler malign olarak değerlendirilmelidir. Pozitif tutulum gösteren kitleleri değerlendirilirken bazı malign patolojilerin de pozitif tutulum gösterebileceği bilinmelidir. Ancak, MİBİ tutulumu saptanan malign patolojilerin görece olarak daha iyi seyirli olduğu göz ardı edilmemelidir. Tüm bu sonuçlara dayanarak ^{99m}Tc -sestamibi SPECT /BT'nin klinik karar vermede yeri vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bostwick DG, Cheng L. Urologic surgical pathology: Elsevier Health Sciences; 2008.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IAJWHOC. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. 2004.
3. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MAJNEjom. Small renal mass. 2010;362 (7):624-34.
4. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BKJotNCI. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. 2006;98 (18):1331-4.
5. Fujii Y, Komai Y, Saito K, Iimura Y, Yonese J, Kawakami S, et al. Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients. 2008;72 (3):598-602.
6. Snyder ME, Bach A, Kattan MW, Raj GV, Reuter VE, Russo PJTJou. Incidence of benign lesions for clinically localized renal masses smaller than 7 cm in radiological diameter: influence of sex. 2006;176 (6):2391-6.
7. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. 2006;68 (4):737-40.
8. Hendrikse N, Franssen E, Van der Graaf W, Meijer C, Piers D, Vaalburg W, et al. 99m Tc-sestamibi is a substrate for P-glycoprotein and the multidrug resistance-associated protein. 1998;77 (3):353.

9. Rowe SP, Gorin MA, Gordetsky J, Ball MW, Pierorazio PM, Higuchi T, et al. Initial experience using ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT for the differentiation of oncocytoma from renal cell carcinoma. 2015;40 (4):309.
10. Tzortzakakis A, Gustafsson O, Karlsson M, Ekström-Ehn L, Ghaffarpour R, Axelsson RJE. Visual evaluation and differentiation of renal oncocytomas from renal cell carcinomas by means of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT. 2017;7 (1):29.
11. Rochlitz CF, Lobeck H, Peter S, Reuter J, Mohr B, De Kant E, et al. Multiple drug resistance gene expression in human renal cell cancer is associated with the histologic subtype. 1992;69 (12):2993-8.
12. Tobe SW, Noble-Topham SE, Andrulis IL, Hartwick R, Skorecki KL, Warner EJC. Expression of the multiple drug resistance gene in human renal cell carcinoma depends on tumor histology, grade, and stage. 1995;1 (12):1611-5.
13. Moore KL. Clinically oriented anatomy: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
14. Fenton R, Praetorius JJB, Kidney RST. Anatomy of the kidney. 2016:42-82.
15. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal AJC. Cancer statistics, 2014. 2014;64 (1):9-29.
16. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. 2015;67 (1):85-97.
17. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. 2011;60 (4):615-21.
18. Alomari AK, Nettey OS, Singh D, Kluger H, Adeniran AJH. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. 2015;46 (10):1418-26.

19. Hoda SA, D'alfonso TM. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. LWW; 2015.
20. Perez-Ordonez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. 1997;21 (8):871-83.
21. Yusenko MVJIIJoU. Molecular pathology of renal oncocytoma: a review. 2010;17 (7):602-12.
22. Hes O, Petersson F, Kuroda N, Hora M, Michal MJHH. Renal hybrid oncocytic/chromophobe tumors-a review. 2013;28 (10):1257-64.
23. E. T. Klinik Radyoloji2011.
24. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MJR. Small (< or= 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. 1996;198 (3):785-8.
25. Sidhar K, McGahan JP, Early HM, Corwin M, Fananapazir G, Gerscovich EOJJouim. Renal cell carcinomas: sonographic appearance depending on size and histologic type. 2016;35 (2):311-20.
26. Kazmierski B, Deurdulian C, Tchelepi H, Grant EGJAR. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. 2017:1-19.
27. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. 2015;67 (5):913-24.
28. Kim JH, Sun HY, Hwang J, Hong SS, Cho YJ, Doo SW, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging of small renal masses in real practice: sensitivity and specificity according to subjective radiologic interpretation. 2016;14 (1):260.

29. Bhatnagar A, Rowe SP, Gorin MA, Pomper MG, Fishman EK, Allaf ME, Jocat. Computed tomography appearance of renal hybrid oncocytic/chromophobe tumors. 2016;40 (4):513.
30. Lopes Vendrami C, Parada Villavicencio C, DeJulio TJ, Chatterjee A, Casalino DD, Horowitz JM, et al. Differentiation of solid renal tumors with multiparametric MR imaging. 2017;37 (7):2026-42.
31. Semelka RC, Hricak H, Stevens S, Finegold R, Tomei E, Carroll PJR. Combined gadolinium-enhanced and fat-saturation MR imaging of renal masses. 1991;178 (3):803-9.
32. Sun MR, Ngo L, Genega EM, Atkins MB, Finn ME, Rofsky NM, et al. Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes—correlation with pathologic findings. 2009;250 (3):793-802.
33. Campbell SP, Tzortzakakis A, Javadi MS, Karlsson M, Solnes LB, Axelsson R, et al. ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT for the characterization of renal masses: a pictorial guide. 2018;91 (1084):20170526.
34. Gorin MA, Rowe SP, Baras AS, Solnes LB, Ball MW, Pierorazio PM, et al. Prospective evaluation of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT for the diagnosis of renal oncocytomas and hybrid oncocytic/chromophobe tumors. 2016;69 (3):413-6.
35. Crane P, Laliberté R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi CJE, Jonm. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-^{99m}-sestamibi myocardial retention. 1993;20 (1):20-5.
36. Piwnicka-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM, Cr. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. 1993;53 (5):977-84.

37. Johnson DC, Vukina J, Smith AB, Meyer AM, Wheeler SB, Kuo TM, et al. Preoperatively misclassified, surgically removed benign renal masses: a systematic review of surgical series and United States population level burden estimate. *The Journal of urology*. 2015;193 (1):30-5.
38. Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, Klingler HC, Susani M, Memarsadeghi M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. *BJU international*. 2007;99 (5):1002-6.
39. Kang SK, Zhang A, Pandharipande PV, Chandarana H, Braithwaite RS, Littenberg BJAJoR. DWI for renal mass characterization: systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. 2015;205 (2):317-24.
40. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JSJAJoR. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. 2010;195 (6):W421-W7.
41. Young JR, Margolis D, Sauk S, Pantuck AJ, Sayre J, Raman SSJR. Clear cell renal cell carcinoma: discrimination from other renal cell carcinoma subtypes and oncocytoma at multiphasic multidetector CT. 2013;267 (2):444-53.
42. Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB, et al. Update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma. 2016;195 (4 Part 1):834-46.
43. Park BKJAJoR. Renal angiomyolipoma: radiologic classification and imaging features according to the amount of fat. 2017;209 (4):826-35.
44. Song S, Park BK, Park JJEjor. New radiologic classification of renal angiomyolipomas. 2016;85 (10):1835-42.

45. Nakashima K, Kitagawa Y, Izumi K, Mizokami A, Gabata T, Namiki MJOL. Diagnostic accuracy of pre-operative imaging findings in presumed clinical T1a renal cell carcinomas. 2016;11 (5):3189-93.
46. Richard PO, Jewett MA, Tanguay S, Saarela O, Liu ZA, Pouliot F, et al. Safety, reliability and accuracy of small renal tumour biopsies: results from a multi-institution registry. *BJU international*. 2017;119 (4):543-9.
47. Patel HD, Johnson MH, Pierorazio PM, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Diagnostic Accuracy and Risks of Biopsy in the Diagnosis of a Renal Mass Suspicious for Localized Renal Cell Carcinoma: Systematic Review of the Literature. *The Journal of urology*. 2016;195 (5):1340-7.
48. Filipas D, Fichtner J, Spix C, Black P, Carus W, Hohenfellner R, et al. Nephron-sparing surgery of renal cell carcinoma with a normal opposite kidney: long-term outcome in 180 patients. *Urology*. 2000;56 (3):387-92.
49. McKiernan J, Yossepowitch O, Kattan MW, Simmons R, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome. *Urology*. 2002;60 (6):1003-9.
50. Park SY, Jeon SS, Lee SY, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, et al. Incidence and predictive factors of benign renal lesions in Korean patients with preoperative imaging diagnoses of renal cell carcinoma. *Journal of Korean medical science*. 2011;26 (3):360-4.
51. Jeon HG, Lee SR, Kim KH, Oh YT, Cho NH, Rha KH, et al. Benign lesions after partial nephrectomy for presumed renal cell carcinoma in masses 4 cm or less: prevalence and predictors in Korean patients. *Urology*. 2010;76 (3):574-9.
52. Gillett MD, Cheville JC, Karnes RJ, Lohse CM, Kwon ED, Leibovich BC, et al. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses. 2005;173 (6):1893-6.

53. Violette P, Abourbih S, Szymanski KM, Tanguay S, Aprikian A, Matthews K, et al. Solitary solid renal mass: can we predict malignancy? *BJU international*. 2012;110 (11 Pt B):E548-52.
54. Akdogan B, Gudeloglu A, Inci K, Gunay LM, Koni A, Ozen H. Prevalence and predictors of benign lesions in renal masses smaller than 7 cm presumed to be renal cell carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2012;10 (2):121-5.
55. Lane BR, Babineau D, Kattan MW, Novick AC, Gill IS, Zhou M, et al. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrectomy. 2007;178 (2):429-34.
56. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *The Journal of urology*. 2003;170 (6 Pt 1):2217-20.
57. Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, Tickoo SK, Kundu S, Katz D, et al. Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *The Journal of urology*. 2009;181 (5):2033-6.
58. Tsivian M, Mouraviev V, Albala DM, Caso JR, Robertson CN, Madden JF, et al. Clinical predictors of renal mass pathological features. *BJU international*. 2011;107 (5):735-40.
59. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, Venkatesh R, Bhayani SB. Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. *The Journal of urology*. 2006;176 (4 Pt 1):1317-20; discussion 20.
60. Mason RJ, Abdolell M, Rendon RAJCUAJ. Tumour location as a predictor of benign disease in the management of renal masses. 2010;4 (6):414.
61. Gormley TS, Van Every MJ, Moreno AJ. Renal oncocytoma: preoperative diagnosis using technetium 99m sestamibi imaging. *Urology*. 1996;48 (1):33-9.

62. Han G, Yu W, Chu J, Liu Y, Jiang Y, Li Y, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological and genetic analysis and indolent clinical course in 14 cases. *Pathology, research and practice*. 2017;213 (1):1-6.
63. Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, Gopalan A, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35 (7):962-70.
64. Silverman JA. Multidrug-resistance transporters. *Pharmaceutical biotechnology*. 1999;12:353-86.
65. O'Connor R. The pharmacology of cancer resistance. *Anticancer research*. 2007;27 (3a):1267-72.
66. Bansal T, Akhtar N, Jaggi M, Khar RK, Talegaonkar S. Novel formulation approaches for optimising delivery of anticancer drugs based on P-glycoprotein modulation. *Drug discovery today*. 2009;14 (21-22):1067-74.
67. Lin JH, Yamazaki M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. *Drug metabolism reviews*. 2003;35 (4):417-54.
68. Kannan P, John C, Zoghbi SS, Halldin C, Gottesman MM, Innis RB, et al. Imaging the function of P-glycoprotein with radiotracers: pharmacokinetics and in vivo applications. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;86 (4):368-77.
69. Ernest S, Bello-Reuss E. P-glycoprotein functions and substrates: possible roles of MDR1 gene in the kidney. *Kidney international Supplement*. 1998;65:S11-7.
70. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicology letters*. 2005;156 (3):319-29.

71. Troutman MD, Luo G, Gan L-S, Thakker DRJD-di. The role of P-glycoprotein in drug disposition: significance to drug development. 2002;295-357.
72. Naito S, Sakamoto N, Kotoh S, Goto K, Matsumoto T, Kumazawa J. Expression of P-glycoprotein and multidrug resistance in renal cell carcinoma. *European urology*. 1993;24 (1):156-60.
73. Thuerauf N, Fromm MF. The role of the transporter P-glycoprotein for disposition and effects of centrally acting drugs and for the pathogenesis of CNS diseases. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2006;256 (5):281-6.
74. Rowe SP, Gorin MA, Solnes LB, Ball MW, Choudhary A, Pierorazio PM, et al. Correlation of (99m)Tc-sestamibi uptake in renal masses with mitochondrial content and multi-drug resistance pump expression. *EJNMMI research*. 2017;7 (1):80.
75. Walsh N, Larkin A, Kennedy S, Connolly L, Ballot J, Ooi W, et al. Expression of multidrug resistance markers ABCB1 (MDR-1/P-gp) and ABCC1 (MRP-1) in renal cell carcinoma. *BMC urology*. 2009;9:6.