



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**  
**NÜKLEER TIP KLİNİĞİ**

**MESANE KANSERİNDE TOTAL LEZYON GLİKOLİZİ ve METABOLİK**  
**TÜMÖR VOLÜMÜ PARAMETRELERİNİN TÜMÖRÜN HİSTOPATOLOJİK**  
**ÖZELLİKLERİ VE BİYODAVRANIŞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Cihan Şin**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2025**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**  
**NÜKLEER TIP KLİNİĞİ**

**MESANE KANSERİNDE TOTAL LEZYON GLİKOLİZİ ve METABOLİK**  
**TÜMÖR VOLÜMÜ PARAMETRELERİNİN TÜMÖRÜN**  
**HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE BİYODAVRANIŞI ARASINDAKİ**  
**İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Cihan Şin**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Burcu Esen Akkaş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, üzerimde emeği son derece büyük olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Burcu Esen Akkaş'a,

Bitmek bilmeyen enerjisi ve özverisi ile bizlere son derece güzel örnek olan, karşılaştığımız her sorunda bizlere desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Meryem Kaya'ya,

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan, gelişimimde emekleri büyük olan Doç. Dr. Cengiz Yağmur'a, Doç. Dr. Ayşegül Aksu'ya, Doç. Dr. Elife Akgün'e, Uzm. Dr. Emrah Birol'a, Uzm. Dr. İpek Öztürk'e, Uzm. Dr. Mehtap Güler Avcı'ya, Uzm. Dr. Özge Vural Topuz'a ve Uzm. Dr. Zübeyde Rana Kaya Döner'e,

Gerek tez tasarlama sürecinde gerekse veri toplama sürecinde bana yol gösteren, yardımcı olan değerli abim ve hocam Doç Dr. Harun Özdemir'e,

Tezimin veri toplama sürecinde desteklerini esirgemeyen başta değerli fakülte dönem arkadaşım Dr. Ertuğrul Arıkız olmak üzere üroloji kliniğinde özveri ile çalışan bütün asistan doktor arkadaşlarıma,

Yoğun ve zorlu asistanlık serüvenini bir arada ve mutluluk içerisinde geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım, dostlarım, kardeşlerim Dr. Özgür Omak'a, Dr. Sefa Bayram'a, Dr. Ümit Aksu'ya, Dr. Gülşah Yılmaz'a, Dr. Ayşe Betül Dere'ye, Dr. Enes Mustafa Kaya'ya, Dr. Esranur Acar'a, Dr. Selin Gül Yaran'a, Dr. Halil Burak Kapucu'ya, Dr. Şeyma Omay'a, Dr. Burak Yılmaz'a, Dr. Hatice Pekedis'e, Dr. Berke Güner'e, Dr. Mehmet Can Uluçay'a, Dr. Tunahan Durman'a, Dr. Kübra Bozkurt'a ve Dr. Furkan Gür'e

Birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum ekibimizdeki bütün teknisyen, medikal fizikçi, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Yetişmemde emeği son derece büyük olan, beni her koşulda ve her durumda destekleyen sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Cihan Şin

İstanbul,2025

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	ii
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 MESANENİN EMBRİYOLOJİSİ .....	4
2.2 MESANENİN ANATOMİSİ .....	4
2.3 MESANENİN HİSTOLOJİSİ .....	5
2.4 MESANE KANSERİ.....	6
2.4.1 Epidemiyoloji .....	6
2.4.2 Etiyoloji .....	7
2.4.2.1 Sigara .....	7
2.4.2.2 Cinsiyet.....	7
2.4.2.3 Genetik Faktörler.....	8
2.4.2.4 Mesleki Etkenler.....	8
2.4.2.5 Çevresel Etkenler .....	9
2.4.2.6 Enfeksiyonlar ve Patojenler .....	9
2.4.2.7 Kemoterapötikler ve Radyoterapi .....	10
2.4.2.8 Vücut Kitle İndeksi.....	10
2.4.3 Histopatoloji.....	11
2.4.4 Klinik Bulgular.....	12
2.4.5 Evreleme.....	12
2.4.5.1 Histolojik Derecelendirme.....	13
2.4.6 Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.4.6.1 BT Ürografi.....	14
2.4.6.2 USG .....	14
2.4.6.3 MR Görüntüleme.....	15

2.4.6.4 PET-BT.....	15
2.4.6.4.1 PET-BT Görüntüleme Genel Bilgiler.....	15
2.4.6.4.2 Metabolik ve Volumetrik Parametreler.....	16
2.4.6.4.3 Mesane Kanserinde PET-BT.....	18
2.4.7 Tedavi Yöntemleri.....	21
2.4.7.1 Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Tedavisi...21	
2.4.7.2 Kas İnvaziv Mesane Kanseri Tedavisi.....	23
2.4.7.3 Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi.....	24
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
<b>3.1 HASTA SEÇİMİ.....</b>	<b>26</b>
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	26
3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	26
<b>3.2. FDG PET-BT HASTA HAZIRLIĞI VE GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>29</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5.VAKA ÖRNEKLERİ.....</b>	<b>44</b>
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>49</b>
<b>7.SONUÇ.....</b>	<b>60</b>
<b>8.KAYNAKLAR.....</b>	<b>61</b>
<b>9.EKLER.....</b>	<b>73</b>
<b>9.1 ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>73</b>

## KISALTMALAR

<b>AJCC:</b>	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
<b>AUA:</b>	American Urological Association (Amerika Üroloji Derneği)
<b>AUC:</b>	Area Under Curve (Eğri Altında Kalan Alan)
<b>BCG:</b>	Bacillus Calmette-Guerin
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>cm<sup>3</sup>:</b>	Santimetre küp
<b>DNA:</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EAU:</b>	European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)
<b>EORTC:</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer(Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı)
<b>FDG:</b>	Florodeoksiglikoz
<b>F-18 FDG:</b>	Flor-18 Florodeoksiglikoz
<b>FDG PET-BT:</b>	Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
<b>g:</b>	Gram
<b>g/ml:</b>	Gram/mililitre
<b>GC:</b>	Gemcitabin, Sisplatin
<b>G-CSF:</b>	Granülosit Koloni Stimulan Faktör
<b>GLOBOCAN:</b>	The Global Cancer Observatory
<b>GLUT-1:</b>	Glikoz Taşıyıcı Protein- 1
<b>GSTM-1:</b>	Glutathione S-transferase Mu 1
<b>İV:</b>	İntravenöz
<b>İYE:</b>	İdrar Yolu Enfeksiyonu
<b>KİOMK:</b>	Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
<b>Max:</b>	Maksimum
<b>MİP:</b>	Maksimum İntensite Projeksiyonu
<b>Min:</b>	Minimum
<b>ml:</b>	mililitre
<b>mpMR:</b>	multiparametrik Manyetik Rezonans
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme

<b>MTV:</b>	Metabolik Tümör Volümü
<b>MVAC:</b>	Metotreksat, Vinblastin, Doksorubisin, Sisplatin
<b>NAT-2:</b>	N Asetil Transferaz- 2
<b>NCNN:</b>	National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
<b>PAH:</b>	Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
<b>PET:</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PET-BT:</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi
<b>ROC:</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>SD:</b>	Standart Deviation(Standart Sapma)
<b>SUV:</b>	Standart Uptake Value (Standart Uptake Değeri )
<b>SUVmax:</b>	Maksimum Standart Uptake Değeri
<b>SUVmean:</b>	Ortalama Standart Uptake Değeri
<b>ÜK:</b>	Ürotelyal Karsinom
<b>TLG:</b>	Total Lezyon Glikolizi
<b>TNM:</b>	Tümör boyutu (T), Lenf nodu tutulumu (N), Uzak metastaz (M)
<b>TUR-M:</b>	Transüretal Rezeksiyon -Mesane
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>VIRADS:</b>	Vesical Imaging Reporting and Data System
<b>VKİ:</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VOİ:</b>	Volume of Interest
<b>WHO:</b>	World Health Organization

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** DSÖ 2004/2022 Mesane Kanseri Histopatolojik Sınıflaması

**Tablo 2.** 2017 Mesane Kanseri TNM Evrelemesi

**Tablo 3.** 1973 ve 2004/2016 Mesane Kanseri WHO Sınıflaması

**Tablo 4.** EAU 2022 Kılavuzu KİOMK risk sınıflaması

**Tablo 5.** Hasta Grubunun Demografik ve Histopatolojik Özellikleri

**Tablo 6.** Opere TUR-M Hastalarında Benign-Malign Olguların PET Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 7.** Opere TUR-M Hastalarında T2 Evre Tümörlü Olguların Diğer Grupla PET Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 8.** Opere TUR-M Hastalarında Evrelere Göre Pet Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 9.** Opere Radikal Sistektomili Hastalarda T2 ve Daha Üst Evre Tümörlü Olguların Ta ve T1 Tümör Grubuyla PET Parametrelerinin Karşılaştırılması

**Tablo 10:** Opere Radikal Sistektomi Hastalarında Evrelere Göre Pet Parametrelerinin Karşılaştırılması

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mesane anatomik kısımları şeması

Şekil 2. Literatürden mesane kanseri vakası

Şekil 3. Benign-malign süreç ayırımında SUVmax'a göre ROC eğrisi

Şekil 4. Benign-malign süreç ayırımında SUVmean'a göre ROC eğrisi

Şekil 5. Benign-malign süreç ayırımında MTV'ye göre ROC eğrisi

Şekil 6. Benign-malign süreç ayırımında TLG'ye göre ROC eğrisi

Şekil 7. TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümör ayırımında SUVmax'a göre ROC eğrisi

Şekil 8. TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümör ayırımında SUVmean'e göre ROC eğrisi

Şekil 9. TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümör ayırımında MTV'ye göre ROC eğrisi

Şekil 10. TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümör ayırımında TLG'ye göre ROC eğrisi

Şekil 11. Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve üzeri evredeki tümör ayırımında SUVmax a göre ROC eğrisi

Şekil 12. Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve üzeri evredeki tümör ayırımında SUV mean ye göre ROC eğrisi

Şekil 13. Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve üzeri evredeki tümör ayırımında MTV'ye göre ROC eğrisi

Şekil 14. Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve üzeri evredeki tümör ayırımında TLG'ye göre ROC eğrisi

Şekil 15. Vaka Örneği-1

Şekil 16. Vaka Örneği-2

Şekil 17. Vaka Örneği-3

Şekil 18. Vaka Örneği-4

Şekil 19. Vaka Örneği-5

## ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, mesane kanseri hastalarında pre-operatif FDG PET-BT incelemesi ile ölçülen tümöre ait metabolik ve volümetrik parametrelerin, tümörün histopatolojik özellikleri ve biyodavranışı arasındaki ilişkiyi incelemek ve FDG PET'in kötü prognozlu hastaların tanı anında belirlenebilmesine olası katkısını araştırmaktır.

**YÖNTEM:** Mesane kanseri ön tanısı ve uzak metastaz şüphesi bulunan 149 hastaya evreleme PET-BT görüntülemesi yapılarak hastalık yaygınlığı, nodal ve uzak metastazlar değerlendirildi. Diüretikli dual faz geç PET/BT görüntülerinden elde edilen primer tümöre ve (varsa) lenf nodlarına ait SUVmax, SUVmean, Metabolik Tümör Volümü (MTV), Tümör Lezyon Glikolizisi (TLG) değerleri kaydedildi. Bu metabolik ve volümetrik parametreler ile hastaların postoperatif dönemdeki histopatolojik TNM evrelemesi arasındaki ilişki detaylı bir şekilde incelendi

**BULGULAR:**Çalışmaya dahil edilen 149 hastanın 30'unda evreleme FDG PET-BT görüntülemesinde uzak organ metastazı saptandı Metastaz saptanan hastalarda tespit edilen tümöre ait metabolik parametrelerin tamamı diğer hastalardan belirgin olarak yüksek olduğu görüldü.

PET-BT görüntülemesinde uzak metastaz saptanmayan 119 hastanın 75'ine TUR-M(%63) 44'üne radikal sistektomi (%37) operasyonu yapıldı. TUR-M operasyonu yapılan 75 hastanın 16 tanesinde histopatolojik inceleme sonucunda malign tümör saptanmazken; malign tümör tespit edilen 59 hasta mevcuttu.

TUR-M operasyonu sonucunda patolojisi malign gelen grupta patoloji sonucu benign gelen gruba göre SUVmax, SUVmean, TLG ve MTV değerleri belirgin olarak yüksekti .

TUR-M operasyonu sonucunda patolojisi malign gelen 59 hastanın 31 tanesinin tümör evresi Ta evre, 9 hastanın T1 evre, 19 hastanın T2 evre olduğu görüldü. Spearman Korelasyon Analizi ve Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre metabolik ve volumetrik PET parametreleri ile TUR-M tümör T evreleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü .

TUR-M operasyonu sonucunda patoloji sonucu T2 (kasa invazif) tümör gelen hasta grubunda SUVmax, SUVmean, TLG ve MTV değerleri diğer gruba (Benign süreçli hasta grubu+ Ta,T1 tümürlü hastalar) oranla belirgin olarak yüksekti.

Radikal sistektomi operasyonu yapılan 44 hastanın evreleri 3 hastada Ta evre, 6'sında T1 evre, 15'inde T2 evre idi. T3 ve T4 evre tümöre sahip hasta sayısı eşitti ve iki grupta da 10 hasta mevcuttu. Spearman Korelasyon Analizi ve Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre metabolik ve volumetrik PET parametreleri ile radikal sistektomi tümör T evreleri arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Radikal sistektomi operasyonu yapılan hastalarda kasa invazyon göstermiş tümörü bulunan hastalarda (T2, T3 ve T4 evre hastalar) SUVmax, SUVmean, TLG ve MTV değerleri kasa invazif olmayan tümörü bulunan (Ta ve T1 evre hastalar) hasta grubuna göre belirgin yüksekti.

Histopatolojik olarak lenf nodu metastazı tespit edilen 16 hastanın primer tümörünün metabolik ve volumetrik parametreleri incelendiğinde primer tümörün SUVmax, SUVmean ve TLG değerleri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki tespit edilemezken, primer tümörün MTV değeri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Radikal sistektomi operasyonu öncesi PET-BT incelemesi yapılan 44 hastadan pelvik lenf nodlarında şüpheli aktivite tutulumu izlenen hasta sayısı 17 idi. Bu 17 hastadan 13'ünde operasyon sonrası yapılan histopatolojik incelemede pelvik lenf nodu metastazı olduğu saptandı. PET-BT'de pelvik lenf nodlarında şüpheli aktivite tutulumu izlenmeyen 27 hastanın 24'ünde post-op histopatolojik değerlendirmede lenf nodu metastazı izlenmez iken; 3 hastada lenf nodunda metastaz tespit edildi. Bu veriler ışığında yaptığımız PET-BT incelemesi bu hasta grubunda lenf nodu metastazı tespitinde %85,7 spesifite, % 81,25 sensitivite, %76,5 oranında pozitif prediktif değere; %88,9 oranında ise negatif prediktif değere sahipti.

**SONUÇ:** Çalışmamız, mesane kanseri tanı ve evreleme sürecinde gerçekleştirilen diüretikli dual faz FDG PET-BT incelemesinin yalnızca uzak metastazları saptamakla kalmayıp, aynı zamanda lenf nodu metastazlarının belirlenmesi, detrüör kası invazyonunun tespiti, tümörün T evresinin ortaya konulması ve benign-malign lezyon ayırımında son derece önemli bir tanı aracı olduğunu ortaya koymaktadır.

FDG PET-BT'nin mesane kanseri evrelemesinde kas invaziv tümörlerin preoperatif dönemde tanınmasını sağlayarak, hasta yönetimi ve ilk tedavi planının belirlenmesine önemli katkılar sunabileceği düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların takip sonuçlarından elde edilecek progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım verilerinin, mesane kanserinde evreleme aşamasında diüretikle yapılan FDG PET-BT parametrelerinin öngörülen riskin gerçekleşip gerçekleşmeyeceğine dair değerli bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir.

Evreleme PET-BT'den elde edilen metabolik ve volumetrik parametrelerin hasta yönetimine ve tedavi protokolünün belirlenmesine olası katkılarının, daha geniş vaka serileri ve uzun takip verilerini içeren randomize klinik çalışmalar ile belirleneceği öngörülmektedir.

**ANAHTAR KELİMELEER:**Mesane kanseri, FDG PET-BT, Metabolik Tümör Volümü (MTV), TOTAL Lezyon Glikolizi(TLG), T2 Evre, Radikal Sistektomi, TUR-M



## ABSTRACT

**AIM:** This study aims to investigate the relationship between the metabolic and volumetric tumor parameters measured by pre-operative FDG PET-CT in bladder cancer patients, histopathological characteristics, and biobehavior of the tumor, and to explore the potential contribution of FDG PET in identifying patients with poor prognosis at diagnosis.

**METHOD:** Staging PET-CT imaging was performed on 149 patients with a preliminary diagnosis of bladder cancer and suspicion of distant metastasis. Disease extent, nodal, and distant metastases were evaluated. SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, Metabolic Tumor Volume (MTV), and Tumor Lesion Glycolysis (TLG) values of the primary tumor and lymph nodes (if any) from diuretic dual-phase late PET/CT images were recorded. The relationship between these parameters and the postoperative histopathological TNM staging was examined in detail.

**RESULTS:** Distant organ metastasis was detected in 30 of the 149 patients in the staging FDG PET-CT imaging. All metabolic tumor parameters in patients with metastasis were significantly higher than in other patients. Of the 119 patients without distant metastasis in PET-CT imaging, 75 underwent TUR-M (63%) and 44 underwent radical cystectomy (37%). No malignant tumor was detected in 16 of the 75 patients who underwent TUR-M surgery; 59 had malignant tumors. SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, TLG, and MTV values were significantly higher in the group with malignant pathology compared to the group with benign pathology.

In the 59 patients with malignant pathology following TUR-M operation, 31 had a tumor stage of Ta, 9 had T1, and 19 had T2. According to Spearman Correlation Analysis and Kruskal-Wallis test results, a significant difference was observed between metabolic and volumetric PET parameters and TUR-M tumor T stages. SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, TLG, and MTV values were significantly higher in the T2 (muscle invasive) group than in the benign process + Ta, T1 tumors group.

Of the 44 patients who underwent radical cystectomy, 3 had Ta stage, 6 had T1 stage, and 15 had T2 stage. Ten patients had T3 and T4 stage tumors each. According to Spearman Correlation Analysis and Kruskal-Wallis test results, a significant difference was observed between metabolic and volumetric PET parameters and radical cystectomy tumor T stages. SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, TLG, and

MTV values were significantly higher in muscle-invasive tumors (T2, T3, T4) than in non-muscle-invasive tumors (Ta, T1).

No significant relationship was observed between the SUVmax, SUVmean, and TLG values of the primary tumor and lymph node metastasis in 16 patients with histopathologically detected lymph node metastasis, but a significant relationship was found between MTV and lymph node metastasis. Among the 44 patients who underwent PET-CT before radical cystectomy, 17 showed suspicious activity in pelvic lymph nodes. Pelvic lymph node metastasis was detected histopathologically in 13 of these 17 patients. No lymph node metastasis was observed in 24 of the 27 patients without suspicious pelvic lymph node activity in PET-CT, while lymph node metastasis was detected in 3. Thus, PET-CT examination yielded 85.7% specificity, 81.25% sensitivity, 76.5% positive predictive value, and 88.9% negative predictive value in detecting lymph node metastasis.

**CONCLUSION:** The study demonstrates that diuretic dual-phase FDG PET-CT examination is an important diagnostic tool during the diagnosis and staging of bladder cancer, enabling detection of distant metastases, determination of lymph node metastases, detection of detrusor muscle invasion, identification of tumor T stage, and differentiation between benign and malignant lesions.

FDG PET-CT is considered to significantly enhance patient management and the determination of initial treatment plans by facilitating the preoperative identification of muscle-invasive tumors in bladder cancer staging. Progression-free survival and overall survival data obtained from the follow-up results of patients in this study are expected to provide valuable insights into the accuracy of the predicted risk of FDG PET-CT parameters performed with diuretics in bladder cancer staging.

It is anticipated that the potential contributions of metabolic and volumetric parameters obtained from staging PET-CT to patient management and treatment protocol determination will be elucidated through randomized clinical studies that include larger case series and long-term follow-up data.

**KEYWORDS:** Bladder cancer, FDG PET-CT, Metabolic Tumor Volume (MTV), Total Lesion Glycolysis (TLG), T2 Stage, Radical Cystectomy, TUR-M.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri en sık olarak rastlanan idrar yolları malignitesidir ve dünya genelinde en yaygın şekilde teşhis edilen onuncu kanser türüdür. Prevalansı özellikle sanayileşmiş ülkelerde artış göstermektedir. Bu kanser türü, ekonomik düzeyi yüksek ülkelerde küresel kanser yükünün önemli ve büyüyen bir kısmını oluşturmaktadır (1).

Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre dört kat daha fazla görülmektedir (2). Etiyolojik faktörleri arasında sigara içimi, kimyasal maddelere maruz kalma, radyoterapi, metabolik hastalıklar, beslenme alışkanlıkları, enfeksiyonlar ve genetik faktörler yer almaktadır (3,4,5,6,7).

Mesane kanseri olgularının yaklaşık %75'i kasa invazyon göstermeyen evrede tanı alır ve transüretral rezeksiyon ile tedavi edilebilirler. Ancak hastaların yaklaşık %25'i kasa invaziv olduğu anda tespit edilmektedir (8). Kas invazyonu mesane kanserinde sağkalımı düşüren önemli faktörlerden biridir. Evreleme sonucunda kasa invazyonu bulunan lokalize hastalar için standart tedavi yaklaşımı radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur (9).

Günümüzde, lokalize kasa invaze mesane kanseri için yaklaşık %60 genel sağkalım oranı sağlayan radikal sistektomi ve genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (10). Hastaların %5-15'i tanı anında rezeksiyon edilemeyen ve metastatik hastalıkla başvurmaktadır. Metastatik hastalığın genel sağkalımı %5-15 seviyesindedir (11). Lokal ileri veya metastatik hastalıklarda ilk tedavi yöntemi sistemik kemoterapidir (12,13).

Mesane kanseri evresinin belirlenmesi için rutin olarak toraks, abdomen ve pelvik bölgelerin değerlendirilmesi amacıyla ultrasonografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yapılabilmektedir. Uzak metastaz şüphesi durumunda, bu görüntülemeler ışığında PET-BT incelemesi gerçekleştirilmektedir (14,15,16,17,18,19).

Mesane kanserinde cerrahi prosedürlerin geliştirilmesi ile kemoterapi ve immunoterapiyi de içeren güncel tedavi rejimlerine rağmen mortalite oranlarının istenen düzeyde düşürülmesi sağlanamamıştır. 5 yıllık sağkalım erken evrede %85, kasa invaziv hastada %55 iken metastatik hastada %15 oranına düşmektedir (11,20).

Kötü prognozlu hastaların tanı anında belirlenmesi, hastaya özel risklerin belirlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin en başından seçilmesi mortalite oranlarını düşürmede önemli katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

FDG PET-BT, onkoloji alanında kanser hücrelerinin glikoz metabolizmasını yarı kantitatif bir şekilde değerlendiren bir görüntüleme tekniğidir. Bu yöntem, kanser hücrelerinin yüksek enerji gereksinimi nedeniyle glikozu yoğun bir şekilde alması prensibine dayanmakta ve malign hücrelerin metabolik aktivitelerini radyoaktif bir glikoz analogu olan FDG ile görselleştirmektedir. Günümüzde FDG PET-BT, özellikle tümör evrelemesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nükslerin tespitinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (21)

Bu görüntüleme tekniği, lenfoma, akciğer kanseri, kolorektal kanser, baş-boyun kanserleri ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde sıkça tercih edilmektedir. FDG PET-BT ile kanser hastalarında yüksek bir doğrulukla metastatik yayılımın tespiti yapılır, kanserin prognozu hakkında kapsamlı bilgi edinilir ve buna uygun tedavi protokolleri uygulanabilir (22).

Mesane kanserinin tanısında, lezyonun sistoskopi ile görünmesi ve biyopsi alınması temel bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, BT ve MRG gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri, mesane dışındaki tümörlerin varlığını ve lenf nodlarının durumunu değerlendirme açısından büyük önem taşımaktadır. MRG, mesane kası tutulumunu ve invazyon derinliğini gösterme konusunda BT'ye göre daha üstün bir yöntem olarak kabul edilmektedir (23)

F-18-FDG PET-BT, renal yollarla atılan F-18 FDG'nin mesane içinde birikmesi nedeniyle mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır ve primer mesane tümörlerinin tanısı ve evrelemesinde birincil tercih edilen tanı yöntemi değildir. NCCN kılavuzlarına göre, F-18-FDG PET-BT, invaziv mesane kanseri bulunan hastalarda uzak metastazların taranması için önerilen bir yöntemdir (24).

Radyoaktif idrarın mesanede bulunması, mesane duvarındaki tümöre bağlı metabolik değişikliklerin görsel ve kantitatif değerlendirilmesinde çeşitli kısıtlamalara yol açmaktadır.

İdrardaki F-18-FDG konsantrasyonunun azaltılması ve mesanenin boşaltılması amacıyla mesane irrigasyonu, kateterizasyon, geç görüntüleme ve zorlu diürez gibi yöntemler uygulanmıştır (25,26). F-18-FDG enjeksiyonunun ardından elde edilen erken görüntülerle intravenöz diüretik enjeksiyonundan sonra alınan geç görüntülerin karşılaştırılması, mesane tümörlerinin tespitinde en mantıklı ve güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (27,28).

Tümörde FDG tutulumunun artması tümörün agresif biyo davranış göstermesi ile ilişkilendirilmiş olup tümörlerin proliferatif indeksi, diferansiyasyon kaybı ve derin dokulara

invazyon dereceleri arttıkça FDG tutulumlarında artışı izlendiği çok sayıda tümör tipinde gösterilmiştir (21).

Mesane kanseri tanılı hastalarda ilk tanı anında kötü prognoz ile ilişkili olabilecek ipuçlarının önceden bilinmesinin hasta yönetiminin daha sistematik yapılabilmesine, hastaya özel risklerin belirlenebilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesine imkan sağlayabileceği düşüncesinden yola çıkarak bu prospektif çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, mesane kanseri hastalarında pre-operatif PET-BT incelemesi ile belirlenen tümöre ait metabolik ve volümetrik parametrelerin, tümörün histopatolojik özellikleri ve biyo davranışı arasındaki ilişkiyi incelemek ve FDG PET'in kötü prognozlu hastaların tanı anında belirlenebilmesine olası katkısını araştırmaktır.

Mesane kanseri tanısı almış olan veya radyolojik tetkikler ile malign mesane kitlesi ön tanısıyla cerrahi müdahale planlanan hastalarda, yapılan pre-op incelemeler sırasında uzak metastaz şüphesi oluştuğunda ileri değerlendirme amaçlı PET-BT incelemesi için endikasyon dahilinde kliniğimize yönlendirilen hastaların çalışmaya dahil edilmesi hedeflenmiştir.

Bu hastaların rutin PET-BT görüntülemeleri sayesinde hastalığın yaygınlığı değerlendirilecektir. Ayrıca, ilk görüntü alımından sonra hastalara intravenöz diüretik enjeksiyonu yapılacak ve hastalardan ara ara idrara çıkmaları istenecektir. Diüretik enjeksiyonundan bir saat sonra ise idrara sıkışık ve mesane dolu bir şekilde (radyoaktif idrardan fakir durumda) pelvis geç görüntüsü alınacaktır.

Bu prosedürler sayesinde, hem tümördeki F-18-FDG tutulumu artırılmakta, hem de idrardaki F-18-FDG konsantrasyonu azaltılarak mesane duvarındaki tümörün optimal bir şekilde görüntülenmesi sağlanabilmektedir Bu pelvis ek görüntüler üzerinden tümör dokusunun metabolik parametreleri (SUVmax ve SUVmean ) ve volümetrik parametreleri( MTV, TLG değeri: Bu değer SUVmean ve MTV değerlerinin çarpımından elde edilir)) ölçülerek operasyon sonrası patoloji sonuçlarıyla ve hastanın takip verileriyle karşılaştırılacaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 MESANENİN EMBRİYOLOJİSİ**

Mesane embriyolojisi, birçok farklı yapının etkileşimi ile meydana gelen karmaşık bir süreç olarak tanımlanır. Embriyonel katlanma sırasında, yolk sac embriyonel disk etrafında yer alır. Bu yapı, foregut, midgut ve hindgut olarak üç bölüme ayrılır; hindgut kısmından kloaka oluşur.

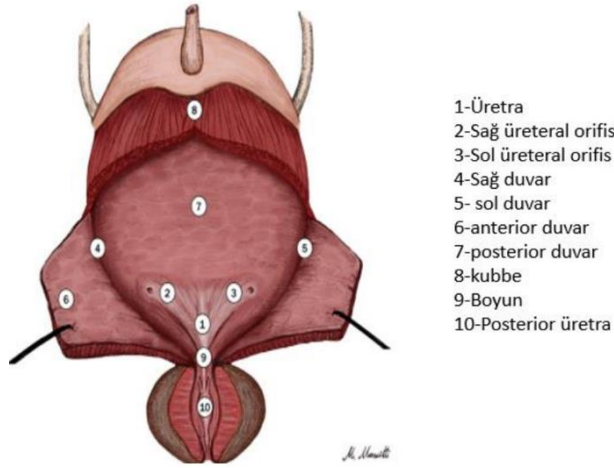
Kloaka, embriyonik bir yapı olarak üriner ve alt gastrointestinal sistemi (anorektal bölge) oluşturur. Kloakanın 4. haftada oluşan bir septum ile ikiye bölünmesi sonucunda, ön tarafta ürogenital sinüs, arka tarafta ise anorektal bölge meydana gelir. Ürogenital sinüs, zamanla mesane ve üretrayı oluşturacak şekilde büyür. Ürogenital sinüs ile mezonefrik kanal kloaka ile birleştiğinde, kanalın bir bölümü mesanenin arka duvarına dahil olur. Mesonefrik kanalın ürogenital sinüs ile birleşmesi sonucu oluşan bu bölge mesanenin trigon bölgesidir. Ürogenital sinüs, umbilikal korda açılan bir kanal olan allantois ile devam eder ve bu kanal daha sonra urakus olarak adlandırılır. Urakus, en son olarak orta göbek bağına dönüşen fibröz bir kordona dönüşür(29).

### **2.2 MESANENİN ANATOMİSİ**

Mesane, idrar için bir rezervuar görevi gören kaslı bir organ olup, boşken pelvisin alt kısmında yer alır; idrar ile dolduğunda ise karın içine doğru uzanır. Simfizis pubisin arkasında, kadınlarda vajina ve uterusun, erkeklerde ise rektumun ön kısmında konumlanmaktadır.

Mesane boynundaki bazı ligament bağları dışında, periton altındaki yağ dokusu içerisinde kısmen serbest bir yapıdadır (30).Üst ve arka yüzünün bir kısmı periton ile kaplıdır. Alt ve alt yan kısımlar endopelvik fasya ile sarılmıştır (31). Kan akışı esasen internal iliak arterin dalları olan superior ve inferior vezikal arterlerden sağlanmaktadır. Mesanenin venöz yapıları, mesanenin alt yan yüzeyinde bir pleksus oluşturarak internal iliak venlere boşalır(32).

Lenfatik drenaj genellikle eksternal iliak zincire yönelirken; parasempatik innervasyon Sakral 2-Sakral 4 seviyelerinden, sempatik innervasyon ise Lomber 1-2 ve Torakal 11-12 seviyelerinden gelir. Mesanenin anatomik kısımları Şekil 1'de gösterilmektedir.



**Şekil 1:** Mesane anatomik kısımları şeması (33).

### 2.3 MESANENİN HİSTOLOJİSİ

Mesane duvarı, iç kısmından dış kısmına doğru mukoza, submukoza, musküler ve serozal tabakalardan oluşmaktadır. Mesanenin mukozası değişici epitel ile kaplıdır. Üreter, mesane ve proksimal üretra da benzer epitel dokusunu taşımaktadır. Mesane mukozası, apikal, orta ve bazal olmak üzere üç katmandan oluşur. Apikal tabaka, mesane lümeni ile aradaki bariyer görevini üstlenir ve iki çekirdekli şemsiye hücrelerinden oluşmaktadır. Bu şemsiye hücreleri güçlü bir bariyer etkisi gösterir. Orta tabaka ise 2 ila 3 poligon hücre içerirken, bazal tabaka 2 ila 3 katlı kübik hücrelerden oluşur.

Mesane mukozası, mesane gevşekken 5 ila 7 katmandan oluşmakta, ancak mesane idrarla dolduğunda 2 veya 3 katman halinde yeniden yapılandığı için bu yapıya değişici epitel denir (34).

Lamina propria, mukoza ile musküler tabaka arasında yer alan submukozal alanda bulunan bir tabakadır. Bu alanda elastik lifler, kılcak damarlar, sinir uçları, lenfatikler ve interstisyel Cajal hücreleri bulunmaktadır. Musküler tabaka, detrusor kası olarak bilinir ve bu kas yapısı en düzenli şekilde mesane boynunda gözlemlenir (34). Seroza tabakası, mesanenin periton ile bağlantılı olduğu bölgede periton tabakası ile devam eden bir bağ doku tabakasıdır (34).

## 2.4 MESANE KANSERİ

### 2.4.1 Epidemiyoloji

Mesane kanseri, dünya genelinde en yaygın olarak tanı konulan onuncu kanser türüdür ve prevalansı özellikle endüstrileşmiş ülkelerde giderek artış göstermektedir. Zengin ülkelerde mesane kanseri, küresel kanser yükünün önemli ve artan bir parçası olmaya devam etmektedir(1).

2020 yılında GLOBOCAN veri tabanının sonuçlarına göre, 573.278 yeni mesane kanseri tanısı konmuş ve 212.536 mesane kanserine bağlı ölüm kaydedilmiştir(35). Dünyada en sık teşhis edilen onuncu kanser olma özelliğini taşımaktadır. Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık dört kat daha yaygındır; yaşa standardize edilmiş mesane kanseri insidansı (ASR) ise 100.000 erkekte 9.5, 100.000 kadında ise 2.4'tür(36). Erkeklerde mesane kanseri en yaygın görülen altıncı kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde dokuzuncu sıradadır.

Son epidemiyolojik çalışmalarda, sanayileşmiş ve zengin ülkelerde daha yüksek mesane insidansı ile birlikte daha düşük mortalite oranları gözlemlenmiştir. Bu ülkelerde onkolojik tedavilerin daha doğru ve yaygın bir şekilde uygulanması, BCG gibi ilaçlara erişimin kolay olması, toplumsal farkındalığın yüksek düzeyde bulunması, kaliteli sağlık hizmetlerinin sunulması ve daha erken tanı konulması gibi etkenlerle düşük mortalite oranları açıklanmaya çalışılmıştır.

ABD'de mesane kanserine sahip hastaların beş yıllık sağkalım oranı %77,1 olarak belirlenmiştir. Bu oran, lokal hastalığı bulunan bireylerde %69, bölgesel ve metastatik hastalıklarda ise sırasıyla %36 ve %4'e kadar düşmektedir (37).

Mesane mukozasını oluşturan ürotelyal hücreler, idrardaki karsinojenlere sürekli olarak maruz kalmaktadır. Mesane kanseri vakaları, çevresel, mesleki ve sigaraya bağlı toksinlere maruz kalmaktadırlar. Erkeklerin sigara dumanına ve mesleki toksinlere daha fazla maruz kalmaları, mesane kanseri insidansındaki erkeklerdeki dört katlık üstünlüğü açıklamaya yardımcı olabilir. Genellikle hastalarda ağrısız, pıhtılı aralıklı hematüri gözlemlenir.

### **2.4.2 Etiyoloji**

Etiyolojide en çok sorumlu tutulan faktörler arasında sigara ve mesleki toksinlere maruz kalma yer almaktadır. İş güvenliği alanındaki gelişmelerle birlikte, mesleki karsinojen maruziyeti azalmış olsa da, artış gösteren sigara tüketimi, sigarayı en önemli ve aynı zamanda önlenabilir risk faktörü haline getirmiştir. En yaygın görülen mesane kanseri alt tipi olan ürotelyal karsinom (ÜK) sigara ile bağlantılıdır. Afrika'da sıkça rastlanan yassı hücreli kanser ise endemik şistozoma enfeksiyonunun mesanede oluşturduğu kronik enfeksiyona bağlı olarak gelişmektedir.

#### **2.4.2.1 Sigara**

Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %50'sinde sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Dünya genelinde 1 milyardan fazla aktif sigara içicisi mevcuttur ve sigara içen bireylerin mesane kanseri geliştirme riski, içmeyenlere göre iki ila üç kat daha fazladır. Sigara dumanında beta-naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi karsinojenik maddeler bulunmaktadır. Bu karsinojenlerin metabolizması sırasında ortaya çıkan ürünler, DNA üzerinde kalıcı genetik mutasyonlar meydana getirerek onkogenlerin aktive olmasına veya tümör supressör genlerin inhibe olmasına neden olarak karsinogenezi tetikleyebilir.

Kalıtısal olarak geçişli defektif detoksifikasyon enzimlerine sahip sigara içicilerinde kanser riskinin arttığı kanıtlanmıştır (3). Mesane kanseri insidansında en yaygın olarak görülen tütün ürünü sigara olmasına rağmen, pipo ve puro tüketiminin de ürotelyal karsinom gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (4). Sigara içim süresi ve miktarı da büyük öneme sahiptir. Otuz paket/yıl ve üzerinde sigara içen bireylerde invaziv mesane kanseri görülme riski 5 kat artmaktadır (10). Sigaranın bırakılması, kanser riskini 25 yıl içinde %60 oranında azaltır. Ayrıca, pasif içicilik de bu riski artırmaktadır. Elektronik sigaraların da kanser riskini yükselttiği gösterilmiştir; e-sigara kullanıcılarının idrarlarında mesane kanseri ile ilgili bileşenlerin daha yüksek seviyelerde bulunduğu gözlemlenmiştir (38).

#### **2.4.2.2 Cinsiyet**

Mesane kanseri insidansı erkeklerde kadınlara oranla dört kat daha fazladır; ancak kadınlarda mesane kanserleri genellikle daha ileri evrelerde tespit edilmekte ve onkolojik sonuçları daha olumsuz olmaktadır (6). Cinsiyete bağlı olarak görülen bu farklı sonuçlar, şimdiye kadar tümör biyolojisi, karsinojen maruziyetindeki farklılıklar, tanı ve tedavadaki gecikmeler ile farklı biyolojik yapı ile açıklanmaya çalışılmıştır (39).

Aromatik amin yıkımı ve yabancı madde detoksifikasyonunda rol oynayan enzimlerin erkekler ve kadınlar arasında farklı kodlandığı gösterilmiştir (40). On beş yaşından büyük menarş yaşı, çoklu doğum sayısı ve östrojen veya progesteron ilaç kullanımı, kadınlarda daha düşük mesane kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, seks steroid maruziyetinin mesane kanseri riskini azalttığını düşündürmektedir (41). Androjen reseptör ekspresyonundaki down regülasyonun artmış tümör evresi ve derecesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (42).

### **2.4.2.3 Genetik Faktörler**

Sporadik mesane kanserinde belirgin genetik faktörler tespit edilememiş olmasına rağmen, genomik çalışmalar mesane kanserine genetik yatkınlık sağlayabilecek birçok genetik lokusun varlığını ortaya koymuştur (43).

N-asetil-transferaz 2 (NAT2) ve glutatyon S-transferaz (GSTM1) genlerinin kaybı, aromatik aminlerin metabolizasyon kapasitesi ile ilişkilidir. Çevresel karsinojenlere maruz kalan bireylerde bu enzimlerin önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu iki enzim, sigaranın kanserle ilişkisinde de kritik öneme sahiptir (43). Sigara içme ile NAT2 asetilasyonu arasındaki ilişkide gen-çevre etkileşimlerinin de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. NAT2'nin yavaş asetilleyiçi genomunu taşıyan bireylerde sigara içmenin daha yüksek bir mesane kanseri riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (44).

Mesane kanseri hastalarının birinci derece akrabalarında ürotelyal mesane kanseri riski, genel popülasyona kıyasla iki kat daha fazla olmasına rağmen, bu tür kanser türüne sahip ailelerin varlığı son derece nadirdir. Kalıtsal mesane kanseri vakalarında Mendel kalıtım modelinin geçerliliğinin olmaması, klasik aile ağaçları aracılığıyla gerçekleştirilen bağlantı analizlerinin verimliliğini azaltmaktadır. Ayrıca, belirli genlerin çevresel faktörlerin etkisini artırabileceği de alternatif bir hipotez olarak öne sürülmektedir.

Lynch sendromu, daha yüksek mesane kanseri riski ile ilişkilendirilen bilinen tek kalıtsal kanser sendromu olma özelliğini sürdürmektedir(45).

### **2.4.2.4 Mesleki Etkenler**

Deri ve akciğerler gibi mesane de sürekli olarak çevresel toksinler ve inflamasyona maruz kalmaktadır. Mesane kanseri için sigara içiminden sonra en önemli kaçınılabılır risk faktörü, tüm mesane kanseri vakalarının %5-10'unun sorumlu olduğu aromatik aminler (2-

naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin), toluen, perkloretilen, PAH'lar ve metal işleme sıvıları gibi karsinojenlere mesleki maruziyettir(46).

Ayrıca, mesleki olarak dizel egzoz dumanına yüksek düzeyde maruz kalan işçiler (otobüs ve kamyon sürücüleri, demiryolu çalışanları ve ağır ekipman motor tamircileri) de daha yüksek bir mesane kanseri riski taşımaktadır(47).

#### 2.4.2.5 Çevresel Etkenler

**Arsenik:** İçme suyunda tespit edilen yüksek düzeyde arsenik maruziyeti, mesane kanserinin bilinen bir etkenidir. Düşük ve orta düzeylerde arsenik maruziyeti de mesane kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmekte ise de, sekiz çalışmanın meta analizinde, içme suyunda düşük düzeyde arsenik maruziyetinin mesane kanseri riskinde artışa neden olduğuna dair yeterli kanıt elde edilememiştir (48).

**Hava Kirliliği:** Ortamdaki hava kirliliği, genel popülasyonda DNA hasarına yol açabilen PAH'lar, geçiş metalleri ve dizel motor egzoz dumanları gibi çeşitli kanserojen maddeleri içermektedir (49). Onbeş Avrupa kohortun analizinde, yerleşim yerindeki dış hava kirliliği seviyelerine uzun süreli maruz kalmanın mesane kanseri riski ile herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır (50). Bununla birlikte, benzen ve toluen gibi hava kirleticilerinin yoğun olduğu petrol rafinerilerine yakın konutlarda yaşayan bireylerde daha yüksek mesane kanseri riski gözlemlenmiştir.

#### 2.4.2.6 Enfeksiyonlar ve Patojenler

Persistan veya rekürren bakteriyel idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) mesane kanseri gelişim riskini artırabileceği düşüncesi, pek çok klinisyen tarafından kabul edilmektedir. Çok sayıda epidemiyolojik araştırma, kronik idrar yolu enfeksiyonlarının orta derecede artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (51).

Genellikle, kalıcı inflamasyon ve yassı hücreli metaplazi oluşumu mesanede doğrudan karsinogenetik süreci tetikler. Ayrıca, mesane taşlarının, idrar çıkış obstrüksiyonunun, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının ve doğrudan kateter hasarından kaynaklanan irritasyonun metaplazi gelişimine katkıda bulunduğu ve bu durumun mesanenin yassı hücreli karsinom riskini artırdığı öne sürülmektedir (52).

Tekrarlayan gonore enfeksiyonlarının mesane kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. Prospektif bir çalışmada, gonore geçmişi bulunan erkeklerde mesane kanseri

gelişme riskinin yaklaşık iki kat arttığı ve bu tümörlerin daha agresif olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (53).

Başka bir önemli patojen, 76 kadar düşük gelirli ülkede yaygın olan ve yaklaşık 240 milyon insanı etkileyen protozoal bir hastalık olan şistozomiyazistir. Şistozomlar, hem memelilerde hem de ara konakçılarda (örneğin tatlı su salyangozları) bulunan hematojen parazitlerdir. Şistozomiyazisin yaygın olduğu Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde, mesanenin yassı hücreli karsinomu, bu hastalıkla ilişkili hepatoselüler karsinomdan sonra ikinci en sık görülen kanser türüdür (54).

#### **2.4.2.7 Kemoterapötikler ve Radyoterapi**

Siklofosfamid, mesane kanserine neden olduğu kanıtlanmış tek kemoterapötik ajandır. Fosforamid mustar, siklofosfamidin yol açtığı mesane kanserine sebep olan başlıca mutajenik metabolittir. Siklofosfamid tedavisi gören hastalarda mesane kanseri riski 4-5 kat artış göstermektedir. Bu etki, doz bağımlı bir şekilde görünmekte olup, 20 gramdan fazla doz alan hastalarda en belirgin şekilde gözlemlenmektedir (55).

Radyoterapi sonrası ürotelyal karsinom gelişimi yaşa bağlı görünmemekle birlikte, tahmini latent süre 15-30 yıl arasındadır. Rahim ağzı kanseri için uygulanan eksternal ışın radyoterapisi, ışınlanmamış grupla kıyaslandığında mesane kanseri insidansını 2 ile 4 kat artırmaktadır (56).

#### **2.4.2.8 Vücut Kitle İndeksi**

Giderek artan veriler, Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması olarak tanımlanan obezitenin kanserojen olabileceğini ve pek çok kanser türünün artmış vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çeşitli çalışmalar, artan vücut kitle indeksinin mesane tümörünün progresyonu için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur ve obezitenin, tümör büyümesini artıran insülin üretimini tetikleyerek karsinogenezi teşvik ettiği sonucuna varılmıştır.

Yağ dokusundaki artış, proinflatuvar proteinlerin ve sitokinlerin (tümör nekroz faktörü ve interlökin-6 gibi) sentezini artırırken, protein adiponektin sentezini azaltır. Bu metabolik dengesizlikler, hiperinsülinemi ve insülin direncine yol açar (57).

Hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in ekspresyonunu artırarak hücre proliferasyonu, ölümü ve anjiyogenezde bir dengesizlik yaratır; bu da mesane kanseri gelişimini etkiler (58).

### 2.4.3 Histopatoloji

Mesane kanserlerinin büyük bir kısmı (%85-90) değişici epitelyal karsinom (ütrotelyal karsinom) olarak tanımlanmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomlar mesane kanserlerinin yaklaşık %2-5'ini, adenokarsinomlar ise %1-2'sini oluşturmaktadır. Andiferansiye ve mikst tip tümörler ise %0,5-2'lik bir oran teşkil etmektedir (59).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), mesane tümörlerinin histopatolojik sınıflamasını ilk olarak 2004 yılında yayımlamış ve 2022 yılında beşinci sürümü ile güncellemiştir. Bu güncelleme, mesane kanserlerinin tanımlanması ve tedavisinde önemli bir referans sağlamakta ve mesane tümörlerinin histolojik özelliklerine dayanan daha ayrıntılı bir sınıflandırma imkanı sunmaktadır.

**Tablo-1: DSÖ 2004/2022 Mesane Kanseri Histopatolojik Sınıflaması**

Non- İnvaziv Neoplaziler	İnvaziv Ürotelyal Neoplaziler
<ul style="list-style-type: none"><li>-Ürotelyal papillom</li><li>- Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP)</li><li>-Düşük dereceli Non-İnvaziv papiller ürotelyal karsinom</li><li>- Yüksek dereceli Non-İnvaziv papiller ürotelyal karsinom</li><li>-Ürotelyal karsinoma in-situ (CIS)</li></ul>	<b>İnvaziv ürotelyal karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Saf Ürotelyal karsinom (ÜK)</li><li>- Skuamöz diferansiyasyon içeren ÜK</li><li>- Glandüler diferansiyasyon içeren ÜK</li><li>- Trofoblastik diferansiyasyon içeren ÜK</li><li>- Nested ÜK</li><li>- Geniş nested ÜK</li><li>- Tübüler ve mikrokistik ÜK</li><li>- Mikropapiller ÜK</li><li>- Lenfoepitelyoma benzeri ÜK</li><li>- Plazmasitoid ÜK</li><li>- Büyük hücreli ÜK</li><li>- Lipid zengin ÜK</li><li>- Berrak hücreli (Glikojen zengin) ÜK</li><li>- Sarkomatoid ÜK</li><li>- Köttü diferansiye ÜK</li></ul>
<b>Skuamöz Hücreli Karsinom</b>	<b>Glandüler Neoplaziler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>-Skuamöz papillom</li><li>-Üriner traktın skuamöz hücreli karsinom</li></ul>	<b>Adenomlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Villöz adenom</li><li>- Tübüler adenom</li><li>- Tübülovillöz adenom</li></ul> <b>Adenokarsinom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Enterik adenokarsinom</li><li>- Müsinöz adenokarsinom</li><li>- Karışık (Mixed) adenokarsinom</li><li>- Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom</li><li>- Adenokarsinom in-situ</li></ul>
<b>Mullerian Tip Karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Berrak hücreli karsinom</li><li>-Endometrioid karsinom</li></ul>	<b>Diğerleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Ürinal karsinom</li><li><b>Üretral karsinomlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Littre, Skene ve Cowper bez karsinomları Melanositik tümöler</li></ul></li><li>Malign melanom</li><li><b>Mezenkimal tümörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Rabdomyosarkom</li><li>- Leiomyosarkom</li><li>- Leiomyom</li><li>- Anjiyosarkom</li><li>- İnflamatuvar myofibroblastik tümör</li><li>- Nörofibrom</li></ul></li></ul>
<b>Nöroendokrin Tümörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Büyük hücreli nöroendokrin tümör</li><li>-Küçük hücreli nöroendokrin tümör</li><li>-İyi diferansiye nöroendokrin tümör</li><li>-Paraganglioma</li></ul>	

#### **2.4.4 Klinik Bulgular**

Hastaneye başvuru nedenleri genellikle ağrısız hematüri şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hastanın ilk değerlendirmesi sırasında hematürinin yanı sıra olası risk faktörlerini (sigara kullanımı, mesleki riskler vb.) ve aile öyküsünü de kapsayacak şekilde kapsamlı bir anamnezini almak önem taşımaktadır.

Yeni tanı almış mesane kanseri hastalarının %85'inde ağrısız makroskopik hematüri görülmekte, neredeyse tamamında ise mikroskobik hematüri tespit edilmektedir. Hematüri genellikle aralıklarla gözlemlenir (60).

Mikroskobik hematüri, idrar sedimentinde 40x büyütmede  $\geq 3$  eritrosit tespit edilmesiyle tanımlanır ve sağlıklı bireylerde %6 oranında mikroskobik hematüri gözlemlenebilir. Makroskobik hematüri nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık %20'sinde; mikroskobik hematüride ise %2-5 oranında mesane tümörü tespit edilmektedir (61,62). Makroskopik hematürinin, mikroskobik hematüriye kıyasla tanı anında hastalığın daha ileri aşaması ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Mesane kanseri ile ilişkili olabilecek bir diğer semptom ise ağrıdır. Ağrı genellikle lokal ileri veya metastatik hastalıkla bağlantılıdır. İleri evre hastalıklarda üreter orifisinde invazyon nedeniyle hidronefroz gelişebilir. Hidronefroza sekonder olarak yan ağrıları ortaya çıkabilir (63).

Perivezikal tümör yayılımı, pelvik veya suprapubik bölgede lokalize edilemeyen ağrı ile kendini gösterir. Mesane boynunu kaplayan tümörler veya yoğun pıhtı oluşumuna bağlı olarak üriner retansiyon (hematoglob) gelişebilir. Kemik metastazları da benzer şekilde ağrı etkenlerinden biri olarak tanımlanabilir.

#### **2.4.5 Evreleme**










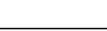
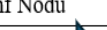









Mesane kanserinin evrelemesi, hastalığın ilerleme durumu, tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve hastanın genel sağkalım oranları üzerinde son derece önemli bir etkiye sahiptir. Bu aşamada, fiziksel muayene ve görüntüleme tekniklerinden elde edilen klinik veriler ile mesane ve çevresindeki lokal lenf nodlarının eksize edilip incelenmesi sonucu elde edilen patolojik veriler birlikte değerlendirilmektedir (8).

Bu kapsamlı değerlendirme, hastalığın yayılımını ve tedavi için en uygun tedavi aşamalarını belirlemede önemli bilgiler sunar. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından mesane kanseri için kullanılan TNM (Tümör-Lenf Nodu-Metastaz) sınıflaması,

hastalığın evresini belirlemede uluslararası alanda kabul gören önemli bir sınıflama sistemidir.

Bu sınıflama, tümörün boyutunu ve yayılımını (T), bölgesel lenf nodlarına yayılımını (N) ve uzak metastazların varlığını (M) kapsar. AJCC'nin TNM sınıflaması en son 2017 yılında güncellenmiştir (Tablo 2). Bu güncelleme, mesane kanserinin evrelemesini daha detaylı ve standart bir çerçeve içinde gerçekleştirilebilir hale getirmiştir. Söz konusu sınıflama, klinisyenlerin hastalığın seyrini daha iyi algılamalarına yardımcı olmanın yanı sıra, tedavi seçeneklerinin ve prognozun belirlenmesinde de önemli bir rehberlik işlevi üstlenmektedir (64).

**Tablo 2:** 2017 Mesane Kanseri TNM Evrelemesi

<b>T-Primer Tümör</b>	
Tx 	Primer tümör değerlendirilemedi
T0 	Primer tümör yok
Ta 	Non invaziv papiller tümör(mukoza tabakasına sınırlı)
Tis 	Karsinoma in situ (Flat tümör)
T1 	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze (lamina propria invazyonu)
T2a 	Tümör yüzeyel kas dokusuna invaze
T2b 	Tümör derin kas dokusuna invaze
T3a 	Tümör mikroskopik perivezikal bağ dokusuna invaze
T3b 	Tümör makroskopik perivezikal bağ dokusuna invaze
T4a 	Tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus veya vajinaya invaze
T4b 	Tümör pelvik duvara veya karın duvarına invaze
<b>N-Lenf Nodu</b>	
Nx 	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 	Gerçek pelvisteki tek bir lenf nodunda metastaz mevcut
N2 	Gerçek pelvisteki birden fazla lenf nodunda metastaz mevcut
N3 	Ana iliak lenf nodlarında metastaz mevcut
<b>M- Uzak Metastaz</b>	
Mx 	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0 	Uzak metastaz yok
M1a 	Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz mevcut
M1b 	Diğer uzak metastazlar mevcut

#### 2.4.5.1 Histolojik Derecelendirme

Ürotelyal karsinom (ÜK) tanısı almış hastaların nüks ve progresyonunu öngörmeye tümörün doğru histolojik derecelendirilmesi oldukça kritik bir rol oynamaktadır.

Bu nedenle, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu, kasa invaze olmayan mesane kanserleri için (flat/düz tümörler hariç) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1973 ve 2004/2016 derecelendirme sistemlerinin bir arada değerlendirilmesini önermektedir (Tablo 3) (65).

**Tablo 3:** 1973 ve 2004/2016 Mesane Kanseri WHO Sınıflaması

<b>1973 WHO Sınıflaması</b>
Grade 1: İyi diferansiye
Grade 2: Orta diferansiye
Grade 3: Kötü diferansiye
<b>2004/2016 WHO Sınıflaması (papiller lezyon)</b>
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP)
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (LG)
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (HG)

## 2.4.6 Görüntüleme Yöntemleri

### 2.4.6.1 BT Ürografi

BT ürografi, ürotelyal kanserlerin tespiti, lokalizasyonu ve evrelemesi açısından yüksek doğruluk sunan bir görüntüleme tekniğidir. Kontrast madde kullanımı, kitlesel lezyonların dolun defekti oluşturarak kolaylıkla tanınmasına olanak tanır.

Özellikle, sistoskopide tümörü tespit edilemeyen ancak hematüri şikayeti olan hastalarda, kasa invazyonu olan mesane tümörlerinde ve trigon bölgesinde tümör bulunan hastalarda evreleme amaçlı BT ürografisinin kullanımı önerilmektedir(66,67).

Bu görüntüleme yöntemi, ürotelyal kanserlerin yanı sıra üst üriner sistem kanserlerinin detaylı bir şekilde incelenmesine de imkan tanır.

### 2.4.6.2 USG

USG, üst ve alt üriner sistemdeki çeşitli anomalilere karşı orta düzeyde bir duyarlılığa sahip olduğundan, fizik muayeneye ek olarak yapılması önerilen bir tetkiktir (68).

Mesane lümen içi patolojilerin tespitine, mesane duvar kalınlığının saptanmasına olanak tanır; ancak hematürinin tam değerlendirilmesi için yeterli değildir. BT ürografisi veya sistoskopinin yerini alamaz ve üst üriner sistem tümörlerinin dışlanmasında kullanılmaması önerilmektedir (69).

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzu, hematürinin değerlendirilmesi sırasında BT ve/veya USG kullanımını güçlü bir öneri olarak sunmaktadır (68).

### **2.4.6.3 MR Görüntüleme**

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme, yumuşak dokuların değerlendirilmesi konusunda Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile karşılaştırıldığında daha üstün sonuçlar elde etmektedir ve mesane kanserinin evrelemede önemli bir rol oynamaktadır. MR görüntüleme kas invazyonu göstermeyen mesane kanserinin, kasa invazyon gösteren mesane kanserinden ayırt edilmesinde %89 özgüllük ve %91 duyarlılık ile yüksek bir başarı oranına sahiptir (23).

Multiparametrik Manyetik Rezonans (mpMR) görüntüleme, standart MR'a oranla daha ayrıntılı ve kaliteli anatomik görüntüler sunar. Bu yöntem, farklı görüntüleme parametrelerinin birlikte kullanılmasıyla elde edilen geniş bir bilgi yelpazesi sağlar. mpMR teknolojisinin kullanımı, evreleme hatalarının azalmasına ve böylece hastalığın daha doğru bir şekilde değerlendirilip evrelenmesine katkıda bulunur.

Vezikal Görüntüleme- Raporlama Veri Sistemi (VI-RADS) kullanımı, manyetik rezonans (MR) görüntülerinin sistematik ve standart bir şekilde raporlanmasını hedeflemektedir (70). VI-RADS, mesane kanserinin evresinin ve invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde son derece önemli bir protokol olarak öne çıkmaktadır.

### **2.4.6.4 PET-BT**

#### **2.4.6.4.1 PET-BT Görüntüleme Genel Bilgiler**

Pozitron emisyon tomografisi, onkoloji, nöroloji, kardiyoloji ve psikiyatri gibi çeşitli alanlarda kullanılan, tanı koyma, tedavi stratejisi belirleme ve hastalık yönetiminde önemli bir rol üstlenen, BT ve MR'dan farklı olarak anatomik değişikliklerden daha önce meydana gelen metabolik değişiklikleri tespit etme yeteneğine sahip son derece değerli bir görüntüleme yöntemidir.

Pozitron yayıcı radyonüklidler ile görüntüleme konusunda 1950'li ve 1960'lı yıllarda araştırmalar yapılmış, ilk pozitron emisyon tomografi kamerası ise 1970'li yıllarda Dr. Michael Phelps ve ekibi tarafından tasarlanmıştır. 1970'li ve 1980'li yıllarda, 2-floro-2-deoksiglukozun (FDG) keşfi ile PET görüntülemedeki önemli gelişmeler hız kazanmıştır. 1990'ların sonlarında, onkolojik amaçlar için, miyokardiyal viabilite değerlendirmeleri ve

dirençli epilepsi hastalarında FDG ile görüntülemenin klinik onayının alınması ile FDG PET görüntüleme klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

1990'lı yılların sonunda geliştirilen hibrit PET-BT cihazı, günümüz itibarıyla metabolik ve anatomik bulguların birlikte değerlendirilmesine olanak tanımakla kalmayıp, BT görüntülemenin sağladığı katkılar aracılığıyla anatomik korelasyonların ve çeşitli rekonstrüksiyon yöntemlerinin uygulanmasını da mümkün kılmıştır (71,72).

PET, biyokimyasal ve fonksiyonel süreçlerin invazif olmayan kantitatif değerlendirilmesine imkan tanır. Günümüzde en yaygın kullanılan radyoaktif madde bir glukoz analogu olan FDG'dir. FDG'nin dokudaki birikimi, glukoz kullanım miktarı ile orantılıdır. Glukoz tüketimindeki artış, pek çok kanser türünün bir özelliği olup, bu durum GLUT-1 glukoz taşıyıcılarının aşırı eksprese edilmesi ve artan heksokinaz aktivitesi ile ilişkilidir. Fluorodeoksiglukoz, vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukozla aynı kolaylaştırılmış taşıma mekanizmasını kullanarak hücre içine geçiş yapar. Hücre içerisine girdikten sonra FDG, heksokinaz enzimi aracılığıyla FDG-6-P'a fosforile edilmesine rağmen, daha ileri metabolik yolları takip edemeyerek hücre içinde birikir. Bu birikim, FDG'nin depolandığı dokuların PET görüntülerinde normal dokulara kıyasla daha yüksek sayım konsantrasyonu ile gözlemlenmesini sağlar. FDG, kanser spesifik bir ajan olmamakla birlikte, sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar ve apse gibi çeşitli enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıklarda da artmış bir tutulum gösterebilmektedir. Ayrıca, tüm kanser türleri FDG'ye duyarlı değildir. Değişken düzeydeki tutulum, bronkoalveolar karsinomlar, böbrek ve tiroid kanserleri, bazı malign lenfoma alt tipleri, karsinoidler ve prostat karsinomu gibi belirli kanserlerin biyolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu biyolojik heterojenliğin kökeni ve prognostik önemi her zaman net değildir. FDG PET, onkoloji alanında tümör tespiti, evrelemesi, yeniden evrelemesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için duyarlı bir görüntüleme yöntemi olarak artan oranda kullanılmaktadır (21,22).

#### **2.4.6.4.2 Metabolik ve Volumetrik Parametreler**

**SUV:** PET görüntüleri, hem görsel hem de kantitatif olarak değerlendirilmektedir. Kantitatif değerlendirme açısından standart uptake değeri (SUV), klinik uygulamada en yaygın olarak kullanılan parametre olup, birim dokudaki radyofarmasötik tutulum yoğunluğunun vücut içerisindeki ortalama FDG yoğunluğuna oranını ifade eden semikantitatif bir değerdir.

SUV, birim alandaki radyoaktivite konsantrasyonunun enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına normalize edilmesi yoluyla hesaplanmakta olup, matematiksel olarak aşağıdaki formülde ifade edilmektedir (73).

$$\text{SUV} = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi(MBq)/ml)}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi/MBq)/Vücut ağırlığı (g)}}$$

**SUVmax:** Bu parametre, ilgi alanı içinde yalnızca bir vokseldeki en yüksek değeri göstermektedir. SUVmax, hesaplanmasının kolay olması ve gözlemciden bağımsız bir değer sunması sebebiyle klinik pratikte en yaygın kullanılan parametrelerden biridir. Ancak, en önemli dezavantajı, tek bir vokseldeki değer gürültü düzeyine karşı oldukça hassas olması ve bu nedenle yüksek hesaplanabilme olasılığıdır.

Bu durum, çeşitli görüntü parametreleri ve hasta özelliklerinden etkilenme potansiyelini beraberinde getirir. Ayrıca, tek vokseldeki bu değer diğer önemli dezavantajı, sıklıkla tüm tümöral dokunun metabolik durumunu yeterince yansıtamamış olmasıdır (74,75,76).

**SUVmean:** Bu parametre, ilgi alanındaki tüm voksel değerlerinin ortalamasını temsil etmektedir. Gürültüye karşı daha az duyarlı olması, SUVmax'a kıyasla avantajları arasında yer almakla birlikte, manuel olarak ilgi alanı çiziminde gözlemciler arasındaki varyasyonlardan SUVmax'a göre daha fazla etkilenmektedir. Ayrıca, özellikle tümör içerisindeki nekrotik bileşen miktarı, SUVmean ölçümünü etkileyebilen önemli bir faktördür (77).

**MTV (Metabolik Tümör Volümü):** Çizilen ilgi alanında yüksek metabolik aktivite gösteren tümör hacminin bir ölçüsüdür. MTV ölçümü, MRI ve BT gibi anatomik görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, tümör hacmi ölçümünde daha pratik ve hızlı olma yönüyle önemli bir avantaja sahiptir (78).

**TLG (Total Lezyon Glikolizi):** MTV ile SUVmean değerlerinin çarpımı yoluyla elde edilmektedir. Total lezyon glikolizi (TLG), ilgili bölgenin toplam hacmi içerisindeki glikoz

birikimi seviyesini dikkate alırken hem volümetrik hem de metabolik parametreleri içermesi sebebiyle teorik olarak SUV<sub>max</sub> ve SUV<sub>mean</sub> parametrelerinden daha üstündür (78).

$$\text{TLG (g)} = \text{MTV (metabolik tümör hacmi) (ml)} \times \text{SUV}_{\text{mean}} \text{ (g/ml)}$$

MTV ve TLG, tümöral kitledeki değişiklikleri daha kapsamlı bir şekilde yansıtır ve teorik olarak, kitledeki değişiklikleri tespit etmede SUV<sub>max</sub> gibi tek piksellik bir ölçümden daha güvenilir yöntemlerdir.

FDG PET-BT parametreleri ile hesaplanan volumetrik değerlendirmeler, gözlemciler arasında değişkenlik olmaksızın pratik ve tutarlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Son dönem çalışmalarda, SUV<sub>max</sub> ile karşılaştırıldığında MTV (metabolik tümör volümü) ve TLG gibi metabolik parametrelerin, tüm vücut ve primer tümör yükleri ile ilgili daha doğru ve standart prognostik veriler sağladığı düşünülmektedir (79,80,81,82).

#### **2.4.6.4.3 Mesane Kanserinde PET-BT**

Mesane kanserinin tanısında, lezyonu sistoskopi aracılığıyla görüp biyopsi almak temel bir yaklaşımdır. Bunun yanı sıra, BT ve MRG gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri, mesane dışındaki tümör varlığını ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek için önemlidir. MRG, mesane kas tutulumunu ve invazyon derinliğini gösterme açısından BT'ye göre daha üstün bir yöntemdir.

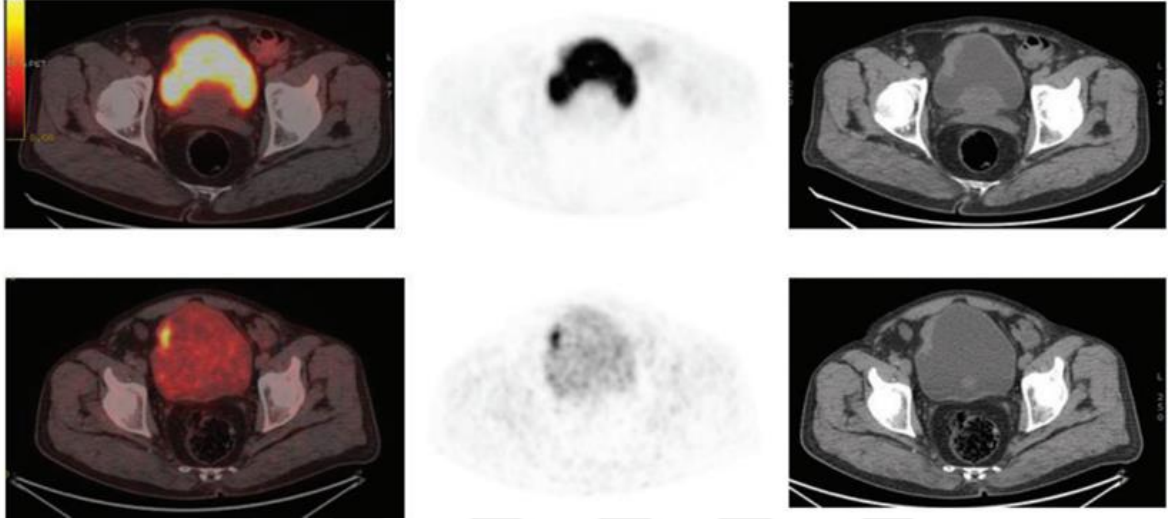
F-18-FDG PET-BT, renal yollarla atılan F-18 FDG'nin mesane içinde birikmesi sebebiyle mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır ve primer mesane tümörlerinin tanısı ve evrelemesinde birinci tercih edilen tanı yöntemi değildir. NCCN kılavuzlarında ise F-18-FDG PET-BT, invaziv mesane kanseri olan hastalarda uzak metastazların taranmasında kullanılmak üzere önerilmektedir (24).

Radyoaktif idrarın mesanede varlığı, mesane duvarında tümöre bağlı olarak meydana gelen metabolik değişikliklerin görsel ve kantitatif olarak değerlendirilmesinde kısıtlamalara yol açmaktadır.

İdrardaki F-18-FDG konsantrasyonunu azaltmak ve mesaneyi boşaltmak amacıyla mesane irrigasyonu, kateterizasyonu, geç görüntüleme ve zorlu diürez gibi yöntemler uygulanmıştır (25,26). F-18-FDG enjeksiyonunun ardından elde edilen erken görüntüler ile intravenöz diüretik enjeksiyonu sonrasında elde edilen geç görüntülerin alınması, mesane

tümörlerinin tespit edilmesi için en mantıklı ve güvenilir yöntem olarak değerlendirilmektedir (27,28).

Bu prosedürler sayesinde, hem tümördeki F-18-FDG tutulumu artırılmakta, hem de idrardaki F-18-FDG konsantrasyonu azaltılarak mesane duvarındaki tümörün optimal bir şekilde görüntülenmesi sağlanabilmektedir (Şekil 3).



**Şekil 2:** Mesane duvarında transizyonel hücreli karsinom tanısıyla operasyon hazırlığı yapılan hastaya ait Pozitron Emisyon Tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) incelemesinin transaksiyel kesitleri sunulmuştur. Üst sırada, florodeoksiglukoz enjeksiyonunun ardından 60 dakika beklenerek elde edilen rutin BT kesitlerinde, mesanenin sağ duvarında tümöral duvar kalınlaşması gözlemlenirken, eşlik eden PET görüntülerinde tümördeki F-18-FDG tutulumuna dair bilgi elde edilememektedir. Alt sırada, intravenöz diüretik enjeksiyonu yapıldıktan 60 dakika sonra aynı bölgeye ait PET-BT görüntüleri sunulmaktadır. Bu görüntülerde, tümöral yapıdaki patolojik F-18-FDG tutulumu belirgin bir şekilde gösterilebilmiştir. Özellikle lokal nükslerin tespitinde ve perivezikal alanların doğru değerlendirilmesinde, diüretik enjeksiyonu sonrası geç görüntülerin elde edilmesinin önemi büyüktür.

Lu ve arkadaşları (83) primer mesane kanserli hastalarda evreleme ve yeniden evrelemede F-18-FDG PET-BT'nin rolünü araştırdıkları meta-analiz çalışmasında, duyarlılığın %82, özgüllüğün %89 ve doğruluğun %92 olarak rapor edildiğini belirtmişlerdir. Soubra ve arkadaşları (84) ise daha yakın zamanda yayımladıkları meta-analiz çalışmasında, nodal metastazların tespitinde PET-BT'nin duyarlılığını %56,5 ve özgüllüğünü %95,4 olarak

bildirmiş; BT'nin duyarlılığı %35, özgüllüğü ise %95 olarak kaydedilmiştir. Jeong ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmada, PET-BT ve BT'nin tanısal performanslarını karşılaştırmış ve 61 mesane kanserli hastada çıkarılan 627 lenf nodundan 27'sinde (%4,3) lenf nodu metastazı tespit etmişlerdir.

Mesane kanserlerinde nüks ve metastazların tespitinde F-18-FDG PET-BT kullanımı giderek artan bir yaygınlık kazanmaktadır. Hasta bazında gerçekleştirilen analizler, F-18 FDG PET-BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin sırasıyla %47,1 ve %93,2; BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin ise %29,4 ve %97,7 olduğunu göstermektedir (85). Araştırmacılar, nodal istasyon bazında bir kıyaslama yapmamış olsalar da, hasta bazında F-18 FDG PET-BT'nin tanısal performansının BT ile benzerlik gösterdiğini, ancak duyarlılığının daha yüksek olduğunu ifade etmektedirler.

F-18-FDG PET-BT, hastalarda mesane çevresi dokularındaki lokal nükslerin belirlenmesi, cerrahi sonrası inflamatuvar değişikliklerin ve granümatöz reaksiyonların değerlendirilmesi ile postoperatif fibrotik dokuların canlı tümör dokusundan ayrımında güvenilir bir görüntüleme tekniğidir. Bununla birlikte, hastanın geçirdiği işlemin bilinmesi ve postoperatif anatomik değişikliklerin hastaya özel olarak dikkatlice değerlendirilmesi, PET-BT incelemesinde olası hataların önlenmesi açısından son derece önemlidir.

Mesane kanseri olgularında PET-BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi, diğer kanser türlerine kıyasla daha az sayıda çalışmaya konu olmuştur.

Kas tabakasına invazyon gösteren mesane kanseri olgularında neoadjuvan kemoterapi yanıtını değerlendirmek amacıyla yapılan retrospektif çalışmalar arasında Jadvar ve arkadaşları (86), %17 hastada PET-BT ile tedavi stratejisinin değiştiğini rapor etmişlerdir. Van de Putte ve arkadaşlarının (87) invaziv mesane kanserli bireylerde neoadjuvan kemoterapi yanıtını F-18-FDG PET-BT ile inceledikleri çalışmalarında ise, tedaviye cevap vermeyen hastaların kısmi yanıt gösterenlerden ayırt edilmesinde PET-BT'nin güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Mesane kanserinde risk değerlendirmesi ve prognoz tayini açısından F-18-FDG PET-BT'nin önemini vurgulayan araştırmalar mevcuttur. Kibel ve arkadaşları (88), preoperatif evreleme sırasında uzak metastazı olmayan 42 hastadan oluşan bir seride F-18-FDG PET-BT kullanarak %17 oranında okkult metastaz tespit ettiklerini bildirmiştir. Bu hastalarda sağ kalım oranının, diğer hastalarla kıyaslandığında belirgin şekilde daha düşük olduğu dikkat çekmiştir.

Mertens ve arkadaşları (89), 211 hastalık mesane kanseri serilerinde, kontrastlı BT ile %24 oranında mesane dışı hastalığın saptandığını, bu oranın F-18-FDG PET-BT ile %53,5'e yükseldiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, F-18-FDG pozitifliği gösteren mesane dışı hastalık varlığının mortaliteyi belirten bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu ifade etmişlerdir.

Özetle, F-18-FDG PET-BT, nodal ve metastatik yayılımın değerlendirilmesinde, özellikle uzak metastazların tespitinde konvansiyonel yöntemlere göre daha üstün bir performans sergilemektedir. Ek olarak, mesane duvarı ve primer mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde F-18-FDG PET-BT'nin fizyolojik sınırlamaları dolayısıyla rutin olarak kullanımı yaygın olmasa da, invaziv mesane kanseri hastalarının evreleme ve yeniden evrelemede F-18-FDG PET-BT'nin kullanımı giderek artan bir şekilde tercih edilmektedir.

İdrardaki F-18-FDG konsantrasyonunun azaltılmasına yönelik alınan önlem ve müdahaleler, görüntülerin değerlendirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. İdrarla atılmayan F-18-FDG dışındaki ajanların kullanımı araştırılsa da, bu ajanlar henüz kılavuzlarda ve rutin uygulamalarda yer bulamamıştır. Ayrıca, F-18-FDG PET-BT ile, mesane kanseri hastalarında sağ kalım ile ilişkili kritik prognostik bilgiler sunulabilmektedir.

#### **2.4.7 Tedavi Yöntemleri**

Mesane kanseri için temel prognostik faktör, kanserin evre durumudur ve tedavi planı bu evreye göre farklılık göstermektedir.

##### **2.4.7.1 Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Tedavisi**

Mesane kanseri tanısı almış hastaların %70-75'i, kas invazif olmayan mesane kanseri (patolojik evreleri CIS, Ta ve T1) kategorisine girmektedir. Kas invazif olmayan mesane kanserinin tedavi ve takibi, EORTC (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu) ve EUA (Avrupa Üroloji Derneği) riski sınıflamalarına dayanarak gerçekleştirilmektedir.

EUA kılavuzlarına göre, progresyon riski tümör derecesi, lamina propria invazyonu varlığı, tümör boyutu ve tümörün rekürren ya da multifokal olup olmadığına göre düşük (%0-4), orta (%10-15) ve yüksek (%30-40) risk gruplarına ayrılmaktadır (90).

Hastalığın tedavisinin ilk aşaması olarak, patolojik tanının konulmasını sağlayan TUR-M uygulanmaktadır. Tümör tam olarak çıkarılmadıysa ya da elde edilen örnek kas

tabakasını içermiyorsa (TaLG tümörler ve CIS hariç), ikinci bir TUR işleminin yapılması önerilmektedir (91).

T1, Tis, yüksek grade Ta ile yüksek riskli düşük gradeli Ta tümörlerde, rezeksiyon sonrasında intravezikal tedavi (Bacillus Calmette-Guérin (BCG tedavisi)) uygulanması önerilmektedir. Bu intravezikal tedavi, 6 hafta boyunca haftalık olarak gerçekleştirilir. Söz konusu tedavi, rezeksiyon sonrası kalan canlı tümör hücrelerinin implantasyonunu durdururken, aynı zamanda rezidüel düz papiller lezyonlar ve karsinoma in situ (Tis) üzerinde de etkili olmaktadır (92)

İntravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immünoterapisinin nüks ve progresyonun azaltılması konusunda intravezikal kemoterapiye göre daha etkili olduğu belirlenmiştir; ancak BCG'nin yan etki profili daha yüksektir (93).

TUR-M sonrası erken dönemde uygulanmakta olan intravezikal kemoterapinin nüks oranlarını azalttığı bilinmektedir; ancak BCG'nin yerine indüksiyon ve/veya idame intravezikal kemoterapi uygulanmasının gerekliliği üzerine tartışmalar mevcuttur. BCG'ye alternatif olarak mitomisin, gemsitabin, epirubisinin yanı sıra çeşitli diğer kemoterapi ajanlarının kullanılması önerilmektedir (93).

İntravezikal BCG tedavisinin uygulanmadığı durumlarda, orta riskli hasta grubunda alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Kılavuzlar, orta ve yüksek risk grubu hastalara adjuvan intravezikal BCG tedavisinin uygulanmasını önermektedir. EAU, AUA ve Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ (NCCN) kılavuzları, orta risk grubundaki hastalar için 1 yıl, yüksek risk grubundaki hastalar için ise 3 yıl süreyle intravezikal BCG tedavisinin yapılmasını önermektedir (24)

Çok yüksek riskli hastalarda ve BCG tedavisine yanıt vermeyen bireylerde radikal sistektomi uygulaması önerilmektedir. BCG immünoterapisine rağmen, özellikle yüksek-risk grubundaki hastalarda %40-50 oranında rekürrens ve progresyon gözlemlenmektedir (93,94).

**Tablo 4:** EAU 2022 Kılavuzu KİOMK risk sınıflaması

<b>Risk Grubu</b>	<b>Kriterler</b>
<b>Düşük Risk</b>	-Primer, tek tümör, TaT1 LG/G1 < 3 cm, CIS yok, yaş ≤ 70  -Ek klinik risk faktörlerinden en fazla birisi var, CIS yok primer Ta LG/G1 tümör
<b>Orta Risk</b>	-CIS olmayan ve diğer risk gruplarından herhangi birine dahil olmayan hastalar
<b>Yüksek Risk</b>	-Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm T1HG/G3 tümörler  -Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm CIS tümörler  -CIS olmayan ve 3 risk faktörü olan Ta LG/G2 veya T1G1 tümör  -CIS olmayan ve en az 2 risk faktörü olan Ta HG/G3 veya T1LG tümör  -CIS olmayan ve en az 1 risk faktörü olan T1G2 tümör
<b>Çok Yüksek Risk</b>	-3 risk faktörü de olan TaHG/G3 ve CIS  -En az 2 risk faktörü olan T1G2 ve CIS  -En az 1 risk faktörü olan T1 HG/G3 ve CIS  -CIS olmayan fakat 3 risk faktörü de olan T1 HG/G3

**Ek risk faktörleri: Yaş >70, Multipl papiller tümörler, Tümör çapı ≥ 3 Cm CIS: Karsinoma İn Situ, EAU: Avrupa Üroloji Derneği, G1: Grade 1, G2: Grade 2, G3: Grade 3, HG: Yüksek dereceli, KİOMK: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri, LG: Düşük dereceli**

#### **2.4.7.2 Kas İnvaziv Mesane Kanseri Tedavisi**

Muskularis propria invazyonu gösteren tümörler, kas invaziv mesane kanseri olarak adlandırılmaktadır. Altın standart tedavi yöntemi, radikal sistektomi veya sistoprostatektomi ile birlikte gerçekleştirilen üriner diversiyondur. Parsiyel sistektomi, Tis eşlik etmeyen uygun lokalizasyondaki tek lezyon mevcudiyetinde tercih edilebilir; bu durumda öncesinde neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi uygulanması önerilmektedir (95).

Radikal sistektomi prosedürü sırasında mesanenin yanı sıra komşu organlar ve bölgesel lenf nodları da çıkarılmaktadır. Genel olarak, erkek bireylerde prostat ve seminal veziküller; kadın bireylerde ise uterus, serviks, overler ve anterior vajina, mesane ile birlikte blok halinde alınmaktadır. Mesanenin çıkarılmasının ardından üriner diversiyon uygulanması gerekmektedir. Üriner diversiyon için çeşitli yöntemler tercih edilebilmektedir (24).

Üreterokutaneostomi, üreteri doğrudan karın ön duvarına ağızlaştırma yöntemidir. Bu prosedür sonucunda, cilt florasına bağlı olarak sekonder üriner sistem enfeksiyonu riski artış göstermektedir. Ayrıca, stoma stenozu, kutanöz üriner diversiyona kıyasla daha sık görülmektedir (96). Kutanöz üriner diversiyon, ince bağırsağın bir segmentinin çıkarılmasıyla birlikte üreterden cilde bir stoma oluşturulmasını içerir. Ortotopik neo-mesane yönteminde ise, genellikle ileum, kolon veya sigmoid bağırsağın bir kısmı kullanılarak yeni bir mesane inşa edilmektedir. Ortopedik neo-mesane yöntemi, hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir artış sağlamaktadır (97).

Kas invaziv mesane kanseri hastalarında, radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmasına rağmen mikrometastazlar nedeniyle uzak metastaz oranı yaklaşık %50 oranında görülmektedir (98,99). Bu nedenle, sistemik tedavinin lokal tedavi ile birleştirilmesi, nüks oranını azaltmada kritik bir rol oynamaktadır.

Radikal sistektomi yapılmasını kabul eden hastalarda neoadjuvan kemoterapinin hayatta kalma süresini uzattığına dair randomize çalışmalar bulunmaktadır ve bu durum standart tedavi yaklaşımı olarak benimsenmiştir.

Ürotelyal mesane kanseri, en fazla sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapilerine duyarlılık göstermektedir. Hastaların performans durumu ve komorbiditelerine göre uygun neoadjuvan kemoterapi rejimi belirtilmelidir.

Performans durumu iyi olan genç hastalarda MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin) tedavisinin uygulanması tercih edilebilirken, tolerans seviyeleri daha düşük olan yaşlı hastalara GC (gemsitabin, sisplatin) tedavisi tercih edilmektedir. Yüksek doz MVAC ve GCSF (granülosit koloni sitümüle edici faktör) tedavisinin, standart doz MVAC tedavisine kıyasla daha az yan etki gösterdiği ve benzer bir etkinlik sağladığı bazı çalışmalarla ortaya konulmuştur (100,101).

Sistektomi sonrasındaki ikinci ayda adjuvan tedaviye başlanması önerilmektedir. Adjuvan kemoterapi uygulanması planlanan hastalarda ise, öncelikli olarak sisplatin bazlı tedavi yöntemleri tercih edilmelidir(102).

#### **2.4.7.3 Metastatik Mesane Kanseri Tedavi**

Metastatik mesane kanseri tanısı alan ve sisplatin tedavisine uygun durumda bulunan hastalara, öncelikli olarak sisplatin bazlı kemoterapiler önerilmektedir. Sisplatin tedavisinden önce tüm hastaların böbrek ve kalp fonksiyonları değerlendirilmelidir; ayrıca, işitme kaybı veya periferik nöropati açısından da hastaların sorgulanması önemlidir.

Kötü performans skoru olan veya komorbiditeleri nedeniyle sisplatin tedavisine uygun bulunmayan hastalarda, karboplatin bazlı tedaviler veya platin içermeyen kombinasyon tedavileri değerlendirilmelidir. Ayrıca, gemsitabin monoterapisi de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Platin bazlı kemoterapi sonrasında ikinci basamak tedavi olarak hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapötik ajanlar kullanılabilir.

Platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan hastalar için birinci basamak tedavi olarak Pembrolizumab önerilmektedir (103,104). Pembrolizumab'ın platin bazlı kemoterapi tedavisi boyunca veya sonrasında hastalarda progresyon gözlemlendiğinde, ikinci basamak tedavi olarak ortalama sağ kalımı belirgin şekilde uzattığı ve kemoterapötik ajanlarla karşılaştırıldığında daha düşük yan etki oranına sahip olduğu tespit edilmiştir (105). Ayrıca, Nivolumab tedavisi de platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren hastalar için tercih edilebilmektedir (106).

İleri evre mesane kanseri tanısı almış, platin bazlı kemoterapi ile progresyon göstermiş ve immünoterapötik tedaviye uygun hastalarda idame avelumab tedavisinin destek tedavi ile karşılaştırıldığında ortalama hayatta kalım ve progresyonsuz sağkalım üzerindeki olumlu etkileri dikkate değer bulunmuştur (107).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun biçimde, prospektif çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya, 31 Ocak 2024 tarihli ve 2024/55 numaralı etik kurul kararı ile başlanmıştır.

#### 3.1 HASTA SEÇİMİ

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nde 01.02.2024-01.08.2024 tarihleri arasında mesane kanseri tanısı almış veya radyolojik olarak malign mesane kitlesi ön tanısı konulmuş olan hastalar arasında, uzak organ metastazı şüphesi taşıyan 149 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

##### 3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Mesanede malign görünümlü kitlesi ve uzak metastaz şüphesi bulunan,
- Yaşı 18 ve üzeri olan,
- F-18-FDG PET-BT görüntülemesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Nükleer Tıp kliniğinde gerçekleştirilen, hastalar dahil edilmiştir.

##### 3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük bireyler,
- Histopatolojik verilere erişim sağlanamayan kişiler,
- Uzak metastaz olasılığı bulunmayan hastalar,
- F-18-FDG PET-BT taraması hastanemizde gerçekleştirilmeyen bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.2 F-18-FDG PET-BT HASTA HAZIRLIĞI VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ

Hastalara, PET-BT incelemesi öncesinde en az 6 saat süreyle aç kalmaları ve son iki gün boyunca yoğun fiziksel egzersiz yapmamaları gerektiği konusunda bilgi verilmiştir. Ayrıca, rutin olarak kullandıkları ilaçlar, görüntüleme randevusu oluşturulurken düzenlendi.

Çekim günü, hastaların kan glukoz değerleri kontrol edilmiştir. Kan glukoz değeri 200 mg/dL'nin altında olan hastalar, FDG PET-BT görüntüleme tetkiki için yazılı onam alınarak çekime alınmıştır. Çekime alınan hastalara, kilogram başına 3.7 MBq dozunda radyofarmasötik enjeksiyonu intravenöz (İV) olarak uygulanmıştır. Enjeksiyonun ardından, radyofarmasötik biyodağılımının yeterli düzeye ulaşması amacıyla hastaların 60 dakika sessiz bir odada istirahat etmeleri sağlandı.

60 dakikalık dinlenme süresi boyunca 1 litre ağız yoluyla hidrasyon sağlanmıştır. Böbreklerde, her iki üreterde ve mesanede gözlemlenen ve değerlendirmeyi zorlaştırabilecek fizyolojik üriner aktiviteyi minimum düzeye indirmek amacıyla, çekimden hemen önce hastalardan mesanelerini boşaltmaları istenmiştir. Tüm vücut PET/BT incelemesi, kraniumdan femur ortasına kadar, her bir yatak süresi 2 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi.

Görüntülemenin ardından, fizyolojik üriner aktiviteyi daha da azaltmayı hedefleyerek, komorbiditesi bulunmayan hastalara IV yolla, yavaş infüzyon şeklinde 20 mg furosemid diüretik uygulandı. Hastaların hidrasyonunu sağlamak amacıyla, oral yoldan 1 litre su içmeleri teşvik edildi; 15 dakika aralıklarla tansiyon kontrolleri gerçekleştirildi ve hastalardan bu aralıklarda idrara çıkmaları istendi. Diüretik enjeksiyonundan 60 dakika sonra, hasta idrara sıkışık ve mesanesi dolu durumda iken (radyoaktif idrardan fakir) mesaneyi kapsayacak şekilde ek geç görüntüleme yapıldı.

Hastaların FDG-PET görüntülemeleri, Philips Ingenuity TF PET/CT tam halkalı PET ve BT tarayıcıları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme esnasında hastalar supin pozisyonda bulunmakta olup, her bir yatak başına 2 dakika süre tanınarak verteks-femur ortası lokalizasyonları arasında çekimler yapıldı.

PET görüntüleme öncesinde atenüasyon düzeltme ve anatomik korelasyonun sağlanması amacıyla 120 mA ve 130 keV değerleri ile, 5 mm kesit kalınlığı, 0,6 sn rotasyon süresi, 1 mm/sn yatak hızı ve 512 x 512 matris parametreleri kullanılarak düşük doz BT görüntüleme gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler, vizüel ve semikantitatif parametreler eşliğinde üç ayrı kesitte (koronal, transvers, sagittal) tüm vücut projeksiyonu (MIP), PET, BT

ve füzyon PET-BT olarak Philips yazılım programı üzerinden iş istasyonlarında değerlendirildi.

BT görüntüleri kullanılarak her bir mesane kanseri lezyonuna aksiyal, sagittal ve koronal düzlemlerde tüm kitleyi kapsayacak şekilde üç boyutlu, manuel ilgi alanı manuel ilgi alanı (VOI- volume of interest) çizildi. Çizilen VOI 'lerin, sağlıklı mesane dokusunu ve idrardaki FDG aktivitesini dışlamak amacıyla olabildiğince dikkatle oluşturulmasına özen gösterildi.

Yapılan erken görüntülemeler üzerinden karaciğer SUVmax ve SUVmean ve pelvik lenf nodlarında şüpheli tutulum izlenen hastalardan lenf nodu erken SUVmax değerleri, pelvik bölge geç çekim görüntülerinden de mesane lezyonunun SUVmax geç, SUVmean geç, MTV geç ve pelvik lenf nodu SUVmax geç değerleri ölçüldü.

“SUV mean X MTV” formülasyonu kullanılarak TLG değerleri hesap edildi.

FDG PET-BT incelemesinden elde edilen metabolik parametreler kaydedilmiştir. PET-BT incelemesini takiben ortalama üç hafta (minimum bir hafta, maksimum yedi hafta) sonra uygun görülen hastalara TUR-M ve/veya radikal sistektomi operasyonları uygulandı.

Post-operatif patolojik inceleme, mesane kitleleri üzerine uzmanlaşmış bir patolojik ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. İncelemede, tümörün tipi, grade'i, evresi, lamina propria invazyonu, muskularis propria invazyonu, perivezikal yağlı doku invazyonu, prostatik stroma invazyonu, karsinoma in situ varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, nekroz varlığı ve cerrahi sınır pozitifliği detaylı bir şekilde değerlendirildi.

Operasyon sonrasında tümörün histopatolojik alt tipi, evresi ve grade'i gibi histopatolojik parametreler, tümör dokusunun SUVmax geç, SUVmean geç, MTV geç ve TLG geç gibi volumetrik ve metabolik parametreleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldı.

### 3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi, IBM SPSS Statistics 22.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma uygulandı.

Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda, iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Mann-Whitney U testi; ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın tespit edilmesi için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Araştırma sırasında sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler, korelasyon analizi yöntemi ile incelenmiştir. İki değişken arasındaki ilişkinin başka bir değişken tarafından nasıl etkilendiğini analiz etmek amacıyla moderatör değişken analizi kullanılmıştır. Testlerde güven aralığı %95, istatistiksel anlamlılık düzeyi ise (p) 0.05 olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nde çalışma kriterlerini karşılayan, mesanede malign görünümlü kitle nedeniyle operasyon hazırlığında olan 149 hastaya nodal ve uzak metastaz tespiti amacıyla preop dönemde PET-BT görüntülemesi yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen bu hasta grubunun, yaşları 32 ila 92 arası değişirken grubun yaş ortalaması 67,8 idi (Erkek yaş ort: 67,6, kadın yaş ort.:68,8). Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan 122'si erkek (%81,9) iken 27'si kadındı (%18,1). Demografik verileri Tablo 5'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar üzerinden yapılan metabolik ve volumetrik ölçümler diüretikli geç görüntüler üzerinden elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen 149 hastanın 30'unda evreleme FDG PET-BT görüntülemesinde uzak organ metastazı saptandı. Saptanan metastazlar akciğerde (n:13), kemiklerde (n:12), ve karaciğerde(n:5) izlendi. PET/BT'de metastaz saptanan hastalar inoperabl kabul edilerek tedavi planlaması değiştirildi ve kemoterapi (n:30), radyoterapi(n:10) planlandı.

PET-BT görüntülemesinde uzak metastaz saptanmayıp opere edilen 119 hasta mevcuttu.Bu hastalardan 75 tanesine TUR-M(%63) operasyonu yapılırken 44 hastaya radikal sistektomi (%37) operasyonu yapıldı.

TUR-M operasyonu yapılan 75 hastanın 16 tanesinde histopatolojik inceleme sonucunda malign tümör saptanmazken; malign tümör tespit edilen 59 hastanın 57'sinde histopatolojik tümör tipi ürotelyal karsinom (% 96,6); 1 hastada adenokarsinom (%1,7), 1 hastada küçük hücreli nöroendokrin tümör (%1,7) saptandı.

TUR-M operasyonu sonrası malign kitle tespit edilen 59 hastanın T evreleri değerlendirildiğinde; 31 inde Ta tümör, 9 hastada T1 tümör 19 hastada T2 tümör saptandı.

Radikal sistektomi operasyonu yapılan 44 hastanın hepsinde ürotelyal karsinom saptandı. Bu hastaların T evreleri değerlendirildiğinde 10 hastada T4, 10 hastada T3, 15 hastada T2, 6 hastada T1, 3 hastada Ta tümör tespit edildi.

Bu hastaların N evreleri değerlendirildiğinde 44 hastanın 28'unda nodal metastaz tespit edilmez iken 16 hastada lenf nodu metastazı mevcut idi. Nodal metastaz tespit edilen hastaların N evrelerine bakıldığında ; 7 hastada N1, 5 hastada N2 ve 4 hastada N3 tümör tespit edildi.

**Tablo 5:** Hasta Grubunun Demografik ve Histopatolojik Özellikleri

<b>Özellik</b>	<b>n</b>
<b>Cinsiyet</b> Erkek Kadın	n:122 n:25
<b>Yaş</b> Erkek Kadın	ort:67,6 ort:68,8
<b>PET-BT'de Uzak Organ Metastazı</b> Yok Var	n:119 n:30
<b>Operasyon Tipi</b> TUR-M Radikal Sistektomi	n:75 n:44
<b>TUR-M Patolojisi</b> Malign Benign	n:59 n:16
<b>TUR-M Histopatolojik Alt Tipi</b> Ürotelyal Karsinom Adenokarsinom Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	n:57 n:1 n:1
<b>TUR-M T Evrelemesi</b> Ta T1 T2	n:31 n:9 n:19
<b>Radikal Sistektomi Histopatolojik Alt Tipi</b> Ürotelyal Karsinom	n:44
<b>Radikal Sistektomi T Evrelemesi</b> Ta T1 T2 T3 T4	n:3 n:6 n:15 n:10 n:10
<b>Radikal Sistektomi N Evrelemesi</b> N0 N1 N2 N3	n:28 n:7 n:5 n:4

Metastaz saptanan olgularda ölçülen tümöre ait metabolik parametrelerin tamamının metastaz saptanmayan gruba göre belirgin yüksek olduğu dikkati çekti ( $p<0,05$ ).

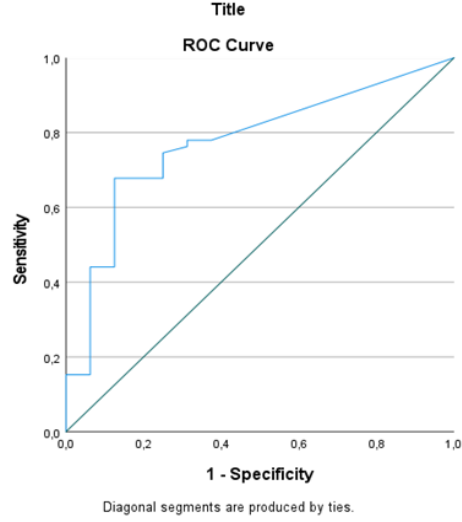
TUR-M operasyonu sonucunda patolojisi malign gelen grupta patoloji sonucu benign gelen gruba göre SUVmax, SUVmean, TLG ve MTV değerleri belirgin olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Patoloji sonucu benign olan grupta ort.SUVmax değeri 3,47 iken malign grupta 11,46 idi. Benign grupta ort.SUVmean değeri 1,98 iken malign grupta 6,19 idi. Benign grupta ort.MTV değeri 8,56 iken malign grupta 12,74 idi. Benign grupta ort. TLG değeri 51,08 iken malign grupta bu değer 115,98 idi. **(Tablo 6).**

TUR-M operasyonunun ardından patolojisi benign olarak değerlendirilen 16 hastanın patoloji verileri incelendiğinde, 11 hastada kronik inflamasyon, 2 hastada granülomatöz reaksiyon, 2 hastada ürotelyal hiperplazi ve 1 hastada ürotelyal papillom tespit edilmiştir. 10 hastada belirgin bir FDG tutulumu gözlemlenmezken, 4 hastada çok düşük seviyelerde FDG tutulumu izlenmiştir. Ancak, patoloji sonucu granülomatöz reaksiyon gösteren grupta belirgin FDG tutulumu ve buna bağlı olarak yüksek SUVmax, SUV mean, MTV ve TLG değerleri elde edilmiştir. Ayrıca, bu iki hastanın mediastinal lenf nodu biyopsi sonuçlarında da antrakozis saptanmıştır.

**Tablo 6:** Opere TUR-M Hastalarında Benign-Malign Olguların PET Parametrelerinin Karşılaştırılması

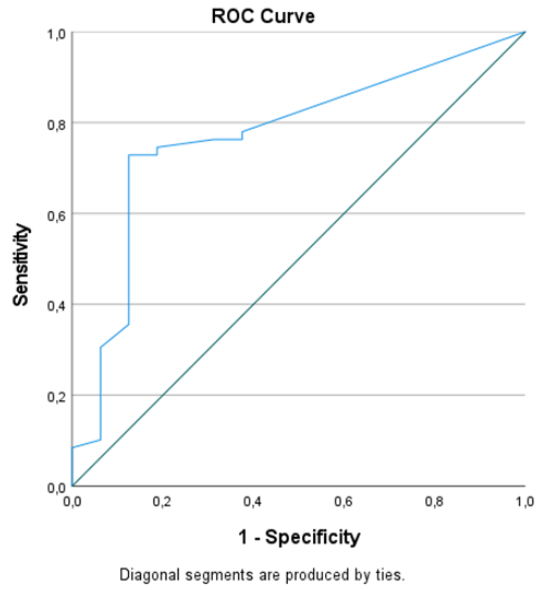
	Suvmax g/ml	Suvmean g/ml	MTV cm3	TLG
<b>Benign Olgu Grubu (n:16)</b>	Min:0 Max:21 Ort±Sd:3,47±5,99	Min:0 Max:12 Ort±Sd:1,98±3,46	Min:0 Max:80 Ort±Sd:8,56±21,27	Min:0 Max:456 Ort±Sd:51,08±128,32
<b>Malign Olgu Grubu (n:59)</b>	Min:0 Max:30 Ort±Sd:11,46±8,80	Min:0 Max:20 Ort±Sd:6,19±4,72	Min:0 Max:100 Ort±Sd:12,74±17,43	Min:0 Max:1200 Ort±Sd:115,98±193,84
	p:0,001	p:0,001	p:0,007	p:0,004

ROC eğrisi analizinde SUVmax 6,7 değerinin üstündeki değerlerin %68 sensitivite %87 spesifite ile malign tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,774).



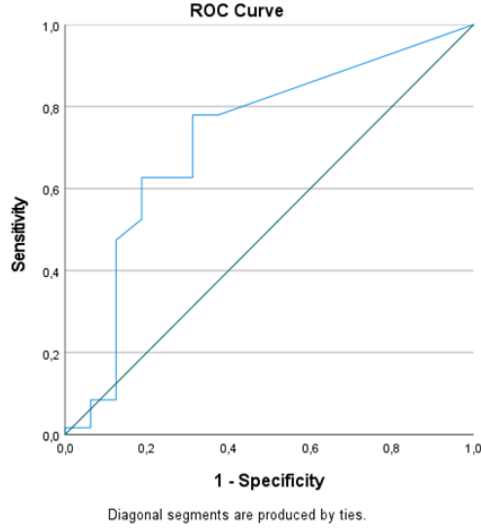
Şekil 3. Benign-malign süreç ayırımında SUVmax'a göre ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde SUVmean 3,6 değerinin üstündeki değerlerin %72 sensitivite %87 spesifite ile malign tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,770).



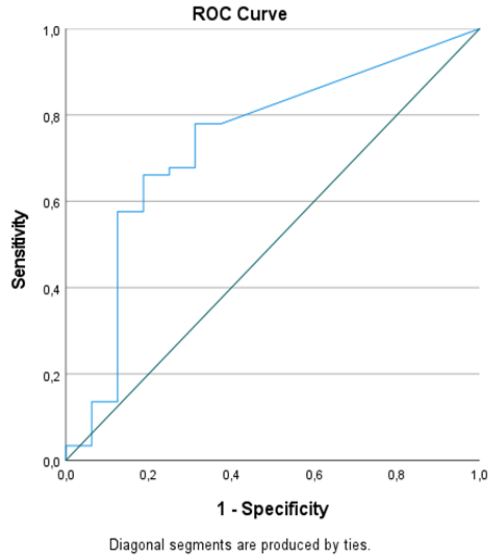
Şekil 4. Benign-malign süreç ayırımında SUVmean'a göre ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde MTV 1,6 değerinin üstündeki değerlerin %77 sensitivite %68 spesifite ile malign tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,721).



Şekil 5. Benign-malign süreç ayırımında MTV'ye göre ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde TLG 6 değerinin üstündeki değerlerin %78 sensitivite %68 spesifite ile malign tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,735).



Şekil 6. Benign-malign süreç ayırımında TLG'ye göre ROC eğrisi

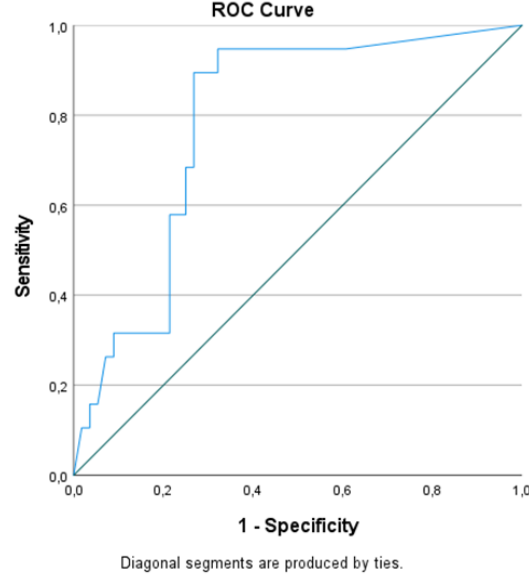
FDG PET-BT 'nin kasa invazif tümörü ayırd edebilmedeki rolünü araştırmak için hastalar T2 ve üzeri tümörü olanlar ve diğerleri ( Benign proçesli hasta grubu+ Ta,T1 tümörlü hastalar) olarak ayrılarak analizler tekrarlandı.

TUR-M operasyonu sonucunda patoloji sonucu T2 (kasa invazif) tümör gelen hasta grubunda SUVmax, SUVmean, TLG ve MTV değerleri diğer gruba (Benign proçesli hasta grubu+ Ta,T1 tümörlü hastalar) oranla belirgin olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Patoloji sonucu T2 tümör gelen hasta grubunda ort.SUVmax değerleri 16,24 iken diğer grupta 7,55 idi. T2 tümörü olan grupta ort.SUVmean değerleri 8,87 iken diğer grupta 4,08 idi. T2 tümörü olan grupta ort.MTV değerleri 25,15 iken diğer grupta 7,33 idi. T2 tümörü olan hastalarda ort. TLG değerleri 249,16 iken diğer grupta bu değer 52,25 idi. **Tablo 7.**

**Tablo 7:** Opere TUR-M Hastalarında T2 Evre Tümörlü Olguların Diğer Grupla PET Parametrelerinin Karşılaştırılması

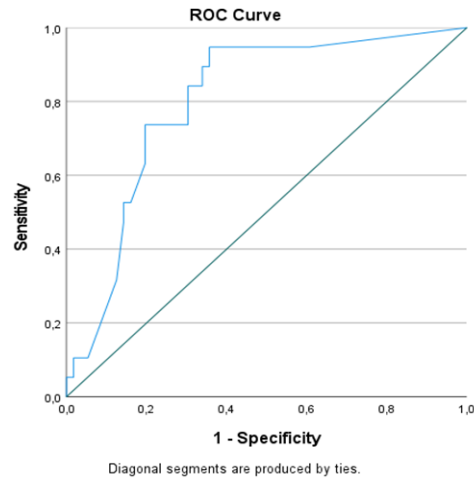
	Suvmax g/ml	Suvmean g/ml	MTV cm3	TLG
<b>T2 tümörlü Hasta Grubu (n:19)</b>	Min:0 Max:30 Ort±Sd:16,24±7,41	Min:0 Max:20 Ort±Sd:8,87±4,25	Min:0 Max:100 Ort±Sd:25,15±24,95	Min:0 Max:1200 Ort±Sd:249,16±287,47
<b>Diğer TUR-M Hastaları(Benign+Ta, T1 Tümörlü Hastalar) (n:16)</b>	Min:0 Max:30 Ort±Sd:7,55±8,29	Min:0 Max:17 Ort±Sd:4,08±4,36	Min:0 Max:80 Ort±Sd:7,33±12,73	Min:0 Max:456 Ort±Sd:52,25±89,62
	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

ROC eğrisi analizinde SUVmax 9,55 değerinin üstündeki değerlerin %95 sensitivite %68 spesifite ile TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,788).



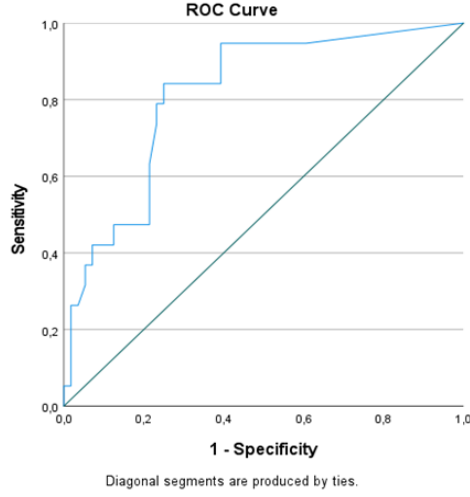
**Şekil 7.** TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümör ayırımında SUVmax'a göre ROC Eğrisi

ROC eğrisi analizinde SUVmean 4,8 değerinin üstündeki değerlerin %95 sensitivite %65 spesifite ile ile TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,801).



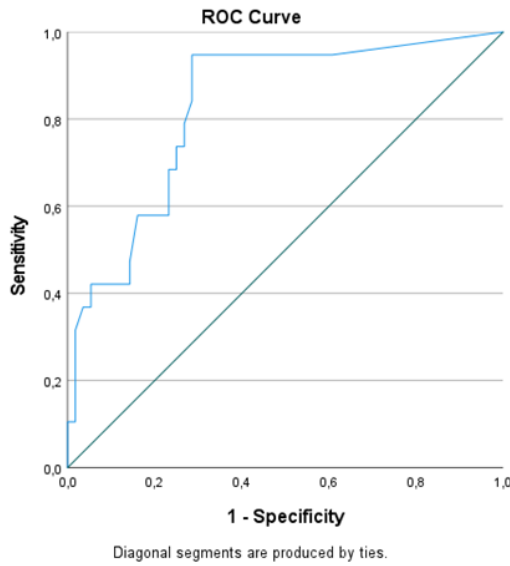
**Şekil 8.** TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümör ayırımında SUVmean'e göre ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde MTV 8,15 değerinin üstündeki değerlerin %85 sensitivite %75 spesifite ile ile TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,814).



**Şekil 9.** TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümör ayırımında MTV'ye göre ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde TLG 52,30 değerinin üstündeki değerlerin %95 sensitivite %72 spesifite ile ile TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,830).



**Şekil 10.** TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümör ayırımında TLG'ye göre ROC eğrisi

TUR-M operasyonu sonucunda patolojisi malign gelen grupta 59 hasta mevcuttu. Bu hastalardan Bu 59 hastanın 31 tanesinin tümör evresi Ta evre, 9 hastanın T1 evre, 19 hastanın T2 evre olduğu görüldü. Spearman Korelasyon Analizi ve Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre metabolik ve volumetrik PET parametreleri ile TUR-M tümör T evreleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

Tümör evresi Ta olan grupta ort.SUVmax değeri 7,19, tümör evresi T1 olan grupta 16,06, tümör evresi T2 olan grupta ise 16,24 idi.

Tümör evresi Ta olan grupta ort.SUVmean değeri 3,94, tümör evresi T1 olan grupta 8,42, tümör evresi T2 olan grupta ise 8,87 idi.

Tümör evresi Ta olan grupta ort.MTV değeri 5,71 tümör evresi T1 olan grupta 10,72, tümör evresi T2 olan grupta ise 25,15 idi.

Tümör evresi Ta olan grupta ort.TLG değeri 40,06 tümör evresi T1 olan grupta 93,02, tümör evresi T2 olan grupta ise 249,16 idi. **Tablo 8**

**Tablo 8:** Opere TUR-M Hastalarında Evrelere Göre Pet Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Suvmax g/ml	Suvmean g/ml	MTV cm3	TLG
<b>Ta Evre (n:31)</b>	Min:0 Max:22,7 Ort±Sd:7,19±7,34	Min:0 Max:13 Ort±Sd:3,94±3,68	Min:0 Max:30 Ort±Sd:5,71±7,28	Min:0 Max:33 Ort±Sd:40,06±71,49
<b>T1 Evre (n:9)</b>	Min:0 Max:30 Ort±Sd:16,06±9,34	Min:0 Max:16,5 Ort±Sd:8,42±5,08	Min:0 Max:23 Ort±Sd:10,72±6,52	Min:0 Max:198 Ort±Sd:93,02±54,81
<b>T2 Evre (n:19)</b>	Min:0 Max:30 Ort±Sd:16,24±7,41	Min:0 Max:20 Ort±Sd:8,87±4,25	Min:0 Max:100 Ort±Sd:25,15±24,95	Min:0 Max:1200 Ort±Sd:249,16±287,47
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Radikal sistektomi operasyonu yapılan 44 hastamız mevcuttu. Bu hastaların T evrelerine baktığımızda; 3 tanesi Ta evre, 6'sı T1 evre, 15'i T2 evre idi. T3 ve T4 evre tümöre sahip hasta sayısı eşitti ve iki grupta da 10 hasta mevcuttu.

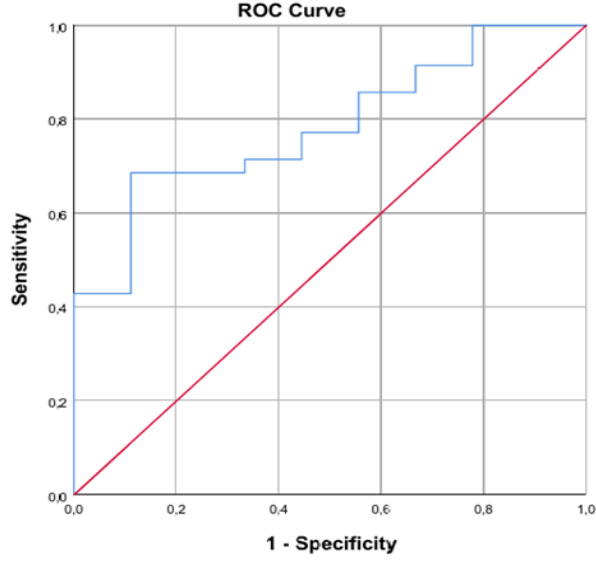
Bu hasta grubunda kasa invazyon göstermiş tümörü bulunan hastalarda (T2,T3 ve T4 evre hastalar) SUVmax, SUVmean, TLG ve MTV değerleri kasa invazif olmayan tümörü bulunan (Ta ve T1 evre hastalar) hasta grubuna göre belirgin yüksekti ( $p<0,05$ )

T2 ve daha üzeri evre tümörü bulunan hastalarda (kasa invazif) ort.SUVmax değeri 19,28 iken kasa invaziv tümörü olmayan grupta bu değer 8,85 idi. T2 ve daha üzeri evre tümörü bulunan hastalarda ort.SUV mean değeri 10,53 iken diğer grupta bu değer 5,23 idi. T2 ve daha üzeri evre tümörü bulunan hastalarda ort.MTV değeri 40,82 iken diğer grupta bu değer 22,7 idi. T2 ve daha üzeri evre tümörü bulunan hastalarda ort.TLG değeri 470,33 iken diğer grupta bu değer 139,93 idi. **Tablo 9**

**Tablo 9:** Opere Radikal Sistektomili Hastalarda T2 ve Daha Üst Evre Tümörlü Olguların Ta ve T1 Tümör Grubuyla PET Parametrelerinin Karşılaştırılması

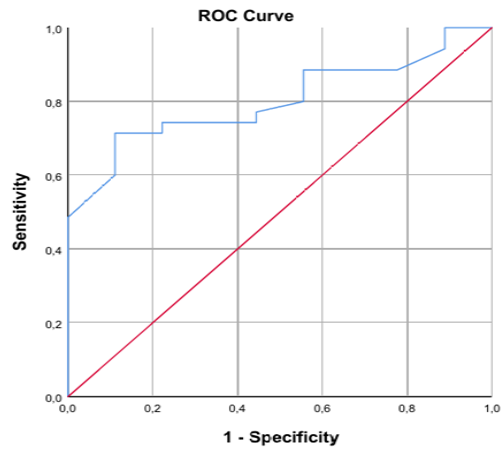
	Suvmax g/ml	Suvmean g/ml	MTV cm3	TLG
<b>T2 ve Daha Üzeri Tümörü Bulunan Hasta Grubu (T2,T3 ve T4 Evre) (n:35)</b>	Min:0 Max:55,3 Ort±Sd:19,28±12,59	Min:0 Max:25 Ort±Sd:10,53±6,02	Min:0 Max:160 Ort±Sd:40,82±38,28	Min:0 Max:2343 Ort±Sd:470,33±535,39
<b>Kas İnvazif Tümörü Olmayan Hasta Grubu (Ta ve T1 Evre)(n:9)</b>	Min:0 Max:18,7 Ort±Sd:8,85±5,09	Min:0 Max:10 Ort±Sd:5,23±2,77	Min:0 Max:170 Ort±Sd:22,7±55,31	Min:0 Max:1070 Ort±Sd:139,93±349,36
	p:0,009	p:0,006	p:0,002	p:0,001

Radikal sistektomi operasyonu yapılan hastaların ROC eğrisi analizinde SUVmax 11,3 değerinin üstündeki değerlerin %68 sensitivite %88 spesifite ile T2 ve üzeri evredeki tümörleri tespit edebildiği saptandı (AUC:0,784).



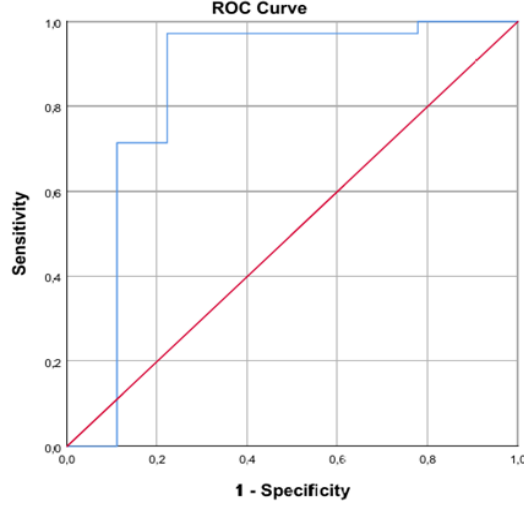
**Şekil 11.** Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve üzeri evredeki tümör ayırımında SUVmax'a göre ROC eğrisi

Radikal sistektomi operasyonu yapılan hastaların ROC eğrisi analizinde SUV mean 7,7 değerinin üstündeki değerlerin %71 sensitivite %88 spesifite ile T2 ve üzeri evredeki tümörleri tespit edebildiği saptandı (AUC:0,804).



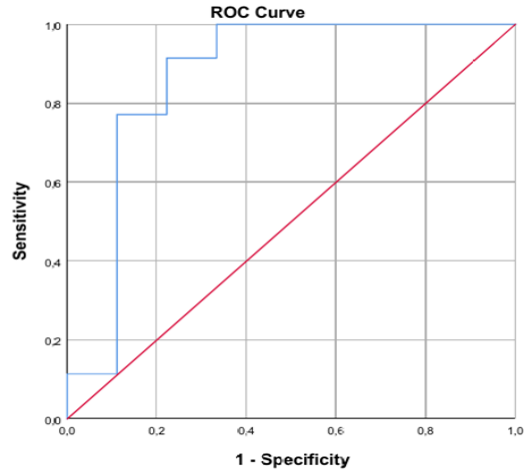
**Şekil 12.** Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve üzeri evredeki tümör ayırımında SUVmean'e göre ROC eğrisi

Radikal sistektomi operasyonu yapılan hastaların ROC eğrisi analizinde MTV 6,1 değerinin üstündeki değerlerin %96 sensitivite %77 spesifite ile T2 ve üzeri evredeki tümörleri tespit edebildiği saptandı (AUC:0,841).



**Şekil 13.** Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve üzeri evredeki tümör ayırımında MTV'ye göre ROC eğrisi

Radikal sistektomi operasyonu yapılan hastaların ROC eğrisi analizinde TLG 46,1 değerinin üstündeki değerlerin %90 sensitivite %77 spesifite ile T2 ve üzeri evredeki tümörleri tespit edebildiği saptandı (AUC:0,867).



**Şekil 14.** Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve üzeri evredeki tümör ayırımında TLG'ye göre ROC eğrisi

Radikal sistektomi operasyonu yapılan 44 hasta mevcuttu. Spearman Korelasyon Analizi ve Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre metabolik ve volumetrik PET parametreleri ile radikal sistektomi tümör T evreleri arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). **Tablo 10.**

**Tablo 10:** Opere Radikal Sistektomi Hastalarında Evrelere Göre Pet Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Suvmax g/ml	Suvmean g/ml	MTV cm <sup>3</sup>	TLG
<b>Ta Evre (n:3)</b>	Min:0 Max:11,2 Ort±Sd:7,13±6,19	Min:0 Max:7,6 Ort±Sd:4,63±4,06	Min:0 Max:5 Ort±Sd:2,33±2,51	Min:0 Max:31,5 Ort±Sd:15,7±15,56
<b>T1 Evre(n:6)</b>	Min:5 Max:13,7 Ort±Sd:9,71±4,85	Min:4 Max:10 Ort±Sd:5,53±2,32	Min:3,3 Max:170 Ort±Sd:32,88±67,23	Min:13,2 Max:1070 Ort±Sd:202,11±425,75
<b>T2 Evre (n:15)</b>	Min:5,1 Max:55,3 Ort±Sd:18,97±14,03	Min:3,6 Max:21,3 Ort±Sd:9,55±5,56	Min:2,2 Max:120 Ort±Sd:34,5±39,14	Min:23,4 Max:2343 Ort±Sd:390,97±609,31
<b>T3 Evre (n:10)</b>	Min:0 Max:24,4 Ort±Sd:13,5±8,01	Min:0 Max:12,7 Ort±Sd:7,94±4,08	Min:0 Max:100 Ort±Sd:39,62±35,31	Min:0 Max:1000 Ort±Sd:340,01±338,66
<b>T4 Evre (n:10)</b>	Min:7,2 Max:45 Ort±Sd:25,5±12,19	Min:4,3 Max:20,7 Ort±Sd:14,61±6,68	Min:10 Max:160 Ort±Sd:51,52±41,36	Min:133,3 Max:1600 Ort±Sd:719,7±540,58
	p:0,038	p:0,023	p:0,016	p:0,005

Radikal sistektomi operasyonu öncesi yapılan PET-BT incelemesinde pelvik bölgedeki lenf nodlarında şüpheli FDG tutulumu saptanan 17 hasta incelendiğinde lenf nodu erken ve lenf nodu geç SUVmax değerleri arasında anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ).

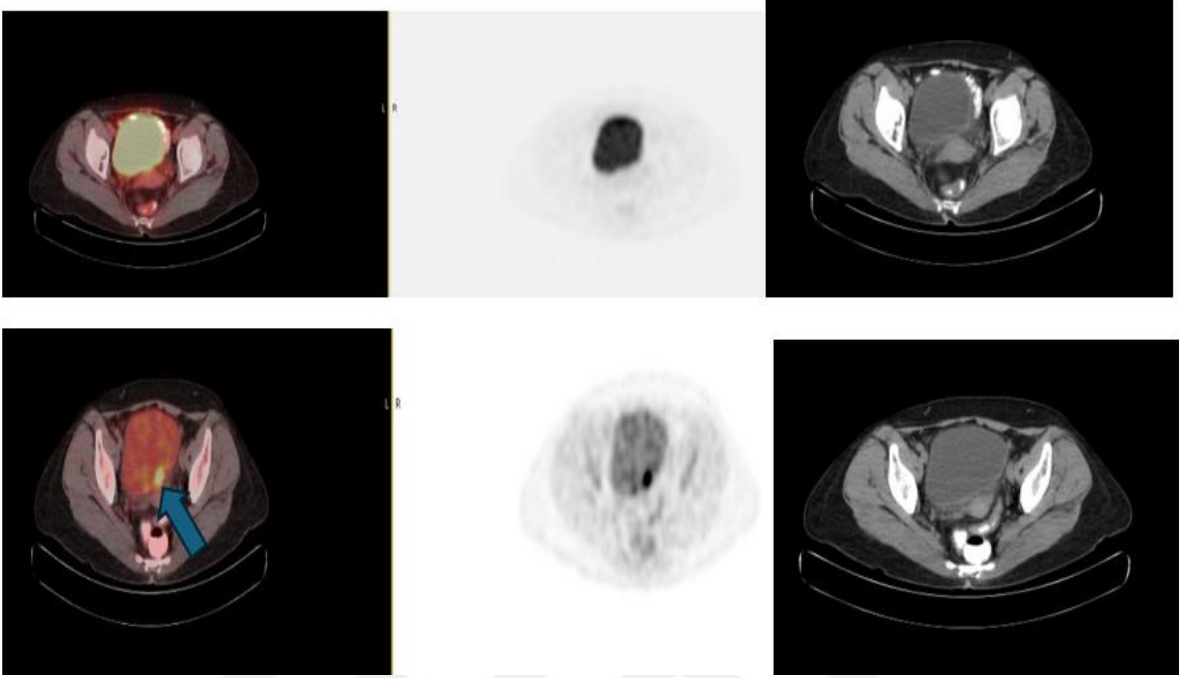
Histopatolojik olarak lenf nodu metastazı tespit edilen 16 hastanın primer tümörünün metabolik ve volumetrik parametreleri incelendiğinde primer tümörün SUVmax, SUVmean ve TLG değerleri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki tespit edilemezken ( $p>0,05$ ) Primer tümörün MTV değeri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p:0,042$ ).

Radikal sistektomi operasyonu öncesi PET-BT incelemesi yapılan 44 hastadan pelvik lenf nodlarında şüpheli aktivite tutulumu izlenen hasta sayısı 17 idi. Bu 17 hastadan 13'ünde

operasyon sonrası yapılan histopatolojik incelemede pelvik lenf nodu metastazı olduğu saptandı. PET-BT’de pelvik lenf nodlarında şüpheli aktivite tutulumu izlenmeyen 27 hastanın 24’ünde post-op histopatolojik değerlendirmede lenf nodu metastazı izlenmez iken; 3 hastada lenf nodunda metastaz tespit edildi. Bu veriler ışığında yaptığımız PET-BT incelemesi bu hasta grubunda lenf nodu metastazı tespitinde %85,7 spesifite, % 81,25 sensitivite, %76,5 oranında pozitif prediktif değere; %88,9 oranında ise negatif prediktif değere sahipti.



## 5.VAKA ÖRNEKLERİ

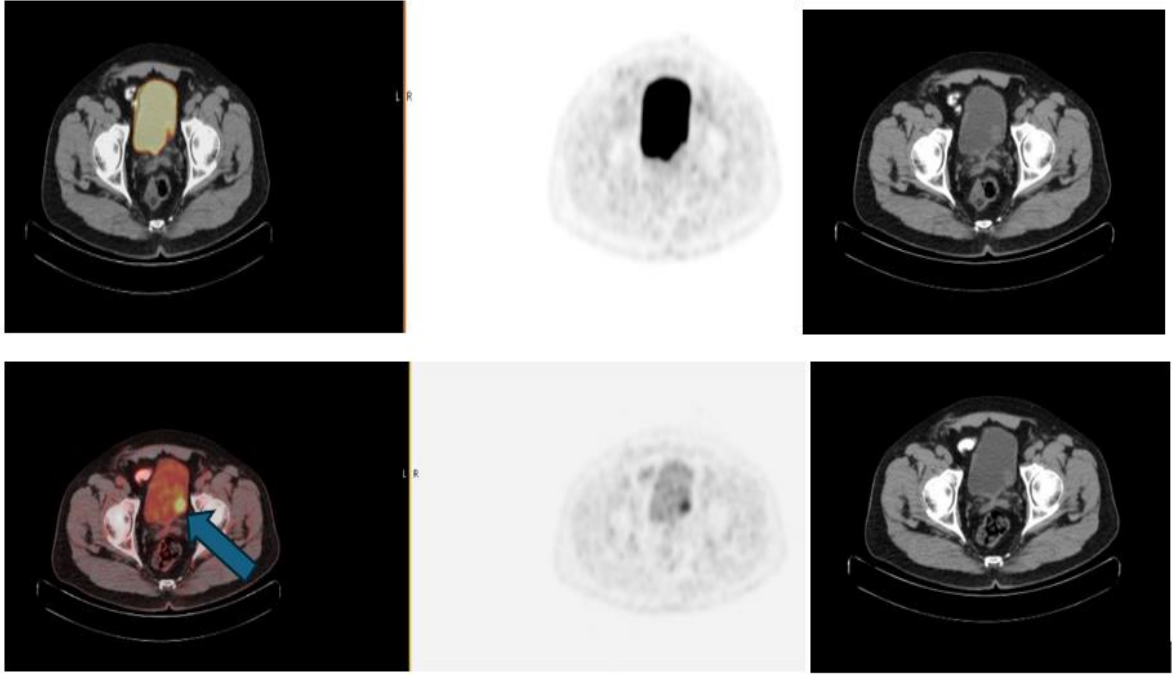


**Vaka Örneği-1 (Şekil 15):** Yapılan radyolojik inceleme ve sistoskopik değerlendirmelerinde mesane sol posterior duvarda malign görünümlü kitle saptanan hastaya ait Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) incelemesinin transaksiyel kesitleri görülmektedir.

Üst sırada, FDG enjeksiyonu sonrasında altmış dakika beklenecek elde edilen rutin PET-BT imajları izlenmektedir; bu imajlarda BT kesitlerinde, mesanenin sol posterior duvarında tümöral duvar kalınlaşması gözlemlenirken, eşlik eden PET imajlarında tümöral alandaki F-18-FDG tutulumuna dair net bilgi saptanmamıştır.

Alt sırada, intravenöz diüretik enjeksiyonu yapıldıktan 60 dakika sonra aynı bölgeye ait PET-BT görüntüleri izlenmektedir. Bu görüntülerde, tümöral yapıdaki patolojik F-18-FDG tutulumu belirgin bir şekilde gösterilebilmiştir. İntravenöz diüretik enjeksiyonu sonrası PET-BT görüntüleri baz alınarak yaptığımız ölçümlerle kitlenin SUVmax değerini:7 g/ml, SUVmean değerini 4 g/ml, MTV değerini 5 cm<sup>3</sup>, TLG değerini ise 20 olarak saptadık.

Bu hastanın TUR-M operasyonu sonrası histopatolojik değerlendirmesinde tümörünün T evresinin Ta olduğu saptandı.

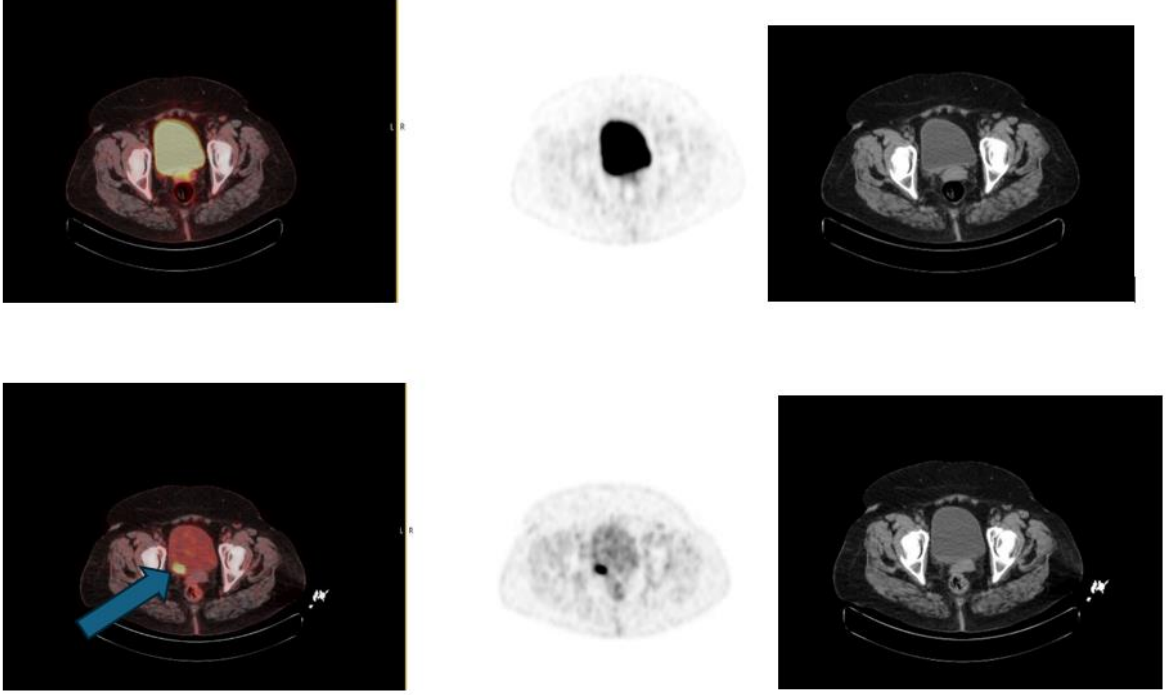


**Vaka Örneği-2 (Şekil 16):** Yapılan radyolojik inceleme ve sistoskopik değerlendirmelerinde mesane sol posterolateral duvarda malign görünümlü kitle saptanan hastaya ait Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) incelemesinin transaksiyel kesitleri görülmektedir.

Üst sırada, FDG enjeksiyonu sonrasında 60 dakika beklenerek elde edilen rutin PET-BT imajları izlenmektedir; bu imajlarda BT kesitlerinde, mesanenin sol posterolateral duvarında tümöral duvar kalınlaşması izlenirken, eşlik eden PET imajlarında tümöral alandaki F-18-FDG tutulumuna dair net bilgi edinilememiştir.

Alt sırada, intravenöz diüretik enjeksiyonu yapıldıktan 60 dakika sonra aynı bölgeye ait PET-BT görüntüleri izlenmektedir. Bu görüntülerde, tümöral yapıdaki patolojik F-18-FDG tutulumu bariz bir şekilde gösterilebilmiştir. İntravenöz diüretik enjeksiyonu sonrası PET-BT görüntüleri baz alınarak yaptığımız ölçümlerle kitlenin SUVmax değerini:8 g/ml, SUVmean değerini 4,5 g/ml, MTV değerini 8 cm<sup>3</sup>, TLG değerini ise 36 olarak saptadık.

Bu hastanın TUR-M operasyonu sonrası histopatolojik incelemesinde tümörünün T evresinin T1 olduğu saptandı.

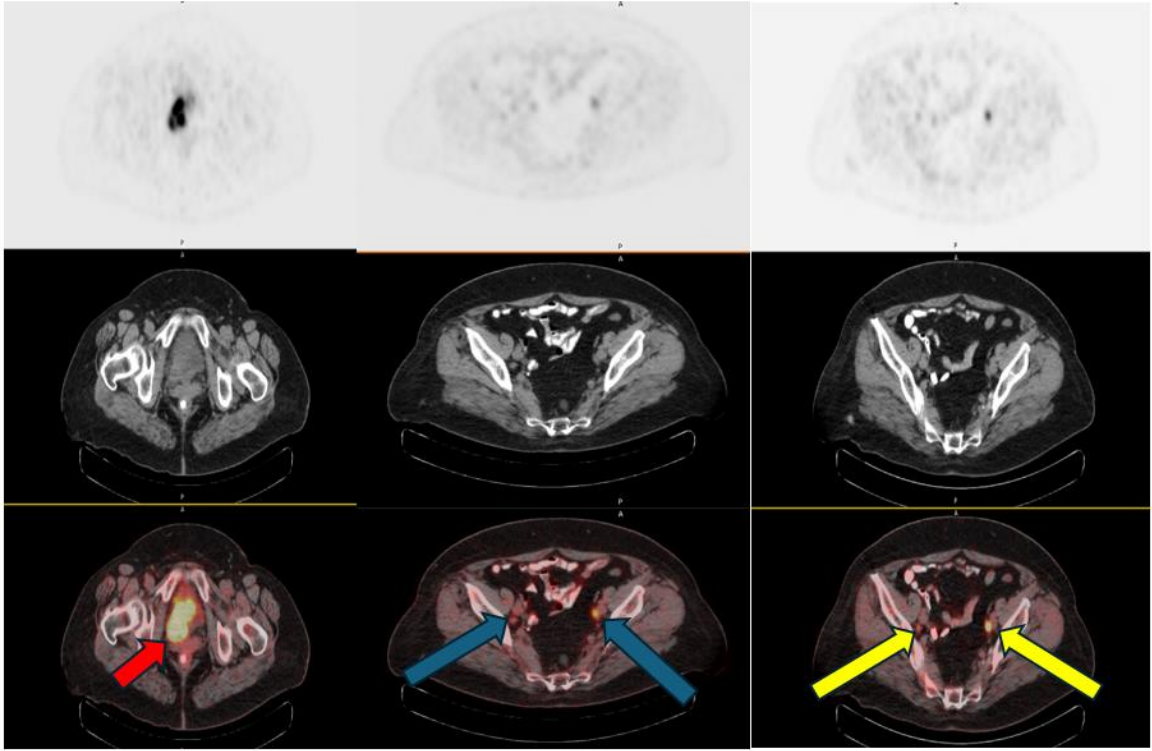


**Vaka Örneği-3(Şekil 17):** Yapılan radyolojik inceleme ve sistoskopik değerlendirmelerinde mesane sağ posterolateral duvarda malign görünümlü kitle saptanan hastaya ait Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) incelemesinin transaksiyel kesitleri görülmektedir.

Üst sırada, FDG enjeksiyonu sonrası 60 dakika beklenerek elde edilen rutin PET-BT imajları izlenmektedir; bu imajlarda BT kesitlerinde, mesanenin sağ posterolateral duvarında tümöral duvar kalınlaşması izlenirken, eşlik eden PET imajlarında tümöral alandaki F-18-FDG tutulumuna dair net bilgi saptanmamıştır.

Alt sırada, intravenöz diüretik enjeksiyonu yapıldıktan 60 dakika sonra aynı bölgeye ait PET-BT görüntüleri izlenmektedir. Bu görüntülerde, tümöral yapıdaki patolojik F-18-FDG tutulumu net bir şekilde gösterilebilmiştir. İntravenöz diüretik enjeksiyonu sonrası PET-BT görüntülerini dikkate alınarak yaptığımız ölçümlerle kitlenin SUVmax değerini:13 g/ml, SUVmean değerini 7 g/ml, MTV değerini 10 cm<sup>3</sup>, TLG değerini ise 70 olarak saptadık.

Bu hastanın TUR-M operasyonu sonrası histopatolojik bakısında tümörünün T evresinin T2 (kasa invaze mesane kanseri) olduğu saptandı.

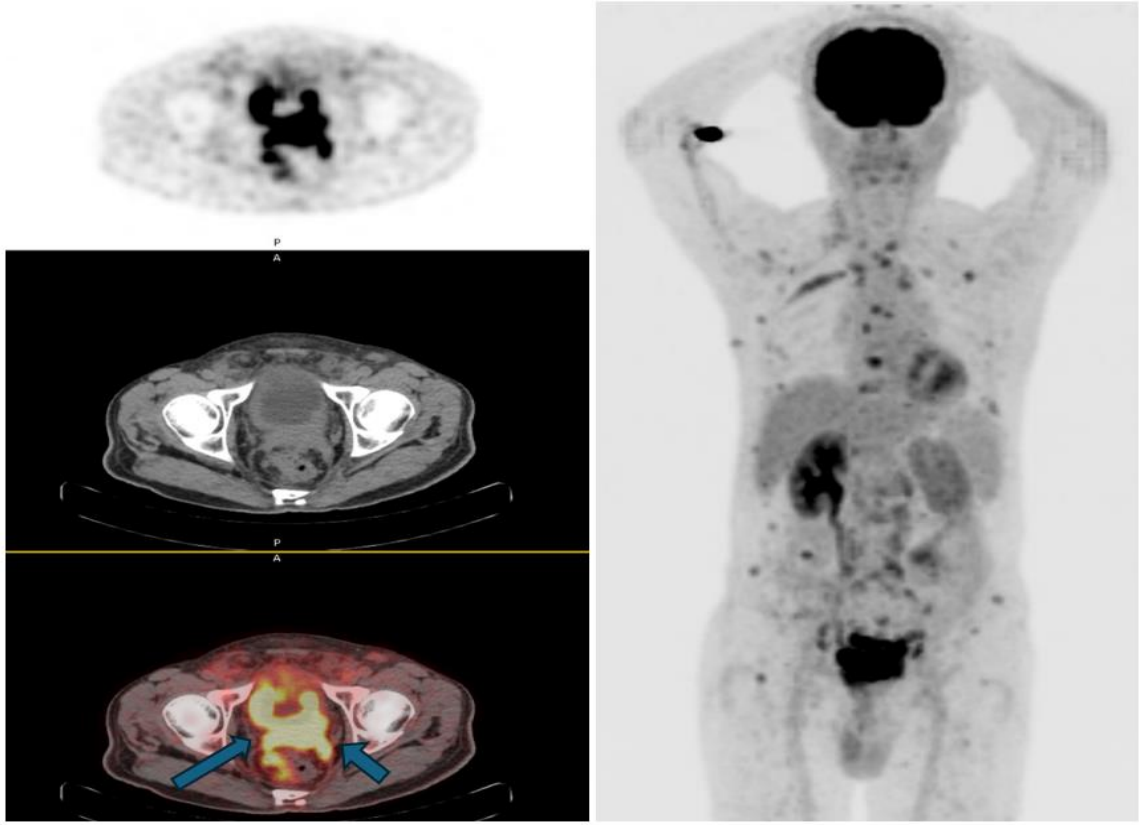


**Vaka Örneği-4(Şekil 18):**Yapılan radyolojik inceleme ve sistoskopik değerlendirmelerinde mesane sağ posterolateral duvarda malign görünümlü kitle saptanan hastaya ait radikal sistektomi öncesi uzak metastaz tarama amacıyla yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) incelemesinin transaksiyel kesitleri görülmektedir.

İntravenöz diüretik enjeksiyonu sonrası alınan geç görüntülerde mesane inferiorunda sağ posterolateral kesiminde izlenen ve perivezikal bölgeye de uzanım gösteren kitle lezyon dikkati çekmiştir (kırmızı ok ). Pelvik bölge değerlendirildiğinde; hem erken(mavi ok) hem de geç görüntülerde(sarı ok) solda daha belirgin olmak üzere bilateral eksternal iliak bölgedeki lenf nodlarında metastaz şüpheli FDG tutulumları dikkati çekmiştir.

PET-BT görüntüleri dikkate alınarak yapılan metabolik ve volümetrik ölçümlerde kitlenin SUVmax değeri: 21 g/ml, SUV mean değeri: 13,87 g/ml, MTV değeri: 45,2 cm<sup>3</sup> ve TLG değeri 623,7 olarak hesaplanmıştır. Eksternal iliak bölgede izlenen lenf nodlarının ise erken SUVmax değeri: 5,1 g/ml geç SUVmax değeri ise:7,4 g/ml idi.

Bu hastanın radikal sistektomi sonrası histopatolojik bakısında bilateral eksternal iliak lenf nodlarında karsinom metastazı mevcuttu ve N evresi N2 olarak raporlandı.



**Vaka Örneği-5(Şekil 18):** Yapılan radyolojik incelemeler ve sistoskopik değerlendirmelerde mesane posterior ve yan duvarı kaplayan geniş boyutlu kitlesel lezyon izlenen hastaya uzak metastaz tarama amacıyla yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) incelemesinin transaksiyel kesitleri görülmektedir. Mesane posterior ve yan duvarlarda yoğun artmış FDG tutulumları izlenmiş olup, kitle perivezikal yağlı planlara, seminal veziküllere ve rektuma invaze görünümündedir. Ve ayrıca tüm vücut görüntüleri değerlendirildiğinde; kitlenin aksiller,mediastinal ve abdominopelvik lenf nodlarına, yumuşak dokulara, kemiklere metastatik yayılım gösterdiği dikkati çekmiştir. PET-BT görüntüleri dikkate alınarak yapılan metabolik ve volümetrik ölçümlerde kitlenin SUVmax değeri: 24,3 g/ml, SUV mean değeri: 11,5, MTV değeri: 270 ve TLG değeri 3105 olarak hesaplanmıştır.

PET-BT incelemesinde yaygın metastatik hastalık izlenmesi üzerine hasta inop kabul edildi ve ilgili kliniği tarafından kemoterapi ve radyoterapi tedavisine yönlendirildi.

## 6.TARTIŞMA

FDG PET-BT, onkolojide kanser hücrelerinin glikoz metabolizmasını yarı kantitatif olarak değerlendiren bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, kanser hücrelerinin yüksek enerji ihtiyacından dolayı glikozu yoğun bir şekilde alması ilkesine dayanmakta ve malign hücrelerin metabolik aktivitelerini radyoaktif bir glikoz analogu olan FDG kullanarak görselleştirmektedir. FDG PET-BT, özellikle tümör evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nükslerin tespitinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır(21).

FDG PET-BT'nin hücrelerin metabolik aktivitelerini değerlendirmesi, morfolojik görüntüleme yöntemlerine göre daha hassas veriler sunmaktadır. Metabolik değişimlerin doğrudan gözlemlenebilmesi, morfolojik değişimlerin henüz meydana gelmediği dönemlerde dahi tedaviye erken yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu, tedavi etkinliğinin hızlı bir şekilde analiz edilmesine ve gerektiğinde tedavi yönteminin değiştirilmesine imkan tanır. FDG PET-BT, çeşitli kanser türlerinde prognoz tahmininde de kullanılmaktadır. Yüksek FDG aktivitesine sahip hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu, nüks olasılığının daha yüksek olduğu ve hastalığın daha agresif bir seyir izlediği gözlemlenmiştir (108).

FDG PET-BT, anatomik detaylar ve metabolik bilgileri tek bir çalışma ile sunmaktadır. PET-BT'nin, yalnızca BT taraması veya PET taraması ile kıyaslandığında daha yüksek özgüllük (%83-%100) ve duyarlılık (%80-%100) değerlerine sahip olduğu gözlemlenmektedir(109).

Mesane kanseri en sık olarak rastlanan idrar yolları malignitesidir. Mesane kanseri, dünya genelinde en yaygın olarak teşhis edilen onuncu kanser türüdür ve özellikle endüstrileşmiş ülkelerde prevalansı giderek artmaktadır (1). Mesane kanserlerinin büyük bir kısmı (%85-90) değişici epitelyal karsinom (ürotelyal karsinom) olarak sınıflandırılmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomlar mesane kanserlerinin yaklaşık %2-5'ini, adenokarsinomlar ise %1-2'sini oluşturmaktadır. Andiferansiye ve mikst tip tümörler ise %0,5-2'lik bir oran teşkil etmektedir (59).

Mesane kanserlerinin yaklaşık %25-30 unda kas tabakasında tümör invazyonu mevcut olup bu hastalarda erken sistemik yayılım riski mevcuttur (19).

Mesane kanserinin tanısında, lezyonun sistoskopi ile tespit edilip biyopsi alınması temel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, BT ve MRG gibi radyolojik görüntüleme teknikleri, mesanenin dışındaki tümörlerin varlığını ve lenf düğümlerinin durumunu değerlendirmek açısından kritik bir öneme haizdir. MRG, mesane kaslarının tutulumunu ve invazyon derinliğini gösterme konusunda BT'ye nazaran daha üstün bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (110).

Birçok çalışma, invaziv mesane kanseri tanısı almış hastalarda FDG PET-BT'nin rolünü incelemiştir. Ancak, mesane kanseri hastalarında FDG PET-BT kullanımını değerlendirirken bazı tuzakların farkında olmak önem arz etmektedir(111). FDG'nin idrar yoluyla atılması, idrar yolları içerisindeki tümörleri (pelvis, ureter, mesane ve uretra) maskeleyebilmekte, zira idrardaki FDG aktivitesi tümör aktivitesinin görünürlüğünü azaltabilmektedir. Bu sebeple, FDG PET'in mesane duvarı ve idrar yolundaki tümörleri tespit etme yeteneği sınırlıdır.

Ürogenital sistem malignitelerinde FDG'nin idrardaki aktivitesini azaltmak ve mesaneyi boşaltmak amacıyla mesane irrigasyonu, kateterizasyonu, geç görüntüleme ve zorlu diürez gibi yöntemler denenmiştir ( 112,113,114,115). Çeşitli çalışmalar bu yöntemler arasında oral hidrasyon ve zorlu diürez yönteminin tanısal açısından en doğru ve hasta açısından en konforlu yöntem olduğunu saptamıştır (116,117).

Bir meta-analiz, FDG PET-BT'nin mesane kanserini tespit etme duyarlılığını %80 ve özgüllüğünü %84 olarak belirlemiştir. Bu bulgular, diğer çalışmalardan elde edilen MR ve BT sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, PET-BT'nin lokal mesane tümörlerini tespit etme konusunda herhangi bir üstünlük göstermediğini ortaya koymaktadır. Mevcut durumda, FDG PET-BT'nin birincil tümör değerlendirmesi (T-evrelemesi) için yeterince doğruluğa sahip olmadığı, bununla birlikte esas olarak kasa invaze mesane kanserinin birincil değerlendirmesinde metastaz tespiti (NM-evrelemesi) amacıyla kullanıldığı ifade edilmektedir (118).

Zhang ve arkadaşlarının yayınladığı diğer bir meta analiz sonucunda ise mesane kanserini tespit etmede PET-BT duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %82 ve %92 olarak bulunmuştur. Bu değerler PET-BT'nin mesane kanseri tanısında nispeten yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (119).

Yüksek riskli, kasa invaze mesane kanserleri, sıklıkla bölgesel lenf nodlarına yayılma eğilimindedir. T2 olarak sınıflandırılan primer tümörlerde, yaklaşık %25'inde lenf nodu metastazı gözlemlenirken, risk T3 evresine ulaşıldığında %50'ye kadar artmaktadır (120,121). Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, uygun ve optimum tedavi seçimi için doğru evreleme burada da büyük bir yere sahiptir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR), lokal lenf nodu metastazını tespit etmede yeterince etkili değildir (122).

Hem BT hem de MR, meme kanseri hastalarında pelvis ve abdomen bölgesindeki lenf nodu metastazlarını tespit edebilir. Ancak, lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde her iki görüntüleme yöntemi de esasen boyut kriterlerine dayanmaktadır. Güncel önerilere göre, pelvik lenf nodu için  $\geq 8$  mm ve retroperitoneal lenf nodu için  $\geq 1$  cm sınırları tespit edilebilir aralık olarak tanımlanmıştır (123).

Mesane kanseri hastalarında metastazlar genellikle lenf nodlarını içermekte olup, bu durumda lenf nodlarının boyut ve hacimde küçük miktarda artış meydana gelir. Bu durum, hem BT hem de MR için yüksek oranda yanlış negatif sonuçların raporlanmasına yol açmaktadır (124). Lenf nodu metastazı değerlendirmesinde BT'nin doğruluğu %73 ile %92 arasında, MR için ise %73 ile %90 arasında değişiklik göstermektedir (125).

Mesane kanseri tanılı hastalarda yapılan çok sayıda çalışmada PET-BT görüntülemenin lenf nodu metastazı tespiti ile ilgili veriler çok karmaşık görünmektedir. Öyle ki PET-BT'nin lenf nodu metastazı tespiti için sensitivite ve spesifite değerleri farklı çalışmalarda %30 ile %100 arasında değişim göstermektedir (126,127,128,129,130,131). Duyarlılık ve özgüllüklerdeki bu farklılıklar, farklı çalışma stilleri ile, çalışmaların prospektif ve retrospektif olması ve lenf nodunun değerlendirilme farklılıkları ile (görsel analiz, SUVmax değeri, boyut, morfoloji, kısa ve uzun eksenle lenf nodu ölçümü) açıklanmaktadır.

14 çalışma ve 785 hastayı kapsayan kapsamlı bir meta-analiz çalışması FDG PET-BT'nin preop dönemde pelvik lenf nodu evrelemesi için duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %57 ve %92 olduğunu bildirdi (132). Soubra ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz FDG PET-BT'in lenf nodu metastazını tespit etmede sensitivitesinin %57 spesifitesinin ise %95 olduğunu ve yalnızca BT'nin ise sensitivitesinin %35; spesifitesinin ise %95 olduğunu bildirdi (84).

Bir çok çalışma BT ile karşılaştırıldığında lenf nodu metastazı tespitinde FDG PET-BT'nin daha üstün olduğunu saptamıştır (133,134,135). Çalışmalar, FDG-PET-BT'nin hastaların %20-%40'ında konvansiyonel BT-MR'dan daha fazla malign lenf nodu tespit ettiğini ve FDG PET-BT'nin hastaların %68'inin klinik yönetimi değiştirebileceğini bildirmektedir, bu değişim sıklıkla evrenin yükselmesi şeklinde olmaktadır (136,137).

Bizim çalışmamızda radikal sistektomi operasyonu öncesi PET-BT yaptığımız 44 hastada lenf nodu metastazı tespitinde PET-BT görüntülemesi %85,7 spesifite, % 81,25 sensitivite, %76,5 oranında pozitif prediktif değere; %88,9 oranında ise negatif prediktif değere sahipti. Bu oranlar literatürdeki çalışmalar ile kıyaslandığında yüksek seviyede idi.

Biz çalışmamızda lenf nodu erken ve geç SUVmax değerleri ile lenf nodu metastazı tespitinde anlamlı ilişki tespit edemedik. Yakın tarihli yapılan bir çalışmada ise erken ve geç görüntüleme ile lenf nodunun SUVmax, SUVmean, MTV değerleri ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki araştırılmış olup metastaz tespit edilen grupta geç görüntüleme ile SUVmax ve SUV mean ve MTV değerlerinin belirgin arttığı, reaktif hiperplazi tespit edilen grupta ise SUVmax ve SUV mean değerlerinin görece daha az arttığı MTV değerinin ise azaldığı tespit edilmiş. Yapılan görüntülemeler karşılaştırıldığında, gecikmeli FDG görüntüleme sonrasında reaktif hiperplazi gösteren ve yüksek FDG metabolizması olan bazı lenf düğümlerinin, FDG alımının lenf düğümünün kenar bölgelerinden merkezi alanlarına doğru yoğunlaştığını ortaya koymaktadır. Bu durum, reaktif hiperplazi gösteren lenf düğümlerinin, metastatik lenf düğümlerine göre daha bölgesel bir FDG artışı sergilediğini gösterirken, metastatik lenf düğümlerinin daha yaygın ve difüz bir FDG artışı gösterme eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur ve bu durum reaktif hiperplazili hastalardaki MTV düşüşünü açıklamaya yardımcıdır (138).

Ateş SG. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada primer tümörün boyutu ve SUVmax değeri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır (139). Biz de çalışmamızda primer tümörün SUVmax, SUVmean ve TLG değerleri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bulgu saptayamazken primer tümörün MTV değeri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptadık ( $p<0,05$ ). ROC eğrisi analizinde primer tümörün MTV 20,25 değerinin üstündeki değerlerin %70 sensitivite %60 spesifite ile lenf nodu metastazını öngörebildiğini tespit ettik.(AUC:0,686).

Çalışmaya dahil edilen 149 hastanın 30'unda evreleme FDG PET-BT görüntülemesinde uzak organ metastazı saptandı. Saptanan metastazlar akciğerde (n:13), kemiklerde (n:12), ve karaciğerde(n:5) izlendi. PET/BT'de uzak organ metastazı saptanan hastalar inoperabl kabul edilerek tedavi planlaması değiştirildi ve hastalara kemoterapi (n:30), radyoterapi(n:10) planlandı.

FDG PET-BT'nin konvansiyonel BT veya MRG yöntemleri ile kesin olarak değerlendirilemeyen şüpheli lezyonları daha etkin bir şekilde karakterize ettiği düşünmekteyiz. Bu durum, FDG PET-BT'nin primer evrelemede konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine nazaran daha kapsamlı ve isabetli bir değerlendirme sunduğunu; tümörün metabolik aktivitesini, primer lezyon boyutunu, lenf nodu ve uzak organ tutulumunu yüksek çözünürlüklü görüntüler ile değerlendirerek klinisyenlerin daha doğru bir hastalık evrelemesi yapmalarına olanak tanıdığını göstermektedir.

Hasta bazlı bir analizde, uzak metastaz tespitinde FDG PET-BT duyarlılığı %54 ile %87 arasında değişirken, özgüllüğü %90 ile %97 arasında değişmektedir (137). Bir çalışma, FDG PET-BT'nin uzak metastazların tespiti için BT'nin tek başına kullanılmasından daha duyarlı olduğunu, sırasıyla %54'e karşı %41 duyarlılık gösterdiğini bildirmiştir. Her iki yöntem de sırasıyla %97 ve %98 oranları gibi çok yüksek özgüllükler göstermiştir (133). Bu nedenle, FDG PET-BT, geleneksel görüntüleme yöntemlerine kıyasla metastaz veya ikinci primer kanser olduğundan şüphelenilen lezyonların doğru tespitinde daha başarılı olmuştur (89). FDG PET-BT sonrası hastaların %18-68'inde tedavi yönetimi değiştirmiş ve hastaların %70'inde daha az ek test yapılmasını sağlamıştır.(140).

FDG PET-BT, birçok kanser türünün prognozunu tahmin etmede kullanılmaktadır. Metabolik aktivitenin yüksek olması genellikle malign lezyonun daha agresif bir seyir izlediğinin bir göstergesi olarak değerlendirilir (141). FDG aktivitesinin yüksek olduğu hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ve hastalığın daha agresif bir seyir izlediği gözlemlenmiştir (108).

FDG PET-BT'nin prognozu tahmin etme başarısı, yüksek glukoz tüketiminin tümörün lokal olarak yayılma eğilimini göstermesine dayanmaktadır. Özellikle yüksek FDG aktivitesi sergileyen tümörler, çevre dokulara daha fazla invazyon gösterme olasılığı taşımaktadır. Bu sebeple, yüksek FDG tutulumu sergileyen hastaların daha titiz bir şekilde izlenmesi ve tedavi yaklaşımlarının daha agresif bir şekilde planlanması tavsiye edilmektedir (142).

SUVmax FDG PET-BT'nin tümörün en aktif metabolik alanındaki FDG alımını yansıtan ve prognoz tahmininde en yaygın olarak kullanılan metabolik parametrelerinden biridir. Sağkalım ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilen SUVmax, yüksek değerleri ile genellikle tümörün agresif doğasını, uzak organ metastazı yapma potansiyelini ve dolayısıyla kötü prognozu belirtmektedir (143).

Bir çalışmada, FDG PET-BT incelemesinde metabolik aktiviteyi gösteren SUVmax'ın yanı sıra, yüksek metabolik tümör hücre sayısını belirten MTV ve SUV mean ile MTV'nin çarpımı olan TLG'nin prognoz tahmininde daha etkili olabileceği ifade edilmiştir (148). Bu araştırmanın bulguları, MTV ve TLG'nin bağımsız prognostik faktörler olduğunu ve genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalım üzerinde önemli bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, volümetrik parametrelerin sağkalım tahmininde SUVmax'tan daha yararlı olduğu belirtilmiştir (144,145).

Zhua ve arkadaşlarının çalışmasında, malign bir kitlenin her zaman düzgün bir şekilde sahip olmayabileceği ya da nekroze dokular içerebileceği ifade edilmiştir. Bu nedenle, BT ile ölçülen tümör hacminin gerçek tümör boyutunu veya tümör yükünü yansıtamayabileceği vurgulanmaktadır. Çalışmada, PET ile yapılan fonksiyonel görüntülemenin malign dokulara ait metabolik bilgileri sağladığı ve MTV ile TLG gibi volümetrik değerlerin tümör kitlesindeki metabolik aktiviteyi daha gerçekçi bir şekilde ölçebileceği belirtilmiştir (145).

Başka bir çalışmada, hastalığın sağkalım oranı ve prognozunun değerlendirilmesinde MTV ve TLG'nin SUVmax'tan daha üstün olduğu ifade edilmiştir (151). Ancak mevcut onkoloji kılavuzları, tedaviye yanıt değerlendirme ölçütü olarak henüz MTV veya TLG'yi kullanmamaktadır (78).

Mesane kanserli hastalarda PET-BT, renal yollarla atılan F-18 FDG'nin mesane içinde birikmesi sebebiyle yetersiz kalmaktadır ve primer mesane tümörlerinin tanısı ve evrelemesinde birinci tercih edilen tanı yöntemi değildir bu sebepten ötürü literatürde mesane kanserinin benign-malign lezyon ayırımında, tanısında ve T evrelemesinin değerlendirmesinde PET-BT'nin yerini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Bu az sayıda çalışmalardan biri Yan H. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada araştırmacılar daha önce TUR-M operasyonu yapılmış ve takiplerinde nüks kitle şüphesi ile tekrar TUR-M operasyonu kararı verilen hastalarda geride kalan tümöral alanları inflamatuvar reaksiyonlardan PET-BT ayırt edebiliyor mu? sorusuna cevap aramışlardır. Toplam 78 mesane kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada araştırmacılar rezidüel tümöral lezyonlarda ort.SUVmax, ort SUV mean ve ort.lezyon kalınlığı değerlerinin inflamatuvar lezyonlardan anlamlı şekilde daha yüksek

olduğunu saptadılar( $p<0,05$ ). Araştırmacılar çok değişkenli regresyon analizinde SUV mean ve lezyon kalınlığının rezidüel tümörler için bağımsız öngörücüler olduğunu tespit etti. SUV mean değeri 8,7'nin ve lezyon kalınlığı 12,8 mm nin üstünde olan lezyonların rezidüel tümöral lezyon açısından yüksek riskli olduğunu tespit ettiler (147).

Biz çalışmamızda 75 hastaya TUR-M operasyonu öncesi PET-BT incelemesi yapmıştık. Bu hastaların postop histopatolojik değerlendirmesinde 59 hastanın patolojisi malignken 16 hastanın patolojisi benigni. TUR-M operasyonu sonucunda patolojisi malign gelen grupta patoloji sonucu benign gelen gruba göre SUVmax, SUVmean, TLG ve MTV değerlerini belirgin olarak yüksek olarak saptadık ( $p<0.05$ ). Patoloji sonucu benign olan grupta ort.SUVmax değeri 3,47 iken malign grupta 11,46 idi. Benign grupta ort.SUV mean değeri 1,98 iken malign grupta 6,19 idi. Benign grupta ort.MTV değeri 8,56 iken malign grupta 12,74 idi. Benign grupta ort. TLG değeri 51,08 iken malign grupta bu değer 115,98 idi.

SUVmax 6,7 değerinin üstündeki değerlerin %68 sensitivite %87 spesifite ile malign tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,774).

SUV mean 3,6 değerinin üstündeki değerlerin %72 sensitivite %87 spesifite ile malign tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,770).

MTV 1,6 değerinin üstündeki değerlerin %77 sensitivite %68 spesifite ile malign tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,721).

TLG 6 değerinin üstündeki değerlerin %78 sensitivite %68 spesifite ile malign tümörü tespit edebildiği saptandı (AUC:0,735).

TUR-M operasyonu sonrası patolojisi benign gelen 16 hastamız mevcuttu. Bu hastaların patoloji verilerine baktığımızda 11 hastada kronik inflamasyon, 2 hastada granüloamatöz hadiseler, 2 hastada ürotelyal hiperplazi ve 1 hastada da ürotelyal papillom saptanmıştı.10 hastada belirgin bir FDG tutulumu saptanmadı, 4 hastada çok düşük düzeyde FDG tutulumu izledik ancak patoloji sonucu granüloamatöz reaksiyon gelen grupta belirgin FDG tutulumu ve buna mukabil yüksek SUVmax, SUV mean,MTV ve TLG değerleri tespit ettik. Ayrıca bu iki hastanın mediastinal lenf nodu biyopsi verilerinde de antrakozis saptandığını tespit ettik. Granüloamatöz hastalıkların mesanede tümöre benzer düzeyde aktivite tutulumu yapabileceğini ve bu gözle görüntüleri daha kapsamlı değerlendirmek gerektiğini düşündük.

Mesane kanserli hastalarda PET-BT görüntüleme lenf nodu (N) ve metastaz(M) değerlendirme için artan sıklıkta kullanılsa da tümör evresinin(T) değerlendirilmesi için kullanımı FDG'nin idrar atılımı nedeniyle nadirdir. T evresinin değerlendirilmesinde

günümüzde en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri MR ve BT dir. 2009 yılında Takeuchi ve arkadaşları difüzyon MR görüntüleme ile T2 evre tümörü daha düşük evre tümörden(Tis,Ta,T1) ayırt etmede faydalı bilgiler sağladığını tespit etmişlerdir (148).

Kim S.H ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada VİRADS multiparametrik MR'ın mesane tümörlerinde kas invazyonunu(T2) belirlemede %80 oranında tanısal doğruluğa sahip olduğunu buldular(149). Chau Hung Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise BT'nin T3 ve T4 tümörleri evrelemede başarılı olduğu ancak T1 ve T2 tümörü ayırt etmede başarısız olduğunu saptanmıştır, aynı çalışmada MR görüntüleme her T evresinin tespiti için başarılı sonuçlar vermiştir (14).

Literatüre baktığımızda mesane kanserli hastalarda T evresinin değerlendirilmesinde PET-BT'nin rolünü ortaya koyan çalışma sayısı çok azdır. Lu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta analizde FDG PET-BT'nin metastatik hastalıkta tanısal doğruluğunun iyi olduğu ancak FDG'nin idrar atılımı nedeniyle mesane kitlesinin T evresinin ve detrusör kas invazyonunun değerlendirilmesinde zayıf bilgiler sağladığı bildirilmiştir(83).

Sharma ve arkadaşları yapmış olduğu prospektif bir çalışmada mesane kanserli hastalarda 2.dakika dinamik, 10. dakika dinamik ve diüretik sonrası geç statik FDG PET-BT görüntülerinde Ta evreden T4 evreye geçildikçe SUVmax değerlerinde artış eğilimi saptamamışlardır (150).

Hongseng Li ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada radikal sistektomi operasyonu öncesi 73 hastaya dual faz FDG PET-BT görüntüleme uygulamış ve PET-BT parametreleri ile tümörün histopatolojik özelliklerini karşılaştırmıştır; bu çalışmada Ta, T1,T2,T3 evre tümörlerde PET-BT'nin sınırlı doğruluk oranına sahip olduğu tespit edilirken T4 tümörü tespit etmede PET-BT'nin başarılı olduğu ortaya konmuştur (151).

Mesane kanserli hastalarda PET-BT ile T evresinin tespiti konusunda çalışmalar sınırlı olsa da diğer kanserlerde bu konuda çok sayıda çalışma mevcuttur. Alongi ve arkadaşlarının renal hücreli kanserli hastalarda gerçekleştirdikleri bir çalışmada, yüksek T evresinin gözlemlendiği hastalarda PET/BT görüntülemede yüksek SUVmaks değerlerinin kaydedildiği, bunun yanı sıra MTV ve TLG gibi volümetrik PET parametrelerinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir. Belirlenen yüksek FDG tutulumu, ileri evre tümörlerin saptanmasını kolaylaştırmakta, bu tür ileri evre renal hücreli kanser hastalarının daha yoğun bir şekilde izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Çalışmada ayrıca, metabolik PET parametrelerinin ileri T evreli Renal Hücreli Karsinom tanılı hastalarda prognostik değerlendirme yapmak için kullanılabileceği ifade edilmiştir (152).

Mesane kanserli hastaların tedavi sürecinde önemli bir basamak kas invazyonunun değerlendirilmesidir. Kasa invaziv tümörü olan hastalar radikal sistektomi operasyonuna yönlendirilir iken kas invaziv tümörü olmayan hastalar rezeksiyon+ intravezikal tedavi ile takip edilir.

Kas invazyonu, mesane kanserlerinde sağkalımı olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktördür. Evreleme sonrasında kasa invazyonu tespit edilen lokalize hastalar için standart tedavi yöntemi, radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur (9).

Bu hastalarda genel sağkalım oranı yaklaşık %60 seviyesinde olup, nüks oranı kasa invaziv tümörü bulunmayan hastalara kıyasla daha yüksektir (10). Bu hastaların önceden tespit edilmesi, daha iyi ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin uygulanmasını mümkün kılabilir.

Biz çalışmamızda FDG PET-BT volümetrik ve metabolik parametreleri kullanılarak kas invazyonu ve tümör T evresini belirlemeye çalıştık, literatürde çok az sayıda örneği olan bu çalışmamızda; preop dönemde FDG PET-BT uyguladığımız hasta grubunda T2(kas invaziv) tümör tespiti için metabolik ve volumetrik parametreler açısından kesme değerler etmeye çalıştık.

TUR-M operasyonu öncesi PET-BT uyguladığımız hasta grubu değerlendirildiğinde; patoloji sonucu T2 (kasa invaziv) tümör gelen hasta grubunda SUVmax, SUV mean, TLG ve MTV değerlerini diğer gruba(Benign süreçli hasta grubu+ Ta,T1 tümürlü hastalar) oranla belirgin olarak yüksek olarak saptadık ( $p<0,05$ ). Patoloji sonucu T2 tümör gelen hasta grubunda ort.SUVmax değeri 16,24 iken diğer grupta 7,55 idi. T2 tümörü olan grupta ort.SUV mean değeri 8,87 iken diğer grupta 4,08 idi. T2 tümörü olan grupta ort.MTV değeri 25,15 iken diğer grupta 7,33 idi. T2 tümörü olan hastalarda ort. TLG değeri 249,16 iken diğer grupta bu değer 52,25 idi.

TUR-M operasyonu geçiren hastalarda T2 tümörü saptamada SUVmax 9,55 değerinin üstündeki değerlerin %95 sensitivite %68 spesifiteye, SUVmean 4,8 değerinin üstündeki değerlerin %95 sensitivite %65 spesifiteye, MTV 8,15 değerinin üstündeki değerlerin %85 sensitivite %75 spesifiteye ve TLG 52,30 değerinin üstündeki değerlerin %95 sensitivite %72 spesifiteye sahip olduğu saptandı.

Radikal sistektomi öncesi PET-BT uyguladığımız hasta grubunu değerlendirdiğimizde; kasa invazyon göstermiş tümörü bulunan hastalarda (T2,T3 ve T4 evre hastalar) SUVmax, SUV mean, TLG ve MTV değerleri kasa invaziv olmayan tümörü bulunan (Ta ve T1 evre hastalar) hasta grubuna göre belirgin yüksekti ( $p<0,05$ ). T2 ve daha üzeri evre tümörü bulunan hastalarda(kasa invazif) ort.SUVmax değeri 19,28 iken kasa invaziv tümörü olmayan grupta bu değer 8,85 idi. T2 ve daha üzeri evre tümörü bulunan hastalarda ort.SUV mean değeri 10,53 iken diğer grupta bu değer 5,23 idi. T2 ve daha üzeri evre tümörü bulunan hastalarda ort.MTV değeri 40,82 iken diğer grupta bu değer 22,7 idi. T2 ve daha üzeri evre tümörü bulunan hastalarda ort.TLG değeri 470,33 iken diğer grupta bu değer 139,93 idi

Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda T2 ve daha üzeri evredeki tümörleri saptamada SUVmax 11,3 değerinin üstündeki değerlerin %68 sensitivite %88 spesifiteye, SUVmean 7,7 değerinin üstündeki değerlerin %71 sensitivite %88 spesifiteye, MTV 6,1 değerinin üstündeki değerlerin %96 sensitivite %77 spesifiteye ve TLG 46,1 değerinin üstündeki değerlerin %90 sensitivite %77 spesifiteye sahip olduğu saptandı.

Çalışmamızda, metabolik ve volumetrik parametre değerlerinin artışıyla birlikte tümör boyutunun da yükseldiğini, bunun sonucu olarak T evresinin arttığını gözlemledik. Lezyon boyutunun artması ile, agresiflik derecesinin ve komşu yapılar üzerindeki invazyon oranının da yükseldiğini, dolayısıyla SUVmax değerinin arttığını öngörmekteyiz. T evresi yüksek olan mesane kanserli lezyonlarda SUVmax,SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin yüksekliğini, bu lezyonların glikoz ihtiyacı duyan hücre sayısının fazla olmasına bağladık.Bu bulgu, tümör biyolojisinin agresifliğinin metabolik aktivite ile ilişkili olduğunu ve tümör evresinin bu metabolik parametreler aracılığıyla tahmin edilebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda opere TUR-M hastalarında T2 evre tümörü olan grupta daha alt evre tümörü olan gruba göre bütün metabolik ve volümetrik parametrelerinin belirgin yüksek olduğunu saptadık.Ayrıca opere radikal sistektomi hastalarında T2 ve daha üzeri evre tümörü olan grupta daha alt evre tümörü olan gruba göre bütün metabolik ve volumetrik parametrelerin belirgin yüksek olduğunu saptadık. Opere TUR-M hasta grubunda en düşük metabolik ve volumetrik parametre değerlerini Ta evre hastalarda tespit ederken en yüksek değerleri T2 evre hastalarda saptadık. Opere radikal sistektomili hasta grubunda ise en düşük metabolik ve volumetrik parametre değerlerini Ta evre hastalarda tespit ederken en yüksek değerleri T4 evre hastalarda saptadık.

Mesane kanseri tanımlı hastalarda en önemli husus kas invazyonunun tespitidir, çünkü bu hastalarda tedavinin ne yönde şekilleneceğinin en önemli belirleyicisi kas invazyon durumudur. Kasa invaziv tümörü olan hasta grubunda sağkalım oranı kasa invaziv tümörü bulunmayan gruba belirgin düşükken, yine bu grupta nüks oranı kasa invaziv tümörü olmayan gruba göre belirgin yüksektir.

Bizler TUR-M ve radikal sistektomi operasyonu öncesi FDG PET-BT görüntüleme yaptığımız hastaları birlikte değerlendirdiğimizde her iki grupta da tedavi sürecinin mihenk taşı konumunda olan kas invazyonu durumunu (T2 evre) daha düşük evre hastalardan başarılı bir şekilde ayırt edebildik. Ayrıca yaptığımız ölçümler ile TUR-M hastalarında benign-malign tümörleri ayırt etmede yüksek oranda spesifite ve sensitiviteye sahip kesme değerler tespit ettik.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Vaka sayısının görece düşük olması, çalışmanın sadece tek merkezde gerçekleştirilmesi, histolojik alt tiplerin, tümör evrelerinin ve dengeli bir dağılıma sahip olmaması gibi etkenlerin, çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Lezyonların düzensiz şekillere sahip olması, VOI çizimlerinde sağlıklı mesane dokusu ve komşu anatomik yapıları içermesine neden olarak sonuçların doğruluğunu sınırlamaktadır.

Çalışmamız, literatürdeki diğer araştırmalara kıyasla çeşitli avantajlara sahiptir. Öncelikle prospektif yapısı, verilerin daha sistematik bir biçimde toplanmasına ve hastaların uzun vadeli takip edilebilmesine olanak tanımış, böylece PET-BT parametrelerinin prognoz üzerindeki etkilerinin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine zemin hazırlamıştır. Ek olarak, vaka sayısı nispeten düşük olmasına rağmen literatür verilerini incelediğimizde, prospektif çalışmalar arasında bu seviyede hasta sayısına sahip bir çalışmanın tespit edilemediğini belirtmemiz gerekir.

Çalışmamızda, SUVmax, SUV mean, MTV ve TLG gibi detaylı PET parametrelerini histopatolojik prognostik verilerle ilişkilendirerek kapsamlı bir analiz sunmayı amaçladık. Bu çalışmada, mesane kanserli hastalarda PET parametrelerinin kas invazyonunu öngörebileceğini ve T evresini başarılı bir şekilde tespit edebileceğini saptadık. Ayrıca, rutin PET-BT görüntüleri değerlendirilerek bu hastaların lenf nodu metastazı (N) ve uzak organ metastazı durumunu (M) başarılı bir şekilde belirleyebildik.

## 7.SONUÇ

Çalışmamız, mesane kanseri tanı / ön tanısı ile evreleme sürecinde gerçekleştirilen diüretikli dual faz FDG PET-BT incelemesinin yalnızca uzak metastazları tespit etmenin ötesinde, lenf nodu metastazının belirlenmesi, detrüsrör kas invazyonun tespiti, tümörün T evresinin ortaya konulmasında ve benign-malign lezyon ayırımında son derece önemli bir tanı aracı olduğunu ortaya koymaktadır.FDG PET-BT ile mesane kanseri evrelemede kasa invaziv tümörlerin preop dönemde tanınabilmesinin hasta yönetimine ve ilk tedavi planının seçilmesinde klinik yaklaşımı değiştirebilecek katkılarının olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastaların takip sonuçlarından elde edilecek progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım verilerinin, mesane kanserinde evreleme aşamasında diüretikle yapılan FDG PET-BT parametrelerinin öngörülen riskin gerçekleşip gerçekleşmeyeceğine dair veriler sağlayacağını düşünmekteyiz.

Evreleme PET-BT ‘den elde edilen metabolik ve volumetrik parametrelerin hasta yönetimine ve tedavi protokolünün belirlenmesine olası katkısının daha geniş vaka serileri ile yapılacak ve uzun takip verilerini içeren randomize klinik çalışmalar ile belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

## 8. KAYNAKLAR

- 1.Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71:209-249.
- 2.Lobo N, Afferi L, Moschini M, Mostafid H, Porten S, Psutka SP, Gupta S, Smith AB, Williams SB, Lotan Y. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2022 Dec;5(6):628-639
3. Islami F, Stoklosa M, Drope J, Jemal A: Global and regional patterns of tobacco smoking and tobacco control policies. *Eur Urol Focus.* 2015, 1:3-16.
- 4.Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C: The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol.*2016, 70:458-466
- 5.Tang M, Wu X, Lee H, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:21727–31.
- 6.Kluth LA, Fajkovic H, Xylinas E, et al. Female gender is associated with higher risk of disease recurrence in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol.*2013;31:1029–36.
7. Koti M, Ingersoll MA, Gupta S, et al. Sex differences in bladder cancer immunobiology and outcomes: a collaborative review with implications for treatment. *Eur Urol Oncol* 2020;3:622–30
8. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non–muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol* [Internet]. 2022 Jan;81(1):75–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283821019783>
9. EAU guidelines: [www.uroweb.org/guidelines/prostate\\_cancers](http://www.uroweb.org/guidelines/prostate_cancers)
10. Mitra AP, Cai J, Miranda G, Bhanvadia S, Quinn DI, Schuckman AK, Djaladat H, Daneshmand S: Management Trends and Outcomes of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder: Evolution of the University of Southern California Experience over 3,347 Cases. *J Urol* 2022, 207(2):302-313.
11. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting
12. von der Maase, H., Hansen, S. W., Roberts, J. T., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M. J., et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3068

13. von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J. T., Ricci, S., Dogliotti, L., Oliver, T., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602
14. Lee, Chau Hung, Cher Heng Tan, Silvana De Castro Faria, and Vikas Kundra. 2017. "Role of Imaging in the Local Staging of Urothelial Carcinoma of the Bladder." <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.16.17114> 208(6): 1193–1205. [www.ajronline.org](http://www.ajronline.org) (April 10, 2022).
15. Browne, Ronan F.J. et al. 2005. "Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract: Spectrum of Imaging Findings." *Radiographics* 25(6): 1609–27. <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.256045517> (April 24, 2022).
16. ulkarni, Girish S. et al. 2010. "An Updated Critical Analysis of the Treatment Strategy for Newly Diagnosed High-Grade T1 (Previously T1G3) Bladder Cancer." *European Urology* 57(1): 60–70.
17. Ghanshyam, Kumawat et al. 2021. "Validation of Vesical Imaging Reporting and Data System Score for the Diagnosis of Muscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective CrossSectional Study." *Asian Journal of Urology*.
18. Wang, Huanjun et al. 2019. "Multiparametric MRI for Bladder Cancer: Validation of VIRADS for the Detection of Detrusor Muscle Invasion." *Radiology* 291(3): 668–74.
19. Bouchelouche K. PET/CT in Bladder Cancer: An Update. *Semin Nucl Med.* 2022 Jul;52(4):475-485. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.12.004. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34996595.
20. Lughezzani G, Sun M, Jeldres C, Alasker A, Budaus L, Shariat SF, et al. Adenocarcinoma versus urothelial carcinoma of the urinary bladder: comparison between pathologic stage at radical cystectomy and cancer-specific mortality. *Urology.* 2010;75(2):376-81
21. (Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jan;37(1):181-200. doi: 10.1007/s00259-009-1297-4. PMID: 19915839; PMCID: PMC2791475.).
22. (Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy AS, de Bazelaire C, de Roquancourt A, Vercellino L, Toubert ME, Merlet P, Espié M. Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Dec 19;104(24):1879-87. doi: 10.1093/jnci/djs451. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23243198; PMCID: PMC3525816.).
23. Ghafoori M, Shakiba M, Ghiasi A, Asvadi N, Hosseini K, Alavi M. Value of MRI in local staging of bladder cancer. *Urol J.* 2013;10(2):866-72.
24. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. 2020 Sep 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 31613527.
30. HICKLING, DUANE R., TUNG-TIEN SUN, and XUE-RU WU. 2015. "Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection." *Microbiology spectrum* 3(4). /pmc/articles/PMC4566164/ (March 12, 2022).
31. Shermadou, Esra s. 2021. "Anatomy, Abdomen and Pelvis, Bladder - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285360/> (March 12, 2022)
32. tullington, jessika E. 2021. "Lower Genitourinary Trauma - PubMed." 41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491459/> (March 12, 2022).
33. Marchioni, Michele et al. 2020. "Could Bladder Multiparametric MRI Be Introduced in Routine Clinical Practice? Role of the New VI-RADS Score: Results From a Prospective Study." *Clinical Genitourinary Cancer* 18(5): 409-415.e1.
34. Bolla SR, Odeluga N, Amraei R, Jetti R. *Histology, Bladder*. 2023.
35. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2020 v1.0: cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.
36. Lobo N, Afferi L, Moschini M, Mostafid H, Porten S, Psutka SP, Gupta S, Smith AB, Williams SB, Lotan Y. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2022 Dec;5(6):628-639
37. Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000- 2019. (2019). Accessed: July 1, 2022: [http://SEER\\*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics \[Internet\]. Surveillance Research Program, Na...](http://SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, Na...)
38. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR. Carcinogen biomarkers in the urine of electronic cigarette users and implications for the development of bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2021;4:766–83.
39. Koti M, Ingersoll MA, Gupta S, et al. Sex differences in bladder cancer immunobiology and outcomes: a collaborative review with implications for treatment. *Eur Urol Oncol* 2020;3:622–30.

40. Karagas MR, Park S, Warren A, Hamilton J, Nelson HH, Mott LA, Kelsey KT: Gender, smoking, glutathione-S-transferase variants and bladder cancer incidence: a population-based study. *Cancer Lett.* 2005, 219:63-69.
41. Daugherty SE, Lacey JV Jr, Pfeiffer RM, Park Y, Hoover RN, Silverman DT: Reproductive factors and menopausal hormone therapy and bladder cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2013, 133:462-472
42. Li P, Chen J, Miyamoto H: Androgen receptor signaling in bladder cancer. *Cancers (Basel).* 2017,9
43. Gu J, Wu X: Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med.* 2011, 8:365-374.
44. García-Closas M, Malats N, Silverman D, et al.: NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and metaanalyses. *Lancet.* 2005, 366:649-659
45. Galesloot TE, Grotenhuis AJ, Kolev D, et al. Genome-wide metaanalysis identifies novel genes associated with recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Oncol* 2022;5:70–83
46. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW: Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015, 1:1282-1290.
47. Koutros S, Kogevinas M, Friesen MC, et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int* 2020;135:105346.
48. Boffetta P, Borron C. Low-level exposure to arsenic in drinking water and risk of lung and bladder cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Dose Response* 2019;17
49. International Agency for Research on Cancer. Outdoor air pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 109. Lyon, France: IARC; 2015.
50. Pedersen M, Staffoglia M, Weinmayr G, et al. Is there an association between ambient air pollution and bladder cancer incidence? Analysis of 15 European cohorts. *Eur Urol Focus* 2018;4:113–20.
51. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, et al.: Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.* 2015, 112:594-600.
52. Ho CH, Sung KC, Lim SW, Liao CH, Liang FW, Wang JJ, Wu CC: Chronic indwelling urinary catheter increase the risk of bladder cancer, even in patients without spinal cord injury. *Medicine (Baltimore).* 2015, 94:e1736
53. Michaud DS, Platz EA, Giovannucci E: Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study. *Br J Cancer.* 2007, 96:169-171
54. Bernardo C, Cunha MC, Santos JH, et al.: Insight into the molecular basis of *Schistosoma haematobium* induced bladder cancer through urine proteomics. *Tumour Biol.* 2016, 37:11279-11287.

55. Lao Y, Li X, He L, et al. Association between alcohol consumption and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Front Oncol* 2021;11:696676.
56. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine* 2017;96:e8588
57. Choi JB, Lee EJ, Han KD, Hong SH, Ha US: Estimating the impact of body mass index on bladder cancer risk: stratification by smoking status. *Sci Rep.* 2018, 8:947
58. Zhao H, Grossman HB, Spitz MR, Lerner SP, Zhang K, Wu X: Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk. *J Urol.* 2003, 169:714-717
59. Comp erat E, Varinot J, Moroch J, Eymerit-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nat Rev Urol.* 2018;15(3):143-54.
60. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, Mcgrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *Wiley Online Library [Internet].* Şubat 2006 [a.yer 18 Haziran 2023];97(2):301-5.
61. Cha EK, Tirsar LA, Schwentner C, Hennenlotter J, Christos PJ, Stenzl A, vd. Accurate risk assessment of patients with asymptomatic hematuria for the presence of bladder cancer. *World J Urol.* 05 Aralık 2012;30(6):847-52.
62. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, vd. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *Journal of Urology.* Aralık 2012;188(6 SUPPL.):2473-81.
63. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, vd. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int.* Mayıs 2016;117(5):783-6.
64. Sharma S, Ksheersagar P, Sharma P. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *Am Fam Physician.* 01 Ekim 2009;80(7):717-23.
65. Sylvester RJ, Rodr guez O, Hern ndez V, Turturica D, Bauerov  L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *European urology.* 2021;79(4):480-8.
66. Gontero P, Comp erat E, Dominguez JL, Liedberg F, Mariappan P, Masson-Lecomte A, vd. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines on. 2023.
67. Mill n-Rodr guez F, Ch chile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-P rez J, Vicente Rodr guez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol.* Ekim 2000;164(4):1183-7.
68. Gontero P, Comp erat E, Dominguez JL, Liedberg F, Mariappan P, Masson-Lecomte A, vd. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines on. 2023.

69. Tan WS, Sarpong R, Khetrupal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, vd. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? *J Urol* [Internet]. 01 Kasım 2018 [a.yer 18 Haziran 2023];200(5):973-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702097/>
70. Kim SH. Validation of vesical imaging reporting and data system for assessing muscle invasion in bladder tumor. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(2):491-8.
71. Wagner HN. A brief history of positron emission tomography (PET). *Semin Nucl Med*. 1998;28(3):213–20.
72. Kim EE, Lee M-C, Inoue T, Wong W-H, editors. *Clinical PET and PET/CT Principles and Applications*. 2. Ed. Springer; 2013.
73. Kajáry K, Tokés T, Dank M, Kulka J, Szakáll SJ, Lengyel Z. Correlation of the value of 18F-FDG uptake, described by SUVmax, SUVavg, metabolic tumour volume and total lesion glycolysis, to clinicopathological prognostic factors and biological subtypes in breast cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2015;36(1):28-37.
74. Moon SH, Hyun SH, Choi JY. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients. *Korean J Radiol* [Internet]. 2013;14(1):1–12.
75. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(1):5–15.
76. Chong GO, Jeong SY, Lee YH, Park SH, Lee HJ, Lee SW, et al. Improving the Prognostic Performance of SUVmax in 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Using Tumor-to Liver and Tumor-to-Blood Standard Uptake Ratio for Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *J Clin Med*. 2020;9(6):1878.
77. Lin EC, Alavi A, editors. *PET and PET/CT: A Clinical Guide*. 3rd Ed. Thieme; 2019.
78. Larson, S. M. et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging: The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin. Positron Imaging* 2, 159–171 (1999).
79. Chen, H. H. W., Chiu, N.-T., Su, W.-C., Guo, H.-R. & Lee, B.-F. Prognostic Value of Whole-Body Total Lesion Glycolysis at Pretreatment FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111148> 264, 559–566 (2012).
80. Zhang, H. et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Burden from 18 F-FDG PET in Surgical Patients with Nonesmall-cell Lung Cancer. *Acad. Radiol*. 20, 32–40 (2013).
81. Hyun, S. H. et al. Volume-based assessment by 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2013 411 41, 50–58 (2013).

82. Satoh, Y., Onishi, H., Nambu, A. & Araki, T. Volume-based Parameters Measured by Using FDG PET/CT in Patients with Stage I NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy: Prognostic Value. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130652> 270, 275–281 (2014).
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Syst. *Eur Urol [Internet]*. 2017 Nov;72(5):801–13.
91. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol [Internet]*. 2018 Jun;73(6):925–33. Available from:
92. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate Post-Transurethral Resection of Bladder Tumor Intravesical Chemotherapy Prevents Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Recurrences: An Updated Meta-analysis on 2548 Patients and Quality-of-Evidence Review. *Eur Urol [Internet]*. 2013 Sep;64(3):421–30.
93. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol [Internet]*. 2017 Mar;71(3):447–61.

94. van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J, Compérat EM, Hernández V, Čapoun O, et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2021 Apr;4(2):182-91
95. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* [Internet]. 2017 Sep;198(3):552-9.
96. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* [Internet]. 2008 Apr;53(4):834-42; discussion 842-4.
97. Philip J, Manikandan R, Venugopal S, Desouza J, Javlé PM. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy--a quality of-life based comparison. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2009 Oct;91(7):565-9.
98. Stein BJP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A chen, Boyd S, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer : Long-Term Results in 1 , 054 Patients. 2017;19(3):666-75.
99. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int* [Internet]. 2011 Aug;108(4):539-45.
100. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 2006 Jan;42(1):50-4
101. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organ. *J Clin Oncol*[Internet]. 2001 May 15;19(10):2638-46.
102. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Sep;70(5):404-23.
103. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Nov;18(11):1483-92.
104. Vuky J, Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Bellmunt J, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Aug 10;38(23):2658-66.

105. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2019 Jun 1;30(6):970–6.
106. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Mar;18(3):312–22.
107. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 24;383(13):1218–30.
108. (Puranik AD, Purandare NC, Shah S, Agrawal A, Rangarajan V. Role of FDG PET/CT in assessing response to targeted therapy in metastatic lung cancers: Morphological versus metabolic criteria. *Indian J Nucl Med*. 2015 Jan-Mar;30(1):21-5. doi: 10.4103/0972-3919.147529. PMID: 25589801; PMCID: PMC4290061.)
109. (2. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;103(5):615-619. [CrossRef] 3. Win AZ, Aparici CM. Clinical effectiveness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in management of renal cell carcinoma: A single institution experience. *World J Nucl Med*. 2015;14(1):36-40. [CrossRef] 4. Bertagna F, Motta F, Bertoli M, et al. Role of F18- FDG- PET/CT in restaging patients affected by renal carcinoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2013;16(1):3-8. [CrossRef] 5. Fuccio. Role of 18F-FDG PET/CT in the restaging of patients affected by clear cell renal carcinoma. *J Nucl Med*. 2013;54(suppl 2):1604.)
110. Einerhand, Sarah M.H.a; van Gennep, Erik J.a,b; Mertens, Laura S.a; Hendricksen, Keesa; Donswijk, Maarten L.c; van der Poel, Henk G.a; van Rhijn, Bas W.G.a,d. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in muscle-invasive bladder cancer. *Current Opinion in Urology* 30(5):p 654-664, September 2020. | DOI: 10.1097/MOU.0000000000000798
111. Vasireddi, Anil Nguyen, Nghi C. PET/CT Limitations and Pitfalls in Urogenital Cancers
112. Chondrogiannis, Sotirios MD\*; Marzola, Maria Cristina MD\*; Colletti, Patrick M. MD†; Rubello, Domenico MD\*. Proposal of a New Acquisition Protocol for Bladder Cancer Visualization With 18F-FDG PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine* 40(1):p e78-e80, January 2015. | DOI: 10.1097/RLU.0000000000000398
113. Yang, Z., Cheng, J., Pan, L. *et al.* Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration–voiding–refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer?. *Ann Nucl Med* 26, 571–577 (2012).
114. Higashiyama, A., Komori, T., Juri, H. *et al.* Detectability of residual invasive bladder cancer in delayed <sup>18</sup>F-FDG PET imaging with oral hydration using 500 mL of water and voiding-refilling. *Ann Nucl Med* 32, 561–567 (2018).

- 115.Kamel, Ehab M., et al. "Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies." *Journal of Nuclear Medicine* 47.11 (2006): 1803-1807.
- 116.Lodde, Michele, et al. "Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma." *BJU international* 106.5 (2010): 658-663.
- 117.Nayak, Brusabhanu, et al. "Diuretic 18 F-FDG PET/CT imaging for detection and locoregional staging of urinary bladder cancer: prospective evaluation of a novel technique." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 40 (2013): 386-393.
- 118.Wang, Ningjian, Peng Jiang, and Yingli Lu. "Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for detecting bladder lesions? A meta-analysis of the literature." *Urologia Internationalis* 92.2 (2014): 143-149.
- 119.Zhang H, Xing W, Kang Q, Chen C, Wang L, Lu J. Diagnostic value of [18F] FDG-PET and PET/CT in urinary bladder cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2015 May;36(5):3209-14. doi: 10.1007/s13277-014-2361-7. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25809703.
- 120.Herr, Harry W., et al. "Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer." *The Journal of urology* 167.3 (2002): 1295-1298.
- 121.Stein, John P., et al. "Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients." *Journal of clinical oncology* 19.3 (2001): 666-675.
- 122.Bouchelouche, Kirsten, Baris Turkbey, and Peter L. Choyke. "PET/CT and MRI in bladder cancer." *Journal of cancer science & therapy* 1 (2012).
- 123.Gurram, Sandeep, et al. "Imaging in localized bladder cancer: can current diagnostic modalities provide accurate local tumor staging?." *Current urology reports* 20 (2019): 1-7.
- 124.MacVicar, A. D. "Bladder cancer staging." *BJU international* 86 (2000): 111-122.
- 125.Zhang, Jingbo, et al. "Imaging of bladder cancer." *Radiologic Clinics* 45.1 (2007): 183-205.
- 126.Pichler, Renate, et al. "Pelvic lymph node staging by combined 18F-FDG-PET/CT imaging in bladder cancer prior to radical cystectomy." *Clinical genitourinary cancer* 15.3 (2017): e387-e395
- 127.Uttam, Mete, et al. "Is [F-18]-fluorodeoxyglucose FDG-PET/CT better than ct alone for the preoperative lymph node staging of muscle invasive bladder cancer?." *International braz j urol* 42 (2016): 234-241
- 128.Swinnen, Greet, et al. "FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer." *European urology* 57.4 (2010): 641-647.
- 129.Chakraborty, Dhritiman, et al. "Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnostic evaluation of carcinoma urinary bladder: comparison with computed tomography." *World Journal of Nuclear Medicine* 13.01 (2014): 34-39.

130. Aljabery, Firas, et al. "PET/CT versus conventional CT for detection of lymph node metastases in patients with locally advanced bladder cancer." *BMC urology* 15 (2015): 1-6.
131. Vind-Kezunovic, Stefan, et al. "Detection of lymph node metastasis in patients with bladder cancer using maximum standardised uptake value and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: results from a high-volume centre including long-term follow-up." *European urology focus* 5.1 (2019): 90-96.
132. Ha, Hong Ku, Phillip J. Koo, and Seong-Jang Kim. "Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis." *Oncology* 95.1 (2018): 31-38.
133. Goodfellow, Henry, et al. "Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer." *BJU international* 114.3 (2014): 389-395.
134. Hitier-Berthault, Maryam, et al. "18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for preoperative lymph node staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A prospective study." *International journal of urology* 20.8 (2013): 788-796.
135. Moussa, Mohamad, et al. "The role of 18F-FDG PET/CT scan compared to CT-scan alone for lymph node staging before radical cystectomy in patients with bladder cancer." *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Vol. 39. No. 12. Elsevier, 2021.
136. Mertens, Laura S., et al. "Impact of 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle." *BJU international* 112.6 (2013).
137. Apolo, Andrea B., et al. "Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer." *Journal of clinical oncology* 28.25 (2010): 3973-3978.
138. The Value of Dual Time Point 18F-FDG PET/CT Imaging in Differentiating Lymph Node Metastasis From Reactive Hyperplasia in Bladder Urothelial Carcinoma Zhou, Xiang et al. *Academic Radiology*, Volume 31, Issue 8, 3272 - 3281
139. Ateş SG, Demirel BB, Başar H, Uçmak G. The Added-value of Staging <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the Prediction of Overall Survival in the Patients with Bladder Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2024 Feb;33(1):11-18.
140. Güney, İsa Burak, et al. "The role and effect of FDG-PET/CT on patient management and restaging of bladder carcinoma." *Turkish Journal of Urology* 45.6 (2019): 423.
141. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Hoekstra OS et al (2003) The value of [18F] fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the selection of patients with stage IIIA-N2 non- small cell lung cancer for combined modality treatment. *Lung Cancer* 39:151–157

142. Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics*. 2003 Mar-Apr;23(2):315-40; quiz 533. doi: 10.1148/rg.232025705. PMID: 12640150
143. Lim, C.H., Moon, S.H., Cho, Y.S. et al. Prognostic value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46, 1705–1712 (2019)
144. Prognostic value of metabolic parameters determined by preoperative <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with uterine carcinosarcoma, Hyun Ju Lee, Jong Jin Lee, Jeong-Yeol Park, Jong-Hyeok Kim, Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun Nam
145. Prognostic significance of metabolic parameters measured by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer Dongyuan Zhua,b, Tinghang Ma b, Zuoxing Niub, Jinsong Zhenge, Anqin Hand, Shuqiang Zhaoe, Jinming Yua
146. Chan SC, Chang JT, Lin CY, Ng SH, Wang HM, Liao CT, et al. Clinical utility of <sup>18</sup>F-FDG PET parameters in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: predictive role for different survival endpoints and impact on prognostic stratification. *Nucl Med Commun* 2011;32:989-996
147. Yan H, Zhou X, Wang X, Li R, Shi Y, Xia Q, Wan L, Huang G, Liu J. Delayed <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Imaging in the Assessment of Residual Tumors after Transurethral Resection of Bladder Cancer. *Radiology*. 2019 Oct;293(1):144-150. doi: 10.1148/radiol.2019190032. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31407969.
148. Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, Okada S, Takahashi S, Kawai T, Suzuki K, Oshima H, Hara M, Shibamoto Y. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging--accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):112-21. doi: 10.1148/radiol.2511080873. PMID: 19332849
149. Kim, S.H. Validation of vesical imaging reporting and data system for assessing muscle invasion in bladder tumor. *Abdom Radiol* 45, 491–498 (2020).
150. Sharma A, Mete UK, Sood A, Kakkar N, Gorla AK, Mittal BR. Utility of early dynamic and delayed post-diuretic <sup>18</sup>F-FDG PET/CT SUVmax in predicting tumour grade and T-stage of urinary bladder carcinoma: results from a prospective single centre study. *Br J Radiol*. 2017 Apr;90(1072):20160787. doi: 10.1259/bjr.20160787. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28256904; PMCID: PMC5605066.
151. Li H, Wu H, Wang Q, Han Y, Wang Q. [Value of dual-phase (18)F-FDG PET/CT in preoperative staging of bladder cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2014 Apr;34(4):500-3. Chinese. PMID: 24752096.
152. Pierpaolo Alongi & Maria Picchio & Fabio Zattoni & Marianna Spallino & Luigi Gianolli & Giorgio Saladini & Laura Evangelista, Recurrent renal cell carcinoma: clinical and prognostic value of FDG PET/CT