

ÜROLOJİDE SİNTİGRAFI KULLANIMI | THE USE OF SCINTIGRAPHY IN UROLOGY

Ürolojik Malignitelere F-18 Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi
F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Urological Malignancies**A. Fuat Yapar, Mehmet Reyhan****Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana****Özet | Abstract**

F-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (F-18 FDG PET) birçok kanser türünün tanısında, evrelemede ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi haline gelmektedir. FDG'nin idrar yolu ile ekskrete edilmesi, böbrek ve prostat kanserlerinde metabolik aktivitenin düşük olması gibi sınırlayıcı sebeplere rağmen FDG PET, endikasyonu iyi seçildiğinde birçok ürolojik tümörde de klinisyenin uygun tedaviyi belirlemesine yardımcı olabilmektedir. Bu derlemenin amacı üroonkolojik tümörlerde FDG PET'in kullanımı ile ilgili bilgilerin güncellenmesi ve literatürün özetlenmesidir.

Anahtar kelimeler: F-18 florodeoksiglikoz, FDG, pozitron emisyon tomografisi, PET, böbrek kanseri, mesane kanseri, prostat kanseri, testis kanseri

F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (F-18 FDG PET) is becoming a standard imaging modality in the diagnosis, staging and evaluation of therapy response for most malignant diseases. Although some limiting factors, such as the low metabolic activity in renal and prostatic cancers and excreting with urinary system of the FDG, it can help clinicians to choose suitable therapy when used in appropriate conditions. The purpose of the present review is to update existing knowledge about the value of FDG PET in urological tumors together with a summary of the literature.

Key words: F-18 fluorodeoxyglucose, FDG, positron emission tomography, PET, renal cell carcinoma, bladder cancer, prostate cancer, testicular cancer

Giriş

Pozitron emisyon tomografisi (PET), günümüzde onkolojik görüntüleme modalitelerinin en önemlilerinden biri haline gelmiştir.(1) F-18 florodeoksiglikoz (F-18 FDG) hem dünyada hem de ülkemizde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötüğüdür.(1) F-18 FDG PET birçok malign hastalığın evrelemede, nükslerinin araştırılmasında, tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde ve prognoz tayininde standart yöntemlerden biri olarak benimsenmiştir.(1) Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak FDG PET metabolizmayı ve metabolik değişiklikleri gösterir.

F-18 FDG'nin vücuttan böbrekler aracılığıyla atılması, üriner sistem malignitelerinin değerlendirilmesinde FDG PET için bazı dezavantajlara neden olur. Bu dezavantajlar, özellikle PET'in bilgisayarlı tomografi (BT) ile kombine edilmesinden önceki dönemde kullanılan, konvansiyonel PET cihazlarında elde edilen görüntülerin anatomik lokalizasyon desteğinden yoksun olması nedeniyle ortaya çıkmaktaydı. Kombine PET/BT cihazlarının kullanıma girmesi bu problemlerin bir kısmını çözerek yanlış pozitiflikleri azaltmıştır. Konu ile ilgili literatüre bakıldığında yayınların oldukça büyük bir kısmının konvansiyonel PET cihazları kullanılarak yapılan

çalışmalara ilişkin olduğu, PET/BT cihazları ile yapılan çalışmaların ise daha yakın zamanda yayınlanan çalışmalar olduğu görülür. Ürolojik tümörlerden böbrek ve prostatın malign tümörlerinin değişken glikoz metabolizmasına sahip olmaları bu hastalıklarda FDG PET'in kullanımının önündeki diğer bir kısıtlayıcı etkidir. Bu problemleri aşmak için üriner sistem aracılığı ile atılmayan ve malign hücrelerdeki tutulumu glikoz metabolizması dışındaki yollarla gerçekleşen çok sayıda radyofarmasötik geliştirilmiş ve geliştirilmekte olup, henüz ülkemizde bu radyofarmasötikler kullanıma girmedikleri için bu derlemenin konusu dışında tutulmuştur.

Bu makalenin amacı, diğer malignitelerle karşılaştırıldığında FDG PET kullanımının daha yavaş gelişim gösterdiği, ürolojik malignitelerde FDG PET'in kullanımı ile ilgili güncel bilgilerin derlenmesidir.

Pozitron Emisyon Tomografisi

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan, tomografik görüntülerin ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemenin en önemli özelliği, vücudun temel yapıtaşları olan karbon (C-11), oksijen (O-15), flor (F-18), azot (N-13) gibi elementleri içeren ve biyolojik olarak

bu moleküller gibi davranan radyonüklidlerin veya F-18 FDG, C-11 asetat gibi bunların radyoaktif bileşiklerinin kullanılmasıdır. Böylece kullanılan işaretli molekül vücutta ilgili fizyolojik ve metabolik yollara girerek moleküler düzeyde görüntülemeye olanak sağlar. Bu radyonüklidler çok kısa yarı ömürlü olup pozitron yayarlar ve yapay olarak siklotron olarak adlandırılan cihazda üretilirler.

Warburg ve arkadaşları (2) 1930'lu yılların başında malign hücrelerde glikoz kullanımının normal hücrelere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu keşfetmişlerdir. F-18 ile işaretli bir glikoz analogu olan F-18 FDG ile tümör görüntülemenin temelinde bu keşif yatar. Çok sayıda tipi olan ve GLUT adı verilen, hücre yüzeyindeki glikoz transport proteinlerinin aracılık ettiği aktif transport ile hücre içine giren F-18 FDG, hegzokinaz enzimi ile fosforile edilerek FDG-6-fosfata çevrilir. Malign hücrelerde FDG-6-fosfatı metabolize eden glikoz-6-fosfataz enziminin düzeyleri normal hücrelere göre azalmıştır. Bunun sonucunda daha ileriye metabolize olamayan FDG molekülleri bu metabolik tuzağa yakalanarak hücre içine FDG-6-fosfat şeklinde birikime uğrar.(3)

1970'li yıllardan beri kullanılmakta olan PET, 2000'li yıllara kadar, anatomik detaylardan yoksun olması ve kullanılan radyoaktiflerin lojistik problemleri nedeniyle yeterince yaygınlaşmamıştır. 2000'li yılların hemen başında PET'in BT ile kombine edilmesiyle geliştirilen PET/BT ile hibrid görüntüleme dönemi başlamıştır. Bu kombinasyon PET'e yoksun olduğu anatomik detayı sağlamış, PET ise BT'nin yoksun olduğu fonksiyonel bilgiyi anatomik yapıların üzerine eklemiştir. PET/BT uygulamalarında yapılan BT görüntüleme, kantitatif değerlendirme yapılabilmesi için atenüasyon düzeltilmesi ve lokalizasyon amaçlı yapılan bir çalışma olup normal BT'ye göre daha düşük dozda radyasyon kullanılır.

Günümüzde PET'te yaygın olarak kullanılan radyonüklid F-18'dir. F-18'in yarı ömrü yaklaşık 110 dakikadır. Bu yarı ömür onun orta uzaklıktaki mesafelere taşınmasını mümkün kılar. C-11, O-15 ve N-13 gibi PET'te kullanılan diğer radyonüklidlerin yarı ömürleri çok daha kısa olup kullanımları ancak kullanılacakları birimde üretilmeleriyle mümkün olabilir. Ülkemizdeki PET çalışmalarının hemen tamamına yakını F-18 FDG ile gerçekleştirilmektedir.

F-18 FDG PET böbrekler yoluyla atılır. Standart bir PET/BT çalışmasında 10-15 mCi (370-555 MBq) F-18 FDG kullanılır. Erişkin bir hastada böyle bir PET/BT çalışması ile alınan radyasyon dozu toplam (PET ve atenüasyon dozunda yapılan BT çalışması birlikte) 7-14 mSv kadardır. Bu doz tanınal amaçlı yapılan kontrastlı BT tetkikinde verilen 2-40 mSv'lik doza eşit veya daha düşüktür.(4)

Renal Hücreli Karsinom

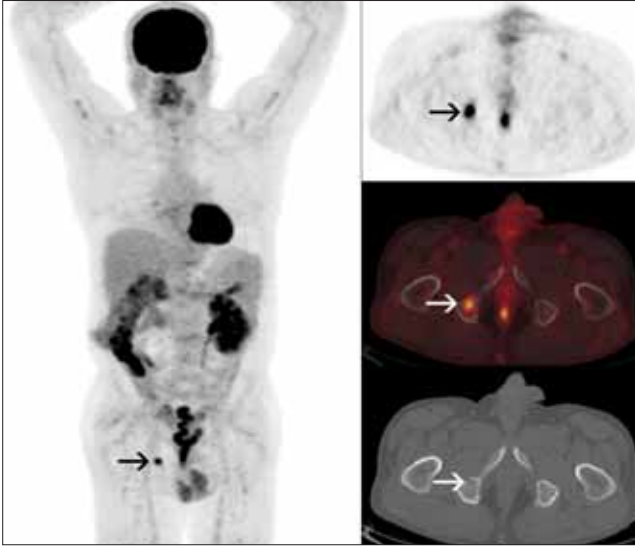
Tanı

Renal hücreli karsinom (RHK) sık görülen solid tümörlerden olup tanısında primer rolü görüntüleme yöntemleri oynar. Böbrek kitlelerinin ilk tanısı genellikle ultrasonografi

(US), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulur. FDG'nin böbrekler aracılığı ile ekskrete edilmesi F-18 FDG PET'in RHK tanısındaki kullanımını kısıtlar. Hidrasyon veya diüretik kullanılarak diürezin artırılması ile bu problem kısmen çözülebilirse de, yapılan farklı çalışmalarda, primer böbrek malignitelerinin tanısında FDG PET'in duyarlılığı %40 ile %90 arasında bildirilmektedir.(5-9) Lezyon komşuluğundaki yoğun üriner FDG aktivitesi lezyonun yeterli değerlendirilememesine ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. F-18 FDG PET'in RHK'deki tanınal performansını irdeleyen bir meta analizde FDG PET'in tanınal duyarlılığı %67, özgüllüğü %93 olarak bulunmuştur.(10) Solid lezyonların değerlendirilmesinde PET'in konvansiyonel yöntemlere göre değeri kısıtlı olmakla birlikte kistik bir lezyonda FDG tutulumu olması malignite açısından oldukça spesifiktir.(6) PET'in tanınal doğruluğu tümörün diferansiyasyon derecesine bağlıdır. Diğer malignitelerde olduğu gibi RHK'de de az diferansiye tümörlerde FDG tutulumu iyi diferansiye tümörlere göre daha yüksektir.(11)

Evreleme ve yeniden evreleme

FDG PET RHK tanısında yeterince başarılı olmamakla birlikte evrelemede, özellikle uzak metastazların gösterilmesindeki özgüllüğü konvansiyonel yöntemlere göre daha yüksektir.(6) Yapılan çalışmalar RHK'de kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olan uzak metastazların varlığının gösterilmesinde PET'in başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.(5, 6, 12, 13) Aide ve arkadaşları (5) PET'in BT'de tespit edilemeyen 8 tane metastatik lezyonu gösterdiğini ve RHK'nin uzak metastazlarını göstermede BT'ye göre daha yüksek bir doğruluğa (PET için %94, BT için %89) sahip olduğunu bildirmiştir. Kang ve arkadaşları'nın (9) RHK'de FDG PET'in klinik kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmada, retroperitoneal lenf nodu metastazlarının ve/veya böbrek lojundaki nükslerin tespitinde FDG PET'in duyarlılık ve özgüllüğü %75 ve %100, BT'nin %92,6 ve %98,1, akciğer metastazlarının gösterilmesinde PET'in duyarlılığı %75, özgüllüğü %97,1, toraks BT'nin ise sırasıyla %91,1 ve %73,1 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada kemik metastazlarının tespitinde FDG PET için %77,3 ve %100, kemik sintigrafisi ile kombine edilmiş BT için %93,8 ve %87,2 duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır (Resim 1 ve 2). RHK'li hastalarda kemik metastazlarının gösterilmesinde PET'in kemik sintigrafisinden üstün olduğu Seto ve arkadaşları (14) tarafından da gösterilmiştir. Ramdave ve arkadaşları (8) tarafından 8 RHK hastasından oluşan bir grupta yapılan çalışmada ise lokal nüksün ve metastazların gösterilmesinde PET'in doğruluğunun %100, BT'nin doğruluğunun ise %88 olduğu bulunmuştur. Böbrek lojundaki nüks kitleleri radyasyon nekrozundan ayırt etmede PET, BT'ye göre daha başarılıdır. Kocher ve arkadaşları (15) böbrek neoplazilerinde preopeatif lenf nodu evrelemesini konu alan çalışmalarında, BT için daha önce bildirilen %83 ile %89 arasındaki duyarlılığın PET ile %100'e yükseldiğini göster-



Resim 1. RHK tanısı ile sağ nefrektomi yapılan 53 yaşında erkek hastanın maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüsü (solda), aksiyel PET, PET/BT füzyon ve BT kesitleri (sağ üst, orta ve altta). Daha önce yapılan BT'de sol inguinal bölgede lenf adenomegali tespit edilmesi üzerine yeniden evreleme amaçlı yapılan PET/BT çalışmasında sağ iskiyumda yoğun FDG tutulumu gösteren, BT'de saptanmayan, hipermetabolik litik lezyon (oklar) görülüyor. Sol inguinal bölgedeki lenf nodunda FDG tutulumu saptanmadı (burada gösterilmemektedir).

mişlerdir.(16) Metastatik RHK öyküsü olan hastalarda konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen indetermine lezyonların karakterlerinin belirlenmesinde PET'in kullanımı Safei ve arkadaşları (17) tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada ileri evre RHK'li 36 hastanın PET ile yeniden evrelemesi yapılmıştır. PET 36 hastanın 32'sinde (%89) klinik evreyi doğru olarak göstermiş, PET'in RHK'nin yeniden evrelemesindeki duyarlılığı %87, özgüllüğü %100 bulunmuştur. FDG PET'in RHK'nin evreleme ve yeniden evrelemesinde tanıya göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşması üriner sistemdeki FDG aktivitesinden uzaklaştıkça yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçların azalmasına bağlanabilir. Ayrıca literatürde yer alan konu ile ilgili çalışmaların azımsanamayacak bir kısmının, henüz kombine (hibrid) PET/BT cihazlarının geliştirilmesinden önceki dönemde, konvansiyonel PET cihazları kullanılarak yapılan ve dolayısıyla BT'nin anatomik lokalizasyon belirlemedeki yardımından yoksun olarak gerçekleştirilen, bu nedenle de teorik olarak, yanlış negatif ve pozitifliklerinin güncel uygulamalara göre daha fazla olduğu söylenebilecek çalışmalar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedaviye yanıt

Hemen her zaman FDG tuttuğu bilinen bazı lenfoma tipleri dışında bir tümörün tedaviye verdiği yanıtın FDG PET ile değerlendirilebilmesi için öncelikle o tümörde FDG tutulumu olduğunun gösterilmesi gereklidir. Tedaviye yanıtın

değerlendirileceği durumlarda bu amaçla bazal bir PET çalışması yapılmış olmalıdır.

PET'in, lokal nüksü veya metastazı olan tedavi görmüş RHK'li hastalarda, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve progresyonun gösterilmesinde oldukça değerli olduğu bulunmuştur. RHK tanısı alan ve interlökin-2 tedavisi uygulanan 21 hasta Hoh ve arkadaşları (18) tarafından 3-6 aylık aralarla yapılan PET çalışmaları ile takip edilmiştir. BT bu hastalardan progresyonu olan 10 tanesinin 7'sinde progresyonu gösterirken PET 10 hastanın 10'unda da progresyonu göstermiş ve hastalık olmayan 5 hastanın 5'ini de doğru şekilde tespit etmiştir. Sorafenib ve sunitinib tedavisi uygulanan ve tedaviye yanıtın erken dönemde FDG PET ile değerlendirildiği çalışmalarda, PET'in sadece yumuşak dokularla sınırlı kalmayarak kemik lezyonlarında da yanıtı başarılı şekilde gösterdiği ve metabolik yanıtın daha erken dönemde ortaya çıkması nedeniyle tedaviye yanıtı erken dönemde gösterebildiği bildirilmiştir.(19, 20) Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada Revheim ve arkadaşları (21) bazal çalışmadaki yüksek FDG tutulumunun agresif hastalığa işaret ettiğini ve sunitinib tedavisinden sonra FDG tutulumundaki azalmanın derecesinin çok değerli prognostik bilgi verdiğini göstermişlerdir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ile ilgili PET çalışmaları yeni ve az sayıda olup konu ile ilgili daha geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

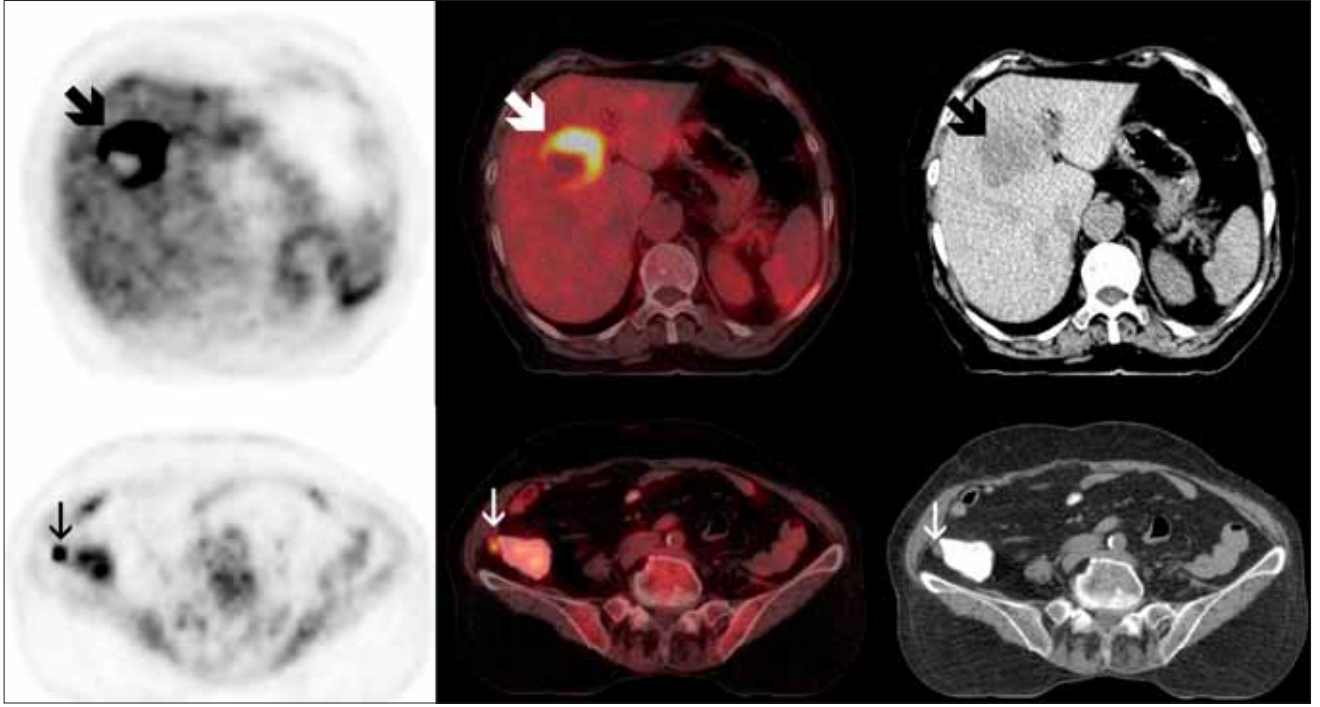
Sonuç

FDG PET, RHK'nin tanısında sınırlı bir role sahip olmakla birlikte, evreleme-yeniden evrelemede özellikle uzak organ ve kemik metastazlarının gösterilmesinde, böbrek lojundaki kitlelerde nüksleri ayırt etmede, nüks veya metastatik hastalıkta prognoz tayininde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir.

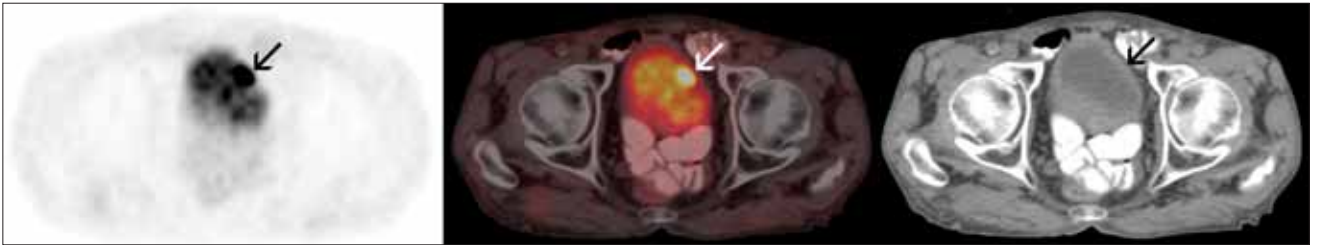
Mesane Karsinomu

Tanı

İnvaziv mesane kanserlerinin büyük kısmında artmış FDG tutulumu saptanmakla birlikte, FDG'nin idrarla atılması nedeniyle mesanede yüksek miktarda FDG aktivitesinin olması FDG PET'in mesane kanserlerinin primer tanısında kullanımını kısıtlar.(22-24) Bu problemi çözmeye yönelik bazı özel protokoller (geç görüntüleme, zorlu diürez, mesane irrigasyonu gibi) uygulanmış ve bu çalışmalar tanısız doğruluğun artırılmasında kısmen etkili olmuştur (Resim 3).(25, 26) Literatürde yer alan çalışmalar primer tanıdan çok evreleme ve yeniden evreleme konularında yoğunlaşmıştır. Kosuda ve arkadaşları (22) 12 hastayı içeren bir grupta yaptıkları çalışmada primer tümör araştırılmasında FDG PET'in duyarlılığını %67, yanlış negatif oranını %33 olarak bildirmiştir. Kibel ve arkadaşları (24) ise 34 hastanın 28'inde (%82) primer tümörde artmış FDG tutulumunu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada FDG PET'in mesane



Resim 2. 73 yaşında RHK tanılı bayan hasta. BT'de karaciğerde metastatik lezyon tespit edilmesi üzerine yeniden evreleme amaçlı yapılan PET/BT çalışmasına ait karaciğer (üst sıra) ve pelvis girimi düzeyinden geçen (alt sıra) aksiyel PET, PET/BT füzyon ve BT kesitleri (sırasıyla sol, orta ve sağ sütunlar). Karaciğer sağ lob segment IV'te daha önce BT'de tespit edilen, santralinde nekroz düşündürülen FDG tutulumu göstermeyen (ametabolik) alan içeren yoğun FDG tutulumu gösteren hipermetabolik metastatik lezyon (kalın oklar) ile birlikte çekum lateral duvarı komşuluğunda artmış FDG tutulumu gösteren, BT'de tespit edilemeyen, hipermetabolik metastatik depozisyon (ince oklar) görülüyor.



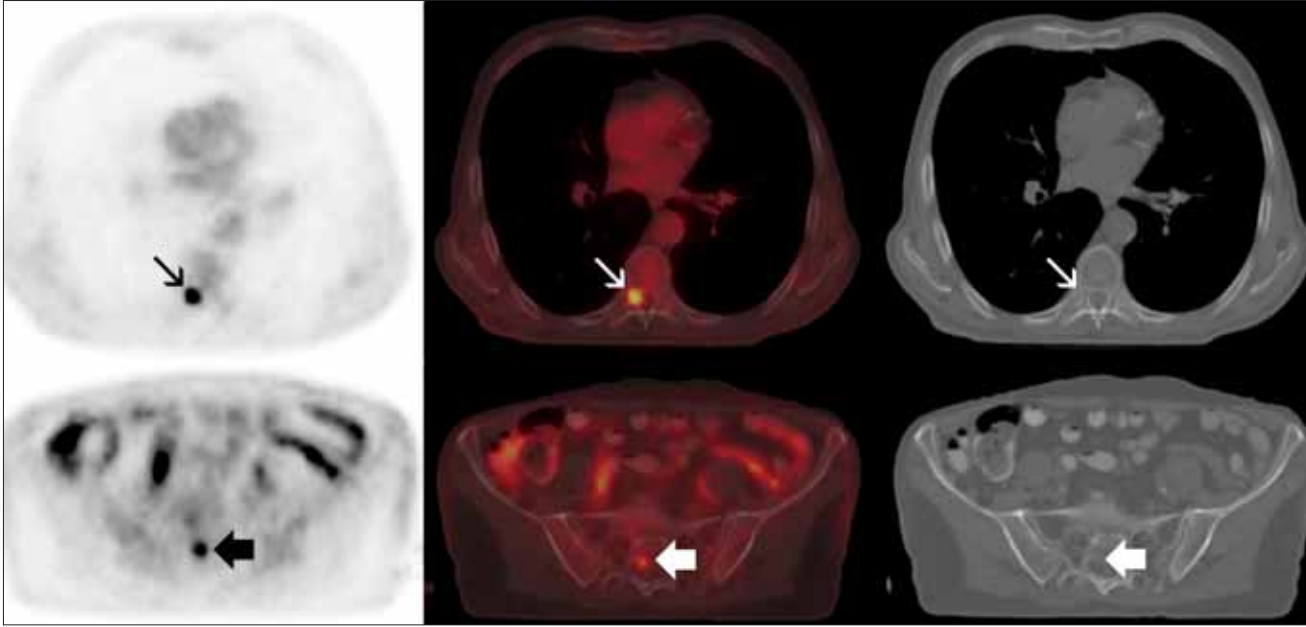
Resim 3. 65 yaşında mesane kanserli hastanın aksiyel PET (solda), PET/BT füzyon (ortada) ve BT (sağda) kesitlerinde mesane sol anterolateral duvarında yoğun FDG tutulumu gösteren primer tümör görülmekte.

kanserinin primer tanısında duyarlılığı %85, özgüllüğü %25 olarak bildirilmiştir.(27)

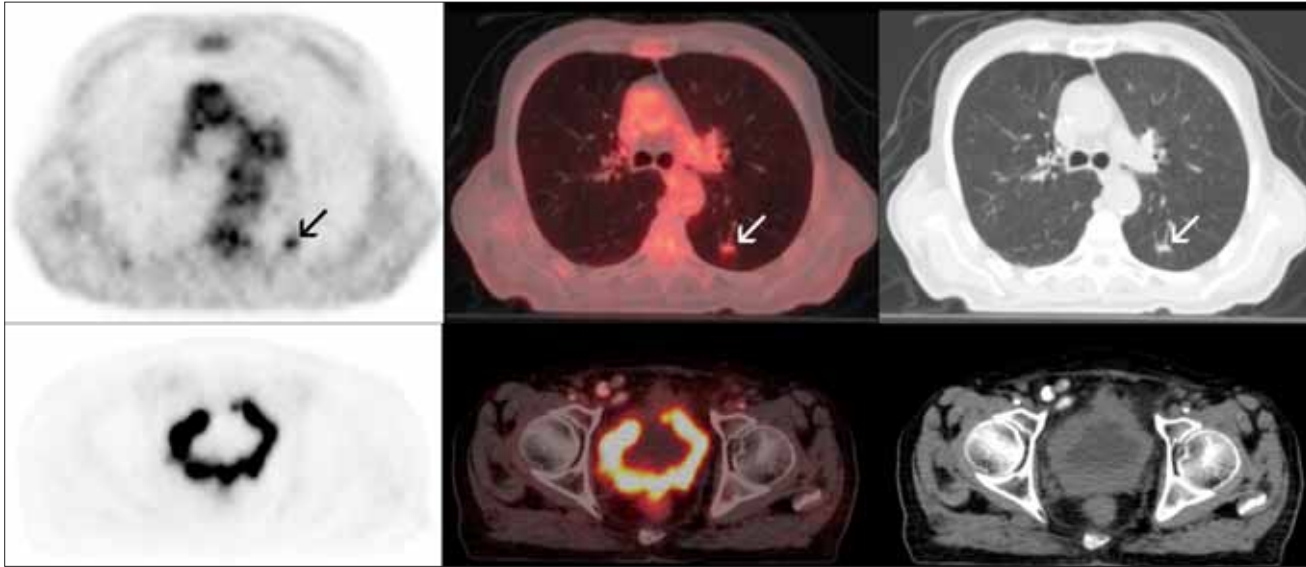
Evreleme-yeniden evreleme

İnvaziv mesane kanserlerinin preoperatif evrelemede kullanılan BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin duyarlılığı ve tanısallığı sınırlıdır. BT'nin mesane kanserlerinde lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde %40'lara ulaşan yanlış negatif sonuçları bildirilmiştir.(28) Aynı şekilde MRG'nin TNM evrelemedeki doğruluğu sadece %60'lar düzeyindedir.(29) Bachor ve arkadaşları (30) 64 hastadan oluşan bir grupta preoperatif evrelemede FDG PET'in duyarlılığını %67, özgüllüğünü %86 ve doğru-

luğunu %80 olarak bulmuşlar ve bu değerlerin konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Kibel ve arkadaşları (24) BT ve kemik sintigrafisi negatif olan 43 hastaya preoperatif PET/BT yapmışlar ve PET/BT'nin pozitif öngörü değerini %78(7/9), negatif öngörü değerini %91 (30/33), duyarlılığını %70 (7/9) ve özgüllüğünü %94 (30/32) bulmuşlardır (Resim 4). Oldukça yakın zamanda yayınlanan 48 hastalık bir çalışmada lenf nodu evrelemede FDG PET/BT'nin özgüllüğü %93,3, negatif öngörü değeri %87,5 olarak bulunmuş, aynı çalışmada MRG için elde edilen özgüllük ve negatif öngörü değerleri %80 olarak bildirilmiştir.(31) Gerek konvansiyonel PET gerekse hibrid PET/BT cihazları ile yapılan diğer çalış-



Resim 4. Mesane kanserli 75 yaşında erkek hastanın torakal (üst sıra) ve pelvik düzeydeki (alt sıra), PET (sol) ve PET/BT füzyon (orta sütun) kesitlerinde torakal 8. vertebra sağ pedikülünde (ince oklar) ve sakrum sağ kesiminde (kalın oklar) hipermetabolik metastatik lezyonlar izlenmekte, aynı düzeydeki BT kesitlerinde ise (sağ sütun) belirgin lezyon alanı ayırt edilememektedir.



Resim 5. Mesane kanserli 73 yaşında erkek hastanın toraks (üst sıra) ve pelvis (alt sıra) düzeyinden geçen aksiyel PET (sol) PET/BT füzyon (orta) ve BT kesitleri (sağ sütun). Toraks kesitlerinde sol akciğer alt lobda hipermetabolik metastatik nodül (oklar) ile pelvis kesitlerinde mesane duvarının büyük kısmını içerisine alan hipermetabolik primer tümör görülmekte.

malarda FDG PET'in mesane kanserlerinde evreleme için duyarlılığı %46-60, özgüllüğü %80-100, doğruluğu %78-84 arasında bulunmuş ve bütün bu çalışmalarda karşılaştırıldığı konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha yüksek değerlere ulaştığı bildirilmiştir.(27, 32, 33) Her ne kadar FDG PET'in lenf nodu evrelemesindeki duyarlılığı ve özgüllüğü konvansiyonel yöntemlere göre yüksek olsa da histopatolo-

ji ile karşılaştırıldığında duyarlılığının hala düşük olduğu söylenebilir. Bu nedenle negatif FDG PET olası lenf nodu metastazını ekarte etmek için yeterli değildir, ancak, FDG PET'in uzak metastazları göstermedeki tanısal performansı mükemmeldir. Bir çalışmada uzak metastatik (akciğer, kemik ve uzak lenf nodu istasyonlarındaki) lezyonların %100'ü (17/17) FDG PET ile gösterilmiştir (Resim 5).(22)

Tedaviye yanıt

Literatürde, mesane kanserlerinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET'in kullanımı ile ilgili az sayıda yayın yer almaktadır. Liu ve arkadaşları (34) kemoterapi öncesi ve sonrası FDG PET ile değerlendirilen 4 metastatik transisyonel hücreli karsinom hastasında PET'in tedaviye yanıtı doğru şekilde gösterdiğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise FDG PET'in nüks hastalığı radyoterapiye sekonder değişikliklerden ayırt etmede yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Resim 6).(22) FDG PET'in aynı zamanda değerli prognostik bilgi verdiği de gösterilmiştir.(32) Bu çalışmada ortalama yaşam süresi metabolik olarak aktif (PET pozitif) lokal veya uzak metastazi olan hastalarda 13,5 ay iken, FDG PET negatif hastalarda 32 ay olarak bildirilmiştir.

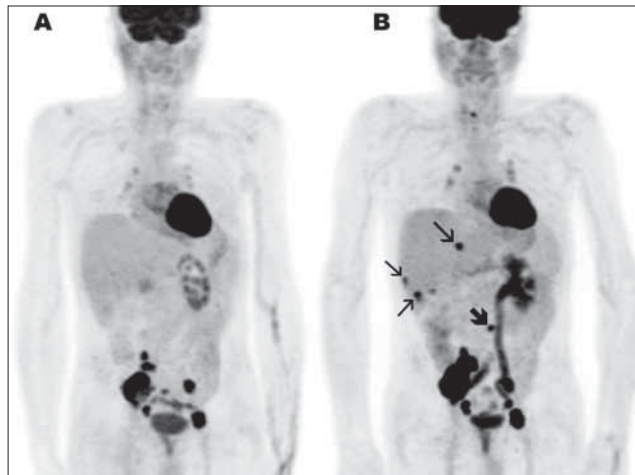
Sonuç

FDG PET düşük duyarlılığı nedeniyle mesane kanserlerinin tanısında yetersiz olmakla birlikte evreleme, yeniden evreleme, nüks hastalığın radyoterapiye sekonder değişikliklerden ayırt edilmesinde ve prognoz tayininde konvansiyonel yöntemlerden farklı, önemli bilgiler veren kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir.

Prostat Kanseri

Tanı

Sıçan prostat adenokarsinoma hücre kültürleri ile yapılan ilk deneysel çalışmalarda, prostat kanseri hücrelerinde F-18 FDG tutulumunun arttığı gösterilmiş olmakla birlikte daha sonra yapılan klinik çalışmalarda kanser dokusundaki FDG tutulumunun normal prostat dokusundakine yakın veya hafif yüksek olduğu saptanmıştır.(35-38) Bu çalışmalarda FDG tutulumu ile prostat kanserinin benign prostat hiperplazisinden veya normal prostat dokusundan ayırt edi-



Resim 6. 73 yaşında metastatik mesane kanserli erkek hastanın tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) PET MİP görüntülerinde tedavi altında yeni gelişen karaciğer metastazları (ince oklar) ve sol paraaortik lenf nodu metastazı (kalın ok).

lemediği bildirilmiştir. Prostat tümörlerinde FDG tutulumunun diğer bir çok tümöre göre daha düşük olması metabolizmalarının düşük olmasına ve membran glikoz transport proteinleri üretiminin bu tümörlerde daha az olmasına bağlanmıştır. Bütün bu negatif faktörlere ek olarak, böbrek ve mesane kanserlerinde olduğu gibi, idrardaki yoğun F-18 FDG aktivitesi özellikle primer tümörün ve lokal yayılım/nükslerin değerlendirilmesini zorlaştırır. Effert ve arkadaşları (36) primer tümörlerin %81'inde FDG tutulumunun düşük olduğunu ve bazı benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalarda ise artmış FDG tutulumu görüldüğünü bildirmişlerdir. Sonraki yıllarda yapılan iki farklı çalışmada da benzer bulgular elde edilmiş, FDG PET'in duyarlılığı, prostat kanserlerinin tanısında kullanılmasını engelleyecek düzeyde düşük bulunmuştur.(37, 38) Oyama ve arkadaşları (39) ise daha önce tedavi görmemiş 44 prostat kanserli olguda yaptıkları çalışmada vizüel değerlendirmede FDG PET'in duyarlılığını %64 olarak bulmuşlar, kantitatif değerlendirmede ise prostat kanserinde FDG tutulumunun BPH'ye göre daha yüksek olduğunu ve FDG tutulum derecesinin histolojik Gleason skoru ile bağıntılı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, az diferansiye (toplam Gleason skoru>7) ve prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi yüksek tümörlerde FDG tutulumun daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sözü edilen bu dört çalışmada da konvansiyonel PET cihazları kullanılmıştır.

Evreleme-yeniden evreleme

Diğer bir çok kanserde olduğu gibi prostat kanserinde de optimal tedavi stratejisinin belirlenmesinde doğru bir evreleme yapılması büyük önem taşır. Her ne kadar, bir çok hastada tanı aşamasında hastalık prostatla sınırlı olsa da, sadece klinik değerlendirme ile yapılan evreleme, hastaların yaklaşık %50'sinde, gerçek evreyi olduğundan daha az gösterir.(40) Prostat kanserinin diğer kanserlere göre daha az FDG tutulumu göstermesi ve prostat komşuluğundaki mesanedeki yüksek üriner F-18 FDG aktivitesi hastalığın lokal yayılımını değerlendirmeyi önemli ölçüde zorlaştırır. Literatürde henüz, tedavi görmemiş hastalarda FDG PET ile bölgesel lenf nodu evrelemesinin değerlendirildiği yeterince yayın bulunmamaktadır. Çok az hastayı kapsayan kısıtlı sayıdaki bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar FDG PET'in prostat kanserli hastalarda bölgesel lenf nodu evrelemesinde düşük duyarlılığı nedeniyle kullanışlı olmadığını göstermektedir.(39, 41, 42)

Prostat kanserleri daha çok kemik metastazları yapmaya eğilimli olup bu metastazların tanısında kemik sintigrafisi ilk başvurulacak görüntüleme yöntemidir. FDG PET'in kemik metastazlarını göstermedeki başarısı lokal hastalığı göstermeye oranla daha yüksektir.(36, 42, 43) Diğer kanser türlerinde yapılan çalışmalar FDG PET'in litik kemik metastazlarında, sklerotik olanlara oranla daha başarılı olduğunu, sklerotik metastazlarda ise kemik sintigrafisin FDG PET'ten daha üstün olduğunu göstermiştir.(44) Shreve ve arkadaşla-

rı (43) 22 hastayı kapsayan çalışmalarında FDG PET 202 kemik metastazının 131'ini göstermiştir. Bu çalışmada FDG PET'in duyarlılığı %65, pozitif öngörü değeri ise %98 olarak bulunmuştur.

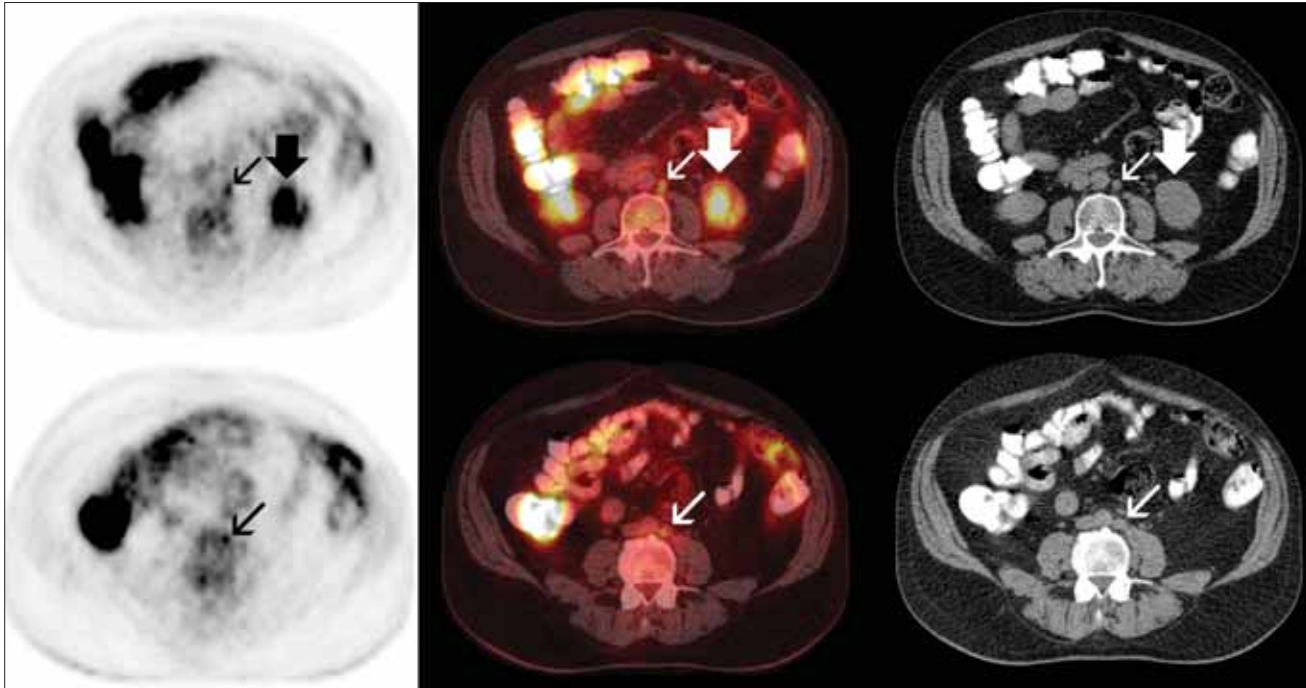
Prostat kanserli hastalarda nüksten çoğunlukla artan PSA düzeyleri sonucunda şüphelenilir. Bu hastaların çoğunda herhangi bir semptom veya klinik bulgu saptanmaz. Progresyon veya nüks düşündürülen PSA yüksekliği olan, ancak konvansiyonel görüntüleme bulguları negatif veya şüpheli olan hastalarda FDG PET yeniden evreleme yararlı olabilir. Chang ve arkadaşları (45) PSA düzeyi yüksek, kemik sintigrafisi negatif ve BT'de şüpheli pelvik lenf nodları olan hastaları FDG PET ile değerlendirmişler ve PET'in duyarlılığını %75, özgüllüğünü %100, doğruluğunu %83,3, pozitif öngörü değerini %100 ve negatif öngörü değerini %67,7 olarak bulmuşlardır (Resim 7 ve 8). Yapılan diğer çalışmalarda ise daha önce şüphelenilmeyen ekstra pelvik lenf nodlarında ve karaciğer gibi uzak organlarda FDG PET ile metastazlar tespit edilmiştir.(42, 43) Prostektomi sonrasında PSA nüksü gelişen 91 hastadan oluşan bir grupta yapılan diğer bir çalışmada, FDG PET ile hastaların %31'inde lokal veya sistemik hastalık gösterilmiş, ortalama PSA düzeyi FDG PET pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.(46) Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın 21'inde prostat lojunda lokal nüks mevcut olup BT bu hastalardan hiç birini saptayamamış, FDG PET 5, MRG ise 7 lokal nüksü gösterebilmiştir. Bu

çalışmada duyarlılık (FDG PET pozitif hastalar için %80, negatif hastalar için %71) ve özgüllük (FDG PET pozitif olanlar için %73, negatif olanlar için %77) değerleri arasındaki en iyi uzlaşımın PSA düzeyi 2,4 ng/ml ve PSA artış hızı 1,3 ng/ml/yıl olduğu durumda gerçekleştiği bildirilmiştir.

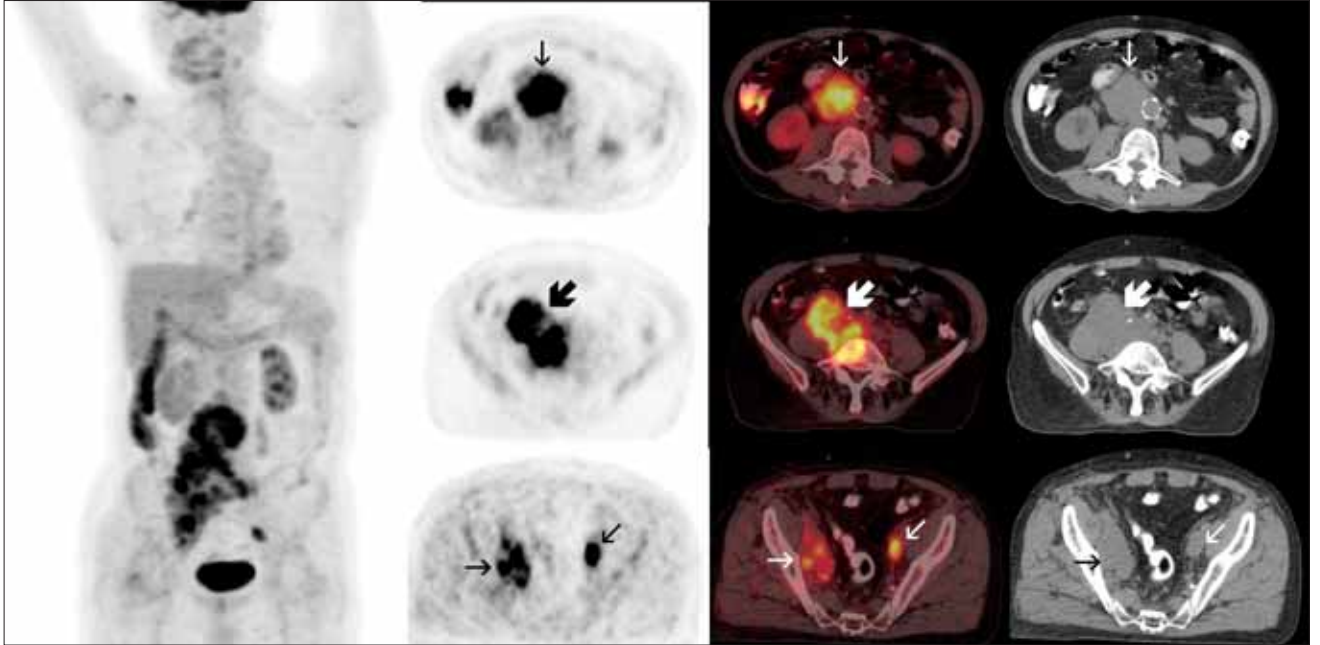
Her ne kadar prostat kanserinin kemik metastazlarında FDG PET'in duyarlılığı düşük bulunmuş olsa da, diğer yöntemler ile kesin yargıya varılamamış şüpheli kemik lezyonlarında ayırıcı tanıda faydalı olabilmektedir. Benzer şekilde kemik sintigrafisinde takipte farklılık saptanmayan lezyonlarda aktif hastalığı ayırt edebilmektedir.(47)

Tedaviye yanıt

Prostat kanserlerinin büyük kısmı androjen bağımlıdır. Bu nedenle küratif amaçlı radikal tedavi uygulanmayacak hastalarda androjen ablasyonu ana tedavi yöntemidir. Tümör boyutundaki değişikliğin oldukça yavaş olması ve PSA düzeyindeki değişikliklerin her zaman klinik ile uyumlu olmaması nedeniyle, konvansiyonel yöntemler tedaviye yanıtı göstermede yetersiz kalır. Androjen ablasyonunu simüle eden deneysel çalışmalar androjenin kesilmesinden sonra 3 hafta içinde tümör dokusunda FDG tutulumunun azaldığını göstermiştir.(48, 49) Oyama ve arkadaşları (50) primer tümöründe ve kemik metastazlarında FDG tutulumu olan 10 hastada, androjen ablasyonunun prostat kanserinde glikoz kullanımı üzerindeki etkisini araştırmıştır. Yazarlar hormon tedavisi başlanmasından sonra bütün hastalarda, hem



Resim 7. 67 yaşında prostat kanserli hastanın böbrek üst polleri düzeyinden (üst sıra) ve alt abdominal bölgeden geçen (alt sıra) PET (sol sütun), füzyon (orta sütun) ve BT aksiyel kesitlerde sol sürrenalde yoğun FDG tutulumu gösteren hipermetabolik metastatik kitlesel lezyon (kalın oklar) ile retroperitoneal alanda sol paraaortik lokalizasyonda atmış FDG tutulumu gösteren milimetrik boyutlu metastatik lenf nodları görülüyor (ince oklar).



Resim 8. Prostat kanserli 81 yaşında hastanın MİP (en soldaki görüntü), aksiyel PET (soldan ikinci sütun), füzyon (soldan üçüncü sütun) ve BT (en sağdaki sütun) kesitlerinde, böbrek alt polleri düzeyinde (üst sıra) aortikokaval lokalizasyonda ve pelvik kesitlerde (alt sıra) bilateral iliyak zincirlerde hipermetabolik metastatik lenf nodları (ince oklar) görülüyor. Pelvik girim düzeyinden geçen kesitlerde (orta sıra) ise parakaval lokalizasyonda lomber 5. vertebra sağ kesimine invaziv görünümde hipermetabolik metastatik kitlesel lezyon izleniyor (kalın oklar).

prostat bezinde hem de metastatik lezyonlarda FDG tutulumunun azaldığını ve PSA düzeyinin düştüğünü göstermiştir. Morris ve arkadaşları (51) metastazı olan kastre hastalarda tedavi öncesi (bazal) ve tedavinin 4 ve 12. haftalarında seri FDG PET çekimleri ile tedaviye yanıtı değerlendirmişlerdir. PET 4. haftada hastaların %91'inde (20/22) ve 12. haftada %94'ünde (17/18) klinik durumu doğru şekilde göstermiştir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PSA düzeyi, kemik sintigrafisi ve anatomik görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu ile elde edilen bilgiyi FDG PET'in tek modalite olarak sağlayabileceği ortaya konulmuştur. Bu çalışmalar, primer tümöründe veya metastazlarında FDG tutulumu olan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET'in kullanılabileceğini göstermektedir.

Oyama ve arkadaşları (52) 17 tanesine radikal prostatektomi ve 25 tanesine hormon tedavisi uygulanan 42 prostat kanserli hastayı tedavi öncesi FDG PET ile değerlendirmiş ve prostatın SUV değerlerini hesaplamışlar, hem prostatektomi hem de hormon tedavisi grubunda yüksek SUV değerleri olan hastalarda prognozun kötü olduğunu, primer tümöründe düşük FDG tutulumu olan hastalarda (SUV<4) ise rölapsız yaşam süresinin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç

Günümüze kadar elde edilen bulgulara göre prostat kanserinin primer tanısında FDG PET'in belirgin yeri yoktur. PSA düzeyi yüksek ancak konvansiyonel yöntemler ile nüks veya metastazı gösterilemeyen veya şüpheli bulguları olan

seçilmiş hasta grubunda yeniden evrelemede, FDG tuttuğu bilinen primer tümörü veya metastazı olan hasta grubunda ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognoz tayininde FDG PET'in klinikte kullanılabilecek önemli bilgiler verebileceği söylenebilir.

Testis Kanseri

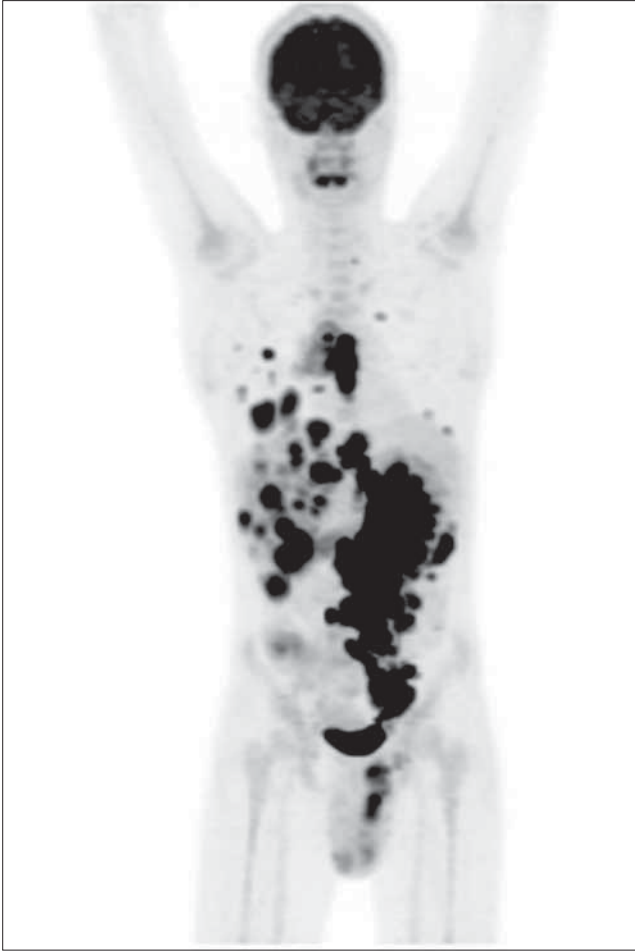
Tanı

Hem seminomatöz hem de nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde glikoz metabolizmasında ve dolayısıyla FDG tutulumunda artış gözlenir.(53) Germ hücreli tümörlerin bu hipermetabolik karakterine karşın, özellikle gençlerde, normal testis dokusunda artmış FDG tutulumu olabilmesi ve testis kanserlerinin görülme sıklığının bu yaş grubunda fazla olması nedeniyle F-18 FDG PET'in testis kanserlerinin tanısında belirgin bir endikasyonu yoktur.(54)

Evreleme

PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden en büyük farkı lezyonların anatomik detay ve özelliklerinin yanında, metabolizmaları gibi fonksiyonel özellikleri hakkında da bilgi vermesidir. Bu kombinasyon aynı zamanda anatomik lokalizasyon yeteneğinden yoksun olan PET'e anatomik lokalizasyon desteği sağlayarak yanlış pozitif sonuçları azaltır, özgüllüğü ve doğruluğu artırır. Germ hücreli tümörlerin (GHT) geleneksel evrelemesi ve takibi, klinik değerlendirmeye; alfa fetoprotein (AFP), beta-HCG ve laktat

dehidrogenaz (LDH) gibi serum tümör belirteçlerinin tespiti; US ve BT gibi anatomik görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalara dayanır.(55) Klinik evre I olarak sınıflanan hastaların %20 ile 30'unda lenf nodu diseksiyonunda retroperitoneal lenf nodu tutulumu saptanmıştır.(56) Bu hastalara ek olarak klinik evre I hastaların %30'unda takip esnasında nüks gelişir.(57) Bütün bunlara karşın konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile klinik evre II olarak değerlendirilen hastaların %30 kadarında evrelemenin gerçekte olduğundan daha yüksek olarak saptandığı bulunmuştur.(56) BT'de %30 ile %59 arasında yanlış negatif ve %25'e ulaşan yanlış pozitif oranları bildirilmiştir.(58, 59) Seminomatöz ve nonseminomatöz GHT'lerde retroperitoneal lenf nodu metastazlarının tanısında FDG PET'in duyarlılığı %67 ile %91 arasındadır (Resim 9).(60) Albers ve arkadaşları (61) 24'ü nonsemino-



Resim 9. 22 yaşında opere germ hücreli testis tümörü hastasının MIP görüntüsü. Akciğerlerde ve karaciğerde multipl hipermetabolik metastatik lezyonlar; mediastende, abdomende intra ve retroperitoneal lokalizasyonlarda, sol iliyak zincirde ve bilateral inguinal bölgelerde multipl hipermetabolik metastatik konglomere lenf nodları ve sol spermatik kordda hipermetabolik kitlesel lezyon izleniyor.

matöz, 13'ü seminomatöz tümürlü, evre I veya II hastalığı olan 37 hastada yaptıkları çalışmada FDG PET'in duyarlılığını %91 olarak bulmuşlar, bu hasta grubunda yanlış pozitiflik tespit etmemişlerdir. FDG PET 37 hastanın 34'ünü doğru şekilde evrelerken BT ise 29 hastayı doğru olarak evreleyebilmiştir. Hastalardan dördünde PET'te BT'ye göre daha yaygın hastalık tespit edilmiştir. FDG PET'i BT, tümör belirteçleri ve histopatoloji ile karşılaştıran 54 hastalık başka bir çalışmada evre I seminomlarda lenf nodu evrelemede FDG PET ile BT benzer bulunmuştur.(62) Aynı çalışmada evre I nonseminomatöz GHT'ü (NSGHT) olan 7 hastanın 2'sinde FDG PET, BT'de tespit edilemeyen metastazları göstermiş, ancak 4 hastadaki mikrometastazlar ne PET ne de BT ile gösterilememiştir.

Lassen ve arkadaşları (63) BT'si ve tümör belirteçleri normal olan evre I NSGHT'li 46 hastayı FDG PET ile değerlendirmiştir. Bu hastalardan takiplerinde nüks gelişen 10 hastanın 7'sinde bazal PET çalışması metastazı göstermiş (gerçek pozitif), FDG PET'in duyarlılığı %70, özgüllüğü %100, doğruluğu %93 olarak bulunmuş, küçük retroperitoneal metastazların tespitinde duyarlılığı %88 olarak tespit edilmiştir. Yazarlar PET'in negatif öngörü değerini %92, pozitif öngörü değerini %100 olarak bildirmiştir. Oysa aynı çalışmada standart evreleme prosedürünün negatif öngörü değeri sadece %78'dir. Çalışmanın sonucunda FDG PET'in evre I NSGHT'lerin evrelemede konvansiyonel evrelemeye göre daha üstün görüldüğü bildirilmiştir.(63) Literatürde bu bulguların tersini savunan çalışmalarda bulunmaktadır. (64) Spermon ve arkadaşları (64) evreleme/yeniden evreleme amacıyla değerlendirilen evre I ve II GHT hastalarında FDG PET'in BT'ye üstünlüğünü gösterememişlerdir.

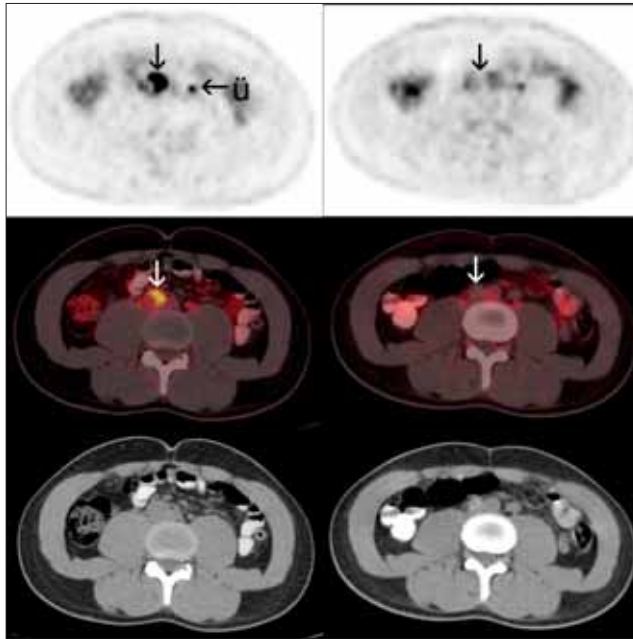
Yeniden evreleme, tedaviye yanıt ve prognoz tayini

Tedavi uygulanan hastalarda rezidüel hastalığın gösterilmesi takip eden dönemde tedavinin doğru şekillendirilebilmesi için büyük önem taşır. Rezidüel kitlesi olan hastaların yaklaşık yarısına gereksiz cerrahi rezeksiyon uygulandığı hesaplanmaktadır.(64) GHT hastalarında takipte genellikle kontrastlı BT ve tümör belirteçleri kullanılır. Yapılan çalışmalar BT'de aktif hastalık bulgusu olmayan ancak tümör belirteçlerinde yükselme tespit edilen hastalarda FDG PET'in nüks hastalığı ortaya koymada rol oynayabileceğini göstermektedir.(65) Sanchez ve arkadaşları (66) değişik evrelerdeki 15 NSGHT hastasına 25 PET görüntülemesi yapmışlar, görüntülemelerden 18'inde FDG PET ile BT'nin uyumlu, 7'sinde ise (5 hastada) uyumsuz olduğunu bildirmişlerdir. Bu uyumsuzluklardan 2'sinde PET ve tümör belirteçleri negatif iken BT'de matür teratom saptanmış, 3'ünde ise BT negatif iken FDG PET ve tümör belirteçleri (2/3 hastada pozitif, 1/3 hastada belirteç bakılmamış) pozitif bulunmuş ve histopatolojik değerlendirmede embriyonal karsinom tespit edilmiştir. Yazarlar FDG PET'in pozitif öngörü değerinin tümör belirteçlerine benzer olduğunu ancak ek olarak nüks bölgesini de gösterebildiğini belirtmişlerdir. Spermon

ve arkadaşları (64) seminomatöz GHT'lerin yeniden evrelemede negatif PET'in rezidüel fibrotik dokuyu gösterdiğini belirtmiş ve bu hastalarda yeniden evrelemede kullanılabileceğini söylemişlerdir. Yazarlar NSGHT'lerde ise, FDG PET'in matür teratomlarda negatif olabilmesi nedeniyle, FDG PET'i primer lezyonlarında teratomatöz komponenti olmayan hastaların yeniden evrelemede önermişlerdir. Lassen ve arkadaşları (63) ise standart evrelemedeki BT ve tümör belirteçleri negatifken FDG PET'in uzak metastazları gösterebileceğini bulmuşlardır.

Seminom hastalarında kemoterapi sonrasında FDG PET ile rezidüel canlı tümör dokusunun gösterilmesini araştıran prospektif bir çalışmada 51 hastaya 56 FDG PET görüntülemesi yapılmış, BT'de 3 cm den büyük rezidüel kitlesi olan 19 olgunun tamamında ve BT'de 3 cm den küçük rezidüel kitlesi olan 37 olgunun 35'inde (%95) PET rezidüel canlı tümörü doğru şekilde göstermiştir.(67) Bu çalışmada FDG PET'in duyarlılığı %80, özgüllüğü %100, BT'nin ise sırasıyla %70 ve %74 olarak bulunmuştur. Yazarlar kemoterapi sonrasında canlı rezidüel tümörün saptanmasında FDG PET'in en iyi gösterge olduğunu ileri sürmüştür.

Metastatik GHT'ü olan ve yüksek doz kurtarma kemoterapi uygulanan 19 hastanın dahil edildiği bir çalışmada



Resim 10. 31 yaşında opere testis tümörlü hastanın tedavi öncesi (sol sütun) ve tedavi sonrası (sağ sütun) aksiyel PET (üst sıra), füzyon (orta sıra) ve BT (alt sıra) kesitleri görülmüyor. Tedavi öncesinde aortikokaval lokalizasyonda izlenen hipermetabolik lenf nodunda tedavi sonrasında FDG tutulumunun tamamen normale döndüğü ve lenf nodu boyutlarınınin küçüldüğü izlenmektedir (oklar). Üst soldaki PET kesitinde Ü ile işaretli artmış FDG tutulum odağının füzyon ve BT görüntülerinde ureter olduğu açık şekilde görülmüyor. Bu ve benzeri durumlarda PET/BT cihazları yanlış pozitif sonuçları belirgin şekilde azaltmaktadır.

FDG PET, BT ve/veya MRG ve tümör belirteçleri ile karşılaştırılmıştır.(68) Hastalara önce bazal PET çalışması yapılmış, 2-3 kür indüksiyon kemoterapi sonrasında yeniden PET çekilerek lezyonlardaki FDG tutulumu bazal çalışma ile kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonucunda tedaviye yanıt vermeyen hastaların hepsinde kemoterapi sonrasındaki PET çalışmasının pozitif olduğu saptanmış, FDG PET'in tedavi sonucunu doğru şekilde öngörmedeki başarısı %89, BT'nin %67 ve tümör belirteçlerinin %88 olarak hesaplanmıştır. Yazarlar tedaviye yanıtın öngörülmesinde FDG PET'in performansının tümör belirteçleri kadar iyi olduğunu ve kötü prognoza sahip hastaları belirlemede ek bir araç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Resim 10).

Sonuç

Diğer üroonkolojik tümörlerde olduğu gibi GHT'lerde de FDG PET'in tanıda belirgin yeri yoktur. Doğru bir başlangıç evreleme ve nükslerin erken tanısı, GHT'lerin tedavisinde ve prognozunda anahtar rol oynar. Standart klinik evreleme algoritması içinde yer alan konvansiyonel anatomik görüntüleme modaliteleri özellikle patolojik boyuta ulaşmayan ancak metastatik tutulum olan lenf nodlarının gösterilmesinde ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesinde yetersiz kalır. Lezyonun anatomisine ek olarak metabolizması hakkında da bilgi veren FDG PET/BT GHT'lerin evrelemede, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, kemoterapi sonrasında rezidüel kitlede canlı tümör dokusunun gösterilmesinde ve prognoz tayininde çok önemli katkılar sağlar. Seminomlarda kemoterapi sonrası rezidüel kitlede canlı tümör dokusunu en iyi gösteren yöntem FDG PET olup bu grup hastalarda kullanılan standart yöntem haline gelmektedir. NSGHT'lerde ise matür teratomlarda FDG tutulumu olmayabileceği için öncelikle primer lezyonda teratomatöz komponenti olmayan tümörlerde kullanımı önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med 2008;49:480-508.
2. Warburg O, Posener K, Negelein E. The metabolism of the carcinoma cell. The metabolism of tumors. New York: Richard R. Smith; 1931;29-169.
3. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. J Nucl Med 1978;19:1154-61.
4. Leide-Svegborn S. Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with 18F-FDG. Radiat Prot Dosimetry 2010;139:208-13.
5. Aide N, Cappele O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Comoz F et al. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:1236-45.
6. Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, Fischman AJ, Lee MJ. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. Clin Radiol 1997;52:510-5.

7. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Doublet JD, Gattegno B et al. Evaluation of FDG uptake by renal malignancies (primary tumor or metastases) using a coincidence detection gamma camera. *J Nucl Med* 2000;41:78-84.
8. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:825-30.
9. Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:1806-9.
10. Martínez de Llano SR, Delgado-Bolton RC, Jiménez-Vicioso A, Pérez-Castejón MJ, Carreras Delgado JL, Ramos E et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of 18F-FDG PET in renal cell carcinoma. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:19-29.
11. Bachor R, Kotzerke J, Gottfried HW, Brändle E, Reske SN, Hautmann R. Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma. *Urologe A*. 1996;35:146-50.
12. Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, Kanvinde MH, Rice TW, Novick AC et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3995-4000.
13. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrün A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090-5.
14. Seto E, Segall GM, Terris MK. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan. *Urology* 2000;55:286.
15. Kocher F, Grimm S, Hautmann R et al. Preoperative lymph node staging in patients with kidney and urinary bladder neoplasms. *J Nucl Med* 1994;35(suppl):223-4.
16. Levine E. Renal cell carcinoma: clinical aspects, imaging diagnosis, and staging. *Semin Roentgenol* 1995;30:128-48.
17. Safaei A, Figlin R, Hoh CK, Silverman DH, Seltzer M, Phelps ME 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.
18. Hoh C, Figlin R, Belldegrün A. Evaluation of renal cell carcinoma with whole body FDG PET. *J Nucl Med* 1996;37:141p.
19. Lyrdal D, Boijesen M, Suurkula M, Lundstam S, Stierner U. Evaluation of sorafenib treatment in metastatic renal cell carcinoma with 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30:519-24.
20. Vercellino L, Bousquet G, Baillet G, Barré E, Mathieu O, Just PA et al. 18F-FDG PET/CT imaging for an early assessment of response to sunitinib in metastatic renal carcinoma: preliminary study. *Cancer Biother Radiopharm* 2009;24:137-44.
21. Revheim ME, Winge-Main AK, Hagen G, Fjeld JG, Fosså SD, Lilleby W. Combined Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Sunitinib Therapy Assessment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Oncol* 2010;[Epub ahead of print].
22. Kosuda S, Kison PV, Greenough R, Grossman HB, Wahl RL. Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:615-20.
23. Ahlström H, Malmström PU, Letocha H, Andersson J, Långström B, Nilsson S. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of urinary bladder cancer. *Acta Radiol* 1996;37:180-5.
24. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4314-20.
25. Kamel EM, Jichlinski P, Prior JO, Meuwly JY, Delaloye JF, Vaucher L et al. Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies. *J Nucl Med* 2006;47:1803-7.
26. 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;20:13-9.
27. Lodde M, Lacombe L, Friede J, Morin F, Saourine A, Fradet Y. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. *BJU Int* 2010;106:658-63.
28. Lantz EJ, Hattery RR. Diagnostic imaging of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11:567-83.
29. Buy JN, Moss AA, Guinet C, Ghossain MA, Malbec L, Arrive L, et al. MR staging of bladder carcinoma: correlation with pathologic findings. *Radiology* 1988;169:695-700.
30. Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, Hautmann R. Lymph node staging of bladder neck carcinoma with positron emission tomography. *Urologe A* 1999;38:46-50.
31. Jensen TK, Holt P, Gerke O, Riehm M, Svolgaard B, Marcussen N et al. Preoperative lymph-node staging of invasive urothelial bladder cancer with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed axial tomography and magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45:122-8.
32. Driessens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1412-7.
33. Swinnen G, Maes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:641-7.
34. Liu IJ, Lai YH, Espiritu JI, Segall GM, Srinivas S, Nino-Murcia M et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in metastatic transitional cell carcinoma with and without prior chemotherapy. *Urol Int* 2006;77:69-75.
35. Haberkorn U, Bellemann ME, Altmann A, Gerlach L, Morr I, Oberdorfer F et al. PET 2-fluoro-2-deoxyglucose uptake in rat prostate adenocarcinoma during chemotherapy with gemcitabine. *J Nucl Med* 1997;38:1215-21.
36. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Büll U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-8.
37. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1999;36:31-5.
38. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001;57:108-11.
39. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Sadato N, Yonekura Y et al. The increased accumulation of [18F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:623-9.

40. D'Amico AV, Whittington R, Schnall M, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Schultz D et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75:2368-72.
41. Heicappell R, Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Müller-Gärtner H et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol* 1999;36:582-7.
42. Sanz G, Robles JE, Giménez M, Arocena J, Sánchez D, Rodriguez-Rubio F et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;84:1028-31.
43. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996;199:751-6.
44. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998;16:3375-9.
45. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int* 2003;70:311-5.
46. Schöder H, Herrmann K, Gönen M, Hricak H, Eberhard S, Scardino P et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:4761-9.
47. Morris MJ, Akhurst T, Osman I, Nunez R, Macapinlac H, Siedlecki K et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology* 2002;59:913-8.
48. Agus DB, Golde DW, Sgouros G, Ballangrud A, Cordon-Cardo C, Scher HI. Positron emission tomography of a human prostate cancer xenograft: association of changes in deoxyglucose accumulation with other measures of outcome following androgen withdrawal. *Cancer Res* 1998;58:3009-14.
49. Oyama N, Kim J, Jones LA, Mercer NM, Engelbach JA, Sharp TL et al. MicroPET assessment of androgenic control of glucose and acetate uptake in the rat prostate and a prostate cancer tumor model. *Nucl Med Biol* 2002;29:783-90.
50. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Ishida H, Tanase K et al. FDG PET for evaluating the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation. *Nucl Med Commun* 2001;22:963-9.
51. Morris MJ, Akhurst T, Larson SM, Ditullio M, Chu E, Siedlecki K et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an outcome measure for castrate metastatic prostate cancer treated with antimicrotubule chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:3210-6.
52. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Miwa Y, Tsuka H, et al. Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2002;4:99-104.
53. Wilson CB, Young HE, Ott RJ, Flower MA, Cronin BF, Pratt BE, et al. Imaging metastatic testicular germ cell tumours with 18FDG positron emission tomography: prospects for detection and management. *Eur J Nucl Med* 1995;22:508-13.
54. Kosuda S, Fisher S, Kison PV, Wahl RL, Grossman HB. Uptake of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in the normal testis: retrospective PET study and animal experiment. *Ann Nucl Med* 1997;11:195-9.
55. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-99.
56. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Partridge SE, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours. *Eur J Nucl Med* 2000;27:590-4.
57. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992;65:775-8.
58. Fernandez EB, Moul JW, Foley JP, Colon E, McLeod DG. Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 1994;44:548-52.
59. McLeod DG, Weiss RB, Stablein DM, Muggia FM, Paulson DF, Ellis JH et al. Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol* 1991;145:1178-83.
60. Avril N, Dambha F, Murray I, Shamash J, Powles T, Sahdev A. The clinical advances of fluorine-2-D-deoxyglucose--positron emission tomography/computed tomography in urological cancers. *Int J Urol* 2010;17:501-11.
61. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999;53:808-11.
62. Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Gerharz CD, Fürst G, Vosberg H, Müller-Gärtner HW et al. Positron emission tomography with [18 F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG-PET) in diagnosis of retroperitoneal lymph node metastases of testicular tumors. *Urologe A* 1998;37:609-20.
63. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Højgaard L, Damgaard K, Rørth M. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:396-402.
64. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, Witjes JA, Oyen WJ. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int* 2002;89:549-56.
65. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Harper PG, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer* 2000;83:863-9.
66. Sanchez D, Zudaire JJ, Fernandez JM, Lopez J, Arocena J, Sanz G et al. 18F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography in the evaluation of nonseminomatous germ cell tumours at relapse. *BJU Int* 2002;89:912-6.
67. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1034-9.
68. Pfannenberger AC, Oechsle K, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Bokemeyer C, Bares R et al. Early prediction of treatment response to high-dose chemotherapy in patients with relapsed germ cell tumors using [18F]FDG-PET, CT or MRI, and tumor marker. *Rofo* 2004;176:76-84.