



Böbrek ve Mesane Tümörlerinde PET/BT'nin Klinik Kullanımı

The Use of F-18-FDG PET/CT in Renal and Bladder Tumors

© Burcu Esen Akkaş

Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Klinik görüntüleme, kanser hastalığının her evresinde tedaviyi şekillendiren en önemli yol gösterici olmuştur. Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), son yirmi yılda giderek artan endikasyon ile onkolojik görüntülemenin mihenk taşı haline gelmiş, birçok kanser türünde evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilmesi amacıyla kullanımı uluslararası kılavuzlarda yer almıştır. Bu çalışmada, böbrek ve mesane tümörlerinde PET/BT görüntülemenin klinik onkoloji pratiğine katkıları güncel bakış açısı ile tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli kanser, böbrek tümörleri, mesane kanseri, PET/BT

Abstract

Clinical imaging has been the cornerstone to guide patient management and therapy strategies for oncology patients. In the last decades, the use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has been increased and PET/CT has been introduced as the major imaging technique in international guidelines for staging and re-staging of many cancer types as well as for assessment of therapy response in oncological imaging. In this review, the contribution of fluorodeoxyglucose PET/CT in renal and bladder tumors is discussed under current guidelines.

Keywords: Renal cell carcinoma, renal tumors, bladder cancer, PET/CT

Giriş

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), onkolojik görüntülemede birçok kanser türünde hastalık yaygınlığının belirlenmesinde, nüks ve metastazların yakalanmasında, riskli hastaların seçilerek tedavi planının yapılması ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde rolü kanıtlanmış, önemli bir görüntüleme yöntemidir. F18 ile işaretli florodeoksiglukoz (F-18-FDG), bir glukoz analogu olup, tümör hücrelerinde metabolik yolun temel olarak anaerobik glikolize kaymış olması prensibinden yola çıkarak, hücre içinde artmış glukoz kullanımını gösteren ve PET/BT ile onkolojik görüntülemede en sık kullanılan radyoaktif ajandır.

F-18-FDG'nin temel olarak böbrekler ile atılıyor olması nedeniyle üriner sistemde görülen fizyolojik F-18-FDG tutulumları, F-18-FDG PET/BT'nin ürolojik onkolojide

kullanımını kısıtlayan ana faktör olmuştur. Bununla birlikte özellikle nüks ve metastazların tanınmasında F-18-FDG PET/BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Primer renal lezyonların ve üriner sistemin diğer tümörlerinin tespitinde ise, günümüzde F-18-FDG dışında geliştirilen birçok ajan ile çalışmalar sürmektedir. Bu çalışmada, en sık görülen ürolojik tümörler olan böbrek ve mesane tümörlerinde PET/BT'nin klinik kullanımı gözden geçirilmiştir.

Renal Tümörler

Renal Hücreli Tümörler (RCC) en sık görülen böbrek kanseri olup tüm kanserlerin %3'ünü teşkil eder (1). Histolojik olarak RCC, berrak hücreli karsinom, papiller tip ve kromofob tip olmak üzere 3 alt tipe ayrılır (2). Berrak hücreli kanser, tüm RCC'lerin %75'ini oluşturur

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç Dr. Burcu Esen Akkaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6623-1600

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ve diğer alt tiplere kıyasla daha fazla metastaz yapma potansiyeline sahiptir (2).

Klasik triadı böbrekte kitle, hematüri ve yan ağrısıdır. Ancak, hastalığın %40 kadar olguda hematüri ve yan ağrısı yerine ateş, hafif karın ağrısı gibi özgül olmayan belirtiler ile seyretmesi, erken tanıyı güçleştirmekte olup, erken evrede yakalanan lezyonlar genellikle yapılan abdominal görüntüleme sırasında tesadüfen saptanırlar. %35 olguda tanı anında metastaz mevcuttur ve bu hastalarda prognoz, sınırlı hastalığı olan olgulara kıyasla kötüdür. Tanıda lokalize hastalığı olan RCC olgularının yaklaşık %30-35'inde ise izlemde lokal nüks veya uzak metastaz gelişmektedir (3).

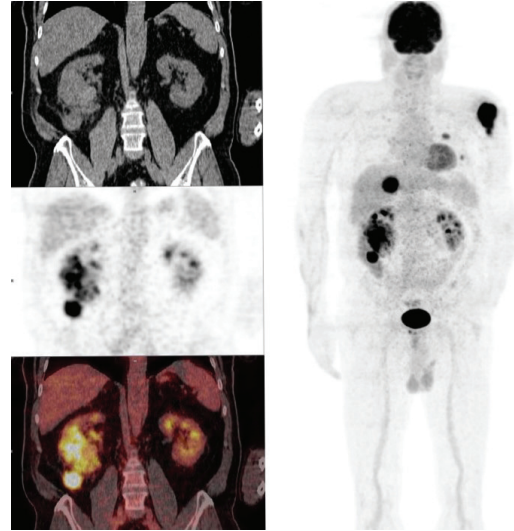
RCC, genellikle sporadik olgular halinde görülür. Bununla birlikte, von Hippel-Lindau sendromu, ailesel Renal Hücreli Kanser sendromu gibi bazı klinik sendromlar ile birlikteliği sıktır. Bu olguların bir kısmında von Hippel-Lindau tümör supresör geninin kaybı ve buna sekonder pro-anjiyogenik faktörlerin salınımının artması ve tümör gelişimine yatkınlık olduğu gösterilmiştir (4,5).

Kontrastlı BT ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) solid kitlelerin ayırıcı tanısında ve RCC olgularının evrelemesinde temel görüntüleme yöntemleridir. F-18-FDG böbrekler ile fizyolojik ekskresyonu ve renal parankimde F-18-FDG'nin normal fizyolojik tutulumu böbrek kitlelerinin metabolik karakterizasyonunu ve benign-malign lezyon ayırımını yapmayı kısıtlamaktadır. Bu nedenle renal kitlelerin ayırıcı tanısında ve RCC hastalarının evrelemesinde F-18-FDG PET/BT'nin kullanımını kısıtlıdır.

Primer RCC olgularında F-18-FDG PET'in kullanımına dair ilk yayınların sonuçları duyarlılığın evrelemede %50-60 civarında kaldığını bildirmektedir. Bununla beraber hücre alt tipi ve tümör derecesine bağlı olarak duyarlılığın %40- %100 arasında değiştiği, ancak bu geniş aralığın güven verici olmadığı düşünülmüştür. Bu nedenle ilk yayınlarda, evreleme ve tanıda BT ve MRG ile karşılaştırıldığında F-18-FDG PET'in üstünlüğünün olmadığı görüşü hakimdir (4,6,7).

Renal hücreli kanserlerde F-18-FDG PET in yerini değerlendiren çalışmalarda bildirilen duyarlılık sonuçlarının geniş bir aralıkta değişiklik göstermesinin nedenleri araştırıldığında, renal hücreli kanserlerin hücre alt tipi ile F-18-FDG tutulumu arasında farklılıklar olduğu görülmüştür. Genel olarak berrak hücreli kanserlerde F-18-FDG tutulumu düşük düzeyde iken, sarkomatoid tip ve papiller kanser gibi daha nadir görülen alt tiplerinde F-18-FDG tutulumu çok yüksektir (8,9) (Şekil 1). Renal hücreli kanserlerde glukoz transport protein ekspresyonu

ile F-18-FDG tutulumu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bazı çalışmalarda, F-18-FDG'nin metabolik yolunun gereği olan bu ilişkinin renal hücreli kanserlerin bazı alt tiplerinde gösterilemediği bildirilmiştir (10). Ayrıca, tümör hücrelerinde F-18-FDG tutulumunu belirleyen faktörlerin arasında hipoksi ve hipoksi durumunda salınan hipoksi-indüklenir faktör (HIF), vasküler endotel büyüme faktörü ve trombosit endotel hücre yapışma molekülü gibi endotelial büyüme faktörleri ve anjiyogenik moleküllerin salınımının artması da yer almaktadır. Berrak hücreli tümörlerde F-18-FDG tutulumunda artışa neden olan HIF1 α ve HIF2 α gibi hipoksi kaynaklı faktörlerin uygunsuz salgılanmasına neden olan von Hippel-Lindau tümör supresör geninin kaybı gösterilmiştir (4,5). Berrak hücreli kanserler, F-18-FDG tutulumunun en düşük olduğu tip olmasına rağmen bahsedilen hipoksi-kaynaklı yollar, hücre içinde F-18-FDG konsantrasyonunu etkileyen çok sayıda genetik, metabolik, biyokimyasal parametre olduğunu göstermektedir. Geniş bir bakış açısı ile değerlendirildiğinde RCC olgularında tümör



Şekil 1. Tanıda kemik, akciğer ve karaciğer metastazları ile prezante olan sarkomatoid tipte renal hücreli karsinom olgusuna ait pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) kesitleri ve tüm vücut görüntüsü sunulmaktadır. Elli sekiz yaşında erkek hasta kolunda ağrı ile başvuruyor. Yapılan incelemelerde sol humerusta destrüktif kitle saptanarak lezyondan biyopsi alınıyor. Biyopsi sonucu indiferansiye pleomorfik sarkom gelmesi üzerine primer odağın saptanması amacıyla PET/BT incelemesi yapılıyor. Florodeoksiglukoz PET/BT incelemesinde sağ böbrekte yaklaşık 8 cm boyutunda ekzotifik uzanım gösteren, düzensiz sınırlı, hipermetabolik renal kitle ve kitleye sekonder gelişen hipermetabolik kemik, akciğer ve karaciğer metastazları görülmektedir

tipi, tümörün biyolojik, metabolik ve genetik profili gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak F-18-FDG tutulumunun ve tespit edilebilme oranının değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Yapılan araştırmalardan bildirilen F-18-FDG ile ilgili çelişkili sonuçlar ya da F-18-FDG'nin renal ekskresyonu gibi kısıtlayıcı faktörler, F-18-FDG dışı bazı ajanların da RCC olgularındaki potansiyel rolünün araştırılmasının yolunu açmıştır. Hipoksi görüntülemesinde kullanılan F18-MISO, aerobik metabolizmayı araştırmak amacıyla kullanılan C11-asetat, hücre proliferasyonu üzerine çalışan F18-FLT ve amino asit transport ajanı olan C11-metiyonin gibi çok sayıda F-18-FDG dışı ajanın renal hücreli karsinomlu hastalarda rolü araştırılmıştır. Ayrıca artan immünolojik bilgiler sonrasında berrak hücreli RCC de ekspresyonunun arttığı gösterilen karbonik anhidraz 9 üzerine bağlanan cG250 (girentuximab) otoantikoru gibi moleküllerin üzerinde araştırmalar devam etmektedir (11).

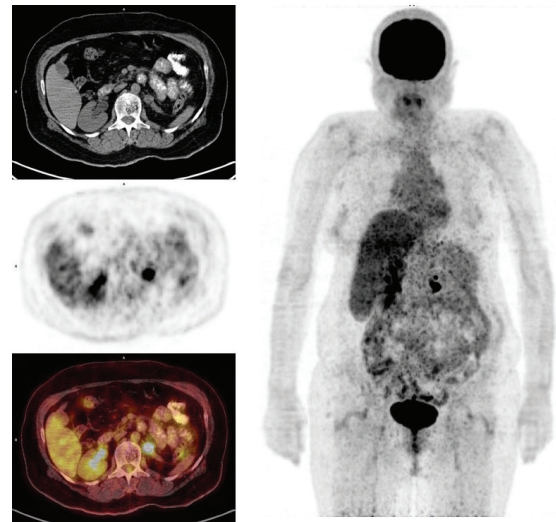
Ancak, gerek son dekatta RCC olgularının değişken biyolojik, metabolik ve genetik özelliklerinin olduğunun anlaşılması nedeniyle gerekse birçok tümör tipinde olduğu gibi renal hücreli kanserlerde de F-18-FDG tutulumu ile tümör derecesi ve biyolojik davranışı arasında ilişkilerin gösterilmesi ve PET/BT ile elde edilen kıymetli prognostik ön görü sayesinde, PET/BT'nin RCC olgularının görüntülemesinde klinik kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (4). Primer RCC tanısı alan hastalarda tümör derecesi ile karşılaştırıldığında, yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre F-18-FDG tutulumunun daha yüksek olduğu, standart tutulum değeri (SUV)=3 eşik değeri olarak seçildiğinde, proliferasyon indeksi yüksek-düşük tümör ayırımı yapmak konusunda F-18-FDG PET'in duyarlılığının %89, özgüllüğünün %87 olduğu gösterilmiştir (12). Ferda ve ark. (13) çalışmasında, SUV değeri >10 olan primer RCC olgularında sağ kalımın SUV<10 olan hastalara kıyasla belirgin düşük olduğu belirtilmektedir.

Literatürde, primer RCC olgularının tanı ve doğru evrelemede F-18-FDG PET/BT'nin kullanımının kısıtlı ve tanı algoritmasında yerinin BT veya MRG'den sonra olmasına rağmen, nüks ve metastatik RCC olgularında duyarlılığının ve özgüllüğünün çok daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Safaei ve ark. (14) çalışmasında yeniden evrelendirilen 36 hastanın 32'sinde metastatik hastalık F-18-FDG PET/BT ile tespit edilebilmiş, duyarlılık %87, özgüllük %100 olarak bulunmuştur (14). Alongi ve ark. (15), parsiyel ya da radikal nefrektomi sonrası nüks veya metastaz gelişen 104 hastada F-18-

FDG PET'in lezyonlarının tespitinde duyarlılığının %74, özgüllüğünün %80 olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2).

Yakın zamanda yapılan meta-analiz çalışmasında Ma ve ark. (16), 1168 hastada %86 duyarlılık, %88 özgüllük değerleri bildirerek, F-18-FDG PET/BT'nin nüks/metastatik RCC olgularında yerinin kıymetli olduğunu göstermişlerdir. Benzer sonuçlar, daha önceki yıllarda Wang ve ark. (8) tarafından yayınlanan meta-analiz çalışmasında da alınmıştır. Wang ve ark. (8) ek olarak ekstrarenal metastazların, renal lezyonlara göre daha yüksek duyarlılık ile tespit edilebildiğini bildirmişlerdir.

F-18-FDG PET/BT, RCC olgularında tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) başta olmak üzere hedefe yönelik tedavi ajanları ile tedavi edilen olgularda tedavi yanıtının takibi için kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. RCC tedavisinde konvansiyonel kemoterapötikler yerine sorafenib, sunitinib gibi TKİ ve everolimus gibi anjiogenez inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilerin etkinliği gösterilmiştir. Bu tedavilerde, RCC hastalarında tümör boyutunda anlamlı değişiklik olmaksızın, hastalarda sağ kalımın uzadığını gösteren veriler mevcuttur. Bu durumda tedavi yanıtını anatomik olarak lezyon boyutunun ölçülmesiyle yapan Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri'nin



Şekil 2. Papiller renal hücreli kanser nedeniyle 2 yıl önce sol radikal nefrektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılan olguda radyolojik şüphe üzerine yapılan yeniden evreleme florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi incelemesine ait kesitler ve tüm vücut görüntüleri sunulmaktadır. Aksiyel kesitlerde nefrektomi lojunda nüks hastalık ile uyumlu 2x1,8 cm boyutunda hipermetabolik düzensiz sınırlı nodüler lezyon görülmektedir

(RECIST) yanıt değerlendirilmesinde kullanımı sağlıklı sonuç veremeyebilir. Bu nedenle F-18-FDG PET/BT ile metabolik yanıtın değerlendirilmesinin, sağ kalım ile ilgili prognostik ön görü sağlayabileceği düşünülmüştür. Caldarella ve ark. (17) tarafından yayınlanan meta-analiz sonuçları da TKİ tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde F-18-FDG PET/BT'nin rolü olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada TKİ ile tedavi edilen RCC hastalarının dahil edildiği 7 yayın incelenmiş ve TKİ tedavisi sonrası F-18-FDG tutulumunda görülen kısmi azalmanın uzamış sağ kalım ile ilişkili olduğu, tersine artan F-18-FDG tutulumunu ise daha kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ueno ve ark. (18) tarafından yapılan bir prospektif çalışmada, TKİ tedavisi uygulanan 30 metastatik RCC hastası tedaviden 1 ay sonra PET/BT ile değerlendirilmiş ve hastalar tedaviye alınan metabolik yanıtı göre 3 guruba ayrılmıştır. Tedaviye alınan yanıt ile sağ kalım sonuçları karşılaştırıldığında, toplam sağ kalımın tedaviye iyi yanıt alınan hastalarda 999 ± 70 gün, orta yanıt alınan grupta 469 ± 34 gün, düşük yanıt alınan hastalarda ise 374 ± 125 gün olduğu gösterilmiştir.

Total lezyon glikolizisi (TLG) ve metabolik tümör yükü, PET/BT ile hesaplanabilen tümör yükü ve saldırganlığının metabolik parametreleri olup SUV değerlerinden daha objektif veriler olarak kabul edilmektedir. RCC olgularında bu metabolik verilerin sağ kalım ile ilgili prognostik öngörü sağladığı bildirilmiştir (19,20). Farnebo ve ark. (19), sorafenib ve sunitinib tedavisi uyguladıkları 39 metastatik RCC hastasında tedavinin 14. gününde erken tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla F-18-FDG PET/BT incelemesi yaparak sonuçları progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalım ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, TLG ve yağsız vücut ağırlığına göre düzeltilmiş standart tutulum değerinin her iki sağ kalım parametresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (19).

Günümüzde immünoterapi, RCC hastalarının tedavisinde giderek yaygınlaşmaktadır. Tabei ve ark. (21) sonuçları 2019 yılında yayınlanan araştırmasında, nivolumab tedavisi alan hastalarda F-18-FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını değerlendirmekteki rolü araştırılmış, nivolumab tedavisinin 1. ayında yapılan PET/BT incelemesinin sonuçları 4. ayda yapılan BT sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, tedavinin başlangıcını takiben 1. ayda yapılan PET/BT incelemesinde alınan metabolik yanıtın tedavi yanıtı hakkında erken bilgi verebildiğini ve SUV değerlerindeki artışın tek bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (21).

Günümüzde üriner yolla atılımı olmayan F-18-FDG-dışı ajanların RCC tanısında ve takibinde

kullanımına yönelik ilgi devam etmektedir. Hızlı hücre proliferasyonunu gösteren kolin en sık kullanılan F-18-FDG dışı ajandır. RCC hastalarında C11-kolin ile F-18-FDG'nin tanısal performansını karşılaştıran çok yeni yayınlanan bir prospektif çalışmada, C-11-kolin PET/BT'nin duyarlılığının F-18-FDG PET/BT'ye kıyasla oldukça yüksek olduğu (%87 vs. %54) bildirilmektedir (22). Wong ve ark. (23) makalesinde, malign hücre proliferasyon belirteci olan F18-florotimidinin (FLT), primer RCC tanısında başarılı sonuçları bildirilmektedir. Her ne kadar primer atılım yolu üriner sistem olsa da, prostat spesifik membran antijeninin yalnızca prostat hücrelerinde eksprese edilmediği, RCC de dahil başka birçok malign hücre tipinde ve hücre membranında bulunduğu bilinmektedir. 68Ga-PSMA PET/BT, RCC olgularında denenmiş, özellikle metastatik RCC olgularında yüksek lezyon kontrastı sayesinde lezyonların erken safhada saptanabildiği bildirilmiştir (24). Özellikle berrak hücreli karsinomda tümör neoangiogenezi gösteren işaretleyici olarak kullanabileceği bildirilmektedir (25). Her ne kadar 68Ga-PSMA PET/BT'nin RCC olgularında hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde ümit verici sonuçları olsa da bugün için RCC tanı-tedavi-izlem hattında kesin belirlenmiş yeri bulunmamaktadır. Gelecekte gündeme gelebilecek PSMA-hedefli tedaviler konusunda ise çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.

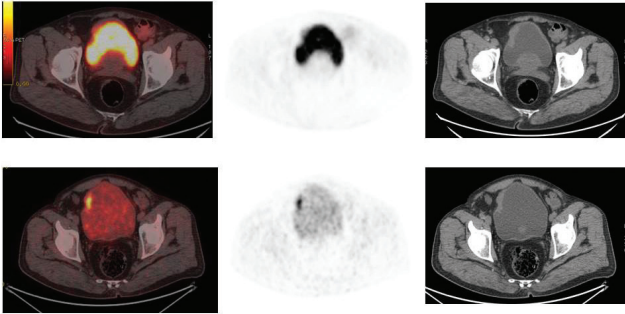
Özetle F-18-FDG PET/BT, RCC olgularında evrelemede rutin kullanımı tartışmalı olsa da, nüks ve metastatik olgularda yeniden evreleme ve hastalık yaygınlığının doğru değerlendirilmesinde değerini kanıtlamış önemli bir görüntüleme yöntemidir. F-18-FDG PET/BT ile elde edilen metabolik parametrelerin RCC olgularında prognoz ve sağ kalım ile kuvvetli ilişkisi gösterilmiştir. F-18-FDG PET/BT'nin özellikle hedefe yönelik tedaviler ile immünoterapi yanıtının izlenmesinde önemli yerinin olduğu görülmektedir. Üriner sistem yolu ile atılmayan yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ve prospektif randomize çalışmalar ile PET/BT'nin, RCC olgularında hasta yönetimine gelecekte daha fazla fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Mesane Tümörleri

Mesane kanseri en sık görülen idrar yolu tümörüdür. Mesane kanserlerinin %90'ı ürotelyal tümörler (transizyonel hücreli kanserler), %5'i yassı hücreli kanser, %2 kadarını da adenokanserler oluşturur (26). Mesane kanserlerinin yaklaşık %30'unda kas tabakasında tümör invazyonu mevcut olup bu hastalarda erken sistemik yayılım riski mevcuttur (9,26).

Mesane kanserinin tanısında lezyonu sistoskopi ile görerek doğrudan biyopsi almak esastır. Bununla beraber BT ve MRG gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri, mesane dışında tümörün varlığını ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek için gereklidir. MRG, mesane kas tutulumunu ve derinliği göstermede BT'ye kıyasla üstündür. F-18-FDG PET/BT, renal yolla atılan F-18-FDG'nin mesane içinde birikmesi nedeniyle mesane tümörlerini değerlendirmek için yetersiz kalmakta olup, primer mesane tümörlerinin tanısında ve evrelemede ilk sırada başvurulmuş tanı yöntemi değildir. NCCN kılavuzlarında F-18-FDG PET/BT, invazif mesane kanserli olgularda uzak metastazların taranmasında önerilmektedir (27).

Radyoaktif idrarın mesanede bulunması mesane duvarında tümöre bağlı oluşan metabolik değişiklikleri vizüel ve kantitatif yolla değerlendirme konusunda kısıtlılığa neden olmaktadır. İdrardaki F-18-FDG konsantrasyonunun düşürmek ve mesaneyi boşaltmak amacıyla mesane irrigasyonu, katererizasyonu, geç görüntüleme, zorlu diürez gibi yöntemler denenmiştir (28,29). F-18-FDG enjeksiyonu sonrası erken görüntüler ve i.v. diüretik enjeksiyonu sonrası geç görüntü almak, mesane tümörlerini tespit edebilmek için en akılcı yöntem olarak görülmektedir (30,31). Bu şekilde hem



Şekil 3. Mesane duvarında transizyonel hücreli karsinom tanısıyla operasyon hazırlığı yapılan hastamıza ait pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) incelemesinin transaksyonel kesitleri görülmektedir. Üst sırada florodeoksiglukoz enjeksiyonundan 60 dakika sonra alınan rutin görüntülerde BT kesitlerinde mesane sağ duvarda tümöral duvar kalınlaşması izlenirken eşlik eden PET görüntüsünde tümörde F-18-FDG tutulumu ile ilgili bilgi edinmek mümkün değildir. Alt sırada ise i.v. diüretik enjeksiyonu yapıldıktan 40 dakika sonra aynı bölgeye alınan PET/BT görüntüleri verilmektedir. Bu görüntülerde tümöral yapıdaki patolojik F-18-FDG tutulumu belirgin şekilde gösterebilmek mümkün hale gelmiştir. Özellikle lokal nükslerin saptanmasında ve perivezikal alanların doğru değerlendirilmesinde diüretik enjeksiyonu sonrası geç görüntülerin elde edilmesi önemlidir

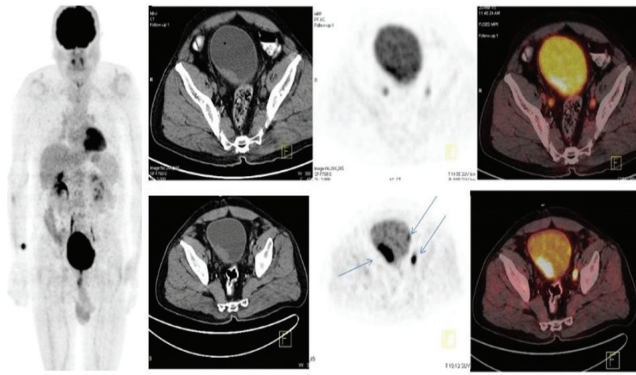
tümörde F-18-FDG tutulum miktarının artması, hem de idrarda F-18-FDG konsantrasyonunun düşmesi sağlanarak mesane duvarındaki tümörün optimal görüntülenmesi sağlanabilir (Şekil 3). Yine de, F-18-FDG'nin üriner sistem tümörlerini değerlendirmek için ideal radyoaktif ajan olmadığı açıktır. Bu nedenle, evrelemede PET/BT, primer lezyonun yaygınlığından ziyade nodal evreleme ve uzak metastazların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Lu ve ark. (32) primer mesane kanserli hastalarda evreleme ve yeniden evrelemede F-18-FDG PET/BT'nin yerini araştırdığı meta-analiz çalışmasında duyarlılığın %82, özgüllüğün %89 ve doğruluğun %92 olduğu bildirilmektedir. Soubra ve ark. (33) daha yakın zamanda yayınladıkları meta-analiz çalışmasında ise nodal metastazların saptanmasında PET/BT'nin duyarlılığının %56,5, özgüllüğünün %95,4 olduğunu, BT'nin ise duyarlılığının %35 ve özgüllüğünün %95 olduğunu bildirmişlerdir (33). Jeong ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada PET/BT ve BT nin tanısal performansı bulguları ile karşılaştırılmış, 61 mesane kanserli hastada çıkarılan 627 lenf nodunun 27'sinde (%4,3) lenf nodu metastazı bulmuşlardır. Hasta bazında yapılan analiz sonuçları F-18-FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %47,1 ve %93,2, BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerlerini ise %29,4 ve %97,7 olarak belirtilmiştir (34). Yazarlar nodal istasyon bazında olmasa da, hasta bazında F-18-FDG PET/BT'nin tanısal performansının BT ile benzer, duyarlılığının daha yüksek olduğunu belirtmektedirler.

Mesane kanserlerinde nüks ve metastazların saptanmasında F-18-FDG PET/BT kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. F-18-FDG PET/BT, hastalarda mesane çevresi dokularında lokal nükslerin tanınmasında, cerrahi sonrası enflamatuvar değişikliklerin, granülomatöz reaksiyonların değerlendirilmesinde, post-operatif fibrotik dokuların canlı tümör dokusundan ayırımında güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Bununla beraber hastanın geçirdiği operasyonun bilinmesi ve post-operatif anatomik değişikliklerin hasta bazında dikkatlice göz önünde bulundurulması PET/BT incelemesini değerlendirirken olası hataların önlenmesi için oldukça önemlidir. Bu hastalarda idrarın radyoaktif olduğu ve üreter güdüğü gibi olası post-operatif değişiklik alanlarında akümüle olabileceği dikkate alınmalıdır (Şekil 4).

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi konusunda mesane kanseri olgularında diğer kanserlere kıyasla daha az sayıda çalışma mevcuttur. Kas tabakasına invaze olan mesane kanseri olgularında neoadjuvan kemoterapi yanıtını değerlendirmek için PET/BT'nin performansı değerlendirilen retrospektif çalışmalarında Jadvar ve ark.

(35) %17 hastada PET/BT ile tedavi stratejisinin değiştiğini bildirmişlerdir. van de Putte ve ark. (36) invazif mesane kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi yanıtını F-18-FDG PET/BT ile değerlendirdikleri çalışmada ise tedaviye cevapsız olguları kısmi yanıt veren olgulardan ayırt etmede PET/BT'nin güvenle kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Ancak post-operatif patoloji bulgularına göre tam yanıt veren olguları ayırt etmede doğruluğunun tedavi sonrası milimetrik boyuta inmiş lenf nodlarında mikroskobik tümörü tespit etmek konusunda görüntüleme yöntemlerinin tamamında olduğu gibi PET/BT'nin kısıtlılığının bulunması nedeniyle daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, neoadjuvan tedavi sonrası radikal sistektomi kararının verilmesinde F-18-



Şekil 4. Mesane kanseri nedeniyle transüretal rezeksiyon yapılan hastaya ait lokal nüks nedeniyle yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) incelemesinin maksimum intensite projeksiyonu (MIP) görüntüsü ve transaksial kesitleri görülmektedir. MIP görüntülerinde her iki üreterde dilatasyon izlenmektedir. Üst sırada F-18-FDG enjeksiyonundan 60 dakika sonra alınan rutin görüntülerde mesane sağ duvarda hipermetabolik tümoral duvar kalınlaşması ve her iki üreter distalinde dilatasyon ile uyumlu görünüm ve bu alanlarda fokal F-18-FDG tutulumları izlenmektedir. Alt sırada ise i.v. diüretik enjeksiyonu yapıldıktan 40 dakika sonra aynı bölgeye alınan PET/BT görüntüleri verilmektedir. Diüretik sonrası alınan görüntülerde mesane sol duvarda erken görüntülerde görüntülenemeyen diğer bir tümoral odak ortaya çıkmıştır. Ayrıca sağda üreter dilatasyonunda akümüle olan F-18-FDG tutulumu kaybolmuş ancak solda santralinde sıvı dansitesi izlenen nodüler yapıda F-18-FDG tutulumunun artarak devam ettiği, dikkatlice yeniden incelendiğinde bu yapının üreter değil lenf nodu olduğu gözlenmiştir. MIP görüntüsünden her iki üreterde dilatasyonun görüldüğü hastada santrali sıvı dansitesinde izlenebilen patolojik bir lenf nodunun ilk bakışta dilate üreter ile çok benzer olduğu görülmektedir. Hastanın anatomisinde gelişebilecek değişiklikler, postoperatif değişiklikler olası hata kaynaklarıdır ve hassasiyetle bu konuları göz önünde bulundurmak olası hata kaynaklarını önlemek için kritik öneme sahiptir

FDG PET/BT'nin tanıda nod negatif hastalar ile sınırlı olduğunu belirtmektedirler (36).

Mesane kanserinde risk değerlendirmesi ve prognoz tayininin belirlenmesinde F-18-FDG PET/BT'nin yerini gösteren araştırmalar mevcuttur. Kibel ve ark. (37) pre-operatif evrelemede uzak metastazı olmayan 42 hastalık serilerinde F-18-FDG PET/BT ile %17 oranında okkult metastaz saptadıklarını ve bu hastalarda sağ kalımın diğer hastalara kıyasla belirgin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Mertens ve ark. (38) 211 hastalık mesane kanseri serilerinde ise kontrastlı BT ile %24 oranında mesane dışı hastalık saptandığını, bu oranın F-18-FDG PET/BT ile %53,5'e yükseldiğini ve F-18-FDG pozitifliği gösteren mesane dışı hastalık varlığının mortaliteyi gösteren bağımsız prognostik belirteç olduğunu bildirmişlerdir.

İdrar yoluyla atılmayan radyoaktif maddelerin kullanılmasının üriner sistemin görüntülenmesinde daha uygun olabileceği düşünülerek F-18-FDG dışı ajanların geliştirilmesine çalışılmış, bu amaçla C11 kolin, C11 asetat ve C11 metiyonin gibi bileşikler kullanılmıştır. C11 kolin, idrarla atılımının minimum olması nedeniyle en sık kullanılan ajandır. Ancak, C11 kolinin pre-operatif lenf nodu evrelemesinde konvansiyonel BT'ye üstünlüğü araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (39,40).

Sonuç

Sonuç olarak, mesane duvarının ve primer mesane tümörlerin değerlendirilmesinde F-18-FDG PET/BT fizyolojik limitasyonları nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla beraber F-18-FDG PET/BT, nodal ve metastatik yayılımın değerlendirmesinde, özellikle uzak metastazların saptanmasında konvansiyonel yöntemlerden üstündür. İnvazif mesane kanserli hastaların evreleme ve yeniden evrelemesinde F-18-FDG PET/BT kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İdrardaki F-18-FDG konsantrasyonunun düşürülmesine yönelik önlem ve müdahaleler görüntülerin değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. İdrarla atılmayan F-18-FDG dışı ajanların kullanımı denense de henüz kılavuzlarda ve rutin kullanımda yerini almamıştır. Son olarak F-18-FDG PET/BT, mesane kanserli hastalarda sağ kalım ile ilişkili önemli prognostik bilgiler sağlayabilmektedir.

Kaynaklar

1. Lara PN, Jonasch E. Kidney cancer: principles and practice. Berlin: Springer; 2012.
2. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol 2010;183:1309-1315.

3. De Castro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 2008;35:581-592.
4. Karivedu V, Jain AL, Eluvathingal TJ, Sidana A. Role of positron emission tomography imaging in metabolically active renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2019;20:56.
5. Petrella BL, Lohi J, Brinckerhoff CE. Identification of membrane type-1 matrix metalloproteinase as a target of hypoxia-inducible factor-2 α in von Hippel–Lindau renal cell carcinoma. *Oncogene* 2005;24:1043-1052.
6. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell. *Cancer Imaging* 2012;12:464-474.
7. Aide N, Cappele O, Bottet P, et al. Efficiency of [18F] FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1236-12,45.
8. Wang H-Y, Ding H-J, Chen J-H, Chao C-H, Lu Y-Y, LinW-Y, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F] FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2012;12:464-74.
9. Bouchelouche K, Choyke PL. PET/Computed tomography in renal, bladder, and testicular cancer. *PET Clin* 2015;10:361-374.
10. Nagase Y, Takata K, Moriyama N, Aso Y, Murakami T, Hirano H. Investigative urology: immunohistochemical localization of glucose transporters in human renal cell carcinoma. *Journal of Urology* 1995;153:798-801.
11. Divgi CR, Uzzo RG, Gatsonis C et al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: results from the REDECT trial. *J Clin Oncol* 2013;31:187-194.
12. Takahashi M, Kume H, Koyama K, et al. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma by using 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015;40:936-940.
13. Ferda J, Ferdova E, Hora M, et al. 18F-FDG-PET/CT in potentially advanced renal cell carcinoma: a role in treatment decisions and prognosis estimation. *Anticancer Res* 2013;33:2665-2772.
14. Safaei A, Figlin R, Hoh CK, et al. The usefulness of F-18 deoxyglucose whole-body positron emission tomography (PET) for re-staging of renal cell cancer. *Clin Nephrol* 2002;57:56-62.
15. Alongi P, Picchio M, Zattoni F, et al. Recurrent renal cell carcinoma: clinical and prognostic value of FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:464-473.
16. Ma H, Shen G, Liu B, Yang Y, Ren P, Kuang A. Diagnostic performance of 18F-FDG PET or PET/CT in restaging renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2017;38:156-163.
17. Caldarella C, Muoio B, Isgro MA, Porfiri E, Treglia G, Giovanella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic primary renal cell carcinoma. *Radiol Oncol* 2014;48:219-227.
18. Ueno D, Yao M, Tateishi U, et al. Early assessment by FDG-PET/CT of patients with advanced renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors is predictive of disease course. *BMC Cancer* 2012;12:162.
19. Farnebo J, Gryback P, Harmenberg U, et al. Volumetric FDG-PET predicts overall and progression-free survival after 14 days of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:408.
20. Yoon HJ, Paeng JC, Kwak C, et al. Prognostic implication of extrarenal metabolic tumor burden in advanced renal cell carcinoma treated with targeted therapy after nephrectomy. *Ann Nucl Med* 2013;27:748-755.
21. Tabei T, Nakaigawa N, Kaneta T, et al. Early assessment with (18) F-2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography to predict short-term outcome in clear cell renal carcinoma treated with nivolumab. *BMC Cancer* 2019;19:298.
22. Nakanishi Y, Kitajima K, Yamada Y, et al. Diagnostic performance of 11C-choline PET/CT and FDG PET/CT for staging and restaging of renal cell cancer. *Ann Nucl Med* 2018;32:658-668.
23. Wong PK, Lee ST, Murone C, et al. In vivo imaging of cellular proliferation in renal cell carcinoma using 18F-fluorothymidine PET. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2014;2:3-11.
24. Rhee H, Blazak J, Tham CM, et al. Pilot study: use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour. *EJNMMI Res* 2016;6:76.
25. Ahn T, Roberts MJ, Abduljabar A, et al. A Review of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) in Renal Cell Carcinoma (RCC). *Mol Imaging Biol* 2019;21:799-807.
26. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374:239-249.
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Bladder Cancer. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2017.
28. Mertens LS, Bruin NM, Vegt E, et al. Catheter-assisted 18F-FDG-PET/CT imaging of primary bladder cancer: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2012;33:1195-1201.
29. Yildirim-Poyraz N, Ozdemir E, Uzun B, Turkolmez S. Dual phase 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with forced diuresis in diagnostic imaging evaluation of bladder cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32:214-221.
30. Harkirat S, Anand S, Jacob M. Forced diuresis and dual-phase F-fluorodeoxyglucose- PET/CT scan for restaging of urinary bladder cancers. *Indian J Radiol Imaging* 2010;20:13-19.
31. Anjos DA, Etchebehere EC, Ramos CD, Santos AO, Albertotti C, Camargo EE. 18F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. *J Nucl Med* 2007;48:764-770.

32. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and metaanalysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2411-2416.
33. Soubra A, Hayward A, Dahm P, et al. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single-institution study and a systematic review with meta-analysis. *World J Urol* 2016;34:1229-1237.
34. Jeong IG, Hong S, You D, Hong JH, Ahn H, Kim CS. FDG PET-CT for lymph node staging of bladder cancer: a prospective study of patients with extended pelvic lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3150-156.
35. Jadvar H, Quan V, Henderson RW, Conti PS. [F-18]-Fluorodeoxyglucose PET and PET-CT in diagnostic imaging evaluation of locally recurrent and metastatic bladder transitional cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2008;13:42-47.
36. van de Putte EEF, Vegt E, Mertens LS, et al. FDG-PET/CT for response evaluation of invasive bladder cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1585-1591.
37. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4314-4320.
38. Mertens LS, Mir MC, Scott AM, et al. 18F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography aids staging and predicts mortality in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2014;83:393-398.
39. Brunocilla E, Ceci F, Schiavina R, et al. Diagnostic accuracy of (11)C-choline PET/CT in preoperative lymph node staging of bladder cancer: a systematic comparison with contrast-enhanced CT and histologic findings. *Clin Nucl Med* 2014;39:e308-312.
40. Maurer T, Souvatzoglou M, Kübler H, et al. Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol* 2012;61:1031-1038.