



TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

NÜKLEER TIP KLİNİğİ

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TOTAL LEZYON GLİKOLİZİ ve
METABOLİK TÜMÖR VOLÜMÜ PARAMETRELERİNİN
PROGNOSTİK DEğERİNİN HİSTOPATOLOJİK VERİLER İLE
KARŞILAŞTIRILARAK BELİRLENMESİ**

Dr. Özgür Omak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TOTAL LEZYON GLİKOLİZİ ve
METABOLİK TÜMÖR VOLÜMÜ PARAMETRELERİNİN
PROGNOSTİK DEĞERİNİN HİSTOPATOLOJİK VERİLER İLE
KARŞILAŞTIRILARAK BELİRLENMESİ**

Dr. Özgür Omak

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Burcu Esen Akkaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana büyük katkılar sağlayan, doktorluk ve nükleer tıp tecrübeleriyle beni ileriye taşıyan, her yaşta hayata dair yeni bilgiler öğrenmemiz gerektiğini öğreterek yepyeni bakış açıları kazandıran başta tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Burcu Esen Akkaş'a ve kıymetli hocam Prof. Dr. Meryem Kaya'ya,

Tanıtmaktan mutlu olduğum ve sayelerinde tecrübe kazandığım Doç. Dr. Cengiz Yağmur'a, Doç. Dr. Ayşegül Aksu'ya, 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

Tezimin oluşma sürecinde olduğu gibi, yardımını istediğim her konuda bana destek vererek hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan hocam ve abim Doç. Dr. Harun Özdemir'e

İş hayatında ve hastane dışında bana destek olarak arkadaşlıklarını hissettiren, yoğun iş temposunda omuz omuza yürüdüğüm asistan arkadaşlarım, dostlarım Dr. Cihan Şin'e, Dr. Sefa Bayram'a, Dr. Ümit Aksu'ya, Dr. Gülşah Yılmaz'a, Dr. Ayşe Betül Dere'ye, Dr. Enes Mustafa Kaya'ya, Dr. Furkan Gür'e, Dr. Esranur Acar'a, Dr. Selin Gül Yaran'a, Dr. Tunahan Durman'a, Dr. Burak Kapucu'ya, Dr. Şeyma Omay'a, Dr. Burak Yılmaz'a, Dr. Hatice Pekedis'e, Dr. Berke Güner'e ve Dr. Kübra Bozkurt'a,

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

Beni büyüten, bugünlere gelmemde en büyük destekçim olan, sevgilerini her zaman kalbimde hissettiğim sevgili annem ve babama,

Tanıştığım günden beri her konuda en büyük destekçim olan, beni neşelendirerek ve mutlu ederek huzurlu diyarlara götüren, her sabaha birlikte günaydın dediğim değerli hayat arkadaşım, güzel eşim Meltem Omak'a teşekkür ederim

Özgür OMAK

İstanbul/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. RENAL KARSİNOMLAR.....	4
2.1.1. Renal Karsinomun Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Etyoloji	5
2.1.3. Histopatolojik Sınıflama	7
2.1.3.1. Renal Hücreli Karsinomun Histopatolojik Sınıflaması	9
2.1.3.1.1. Berrak (Clear) Hücreli Karsinom.....	10
2.1.3.1.2. Papiller Tip Renal Hücreli Karsinom	11
2.1.3.1.3. Kromofob Tip Renal Hücreli Karsinom ..	11
2.1.3.2. Böbreğin Benign Tümörleri	12
2.1.3.2.1. Anjiyomyolipom	12
2.1.3.2.2. Onkositom.....	12
2.1.4. Klinik Özellikler	12
2.1.5. Evreleme	13
2.1.6. Prognoz	14
2.1.6.1. Fuhrman'ın Nükleer Derecelendirme Sistemi.....	16
2.1.6.2. ISUP/WHO Nükleer Derecelendirme Sistemi.....	17
2.1.7. Görüntüleme Teknikleri.....	18
2.1.7.1. Ultrasonografi	18
2.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.2. F-18 FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEME	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27

3.1 ETİK KURUL ONAYI	27
3.2 HASTA GRUBU	27
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	27
3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	27
3.3 F-18 FDG PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ	28
3.4 İSTATİSTİK ANALİZ	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	80
8.1. Etik Kurul Onayı.....	80

KISALTMALAR

AJCC:	Amerikan Kanser Derneği
AML:	Anjiyomyolipom
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
F-18 FDG:	Flor-18 Florodeoksiglikoz
FDG:	Florodeoksiglikoz
FDG PET/BT:	Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
G:	Grade
GLOBOCAN:	Global Kanser İstatistik
GLUT:	Glikoz Taşıyıcı Protein
ISUP:	International Society of Urological Pathology
İ.V:	İntravenöz
MAKS:	Maksimum
MIN:	Minimum
MTV:	Metabolik Tümör Volümü
MR:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
ORT:	Ortalama
OS:	Genel Sağkalım (Overall Survival)
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
pT:	Patolojik Tümör Evresi
RHK:	Renal Hücreli Karsinom
SD:	Standart Sapma
SEER:	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SUVmaks:	Maksimum Standart Uptake Değeri
SUVmean:	Ortalama Standart Uptake Değeri
TLG:	Toplam Lezyon Glikolizi
TNM:	Tümör boyutu (T), Lenf nodu tutulumu (N), Uzak metastaz (M)
USG:	Ultrasonografi
VHL:	Von Hippel Lindau
VOI:	Volume of Interest

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Renal Kanserlerin Sınıflaması	8
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Renal hücreli karsinomların sınıflaması	9
Tablo 3. AJCC 8 TNM sınıflaması ve evreleme sistemi	14
Tablo 4. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçları verilerinde yıllara göre renal hücreli karsinomun 5 yıllık sağkalım oranları	15
Tablo 5. Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemi.....	17
Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü/ISUP nükleer derecelendirme sistemi....	17
Tablo 7. Hasta grubunun demografik özellikleri.....	31
Tablo 8. Metabolik PET parametreleri ile RHK histopatolojik alt tipleri karşılaştırması..	33
Tablo 9. Hasta grubunun ISUP nükleer derecelendirme grade'leri..	34
Tablo 10. Metabolik PET parametreleri ile ISUP nükleer derecelendirme grade'lerinin karşılaştırması.....	35
Tablo 11. Non-metastatik hastaların RHK alt tipi ve tümör T evre değerleri....	36
Tablo 12. Non-metastatik hastaların tümör T evre değerleri ile metabolik PET parametrelerinin karşılaştırması	37
Tablo 13. Nefrektomi türü ile metabolik PET parametrelerinin karşılaştırması.....	38
Tablo 14. Klinik ve histopatolojik parametrelere göre SUVmaks değerindeki değişimler	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.SUVmaks - ISUP nükleer grade ROC eğrisi.....	39
Şekil 2. SUVmaks - T evre ROC eğrisi.....	40
Şekil 3. TLG - ISUP nükleer grade ROC eğrisi.....	40
Şekil 4.TLG - T evre ROC eğrisi.....	41
Şekil 5. Örnek olgu 1.....	43
Şekil 6. Örnek olgu 2	43
Şekil 7. Örnek olgu 3.....	44
Şekil 8. Örnek olgu 4.....	45

ÖZET

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TOTAL LEZYON GLİKOLİZİ ve METABOLİK TÜMÖR VOLÜMÜ PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİNİN HİSTOPATOLOJİK VERİLER İLE KARŞILAŞTIRILARAK BELİRLENMESİ

AMAÇ: Renal hücreli karsinom (RHK), yetişkinlerde en sık görülen böbrek kanseri türüdür ve böbrek kanseri vakalarının yaklaşık %90-95'inden sorumludur. RHK'da prognoz TNM evresi ve evreden bağımsız olarak ISUP nükleer derecesine (Histolojik Grade) bağlıdır. Bu prospektif çalışmada, primer RHK ön tanısı ile kliniğimizde PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların böbrek kitlelerine ait PET/BT metabolik parametreleri ile postoperatif histopatolojik T evresi ve ISUP nükleer derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmak, PET/BT ile elde edilen metabolik parametrelerin prognostik değerini öngörebilmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Primer RHK ön tanısı ve uzak metastaz şüphesi bulunan 100 hastaya evreleme PET/BT görüntülemesi yapılarak hastalık yaygınlığı, nodal ve uzak metastazlar değerlendirildi. PET/BT görüntülerinden elde edilen SUVmaks, SUVmean, Metabolik Tümör Volümü (MTV), Total Lezyon Glikolizisi (TLG), üç boyutlu tümör hacmi değerleri kaydedildi. Bu metabolik parametreler ile hastaların postoperatif dönemdeki patolojik TNM evrelemesi ve ISUP nükleer derecesi arasındaki ilişki detaylı bir şekilde incelendi

BULGULAR: Çalışmaya alınan 100 hastanın 31'inde (%31) evreleme PET/BT'de uzak metastaz saptanarak kemoterapi kararı verildi. Metastaz saptanan hastalarda tespit edilen tümöre ait metabolik parametrelerin tamamı diğer hastalardan belirgin olarak yüksek olduğu görüldü.

Çalışmadaki 100 hastanın 64'üne kür amaçlı cerrahi operasyon uygulanırken, metastatik hastalardan 2'sine ise semptomları azaltma, sitoredüktif ve tedavi yanıtını artırmak amaçları ile cerrahi operasyon uygulandı.

5 hastaya PET/BT çalışmamızın sonrasında biyopsi ile Renal Hücreli Karsinom tanısı konuldu ancak hastaların komorbiditeleri sebebi ile çalışmamızın süresi içerisinde henüz cerrahi operasyon yapılmadı.

27 hastaya parsiyel, 37 hastaya radikal nefrektomi yapıldı. Postoperatif T evreleri 36 hastada T1, 5 hastada T2, 23 hastada T3 olarak saptandı. Postoperatif T evreleri ile preoperatif lezyon metabolik parametreleri arasında anlamlı fark ve pozitif korelasyon izlendi.

Opere edilen hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen metabolik parametreler ile ISUP çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık ve pozitif korelasyon saptandı.

Parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi yapılan hastalarda PET/BT metabolik parametreleri anlamlı ölçüde farklı idi.

SONUÇ: RHK tanısı ile nefrektomi planlanan hastaların 31'inde, PET/BT ile uzak metastaz saptayarak tedavi yönetiminin değişmesi sağlanmıştır. Ön sonuçlarımız renal kitleye ait PET/BT metabolik parametreleri ile histopatolojik prognostik belirteçler arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermektedir. Lezyonun preoperatif PET/BT metabolik verilerinin prognozu tayin etmedeki başarısını, çalışmamızın takip sonuçları ile belirleyeceğimizi düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, FDG PET/BT, Metabolik Tümör Volümü (MTV), Total Lezyon Glikolizisi (TLG), Fuhrman'ın nükleer derecelendirme sistemi, TNM

ABSTRACT

DETERMINATION OF PROGNOSTIC VALUE OF TOTAL LESION GLYCOLYSIS AND METABOLIC TUMOR VOLUME PARAMETERS IN RENAL CELL CARCINOMA COMPARED WITH HISTOPATHOLOGICAL DATA

OBJECTIVES: Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of kidney cancer in adults and accounts for approximately 90-95% of kidney cancer cases. The prognosis of RCC depends on TNM stage and ISUP nuclear grade (Histologic Grade) independent of stage. In this prospective study, we aimed to investigate the relationship between PET/CT metabolic parameters of renal masses and postoperative histopathologic T stage and ISUP nuclear grade in patients who underwent PET/CT imaging in our clinic with a preliminary diagnosis of primary RCC and to predict the prognostic value of metabolic parameters obtained by PET/CT.

METHODS: Staging PET/CT imaging was performed in 100 patients with a preliminary diagnosis of primary RCC and suspected distant metastases to evaluate disease extent, nodal and distant metastases. SUVmax, SUVmean, Metabolic Tumor Volume (MTV), Tumor Lesion Glycolysis (TLG), three-dimensional tumor volume values obtained from PET/CT images were recorded. The relationship between these metabolic parameters and the pathologic TNM staging and ISUP nuclear grade of the patients in the postoperative period was analyzed in detail.

FINDINGS: Of the 100 patients included in the study, 31 (31%) were found to have distant metastasis on staging PET/CT and chemotherapy was decided. All metabolic parameters of the tumor detected in patients with metastasis were significantly higher than the other patients.

Of the 100 patients in the study, 64 underwent surgery for cure, while 2 of the metastatic patients underwent surgery for symptom reduction, cytoreductive and treatment response.

5 patients were diagnosed with Renal Cell Carcinoma by biopsy after our PET/CT study, but due to the comorbidities of the patients, surgical operation was not yet performed during the period of our study.

27 patients underwent partial and 37 patients underwent radical nephrectomy. Postoperative T stages were T1 in 36 patients, T2 in 5 patients and T3 in 23 patients. There was a significant difference and positive correlation between postoperative T stages and preoperative lesion metabolic parameters.

There was a statistically significant difference and positive correlation between the metabolic parameters obtained from PET/CT images of the operated patients and ISUP core grades.

PET/CT metabolic parameters were significantly different in patients undergoing partial nephrectomy and radical nephrectomy.

CONCLUSIONS: PET/CT detected distant metastases in 31 patients scheduled for nephrectomy for RCC, leading to a change in treatment management. Our preliminary results show a strong correlation between PET/CT metabolic parameters of the renal mass and histopathologic prognostic markers. We believe that the success of preoperative PET/CT metabolic data of the lesion in determining the prognosis will be determined by the follow-up results of our study.

Keywords: Renal cell carcinoma, FDG PET/CT, Metabolic Tumor Volume (MTV), Tumor Lesion Glycolysis (TLG), Fuhrman's nuclear grading system, TNM

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek tümörleri 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 271.000'i erkeklerde ve 160.000'i kadınlarda olmak üzere yaklaşık 431.000 yeni tanısı ile hematolojik maligniteler hariç dünya çapında en sık izlenen 12. malignitedir (1).

Karşılaşılan tüm kanser vakalarının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Renal hücreli karsinom (RHK) ise tüm böbrek kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (2).

Yeni tanı alan RHK hastalarının %30'unda metastatik hastalık bulunmaktadır. Ayrıca tanı esnasında uzak metastaz saptanmayan RHK hastalarında nefrektomi sonrasında, hastaların üçte birinden fazlasında, en sık akciğer olmak üzere, kemik, deri, karaciğer ve beyine metastazlar saptanır (3).

Renal hücreli karsinomun tanı aşamasında sıklıkla kullanılan görüntüleme teknikleri bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografidir (4).

FDG PET/BT, onkolojide kanser hücrelerinin hızlanmış metabolizmasını ve buna bağlı olarak artan glikoz kullanımını değerlendiren bir görüntüleme aracıdır. Kanser hücrelerinin yüksek enerji ihtiyacı nedeniyle glikozu yoğun bir şekilde alması esasına dayanan bu yöntem, radyoaktif bir glikoz analogu olan F-18-fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanarak malign hücrelerin metabolik aktivitesini görüntüler (5). FDG PET/BT tüm vücudu tek bir prosedürde non-invaziv olarak görüntüleyerek tümör evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve nükslerin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca metastatik yayılımları tespit ederek tedavi planlamasının doğru yapılmasını sağlar (6).

FDG PET/BT'nin renal lezyonların benign veya malign ayrımında sınırlı bir yer tutmakta, bu yüzden RHK şüphesi durumunda tanısal amaçla rutinde tercih edilmemektedir (7). FDG PET/BT birçok kanser türünde yaygın olarak kullanılsa da RHK primer tanısında yaygın olarak tercih edilmez (8).

RHK hastalarında FDG PET/BT, primer tümör tanısından ziyade ileri evre RHK hastalarında uzak organ ve lenf nodu metastazların tespiti için kullanışlıdır. 1 cm'den küçük lenf nodları, metastatik olmalarına rağmen BT ve MRG gibi yöntemlerle saptanmayabilir (9). Ayrıca postoperatif dönemde nüks oranı yüksek olan RHK'da lokal nükslerin tespitinde önemlidir ve bu alanlarda konvansiyonel görüntüleme

yöntemlerine kıyasla daha üstündür. Cerrahi bölgedeki erken nüksleri tespit etmek için BT veya MRG ile lokal nüks şüphesi duyulması durumunda FDG PET/BT kullanılmaktadır (7, 10, 11).

FDG (Florodeoksiglikoz) 'nin böbrekler yoluyla atılması, böbreklerde fizyolojik bir FDG tutulumu oluşturur ve bu durum, RHK'nın belirgin FDG tutulumu olmadan görüntülenmesini zorlaştırır. Ayrıca, RHK'nın metabolik aktivitesinin düşük olması, FDG tutulumunu azaltır ve FDG PET/BT'nin duyarlılığını sınırlar (8).

RHK alt tiplerinin farklı histolojik ve metabolik özellikleri nedeniyle FDG tutulumları alt tiplere göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin, papiller ve kromofob alt tiplere sahip RHK'larda, berrak hücreli RHK'lara kıyasla daha düşük FDG tutulumu gözlenir (12).

FDG PET/BT'de geç görüntüleme, tanısal doğruluğu artırmakta ve çevre dokulardaki FDG tutulumunun azalmasıyla tümör kontrastını belirginleştirmektedir (13). FDG PET/BT ile geç görüntülemenin tümör tespitindeki değeri üzerine yapılan bir çalışmada, 1. ve 2. saat çekimlerinde SUVmaks (Maksimum Standart Uptake Değeri) değerlerindeki artışın tümör metabolizmasını daha iyi gösterdiği bulunmuştur (14). FDG PET çekiminin daha geç saatlerde yapılması, böbrek ve mesanede FDG aktivitesinin azalmasını sağlar. Bunun nedeni, FDG'nin önemli bir bölümünün enjeksiyondan sonraki ilk 30 dakika içinde idrara atılmasıdır. 2. saatte yapılan görüntüleme, böbrek ve mesanede daha az FDG bulunması anlamına gelir, bu da malign lezyonları sağlam dokudan daha belirgin olarak ayırır (14).

RHK'da diüretik uygulandıktan sonra alınan abdominopelvik geç görüntülerde başlangıca göre tümör/böbrek oranında belirgin bir artış ve metabolik tümör volümünde (MTV) azalma gözlemlenmiştir. Ancak, tümörün genel metabolik aktivitesi üzerinde ve görüntü yorumunda kayda değer bir değişiklik görülmemiştir. Bu bulgu, diüretik sonrası görüntülemenin tümör metabolizmasından ziyade çevresel FDG birikimlerini azaltmaya yönelik etkilerini yansıtmaktadır. Bu nedenle, diüretik uygulaması ile renal geri plan aktivitesinin azaltılmasının RHK tanısında yararlı olabileceği belirtilmiştir (15).

SUVmax, FDG PET/BT'de prognozu tahmin etmede en sık kullanılan metabolik parametrelerden biridir ve tümörün en aktif metabolik bölgesindeki FDG alımını yansıtır. Lokal ileri RHK hastalarında, SUVmax değeri malign lezyonların agresifliğini

belirlemede prognostik bir gösterge olarak değerlendirilmektedir. Yüksek SUV_{max} değerleri, primer RHK hastalarında yüksek metastaz olasılığı ile ilişkilendirilmiş olup, FDG birikiminin sağkalımı tahmin etmede yararlı olduğu bulunmuştur (16).

FDG PET/BT, tümör yükünü, tümörün hacmini ve metabolik aktivitesini birlikte değerlendirmemizi sağlayan MTV ve Total Lezyon Glikolizi (TLG) volümetrik parametrelerini sunar (17). MTV ve TLG'nin yüksek olduğu hastalarda, sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ve hastalığın daha agresif seyrettiği bildirilmiş olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (18).

RHK vakalarında FDG aktivitesi, tümörün histolojik özellikleri ve nükleer derecesi (grade) ile doğrudan ilişkilidir. FDG tutulumu yükseldikçe Fuhrman nükleer derecesinin de yükselme eğiliminde olduğu ve tümörün daha agresif bir biyolojik yapıya sahip olduğu belirlenmiştir (12).

F-18-FDG PET/BT incelemesinde metabolik parametrelerden olan SUV_{max}'ın %89'luk bir doğrulukla yüksek (3-4) ile düşük (1-2) dereceli tümörleri ayırt edebileceği belirtilmiştir (19, 20, 21). FDG PET/BT'de SUV_{max} değerinin yüksek olması, tümörün lokal invazyon düzeyi ile anlamlı bir korelasyon gösterir. Yüksek SUV_{max} değerine sahip RHK lezyonlarının daha ileri evrelerde olma olasılığı daha fazladır (22).

FDG PET/BT'nin RHK tanı sürecine katkı sağlayabileceği ve özellikle yüksek dereceli tümörlerin öngörülmesinde yararlı bir araç olabileceği hipotezinden yola çıkarak bu prospektif çalışma planlanmıştır. Çalışmamızın amacı; zorlu diürez uygulamasının RHK primer lezyonun evrelemesinde FDG PET/BT'nin tanısallık doğruluğunu artırmadaki rolünü araştırmak ve RHK'larda FDG tutulum yoğunluğunu ve FDG PET/BT den elde ettiğimiz volümetrik parametreleri postoperatif patoloji verileri ile karşılaştırarak metabolik parametrelerin histopatolojik kötü prognostik özellikler ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RENAL KARSİNOMLAR

2.1.1. Renal Karsinomun Epidemiyolojisi

Böbrek tümörleri, GLOBOCAN (Global Kanser İstatistik) 2020 verilerinden elde edilen bilgilere göre yaklaşık 271.000'i erkeklerde ve 160.000'i kadınlarda olmak üzere yaklaşık 431.000 yeni vaka tanısı ile hematolojik maligniteler hariç dünya çapında en sık izlenen 12. malignitedir (1).

Böbrek kanseri karşılaşılan tüm kanser vakalarının yaklaşık %3'lük kısmına denk gelmektedir. Renal hücreli karsinom ise tüm böbrek kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (2, 23).

En sık RHK görülme oranı 2020 yılında, 14,5/100.000 oranı ile Avrupa ülkelerinden olan Litvanya'da raporlanmış sonrasında 2. en sık ülke 14,42/100.000 oranı ile Çekya gelmiştir. Dünya genelinde Avrupa'da daha sık RHK görülme nedeni, görüntüleme tekniklerinin özellikle abdominal görüntülemelerin sık kullanılması olduğu düşünülmektedir ve bu durum insidental olarak böbrek kitlelerinin tespit edilmesini sağlamaktadır (23, 24).

Amerikan Kanser Derneğinin 2023 yılı verilerine göre 2010'lu yıllarda RHK insidansı her yıl %1'lik artış göstermiş olup bunun sebebi Avrupa'da olduğu gibi abdominal görüntüleme sıklığının artması ile insidental böbrek lezyonlarının daha sık izlenmesine bağlanmaktadır. Ancak izlenen bu artışa rağmen erken teşhis ve tedavi etkisi ile RHK nedenli ölüm oranlarında her yıl %2'lik bir düşüş görülmektedir.

GLOBOCAN verilerine göre 2020 yılında dünya genelinde 400.000'in üzerinde yeni RHK vakası teşhis edilmiş ve yaklaşık 180.000 ölüm gerçekleşmiştir ve bu sayı tüm kanser ölümlerinin %1,8'ini oluşturmaktadır. Ölümlerin 116.000'i erkek, 64.000'i kadındır (1).

RHK'da vakaların büyük çoğunluğu sporadik vakalar olup ABD'de sporadik vakalar ortalama 64 yaşında tanı almaktadır. Ailesel RHK oranı ise %4-6 civarındadır (25).

Tipik olarak 55- 75 yaş arasının kanseri olmasına rağmen; RHK insidansı 40 yaş altında diğer tüm yaşlara göre daha fazla artmaktadır. 60'lı yaşlarda görülme oranı en yüksek seviyelere çıkmaktadır (26, 27,28).

Avrupa'da genel olarak RHK sebebi ile ölüm oranları 1990'lı yılların başına kadar artmış, sonlarına doğru ise bu oranlar azalmıştır. Buna karşın, bazı Doğu Avrupa ülkelerinde ölüm oranları artmaya devam etmektedir (2, 29).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 yılında Türkiye'de 233.834 yeni kanser vakası kayıt etmiştir. Üriner Sistem kanserlerinde en sık görüleni %8,3'lük oranı ile prostat kanseridir. İkinci en sık görülen %5,2 ile mesane kanseridir. Böbrek kanseri ise %2,2 görülme sıklığı ile üçüncü sıradadır (30).

RHK olgularının %30'u erken evrede tespit edilmekte olup beş yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir. Lokalize lenf nodlarına metastaz yapmış RHK'da sağ kalım %73,8, uzak metastaz olan son evre hastalıkta bu oran %17,4 seviyesine düşmektedir (31).

İnsidans yüksek gelirli ülkelere düşük gelirli ülkelere göre daha yüksektir. Buna karşılık mortalite/insidans oranı yüksek gelirli ülkelere daha düşüktür (32, 33).

2.1.2. Etyoloji

RHK vakalarının dünya genelinde %65 gibi büyük bir oranı erkeklerde görülmektedir ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar (34, 35).

RHK'nın kesinleşmiş nedenleri bilinmemekle birlikte, sosyoekonomik düzeyin düşük olması, obezite, sigara kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (36). Erkeklerdeki sigara kullanımı oranının, obezite ve tansiyon yüksekliği gibi risk oranlarının yüksek olması ile bu durum açıklanabilmektedir (37).

Çevresel faktörler arasında sigara kullanımı en önemli faktör olarak dikkat çekmektedir. RHK riskini yaklaşık 2,5 kat arttırabildiği izlenmiştir. RHK riski ile sigara kullanımının süresi, kullanım yoğunluğu ve sigaraya maruziyet miktarı arasında doğrudan korelasyon bulunmaktadır. Sigara bırakıldığında riskin azaldığı bilinmektedir (38, 39). Yapılan bir meta analize göre aktif olarak sigara içenlerde ve sigara içip bırakanlarda rölatif RHK riskinin sırasıyla 1,36 ve 1,16 kat arttığı dikkati çekmiştir (40).

RHK hastalarının büyük bir kısmının hayatının bir bölümünde sigara kullandığı izlenmiştir. Histopatolojik tiplerden, kromofob karsinomun izlendiği hastaların %38'i, toplayıcı kanal karsinomunun izlendiği hastaların ise yaklaşık %61,9'lık kesiminin sigara kullandığı anlaşılmıştır (41).

Kişinin birinci derece aile üyelerinde RHK izlenmesi kişinin RHK olma olasılığını 2,8 kata kadar artıran bir faktördür (42). Kalıtsal RHK'ların tipik özellikleri arasında erken yaşta görülme ve çok odaklı olma gibi dikkat çekici özellikler vardır. RHK'ların yaklaşık %4'ü birinci veya ikinci derece akrabalıklarda izlediğimiz germ line mutasyonları nedeniyle olur (43).

Ailesel RHK'lar arasında sıklıkla Von Hippel Lindau (VHL) sendromunda Berrak Hücreli RHK, Papiller RHK, Herediter leiomyomatozda Papiller RHK, Hiperparatiroidizm-çene tümör sendromunda Papiller RHK, Birt-Hogg-Dube sendromunda Multiple kromofob RHK, hibrid kromofob onkositom, papiller RHK gösterilmektedir (43). Ailevi hastalıklardan olan tüberoskleroz ile VHL hastalıklarında riskin arttığı ile ilişkili araştırmalar vardır (44, 45). VHL tanısı olan hastalarda RHK görülme ortalama yaş değeri normal popülasyona göre oldukça azalarak 44 yaşına geriler ve bu hastalarda genellikle bilateral olarak RHK gelişir (46).

Kadmiyum ile polisiklik aromatik hidrokarbon gibi toksik maddeler ile çalışan plastik ve metal sanayi görevlilerinde VHL geninde oluşan mutasyonlar sebebiyle RHK olasılığının arttığı izlenmiştir. Oluşan bu mutasyon nedeniyle tümör baskılayıcı özelliği taşıyan VHL geni görevini yerine getiremez ve renal hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucu RHK gelişimi olasılığı artar (47).

Diyabet mellitus hastaları ile yapılan çalışmaların incelendiği bir meta-analizde normal popülasyona göre diyabetin RHK olasılığını rölatif olarak 1,42 kat artırdığı izlenmiştir (48).

RHK ile obezitenin ilişkili olduğu ile ilgili birkaç hipotez savunan bazı araştırmalar vardır. Bu araştırmalara göre, insülin benzeri growth faktör-1 düzeylerinin artışının RHK oluşmasına etki edebileceği düşünülmektedir. Ayrıca obezite nedeniyle, dolaşım sisteminde artan östrojenin vasküler nefrokalsinozu tetiklediği, bu da lokal enfeksiyöz süreçlerin yaşanmasına ve lipit seviyelerinin artmasına ve dolayısıyla immünitinin baskılanması, RHK'ya sebep olabileceği düşünülen hipotezlerdir (49).

Seks steroid hormonları endokrin sistem reseptörlerini etkileyerek böbrek hücrelerinin sayısını arttırabilir. Obezite endokrin sistemi bozar ve progesteron düzeyini ve seks hormonu bağlayıcı globülin düzeyini azaltır, bu da insülin direnci gelişimini ve insülin benzeri growth faktör-1'in düzeyinin artmasını sağlayarak RHK ihtimalini artırır (50).

Yapılan bir çalışmada hipertansiyonun da risk faktörü olduğu belirtilmiştir. 18 prospektifin çalışmanın incelendiği bir meta-analiz verisine göre hipertansif hastaların rölatif riski 1,67 kat daha fazladır. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının her 10 mmHg'lik artışında rölatif riskin sırası ile %10 ve %22'lik artışı gösterdiği dikkati çekmiştir (52).

Böbrekler prostaglandinleri normal fonksiyonu dolayısıyla fizyolojik olarak salgılar. Non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar ise böbreklerin prostaglandinleri salgılamasını engeller. Bu ilaçlar kronik veya yüksek dozda kullanmak RHK ihtimalini 1,5 kat artırabilmektedir. Ancak, parasetamol ve asetilsalisilik asit kullanımının RHK olasılığını artırdığına dair bir ipucu izlenmemiştir (53).

Diyaliz uygulananlarda malignitenin görülme olasılığı normal popülasyona göre 30 kat artmıştır (54). Diyaliz uygulanan son evre böbrek hastalarında oluşan edinsel renal kistlerin yarısına yakınında malignite ilişkili patoloji izlenmiştir. Bu malign lezyonlar sıklıkla her iki böbrekte, multipl ve küçük ölçülerde izlenmektedir. Tümörlerin agresif büyümesi nispeten düşük ve uzak metastaz oranı buna bağlı olarak %5 ile %7 seviyelerinde izlenmektedir (55, 56)

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda diyalizden bağımsız bir şekilde glomerüler filtrasyon hızında gözlenen azalmanın RHK görülme olasılığını yükselttiği izlenmiştir (57).

İdrar yolu enfeksiyonlarının neden olduğu serbest radikallerin Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)'e olumsuz etkileri olduğu, bu sebeple de sık sık idrar yolları enfeksiyonu olan hastalarda RHK ihtimalinin yüksek olabileceği belirtilmiştir (42).

Böbreklerde kalkül bulunması, kemoradyoterapi görülmesi RHK ihtimalini artıran diğer bir faktördür (58).

Çocukluk döneminde kanser tedavisi için kemoradyoterapi alan hastaların ilerleyen yaşlarında normal popülasyona göre 13 kat fazla RHK görülme riski olduğu tespit edilmiştir (59).

2.1.3. Histopatolojik Sınıflama

Renal hücreli karsinomlarda, 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün sınıflaması kullanılmaktadır. DSÖ'nun sınıflamasına göre böbrek tümörleri 8 ana başlık halinde

değerlendirilirken, bu 8 ana malign patoloji tipinden en sık görüleni olan böbrek hücreli karsinomlar 21 alt başlık halinde değerlendirmiştir (Tablo1) (60).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Renal Kanserlerin Sınıflaması (60)

Böbrek Hücreli Tümörler
Metanefrik Tümörler
Çocukluk Çağı Nefroblastik ve Kistik Tümörler
Mezenkimal Tümörler (Çocukluk ve Erişkin Çağı)
Mikst Epitelyal ve Stromal Tümör Ailesi
Nöroendokrin Tümörler
Çeşitli Tümörler (Renal Hematopoetik Neoplazmlar ve Germ Hücreli Tümörler)
Metastatik Tümörler

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Renal hücreli karsinomların sınıflaması (60)

Berrak hücreli renal tümörler
Berrak hücreli renal hücreli karsinom
Düşük malign potansiyele sahip multiloküler kistik renal neoplazm
Papiller renal tümörler
Papiller adenom
Papiller renal hücreli karsinom
Onkositik ve kromofob renal tümörler
Onkositom
Kromofob hücreli renal karsinom
Diğer onkositik tümörler
Toplayıcı Kanal Tümörleri
Toplayıcı Kanal Karsinomu
Diğer renal tümörler
Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
Tübülökistik renal hücreli karsinom
Edinsel kistik hastalıkla ilişkili renal hücreli karsinom
Eozinofilik solid ve kistik renal hücreli karsinom
Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan

2.1.3.1. Renal Hücreli Karsinomun Histopatolojik Sınıflaması

Tüm böbrek maligniteleri arasında %90'dan fazlasını RHK oluşturmaktadır. RHK'lar nefronların tübül epitelinden köken alan adenokarsinomlardır. Gerçek kapsül içermeyip psödokapsül içerirler (61).

RHK'da histolojik açıdan farklı alt tipler mevcuttur. Alt tiplerin belirlenmesi ile tedavi ve takip planlaması yapılabilir, tümörün prognozu, metastaz ve progresyon ihtimali öngörülebilir (62).

Berrak hücreli karsinom RHK'lar arasında en sık görülen tiptir ve yaklaşık %75'ini oluşturur. 2. en sık görülen alt tip papiller RHK, 3. sırada kromofob RHK gelmektedir (63).

Berrak hücreli ve papiller hücreli karsinomların kökeni genellikle proksimal tübüldür. Kromofob RHK'lar ise nefronun distal tübül epitelinden gelişmektedir (64).

Berrak hücreli RHK'ya göre Papiller tip daha az agresiftir ve tanı esnasında daha düşük evrede ve derecede tespit edilir (65).

Kromofob tipte genellikle iyi prognoz görülür (66).

Medüller ve toplayıcı tübül karsinomları kötü prognozlu olmakla birlikte daha az sıklıkla izlenmektedir. Her alt tipte sarkomatoid dejenerasyon görülebilmekte ve bunun varlığı prognozu kötüleştirmektedir (63).

Tanı anında RHK'ların boyutları belirgin değişkenlik gösterir. Milimetrik ölçülerden, batını ve pelvisi doldurabilecek boyutlara ulaşabilirler. RHK'lar genelde unilateral ve tek odaklıdır. Ailesel RHK'ların her iki böbrekte birlikte görülme olasılığı %2-4 aralığındadır (67).

RHK'larda böbrek pelvisine, sinüsüne ve toplayıcı sistemlere lokal invazyon oranı %15 gibi azımsanmayacak seviyede yüksektir. Bu agresif davranışa rağmen gerota fasyasının varlığı çevre organlar ile batin duvarına invazyonu engelleyici rol oynamaktadır. Tümörün derecesi yükseldikçe fasyanın aşılması olasılığı artar. Gerota fasyasının invaze olması ile T evresi yükselir ve çevre organlara invazyon hızı artar. RHK'ların venöz sisteme invazyon oranı %10 civarı olmakla birlikte diğer tümörlere göre bu oran daha yüksektir (68).

2.1.3.1.1 Berrak (Clear) Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinom RHK'lar arasında en sık görülen tiptir ve yaklaşık %75'ini oluşturur. Genellikle sporadik olarak görülür. Ancak VHL Sendromu ile birlikte de görülebilir. 3p25 üzerinde VHL tümör baskılayıcı gen vardır ve bu genin otozomal dominant görülen mutasyonu sonrası serebellar ve retinal hemanjioblastomlara eğilimin de arttığı Berrak hücreli karsinomlar izlenebilmektedir (69).

Berrak hücreli karsinomda hastalarda genellikle 3. kromozom kısa kolunda eksiklik ile 5. kromozomun uzun kolunun kazancı hem sporadik vakalarda hem de ailesel vakalarda görülmektedir (70).

Berrak hücreli karsinomda lezyonların yoğun vasküler ağa sahip olması nedeniyle kanama, vasküler invazyon ve nekroz sık görülebilmektedir (71).

Berrak hücreli karsinom kitlelerinde ipsilateral vena kava inferiora doğru uzanım gösteren renal ven invazyonu yapma eğilimi mevcuttur. Uzak organ metastazı sıklıkları sırasıyla akciğer, kemik, beyin, karaciğer, lenf düğümleri ve adrenal bezlerdir. %35 olguda tanı anında metastaz mevcuttur (72).

2.1.3.1.2. Papiller Tip Renal Hücreli Karsinom

Papiller tip RHK proksimal tübülde kaynaklanan tümörler olup RHK'lar içerisinde %10-15'lik kesimi kapsar (73).

Papiller tip RHK'lar genellikle semptom vermez ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Semptomatik olanlarda ele gelen kitle, yan ağrısı ve makroskopik hematüri görülebilir (74).

Papiller tip RHK her iki böbrekte görülmesi ve egzofitik uzanımına sahip olması nedeniyle erken evrede tespit edilmektedir (75).

Kronik böbrek hastalığı zemininde oluşan vakalar genellikle çok odaklı veya her iki böbrekte aynı anda görülmektedir (50).

Papiller tip RHK'da VHL gen mutasyonu görülmemektedir ve bu sebeple damarlanma miktarı azdır (76).

2.1.3.1.3. Kromofob Tip Renal Hücreli Karsinom

RHK'nın üçüncü en yaygın tipidir. Olguların yaklaşık %5'i kromofob histolojik tipine aittir (77).

Kromofob RHK, toplayıcı kanal veya interkalat hücreler gibi renal yapılardan oluşur (69).

Genelde sporadik görülür. İyi bir prognoza sahiptir ve erken evrede tanı konur (66).

Kromofob hücrelerindeki nükleer atipinin Fuhrman derecelendirme sisteminde hatalı değerlendirmeye neden olması sebebiyle diğer RHK alt tiplerinden farklı olarak Fuhrman'ın derecelendirmesi kromofob hücreli RHKlerde uygulanamaz. Bu nedenle Kromofob hücreli RHKlarda yalnızca TNM evreleme sistemi kullanılarak risk sınıflaması yapılmaktadır (60).

2.1.3.2. Böbreğin Benign Tümörleri

2.1.3.2.1. Anjiyomyolipom

En sık görülen benign böbrek tümörü tipidir. Vasküler yapılar, düz kas hücreleri ve yağ dokusundan oluşurlar. Çoğunlukla sporadik görülürken, bir kısmı tuberoskleroz veya pulmoner lenfanjioleiomyomatozis gibi genetik rahatsızlıklara sekonder gelişebilir (78, 79).

Yağ içeriğinin yüksek oluşu ile konvansiyonel görüntüleme teknikleri ile kolaylıkla tespit edilirler (80).

Spontan retroperitoneal kanamanın böbrek kaynaklı en sık görülen sebebidir. Hastaların yaklaşık %10'unda hayati riske sebep olan yoğun kanamalar görülebilir (81).

Anjiyomyolipom (AML) vakaları aktif gözetim ile takip edilmektedir (82).

2.1.3.2.2. Onkositom

Tüm böbrek kaynaklı tümörlerin %4-7'sini kapsar. Benign karakterlidir. Histolojik açıdan Kromofob RHK ile karışabilmektedir (83).

Konvansiyonel görüntüleme teknikleri ile tanı koymak zordur. Histopatolojik inceleme ile doğru tanıya gidilir (84, 85).

Renal onkositom ile kromofob RHK'un morfolojik özellikleri birbirine benzemekte olup biyopsi ile kesin tanı konabilmektedir (86).

2.1.4. Klinik Özellikler

Böbrek malignitesi olan hastalarda böbreğin retroperitoneal yerleşimli olması nedeniyle, genellikle erken evrelerde bulgu görülmez. Tümöre spesifik olmayan ağrı, kilo kaybı, halsizlik gibi bulgularla veya insidental olarak görüntüleme teknikleri yardımı ile tespit edilirler (87).

Böbrek malignitesi denildiğinde akla ilk gelen klinik semptomlar makroskopik hematüri, batın yan ağrısı ve ele gelen kitle paraneoplastik sendrom ve uzak organ metastazına bağlı gelişen semptomlar olarak sayılabilir. Ancak bu semptomların birlikte görüldüğü hastalarda tümör ileri evreye gelmiş olmaktadır (88, 89).

Paraneoplastik sendromlar, RHK vakalarının yaklaşık %30'unda izlenmektedir. En sık görülen paraneoplastik sendromlar arasında eritrosit sedimentasyon hızında artış (%56), hipertansiyon, anemi ve kaşeksi sayılabilir (90).

Akciğer metastazına bağlı öksürük, nefes darlığı, kemik metastazına bağlı ağrı, patolojik kırık, beyin metastazına bağlı bilişsel bozukluk, inferior vena kava invazyonuna bağlı alt ekstremitte şişliği görülebilecek semptomlar arasındadır (58).

2.1.5. Evreleme

Evre, RHK'nin klinikteki özelliklerini, prognozunu, hastalığın davranışını ve sonucunu tahmin etmemizi sağlayan önemli bir faktördür (91).

Evrelemede TNM sınıflandırması (Tümör (T), Lenf Nodu (N) ve Metastaz (M)) kullanılır. TNM sınıflandırması, Amerikan Kanseri Derneği (AJCC)'nin geliştirdiği evreleme sistemidir (92).

Tablo 3. 2017 yılı AJCC 8 TNM sınıflaması ve evreleme sistemi (93).

Tumor	6. versiyon 2002	7. versiyon 2010	8. versiyon 2017	Modifiye 8. versiyon
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor			
T0	Primer tümör kanıtı yok			
T1	Böbrekle sınırlı, en büyük boyutu ≤7 cm olan tümör			
T1a	Böbrekle sınırlı, en büyük boyutu ≤4 cm olan tümör			
T1b	Böbrekle sınırlı, en büyük boyutu >4 ancak ≤7 cm olan tümör			
T2	Böbrekle sınırlı, en büyük boyutu >7 cm olan tümör			
T2a	Tanımlanmamış	Tümör >7 cm ancak en büyük boyutta ≤10 cm, böbrekle sınırlı		
T2b	Tanımlanmamış	Tümör >10 cm, böbrekle sınırlı		
T3	Tümör ana damarlara uzanır veya adrenal bezi veya perinefrik dokuları invaze eder, ancak Gerota fasyasının ötesine geçmez	Tümör ana damarlara veya perinefrik dokulara uzanır, ancak ipsilateral adrenal bezin içine girmez ve Gerota fasyasının ötesine geçmez		
T3a	Tümör doğrudan adrenal bezi veya perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze eder ancak Gerota fasyasını aşmaz	Tümör gros olarak renal vena veya segmental (kas içeren) dallarına uzanır veya tümör perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze eder ancak Gerota fasyasını aşmaz	Tümör renal vena veya segmental dallarına uzanır veya pelvikalisijel sistemi invaze eder veya perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze eder ancak Gerota fasyasını aşmaz	
T3b	Tümörün böbrek venine veya segmental (kas içeren) dallarına veya diyaframın altındaki vena kavaya uzanması	Tümörün diyaframın altındaki vena kavaya uzanması	Tümörün diyaframın altındaki vena kavaya uzanması	
T3c	Tümör diyaframın üzerinde vena kavaya uzanır veya Gerota fasyasının ötesine invaze olur	Tümör diyaframın üzerinde vena kavaya uzanır veya vena kava duvarına invaze olur	Tümör diyaframın üzerinde vena kavaya uzanır veya vena kava duvarına invaze olur	
T4	Tümör Gerota fasyasının ötesine yayılır	Tümör Gerota fasyasının ötesine yayılır (ipsilateral adrenal beze bitişik yayılımı içerir)		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor			
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok			
N1	Tek bir bölgesel lenf düğümünde metastaz	Bölgesel lenf düğüm(ler)inde metastaz		
N2	1 bölgesel lenf nodunda metastaz	Tanımlanmamış		
M0	Uzak metastaz yok			
M1	Uzak metastaz			

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.6. Prognoz

RHK'da prognozu belirleyen en önemli belirteç tanı konduğunda malignitenin evresidir (65).

Günümüzde dünya genelinde en sık TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. RHK için AJCC Kanser Evreleme Klavuzu 8 güncelliğini korumaktadır. Bu klavuzda T ile tümörün boyutu, böbreğin çevresinde bulunan yağ dokusuna, vasküler yapılara, idrar toplayıcı sisteme ve sürrenal glanda invazyonunu gösterir. N ile lenf nodu

metastazı, M ile uzak organ metastazı gösterilir (94). Avrupa Üroloji Derneği, TNM'nin prognozu belirleyen bir faktör olduğunu belirtmektedir (95).

UCLA Integrated Staging System, TNM evresi, International Society of Urological Pathology (ISUP) derecelendirmesi ve hastanın performans durumunu içeren bir modeldir ve metastatik olmayan RHK hastaları için genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı tahmin etmek için kullanılır (96).

Tablo 4. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçları (SEER) verilerinde yıllara göre renal hücreli karsinomun 5 yıllık sağkalım oranları 2020

Yıl	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2003	2007	2015
5 yıllık göreceli sağkalım (%)	54,6	55,9	55,6	59,3	61,1	62,4	68,5	73,2	78,2

4260 hastanın pT evresinin genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada yüksek pT evresi (pT3 ve pT4) izlenen olgularda genel sağkalım süresinin pT1 ve pT2 evreli hastalara oranla daha kısa olduğu bulunmuştur (97).

Fuhrman derecelendirmesi histolojik olarak tümörü 1-4 arasında derecelendirmekte olup günümüzde en değerli ve doğrulanmış prognoz belirleyici sistemdir (98). Ancak Fuhrman derecelendirmesi gözlemciler arasında bazı anlaşmazlıklara sebep olmaktadır. Uyumsuz değerlendirmeler sebebiyle 2012'de ISUP başka derecelendirme sisteminin daha iyi olabileceğini bildirmiş, DSÖ ise Berrak hücreli ve papiller RHK'de kullanılmasını, ancak kromofob RHK'da kullanılmamasını tavsiye etmiştir (100).

Sarkomatoid ve rabdoid diferansiasyon genelde birlikte görülür ve kötü prognoz ile bağlantılıdır. 5 yıllık sağkalım sarkomatoid farklılaşması görülen malignitelerde %15-22'dir. Rabdoid farklılaşması olanlarda ortalama sağkalım süresi 8-31 ay olarak izlenmiştir (50).

RHK'da farklı nekroz tipleri görülebilmektedir. Trombo Embolik infarktta görülen koagülasyon nekrozu ile tümör nekrozu aynı değildir. Düşük Gradelı RHK'da

yaygın nekroz görülmesi, prognozun iyi olduğu ile ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (101).

Tümörün nekroze olması, daha yüksek TNM evresi, daha yüksek tümör grade'i ve daha kötü hayatta kalma ile bağlantılı olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır (102).

Nekroz yoğunluğuna göre sınıflama, nekroz var/nekroz yok sınıflamasından anlamlı görülmektedir (103).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skoru ve Karnofsky endeksi, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi, anemi varlığı, kan kalsiyumu, albumini, LDH (Laktat dehidrogenaz) , ALP (Alkalen fosfataz) düzeyleri, kilo seviyesi prognozu belirleyen klinik faktörlerdendir (104).

Moleküler prognostik faktörler arasında, gen mutasyonları, Ki67, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), karbonik anhidraz IX, p53, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) gibi çok sayıda moleküler faktörler vardır (105, 106).

Metastazı olan hastaların 5 yıllık sağkalımı oranı %15-40 aralığında izlenmiştir. Aralığın geniş olmasının sebepleri metastatik bölgelerin sayısı, metastazın olduğu bölge veya organ ve tümörün derecesi ile yakından bağlantılı olduğu değerlendirilmiştir (107, 108).

Diğer bir çalışmada düşük pT evreli metastatik RHK'nın sağkalım süresi ile yüksek pT evreli metastaz yapmamış hastalar karşılaştırılmış ve 2. grup olan metastazın görülmediği grubun sağkalım süreleri daha uzun bulunmuştur (109).

2.1.6.1. Fuhrman'ın Nükleer Derecelendirme Sistemi

Fuhrman sistemi, RHK'da bağımsız bir prognoz belirleyici olarak klinikte çok önemli konumdadır. Renal hücreli karsinomlar arasında kromofob RHK alt tipinin atipik mikroskobik özellikleri sebebiyle Fuhrman'ın derecelendirme sistemi bu alt tipte uygulanmaz (60).

Sınıflandırma sistemi Derece 1'den 4'e kadar olup derecenin 1'den 4'e doğru yükselmesi ile tümör agresifliği artmakta ve sağkalım oranları azalmaktadır (98, 110).

Tablo 5. Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemi (111)

DERECE	ÇEKİRDEK BOYUTU	NUKLEUS ŞEKLİ	NUKLEOL
1	10 µ	Yuvarlak, uniform	Mevcut değil veya görülemeyecek kadar küçük
2	15 µ	Düzensiz sınırlı	Küçük (x400'lük büyütmede görülebilir)
3	20 µ	Düzensiz sınırlı	Görülebilir(x100'lük büyütmede izlenebilir.)
4	≥20 µ	Oldukça düzensiz sınırlı, multiloküler	Görülebilir, yoğun kromatin kümeleri vardır.

2.1.6.2. ISUP/WHO Nükleer Derecelendirme Sistemi

Fuhrman'ın derecelendirme sistemi çok kısa bir süre öncesine kadar tek başına kullanılmaktayken, farklı gözlemciler tarafından farklı sonuçlara ulaşılması ve yorumlamada uyumsuzluklar nedeniyle eleştirilere maruz kalmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda bir çok otorite DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sisteminin kullanılmasını önermektedir (112).

DSÖ'nün yayınladığı 4. güncelleme baskısında, berrak ve papiller hücreli RHK maligniteleri için DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sisteminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Kromofob RHK'da nükleer derece ve histolojik inceleme arasında uyumsuzluklar olması nedeni ile bu tümörlerde derecelendirme önerilmemektedir (60).

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü/ISUP nükleer derecelendirme sistemi

Nükleer derece	Tümör Hücreleri
Derece 1	x400 büyütmede nükleol yok yada belirgin değil
Derece 2	x400 büyütmede nükleol belirgin ancak x100 büyütmede belirgin değil
Derece 3	x100 büyütmede nükleol belirgin ve eozinofilik
Derece 4	Pleomorfik, multinükleer dev nükleuslar, rabdoid ya da sarkomatoid nükleer özellik

2.1.7. Görüntüleme Teknikleri

RHK'lar genellikle çeşitli nonspesifik semptomlar ve diğer abdominal hastalıkların araştırılması için kullanılan Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans görüntüleme gibi görüntüleme teknikleri ile insidental olarak saptanır (114).

RHK'larda tanı, evreleme, tedavi planlama ve tedavi sonrası takipte görüntülemenin yeri kritiktir (4, 115).

Renal kitleler, günlük klinik pratikte sık görülmektedir. Kitleler kistik veya solid özellikte olmaktadır. Kistik lezyonlar Bosniak sınıflaması ile değerlendirilmekteyken solid lezyonlar iyi sınırlı ya da infiltratif olmasına göre değerlendirilir. Renal kitlelerin görüntüleme özellikleri ile klinik duruma dayanarak olası bir ayırıcı tanı ortaya konabilir (116).

2.1.7.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi, kolay ulaşılabilir olması, invaziv olmaması sebebiyle böbrek kitlelerinin incelemesinde ilk uygulanan tekniktir. Kistik lezyonların boyutunu, duvar yapısını, solid komponent veya septa varlığını, kalsifikasyon içerip içermemesini gösterebilmektedir (117).

2.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Böbrek kitlelerinin karakterizasyonu intravenöz kontrast madde verilmesinden sonra BT veya MRG çalışması ile yapılmaktadır. Renal kitlelerin değerlendirilmesinde BT ve MRG'nın tanısal değeri benzerdir. Bununla birlikte çoğu kılavuz kolay ulaşılabilir ve kullanışlı olması, düşük maliyetli olması, daha iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olması gibi nedenlerle öncelikle BT kullanımını önermekte olup sadece yağ miktarının az, kontrastlanma karakterinin belirsiz/şüpheli olan vakalarda MRG kullanımını önermektedir. Ayrıca iyonize radyasyon içermemesi, yumuşak doku rezolüsyonunun BT'den daha iyi olması, 2 cm'den küçük lezyonları değerlendirebiliyor olması, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi fonksiyonel ve metabolik açıdan ek bilgi sağlayan sekanslar içermesi gibi avantajlarından dolayı MR

daha eksiksiz bir tetkik olup, ulaşılabilirlik durumuna göre ilk görüntüleme seçeneği olabilir (118, 119).

MRG ayrıca venöz vasküler yapılarda ve vena kava inferiorda tümör trombüsü varlığını gösterme konusunda BT'ye üstün olup böbrek fonksiyonları yeterli olmayan kronik böbrek yetmezlikli diyaliz hastalarında, kontrast madde alerjisi olanlarda ve hamilelerde MRG önerilmektedir (120, 121).

Kontrastlı BT ve MRG ile başarılı bir şekilde RHK tanısını konabilmektedir. Ancak bu iki görüntüleme tekniği onkositom ve yağdan fakir AML'nin malign lezyonlardan ayrımını sağlamada yeterince başarılı değildir (58, 122).

Güncel kılavuzlarda kistik böbrek lezyonları MRG ile verimli olarak incelenmekte olup bu inceleme Bosniak sınıflamasına göre beş gruba ayrılmıştır (123).

2.2. F-18 FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEME

F-18 FDG PET/BT glikoz metabolizmasını kullanan, malign patolojik lezyonların tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan yarı kantitatif görüntüleme aracıdır. Ayrıca primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması, cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi, hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması, tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi, uygun biyopsi alanının belirlenmesi, radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi, radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması amaçlarıyla da kullanılmaktadır (124,125).

Konvansiyonel görüntüleme teknikleri neoplazmları skar dokusu, tedavi sonrası anatomik yapı değişikliği veya inflamatuvar dokudan ayırmada fonksiyonel bilgi veremediği için yetersiz kalır. FDG PET/BT fonksiyonel bilgi sağlar. FDG-PET birçok onkolojik malignitede (akciğer kanseri, kolorektal kanser, lenfoma, baş ve boyun kanseri, pankreas kanseri gibi) çok iyi bir hassasiyet ve doğrulukla tanısallığa sahiptir (126, 127).

Günümüze kadar çok sayıda çalışma RHK değerlendirilmesinde PET/BT'nin kullanımını incelemiştir. Yapılan çalışmalarda FDG PET/BT'nin, renal lezyonun benign veya malign ayırıcı tanısında yeri kısıtlı olduğu bildirilmiş olup RHK şüphesinde tanı amacıyla rutinde FDG PET kullanılmamaktadır (7).

Renal malign hücrelerin histolojik derecelerinin ve hücre membranında GLUT-1 (glukoz taşıyıcı protein) reseptör ekspresyonunun düşük olması, renal hücrenin glikozu metabolize etme potansiyelinin düşük olması, FDG'nin fizyolojik eliminasyon yolunun böbrekler vasıtası ile olması renal kitlelerin tanı anında FDG PET/BT'nin kullanımını kısıtlamaktadır. Renal malignitelerin tanı aşamasında konvansiyonel görüntüleme teknikleri (BT, MRG) kullanılmaktadır (128, 129).

RHK'nın evrelemesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi genellikle toraks, batin ve pelvis kontrastlı BT'dir. Evrelemede PET/BT'nin RHK'da kullanımı nodal ve uzak metastatik hastalığın saptanması olarak kabul görür. PET/BT taraması, BT incelemesi ile birlikte tüm vücudu (baştan ayağa) non-invaziv olarak tek bir prosedürde görüntüler (10).

FDG tutulumu, RHK hastalarında benign embolilerin tümör trombozundan ayırt edilmesinde faydalıdır (130).

Böbrek dışında olan uzak organ metastazları idrar FDG aktivitesi tarafından gizlenmediğinden, FDG-PET'in RHK'ne sekonder gelişen nodal ve uzak metastazları saptamadaki başarısı primer renal malignitenin saptanmasından daha yüksektir (131). BT ve MRG'de değerlendirilmesi zor olan kas-iskelet metastazlarının belirlenmesinde BT ve MRG'den daha başarılı olduğu çok sayıda yayında bildirilmiştir. Kemik metastazlarını göstermede kemik taramasına göre daha yüksek bir hassasiyete ve doğruluğa sahiptir (130). Nakatani ve arkadaşlarının çalışmasında PET tüm vakalarda lokal nüksü ve periton, kemik, kas ve adrenal bez metastazlarını doğru bir şekilde tespit edebilmiştir (132). Yine de lezyon boyutunun FDG PET/BT duyarlılığını etkileyebileceği dikkate alınmalıdır. Bir çalışmaya göre, lezyon boyutu 1 cm'den 2 cm'ye çıktığında FDG-PET'in duyarlılığı %76'dan %92,9'a yükselmiştir. FDG-PET küçük bir lezyonu daha büyük bir lezyon kadar doğru bir şekilde lokalize edemeyebilir. Bu nedenle küçük lezyonlarda FDG PET/BT'nin duyarlılığı büyük lezyonlara oranla daha düşüktür (131).

Hastalığın nüks oranları oldukça yüksektir ve cerrahi bölgedeki erken nüks tespit şansını artırmak için yeniden evreleme amacıyla FDG PET/BT sıklıkla kullanılmaktadır. Nefrektomi sonrası oluşan değişiklikler nedeniyle renal fossa BT ile zorlukla değerlendirilir. Ancak rezidü veya nüks tümörün metabolik aktivitesi FDG PET/BT ile kolaylıkla erkenden tespit edilebilir. FDG PET/BT dokuların metabolik

aktivitesindeki değişikliklere dayandığından, anatomik değişiklikler belirgin olmadan önce patolojik alanların saptanabilmesi PET/BT'ye nüks hastalığın erken tespitinde üstünlük sağlar (10).

FDG PET/BT, RHK hastalarında post operatif dönem takibinde rutin kullanımda faydalı bulunmuştur. PET, RHK'da malign lezyonun eksize edilmesi sonrasında BT veya MRG ile lokal nüks açısından şüphe duyulması durumunda yapılmaktadır (11).

RHK'nın nüksünü saptamada postoperatif skarlaşma, cerrahi materyaller ve komşu sağlıklı organların renal fossaya migrasyonu gibi BT taramalarının yorumlanmasını olumsuz etkileyebilecek durumlar varlığında PET/BT'nin tanısai ek avantajlar sağlayabildiğı belirtilmiştir (133).

Agresif RHK'larda tedavi sonrasında yüksek nüks oranları izlenmektedir. Bu hastalarda nüks erkenden teşhis edilerek olumlu sonuç şansını artırmak amacıyla yeniden evreleme amacıyla F-18-FDG PET/BT'nin kullanımı önerilmektedir. Bu önerinin bir sebebi olarak tümör heterojenitesi gösterilmektedir. RHK'nin metastatik lezyonlarının FDG tutulumu primer bölgeden farklı olabilir. Bu durum, metastatik bölgeler ile primer tümör arasındaki diferansiyasyon, derece, nekroz, glikoz taşınması, hücre içi fosforilasyon, anjiyogenez, proliferasyon ve hipoksi gibi bazı biyolojik süreçlerin uyumsuzluğundan kaynaklı olabilir (134, 135, 136).

Her ne kadar primer evrelemede FDG PET/BT nin yeri nodal ve uzak metastaz şüphesi ile sınırlı olsa da primer tümörde FDG tutulumunun prognostik veri sağlaması nedeniyle FDG PET/BT 'nin primer evreleme aşamasında kullanabilmesi artırmak amacıyla renal ekskresyona yönelik oluşan kısıtlılıkları azlatmak yönünde çok sayıda girişim yapılmıştır. İdrar yoluyla 18 F-FDG'nin fizyolojik atılımının yüksek ve değişken seviyelerde böbrek arka plan aktivitesine yol açtığı ve primer RHK tanısının zorlaştırdığı hipotezi üzerinde çalışan birçok çalışma, duyarlılığı artırma amacıyla hidrasyonla birlikte zorlu diürez kullanmıştır. Ancak bu çalışmalardan hiçbir duyarlılığın iyileştiğini bildirmemiştir. Bunun yerine, izleyicinin tübüler epitelde tutulması nedeniyle hastaların %60'ına kadar arka plan aktivitesi artmıştır (137).

Özülker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada böbrek tümörlerinde diüretik kullanımını incelemişler. Böbrek tümörlerinde diüretik kullanımının F-18 FDG PET/BT görüntülemesinin tanısai doğruluğu artırmada yeterli olmadığını belirtmiştir (138).

Singha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diüretik tümör ve sağlıklı böbrek parankimine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada diüretik sonrası yapılan görüntülemede tümör ve sağlıklı böbrek parankiminin SUV değerlerinin oranı (T/B) ile MTV, başlangıç değerlerine göre değiştiğini, fizyolojik idrar aktivitesinin böbreklerden uzaklaştırılması nedeniyle T/B oranı arttığı belirtilmiştir. Çalışma hastalarının çoğunda renal pelvis veya kaliks invazyonunun oluşu nedeniyle çizilen VOI (volume of interest)'lerin idrar aktivitesini içerdiği, diürez sonrası, o bölgedeki üriner aktivitenin çoğunun azalmasına sekonder MTV'nin azaldığı belirtilmiştir. Tümördeki FDG tutulumunda ise diüretik sonrası başlangıç değerine göre kaydadeğer bir değişikliğin izlenmediği belirtilmiştir. Diüretik sonrası geç alınan PET/BT görüntülemeleri, böbrek tümörlerinde çevresel idrar kaynaklı FDG aktivitelerini azaltarak tanısalsal doğruluğu artırmaktadır (15).

Powles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hidrasyon sağlanması ve diüretik kullanımı gibi uygulamalar ile üriner atılıma bağlı değerlendirme güçlüğünün önüne geçilmeye çalışılmış ancak bu uygulamalar yeterince faydalı olarak görülmemiştir (139).

Bununla birlikte Goldberg ile Bachor'un arkadaşlarıyla yaptığı çalışmalarda intravenöz ( .V.) diüretik uygulamasının, FDG-PET'in primer böbrek tümörü tanısında duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (140, 141).

Farklı maligniteler için geç görüntülemenin, malign süreçleri benign süreçlerden ayırt etmede faydalı olabileceğini ve böylece F-18-FDG PET'in tanısalsal doğruluğunun artacağını, tümör tespitinde standart görüntüleme protokolüne kıyasla daha faydalı olacağını belirten bir çok çalışma yapılmıştır (142, 143). Birçok araştırmacı baş-boyun kanserlerinde, akciğer nodüllerinde, lenfomalarda evreleme esnasında dual faz görüntülemenin tanısalsal doğruluğu belirgin arttırdığını göstermiştir (144, 145).

Geç görüntülemenin karaciğer gibi geri plan aktivitenin zamanla düştüğü dokularda belirgin faydalı olabileceği bildirilirken, tiroid gibi geri plan aktivitesinin zamanla değişmediği dokularda katkısının sınırlı olacağı bildirilmiştir. Dirisamer ve ark.nın yaptığı çalışmada; 100.dk'da alınan geç görüntü ile erken görüntülemeye kıyasla %30 daha fazla karaciğer metastazı tespit edilmiştir (146).

F-18-FDG PET/BT'de dual faz görüntüleme tekniği, Onishi ve arkadaşlarının çalışmasında araştırılmıştır.  alışmalarında, ikinci saatteki SUVmaks değeri, erken

evre ve düşük nükleer dereceli RHK hastalarında daha ileri evreler ve derecelerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, metastatik hastalarda ikinci saat görüntülerinde daha yüksek FDG tutulumunun izlendiği ve bu durum dual faz görüntülemenin tek fazlı görüntülemeye kıyasla malign lezyonları daha iyi tahmin ettiğini göstermiştir (147, 148).

Wang ve arkadaşlarının RHK ile ilgili yaptığı çalışmada, FDG-PET/BT'nin tanısal performansının RHK'da değişken olduğu, primer renal lezyonları tespit etmede daha az etkili olsa da, metastatik hastalığı tespit etmede değerli olduğu, dual faz FDG-PET/BT ile özellikle RHK'nın evrenmesi ve yeniden evrenmesinde, özellikle metastatik lezyonların saptanmasında yararlı olduğu belirtilmiştir (149).

Verhoeff ve arkadaşlarının yeni tanı konmuş metastatik berrak hücreli RHK hastalarını içeren çalışmasında dual faz FDG-PET/BT'nin özellikle metastatik lezyonları tespit etmek için faydalı olduğu, dual faz FDG-PET/BT çekiminde, tek başına BT'ye kıyasla daha fazla lezyon tespit ettiği belirtilmiştir (150).

RHK tanısında dual faz FDG-PET/BT'nin rolünün incelendiği retrospektif bir çalışmada dual faz görüntülemenin yararsız olduğu sonucuna varılmıştır (151).

Bir tümörün en geniş kesimindeki değişikliklere dayanan Solid Tümörde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST), solid malignitelerin tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan standart yöntemdir. Ayrıca tedavi sonrası tümörün en geniş kesimindeki değişiklik, tümör yükündeki değişikliği gerçek olarak yansıtmak için yetersizdir (152).

Geleneksel kemoterapinin aksine, hedefe yönelik tedaviler genellikle hızlı tümör hücresi ölümüne yol açmaz. Hedefe yönelik tedaviler tümör sinyal yollarına müdahale ederek tümör hücresi çoğalmasını engeller. Bu nedenle, önceki morfolojik yaklaşım hedefe yönelik tedavilere erken yanıtın değerlendirilmesi için uygun değildir (153).

Tedavi planlamasında olduğu gibi tedavi yanıtının izlenmesinde de, FDG PET/BT etkinliğini değerlendirmek için giderek daha fazla çalışma yapılmaktadır ve tedavi sonrası lezyonun FDG alımındaki değişim ile tedavi yanıtını değerlendirmek mümkün olmaktadır (16, 154, 155).

FDG PET/BT, sistemik tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkabilen ve yanıtı tahmin edebilen tümör metabolizmasındaki değişiklikleri ölçer (156, 157).

Prospektif bir faz II çalışmasında, metastatik RHK’da sunitinib ile tedavi edilen hastalarda PET/BT’nin rolünü değerlendirmiştir. PET/BT’ler sunitinib’den önce, 4. haftada ve 16. haftada gerçekleştirilmiştir; yüksek SUV maks ve PET pozitif lezyonların sayısının artması daha kısa genel sağkalım (OS) ile korele olarak izlenmiştir (158).

Başka bir çalışmada metastatik RHK’lı bir hastanın everolimus (mTOR inhibitörü) ile tedavisinde FDG PET’in rolü değerlendirilmiş ve yazarlar, SUV değişikliklerinin tümör boyutundaki değişikliklerle orta düzeyde ilişkili olduğu ve başlangıç SUVmaks değerlerinin OS ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (159).

Caldarella ve arkadaşlarının çalışmasında da ileri RHK hastalarının tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavisinden sonra yanıt değerlendirmesinde PET/BT’nin yeri değerlendirildi ve tedavi öncesinde ölçülen SUV maks değerinde tedavi sonrasında en büyük azalmaya sahip hastalar daha fazla sağ kalımla ilişkilendirilirken, artan FDG tutulumu daha düşük OS ile ilişkilendirilmiştir (160).

Her ne kadar FDG PET, RHK tanısında ve evrelemede uzak metastaz şüphesi yoksa rutin onkolojik cerrahi pratiğinde kullanılsa da, primer lezyonun FDG tutulum yoğunluğunun prognostik bilgiler verdiği bilinmektedir. FDG PET/BT ile tedavi öncesinde incelenen lokal ileri RHK hastalarında malign lezyonun SUVmax değeri prognostik belirteç olarak kullanılabildiği için klinik karar verme sürecinde faydalı bilgiler vermektedir. Primer RHK hastalarında yüksek SUVmax değerinin yüksek metastaz olasılığı ile korelasyon gösterdiği ve FDG birikiminin hastanın sağkalımını tahmin etmede yararlı olabileceği öne sürülmektedir (16).

RHK olgularında FDG aktivitesi, tümörün histolojik özellikleri ve nükleer derecesi ile doğrudan ilişkilidir. FDG tutulumu yükseldikçe, Fuhrman nükleer derecesi de yükselme eğiliminde olup tümörün daha agresif olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, FDG PET’in RHK prognozu belirlemede kritik bir rol oynadığını göstermektedir (12).

FDG PET/BT ile yapılan çalışmalarda SUVmax değerinin 5’in üzerinde olduğu hastalarda, lezyonların genelde Fuhrman nükleer derecesi 3 veya 4 gibi yüksek derecelerde olduğu bildirilmiştir. Bu durum, FDG PET/BT’nin nükleer grade’i öngörebileceğini göstermektedir (19).

SUVmax ve MTV gibi metabolik değerlerin yüksek olduğu RHK lezyonlarında Fuhrman nükleer derecesinin de yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksek FDG

tutulumu, sadece tümör hücrelerinin metabolik aktivitesinin arttığını değil, aynı zamanda hücre yapılarının daha invaziv ve hızlı proliferasyon kazandığını gösterir (12).

FDG tutulumu yüksek ve Fuhrman nükleer derecesi yüksek böbrek lezyonuna sahip hastalarda operasyon sonrası nüks riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (161).

RHK'nın prognostik belirteçlerinden biri olan T evresini öngörmede FDG PET/BT'nin yeri giderek artmaktadır. Yüksek T evresi, tümörün daha geniş bir alana yayıldığını ve lokal olarak ileri evrede olduğunu gösterir. SUVmax değerinin yüksek olması, tümörün lokal invazyon düzeyi ile anlamlı bir korelasyon gösterir (22).

FDG PET/BT, lokal invazyonu değerlendirmede geleneksel görüntüleme teknikleri ile elde edilemeyen bilgiler sunabilir. Örneğin, yüksek SUVmax değeri, tümörün böbrek kapsülünü aşarak komşu dokuları invaze ettiğini gösterebilir. Bu bulgu, T evresinin güvenilirliğini artırabilir ve tedavi kararlarını etkileyebilir (12).

SUVmax değeri artan tümörlerde, T3 veya T4 evresinin daha sık görülmesi, özellikle tümörün boyutu ve yayılımı hakkında öngörü sağlayarak cerrahi planlamayı kolaylaştırır (129).

T evresi yüksek olan RHK hastalarında MTV ve TLG gibi parametrelerin de yüksek olduğu saptanmıştır. MTV ve TLG gibi parametrelerin artması FDG PET/BT'nin bu hastalarda prognostik bir araç olarak değerini ortaya koymaktadır (18).

Pozitif PET'in özellikle büyük lezyonlar ($> 1,5$ cm) için RHK varlığını öngörebilmesi sayesinde biyopsi ihtiyacını değerlendirmede PET'in BT'ye tamamlayıcı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (131).

FDG PET parametrelerinden olan MTV ve TLG'nin yüksek olduğu hastalarda, sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ve hastalığın daha agresif seyrettiği bildirilmiştir. Bu nedenle, MTV ve TLG değerlerinin yüksek oluşu, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (18). Ayrıca kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir. TLG'si 160'ın üzerinde olan hastaların sağkalım oranı TLG'si daha düşük olan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük olarak izlenmiştir (162).

Bu çalışmada, FDG'nin tanı sürecindeki etkinliğini artırabilmek ve FDG'nin renal atılımından kaynaklanan zorlukları azaltmak amacıyla, RHK ön tanısıyla operasyon planlanan hastalara evreleme amacıyla FDG PET incelemesi yapıldı, rutin çekimden sonra i.v. diüretik uygulanarak geç görüntüler elde edildi. Çalışmamızda,

başlangıç ve diüretik sonrası dual faz abdominopelvik ek çekim PET görüntüleri karşılaştırılarak, renal tümörlerin ve sağlıklı renal dokuların metabolik aktivitelerinde meydana gelen değişiklikler değerlendirildi. Bu sonuçlar doğrultusunda, renal malignitenin FDG aktivitesinin belirginleştirilmesi, fizyolojik FDG tutulumunu azaltılması ve tümörün metabolik özelliklerinin daha net ortaya konulması amaçlandı. Daha sonra FDG PET/BT nin erken ve geç görüntülerinden elde edilen volümetrik parametreler postoperatif histopatolojik veriler ile karşılaştırıldı. Diüretik uygulamasının tümörün T evresi, histolojik nükleer derecesi ile SUVmax, MTV, TLG gibi önemli prognostik parametrelerin ölçülmesine etkisinin olup olmadığı ve bu ölçümlerin histopatoloji ile ilişkisi araştırıldı.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ETİK KURUL ONAYI

2024-54 protokol kodu ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda değerlendirilen çalışma 31.01.2024 tarihli E-96317027-514.10-235702987 sayılı karar ile onaylanmıştır (Ek1)

3.2 HASTA GRUBU

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesinde 01.02.2024 - 01.08.2024 tarihleri arasında Renal Hücreli Karsinom tanısı alan hastalar ile radyolojik olarak malign renal kitle ön tanısı konulan hastalar arasından uzak organ metastazı varlığından şüphe duyulan 100 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Histopatoloji sonucu Renal Hücreli Karsinom olan,

Yaşı 18 ve üzeri olan,

F-18 FDG PET/BT görüntüleri Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Nükleer Tıp kliniğinde çekilmiş olan

SUV maks, SUV mean, MTV, TLG değerlerinin ölçülebilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Seçim kriterlerini karşılamayan olgular çalışmadan çıkarıldı.

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

18 yaşından küçük olmak

Böbreğe metastaz yapan malignitesi olan hastalar

Histopatolojik verilerine ulaşılamayan hastalar

Uzak metastaz şüphesi olmayan hastalar

F-18 FDG PET/BT çekimi bölümümüzde gerçekleşmeyen hastalar

3.3 F-18 FDG PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ

Hastalara, PET/BT incelemesi öncesinde en az 6 saat aç kalması ve son 2 gün yoğun fiziksel egzersiz yapmamaları gerektiği hakkında bilgilendirme yapıldı. Ayrıca rutin kullandığı ilaçlar görüntüleme randevusu oluşturulurken düzenlendi.

Çekim günü hastaların kan glukoz değerlerine bakıldı. Kan glukoz değeri 200 mg/dL'den düşük olan hastalardan FDG PET/BT görüntüleme tetkiki yazılı onamı alınarak çekime alındı. Çekime alınan hastalara, kilogram başına 3.7 MBq dozunda radyofarmasötik enjeksiyonu İV olarak yapıldı. Enjeksiyonun ardından radyofarmasötüğün biyodağılımının yeterli seviyeye gelmesi amacıyla 60 dk sessiz bir odada dinlenmesi sağlandı. 60 dk dinlenme süresince 1-1,5 litre oral hidrasyon sağlandı. Böreklerde, her iki üreterde ve mesanede izlenen ve değerlendirmeyi kısıtlayabilecek fizyolojik aktiviteyi en aza indirebilmek amacıyla çekimden hemen önce hastalardan mesanelerini boşaltmaları istendi. Tüm vücut PET/BT incelemesi kraniyumdan femur orta kesime kadar, her bir yatak 2 dk sürecek şekilde yapıldı.

Görüntülemenin hemen ardından fizyolojik idrar aktivitesini daha da düşürebilmek adına, komorbiditesi olmayan hastalara 20 mg l diüretik IV yoldan, yavaş infüzyon ile infüze edildi. Hidrasyon amacıyla oral 1-1.5 litre su içmesini sağlandı, 10 dk aralıklarla tansiyon kontrolü yapıldı ve ilk çekimden 60 dk sonra mesaneleri boşaltılarak, böbrekleri içerecek şekilde dual faz abdominopelvik ek çekim yapıldı.

Hastaların FDG PET görüntülemeleri, Philips Ingenuity TF PET/CT tam halkalı PET ve BT tarayıcıları kullanılarak yapıldı. Hastalar supin pozisyonda iken ve her bir yatak başına 2 dk süre verilerek verteks-femur ortası lokalizasyonları arası çekimleri yapıldı. Herhangi bir kontrast madde verilmedi. PET görüntüleme öncesinde atenüasyon düzeltme ve anatomik korelasyonun sağlanması amacıyla 120 mA ve 130 keV değerleriyle, 5 mm kesit kalınlığı, 0,6 sn rotasyon süresi, 1 mm/sn yatak hızı ve 512 x 512 matriks parametreleri kullanılarak düşük doz BT görüntüleme gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler, vizüel ve semikantitatif parametreler eşliğinde 3 farklı (koronal, transvers, sagittal eksen) kesitte, tüm vücut projeksiyonu, PET, BT ve füzyon PET/BT olarak iş istasyonlarında Philips yazılım programı üzerinden değerlendirildi.

BT görüntülerini kullanarak, her bir RHK lezyonuna aksiyal, sagittal ve koronal düzlemlerde tüm kitleyi içermeye çalışan, üç boyutlu, manuel ilgi alanı (VOI- volume of interest) çizildi. Çizilen VOI'lerden sağlıklı böbrek parankimini ve idrardaki FDG aktivitesini dışlamak için olabildiğince özen gösterildi ancak bazı çizimlerde düzensiz sınırlı lezyonlar sebebiyle çizilen VOI'nin minimal düzeyde sağlıklı böbrek parankimi de içerdi.

Seçilen her bir lezyon için %40 SUVmax threshold olacak şekilde VOI'lerden SUVmaks(g/ml), SUVmean(ortalama standart uptake değeri)(g/ml), MTV (ml), karaciğer SUVmaks PET parametreleri ile BT görüntülerinden tümörün 3 boyutlu ölçüleri belirlendi. Abdominopelvik geç çekim görüntülerinden de SUVmaks ek, SUVmean ek, MTV ek ve karaciğer SUVmaks ek değerleri ölçüldü. İnflamatuvar veya fizyolojik aktivite ile uyumlu tümör tutulumu dışındaki hipermetabolik odaklar çalışma dışında tutuldu. SUV max'ın %40 eşik değeri baz alınarak, 'SUV mean X MTV' formülasyonu ile TLG değerleri belirlendi.

FDG PET/BT incelemesinden elde edilen metabolik parametreler kayıt edildi. PET/BT incelemesini takiben ortalama 3,5 hafta (min:1 maks:8) sonra nefrektomi operasyonu yapıldı.

Postoperatif patolojik inceleme renal maligniteler konusunda deneyimli bir patolog tarafından incelendi. Tümör boyutu, histolojik ISUP grade'i, tümör evresi, sarkomatoid/rabdoïd diferansiasyon varlığı, multifokalite, perirenal yağ doku invazyonu, gerota fasya invazyonu, renal sinüs yağlı doku invazyonu, renal venin kas içeren segmenter dalında tümör invazyonu, renal ven içerisinde tümör trombüsü, renal ven invazyonu, renal ven cerrahi sınır, pelvikaliksiyel invazyon, perinefritik yağlı doku cerrahi sınır, gerota fasya cerrahi sınır, üreter cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, perinöral invazyon, nekroz, sürrenal invazyon varlığı değerlendirildi.

Operasyon sonrası tümör histopatolojik alt tipi, pT evresi, ISUP nükleer grade derecesi, patolojik tümör volümü gibi histopatolojik parametreler ile volümetrik PET parametreleri olan SUVmaks, SUVmaks geç, SUVmean, SUVmean geç, MTV, MTV geç, TLG, TLG geç değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldı.

3.4 İSTATİSTİK ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 22.0 Programı yardımı ile tamamlandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirilmediğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Mann Whitney U testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Araştırmanın sürekli değişkenleri arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile test edildi. İki değişken arasındaki ilişkinin başka bir değişken tarafından nasıl etkilendiğini incelemek için moderatör değişken analizi kullanıldı. Testler için güven aralığı %95, istatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesine Şubat 2024 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında başvuran, çalışma kriterlerini karşılayan toplam 100 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir (Tablo x).

Hastaların yaşları 21 ile 92 arasında olup, tanı yaşı ortalaması 58,2 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların malign kitleleri 49 hastada sağ böbrekte, 51 hastada sol böbrekte tespit edilmiştir.

Tablo 7: Hasta grubunun demografik özellikleri

ÖZELLİK	n
Cinsiyet Erkek Kadın	n:75 n:25
Yaş Erkek Kadın	ort: 59,7 ort: 57,7
PET/BT' de Uzak Organ Metastazı Var Yok	n:31 n:69
PET/BT' de Diüretik Kullanımı Var Yok	n:75 n:25
Biyopsi ile Tanı Alan	n: 5
Operasyon Tipi Parsiyel Nefrektomi Radikal Nefrektomi	n:27 n:37
Histolojik Tip Berrak Hücreli RHK Papiller Alt tip RHK Diğer RHK	n:46 n: 11 n: 7
T evre T1 T2 T3 T4	n:36 n: 5 n:23 n: 0
ISUP nükleer derece Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4	n: 9 n:19 n:25 n: 11

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 31'inde evreleme FDG PET/BT incelemesinde uzak organ metastazı saptandı. Saptanan metastazlar akciğerde (n:14), kemiklerde (n:9), karaciğerde(n:5) ve beyinde(n:3) izlendi. PET/BT'de metastaz saptanan hastalar inoperabl kabul edilerek tedavi planlaması değiştirildi ve kemoterapi (n:28), radyoterapi(n:11) planlandı. Uzak metastazı olan 31 hastanın yalnızca 2'sine semptomların azaltılması, tümör yükünün azaltılması, sistemik tedavilerin etkinliğinin artırılması gibi amaçlarla radikal nefrektomi yapıldı. Bu hastalarda primer tümörün patolojik tümör boyutları 28x17x15 ve 11x9x7 cm olarak ölçüldü. Bu hastalarda ISUP nükleer derecesi grade 4 idi. SUVmaks değerleri sırasıyla 21,9 ve 16,3 olarak ölçüldü. Diğer 29 hasta biyopsi ile RHK tanısı doğrulanarak kemoterapiye başladı.

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 2'sinde lenf nodu metastazı saptandı. Bu hastaların birinde lenf noduna ek olarak akciğer metastazı da tespit edilerek nefrektomiye ek olarak akciğerdeki metastatik nodüle radyoterapi uygulandı. Lenf nodu metastazı tespit edilen diğer hastaya radikal nefrektomi yeterli görüldü.

Metastaz saptanan hastalarda tespit edilen tümöre ait metabolik parametrelerin tamamının diğer hastalardan belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. Uzak metastazı olmasına rağmen nefrektomi yapılan hastalar istatistiksel analizde bias oluşumunu engellemek amacıyla uzak metastazı olmayan hastaların nefrektomi sonuçlarıyla beraber istatistiksel analize dahil edilmediler.

Evreleme FDG PET/BT incelemesinde uzak organ metastaz saptanmayan 69 hastadan 5'ine eşlik eden komorbid sistemik hastalıklar nedeniyle nefrektomi planlanamadı. Bu hastalarda tanı evreleme FDG PET/BT incelemesi sonrasında biyopsi ile kondu. Bu hastaların histopatolojik alt tipleri 4'ünde berrak hücreli RHK iken, 1'inde papiller alt tip RHK olarak raporlandı. Bu hastalar da istatistiksel analize dahil edilmedi.

Evreleme FDG PET/BT incelemesinde uzak organ metastaz saptanmayan 64 hastaya nefrektomi planlandı. Bu hastaların 27'sine parsiyel 37'sine radikal nefrektomi uygulandı. Bu hastaların 46'sında berrak hücreli RHK, 11'inde papiller alt tip RHK 7'sinde sınıflandırılmayan RHK saptandı.

Hastaların 60. dakikada yapılan rutin PET/BT incelemesinden elde edilen MT, TLG, SUVmax ve SUV mean değerleri hesaplandı. Kadın ve erkek grupları arasında SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG parametreleri açısından anlamlı bir farklılık

gözlenmedi (tüm p değerleri > 0.05). Malign kitleleri sağ böbrekte olanlar ile sol böbrekte olanların PET parametreleri ile yapılan korelasyon testinde herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Metabolik PET parametreleri ile RHK histopatolojik alt tipleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 8)

Tablo 8: Metabolik PET parametreleri ile RHK histopatolojik alt tipleri karşılaştırması

	SUV maks	SUV mean	MTV	TLG
Berrak hücreli RHK n:46	min:2,1 maks: 14,5 ort±sd:4,8±2,80330	min:1,3 maks: 7,2 ort±sd:2,7±1,34832	min: 2,4 maks: 320 ort±sd:64±85,48045	min:4,6 maks: 1235 ort±sd:190±288,02860
Papiller tip RHK n:11	min:1,6 maks: 7,7 ort±sd:4±1,57359	min:1,1 maks: 4 ort±sd: 2,5±0,75245	min: 1 maks: 105 ort±sd:25±43,71814	min:2,4 maks: 320 ort±sd:75±129,92232
Diğer RHK alt tipi n:7	min:3,4 maks: 16,5 ort±sd:6±5,09931	min:1,8 maks: 10,2 ort±sd:3,5±3,22428	min: 4 maks: 950 ort±sd:171±377,32094	min:11,6 maks: 2945 ort±sd:549±1162,88827
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Çalışmada, uzak metastazı olmayıp opere edilen 64 hastanın histopatolojik verileri incelendiğinde 46 hasta Berrak hücreli RHK, 11 hasta Papiller alt tip RHK, 7 hasta diğer RHK alt tipleri ile tanı aldığını saptandı.

Berrak hücreli RHK tanılı hastaların SUVmaks değerlerinin ortalaması 4,8, Papiller alt tip RHK tanılı hastaların SUVmaks değerlerinin ortalaması 4, diğer RHK alt tiplerinin izlendiği hastaların SUVmaks değerlerinin ortalaması 6 olarak saptandı. SUVmaks değeri ile RHK alt tipleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Berrak hücreli RHK tanılı hastaların SUVmean değerlerinin ortalaması 2,7, Papiller alt tip RHK tanılı hastaların SUVmean değerlerinin ortalaması 2,5, diğer RHK alt tiplerinin izlendiği hastaların SUVmean değerlerinin ortalaması 3,5 olarak saptandı. SUVmean değeri ile RHK alt tipleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Berrak hücreli RHK tanılı hastaların MTV değerlerinin ortalaması 64, Papiller alt tip RHK tanılı hastaların MTV değerlerinin ortalaması 25, diğer RHK alt tiplerinin

izlendiği hastaların MTV değerlerinin ortalaması 171 olarak saptandı. MTV değeri ile RHK alt tipleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Berrak hücreli RHK tanıli hastaların TLG değerlerinin ortalaması 190, Papiller alt tip RHK tanıli hastaların TLG değerlerinin ortalaması 75, diğer RHK alt tiplerinin izlendiği hastaların TLG değerlerinin ortalaması 549 olarak saptandı. TLG değeri ile RHK alt tipleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Uzak metastazı olmayıp opere edilen 64 hastanın histopatolojik sonuçlarına göre, ISUP nükleer derecelendirme grade'leri tablo 9'daki gibidir.

Tablo 9: Hasta grubunun ISUP nükleer derecelendirme grade'leri

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Berrak Hücreli RHK n:46	6	14	17	9
Papiller tip RHK n:11	2	3	5	1
Diğer alt tip RHK n:7	1	2	3	1
Toplam n:64	9	19	25	11

Uzak metastazı olmayıp opere edilen 64 hastanın histolojik RHK alt tiplerine göre ISUP nükleer derecelerini sınıflandırırsak, Berrak hücreli RHK tanısı alan 46 hastanın 6'sının (6/46) ISUP nükleer derecesi Grade 1, 14/46 hasta Grade 2, 17/46 hasta Grade 3, 9/46 hasta Grade 4 ile uyumlu olarak saptandı.

Bu 64 hastanın toplamda 9'unun ISUP nükleer derecesi Grade 1, 19 hastanın ISUP nükleer derecesi Grade 2, 25 hastanın ISUP nükleer derecesi Grade 3, 11 hastanın ISUP nükleer derecesi Grade 4 olarak saptandı.

Metabolik PET parametreleri ile ISUP nükleer derecelendirme grade'leri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Metabolik PET parametreleri ile ISUP nükleer derecelendirme grade'lerinin karşılaştırması

	SUVmaks g/ml	SUVmean g/ml	MTV cm3	TLG
Grade1 (n:9)	min:2,1 maks:3,4 ort±sd:2,7±0,41533	min:1,6 maks:2,1 ort±sd:1,8±0,16159	min:3,3 maks:26 ort±sd:11±8,8285	min:6,3 maks:44 ort±sd:20±15,96352
Grade2 (n:19)	min:1,6 maks:5 ort±sd:3,7±0,94628	min:1,1 maks:3 ort±sd:2,2±0,56517	min:2,2 maks:240 ort±sd:46±60,34195	min:2,4 maks:504 ort±sd:104±137,04527
Grade3 (n:25)	min:2,2 maks:10,9 ort±sd:4,7±2,17732	min:1,4 maks:5,4 ort±sd:2,7±1,06944	min:1 maks:950 ort±sd:108±200,57189	min:2,9 maks:2945 ort±sd:318±635,23159
Grade4 (n:11)	min:3,7 maks:16,5 ort±sd:8,6±4,27441	min:2,1 maks:10,2 ort±sd:4,7±2,42438	min:10,3 maks:263 ort±sd:78±88,33419	min:21,6 maks:1157 ort±sd:328±329,39082
	p:0,001	p:0,001	p:0,01	p:0,001

ISUP nükleer derecelendirme grade'i 1 olan hastaların (n:9), SUVmaks değerleri ortalaması 2,7, grade'i 2 olan hastaların (n:19), SUVmaks değerleri ortalaması 3,7, grade'i 3 olan hastaların (n:25), SUVmaks değerleri ortalaması 10,9, grade'i 4 olan hastaların (n:11), SUVmaks değerleri ortalaması 8,6 olarak saptanmış olup SUVmaks değeri ile ISUP nükleer derecesi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

ISUP nükleer derecelendirme grade'i 1 olan hastaların (n:9), SUVmean değerleri ortalaması 1,8, grade'i 2 olan hastaların (n:19), SUVmean değerleri ortalaması 2,2, grade'i 3 olan hastaların (n:25), SUVmean değerleri ortalaması 2,7, grade'i 4 olan hastaların (n:11), SUVmean değerleri ortalaması 4,7 olarak saptanmış olup SUVmean değeri ile ISUP nükleer derecesi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

ISUP nükleer derecelendirme grade'i 1 olan hastaların (n:9), MTV değerleri ortalaması 11, grade'i 2 olan hastaların (n:19), MTV değerleri ortalaması 46,

grade'i 3 olan hastaların (n:25), MTV değerleri ortalaması 108, grade'i 4 olan hastaların (n:11), MTV değerleri ortalaması 78 olarak saptanmış olup MTV değeri ile ISUP nükleer derecesi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

ISUP nükleer derecelendirme grade'i 1 olan hastaların (n:9), TLG değerleri ortalaması 20, grade'i 2 olan hastaların (n:19), TLG değerleri ortalaması 104, grade'i 3 olan hastaların (n:25), TLG değerleri ortalaması 318, grade'i 4 olan hastaların (n:11), TLG değerleri ortalaması 328 olarak saptanmış olup TLG değeri ile ISUP nükleer derecesi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Spearman Korelasyon Analizi ve Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre metabolik PET parametreleri ile RHK ISUP nükleer derece grade'leri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Uzak metastazı olmayıp opere edilen 64 hastanın histopatolojik sonuçlarına göre, RHK alt tipi ve tümör T evre değerleri tablo 11'deki gibidir.

Tablo 11: Non-metastatik hastaların RHK alt tipi ve tümör T evre değerleri

	T1 evre	T2 evre	T3 evre	T4 evre
Berrak Hücreli RHK n:46	25	2	19	0
Papiller tip RHK n:11	9	1	1	0
Diğer alt tip RHK n:7	2	2	3	0
Toplam n:64	36	5	23	0

Uzak metastazı olmayıp opere edilen 64 hastanın histolojik RHK alt tiplerine göre tümör T evrelerini sınıflandırırsak, Berrak hücreli RHK tanısı alan 46 hastanın 25'inin (25/46) tümör evresinin T1, 2/46 hastanın T2, 19/46 hasta T3 olarak saptandı.

Bu 64 hastanın toplamda 36'sının tümör evresi T1 evre, 5 hastanın T2 evre, 23 hastanın T3 evre olduğu görüldü. T4 evrede hasta izlenmedi.

Metabolik PET parametreleri ile tümör T evreleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Non-metastatik hastaların tümör T evre değerleri ile metabolik PET parametrelerinin karşılaştırması

	SUVmaks g/ml	SUVmean g/ml	MTV cm3	TLG
T1 (n:36)	min:1,6 maks:7,4 ort±sd:3,7±1,26980	min:1,1 maks:4,5 ort±sd:2,2±0,64409	min:1 maks:240 ort±sd:29±45,05323	min:2,4 maks:648 ort±sd:71±122,57483
T2 (n:5)	min:4,5 maks:9,2 ort±sd:6,1±1,76014	min:2,6 maks:4,9 ort±sd:3,5±0,79762	min:4 maks:950 ort±sd:176±343,94836	min:11,6 maks:2945 ort±sd:565±1059,64705
T3 (n:23)	min:2,2 maks:16,5 ort±sd:6,1±4,04182	min:1,4 maks:10,2 ort±sd:3,3±2,22035	min:9 maks:320 ort±sd:97±100,33698	min:13,5 maks:1234 ort±sd:308±351,78367
T4(n:0)	-	-	-	-
	p:0,001	p:0,01	p:0,01	p:0,01

Tümör T evresi 1 olan hastaların (n:36), SUVmaks değerleri ortalaması 3,7, tümör T evresi 2 olan hastaların (n:5), SUVmaks değerleri ortalaması 6,1, tümör T evresi 3 olan hastaların (n:23), SUVmaks değerleri ortalaması 6,1 olarak saptanmış olup SUVmaks değeri ile tümör T evresi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Tümör T evresi 1 olan hastaların (n:36), SUVmean değerleri ortalaması 2,2, tümör T evresi 2 olan hastaların (n:5), SUVmean değerleri ortalaması 3,5, tümör T evresi 3 olan hastaların (n:23), SUVmean değerleri ortalaması 3,3 olarak saptanmış olup SUVmean değeri ile tümör T evresi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Tümör T evresi 1 olan hastaların (n:36), MTV değerleri ortalaması 29, tümör T evresi 2 olan hastaların (n:5), MTV değerleri ortalaması 176, tümör T evresi 3 olan hastaların (n:23), MTV değerleri ortalaması 97 olarak saptanmış olup MTV değeri ile tümör T evresi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Tümör T evresi 1 olan hastaların (n:36), TLG değerleri ortalaması 71, tümör T evresi 2 olan hastaların (n:5), TLG değerleri ortalaması 565, tümör T evresi 3 olan hastaların (n:23), TLG değerleri ortalaması 308 olarak saptanmış olup TLG değeri ile tümör T evresi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Spearman Korelasyon Analizi ve Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre metabolik PET parametreleri ile RHK tümör T evreleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Uzak metastazı olmayıp opere edilen 64 hastanın 27'sinin parsiyel nefrektomi ile opere edildiğini, 37'sinin radikal nefrektomi ile opere edildiğini saptadık (tablo x).

Metabolik PET parametreleri ile nefrektomi tipi (radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi) arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Nefrektomi türü ile metabolik PET parametrelerinin karşılaştırması

	SUVmaks g/ml	SUVmean g/ml	MTV cm3	TLG
Parsiyel nefrektomi (n:27)	min:1,6 maks:7,4 ort±sd:3,7±1,37601	min:1,1 maks: 4,5 ort±sd:2,3±0,76706	min:1 maks: 105 ort±sd:17,9±24,41542	min:2,4 maks: 273 ort±sd:43,8±65,24397
Radikal nefrektomi (n:37)	min:2,2 maks: 16,5 ort±sd:5,6±3,41552	min:1,4 maks: 10,2 ort±sd:3,1±1,83744	min:9 maks: 950 ort±sd:107±167,71472	min:13,5 maks: 2945 ort±sd:331,5±535,11255
	p:0,001	p:0,001	p:0,001	p:0,001

Parsiyel nefrektomi olan hastaların (n:27) SUVmaks değerleri ortalaması 3,7, radikal nefrektomi olan hastaların (n:37), SUVmaks değerleri ortalaması 5,6 olarak saptanmış olup SUVmaks değeri ile nefrektomi tipi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

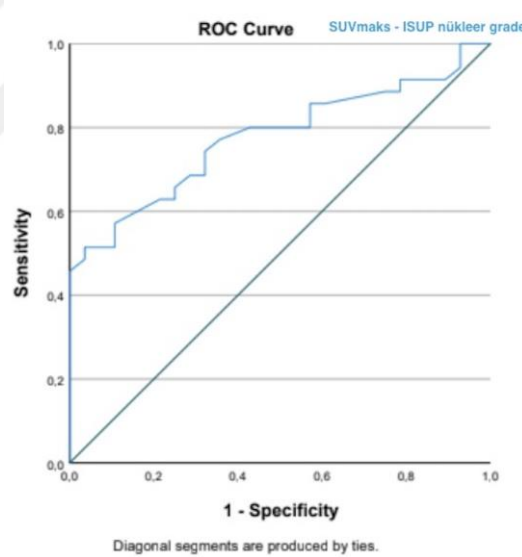
Parsiyel nefrektomi olan hastaların (n:27) SUVmean değerleri ortalaması 2,3, radikal nefrektomi olan hastaların (n:37), SUVmean değerleri ortalaması 3,1 olarak

saptanmış olup SUVmean değeri ile nefrektomi tipi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Parsiyel nefrektomi olan hastaların (n:27) MTV değerleri ortalaması 17,9, radikal nefrektomi olan hastaların (n:37), MTV değerleri ortalaması 107 olarak saptanmış olup MTV değeri ile nefrektomi tipi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi. v

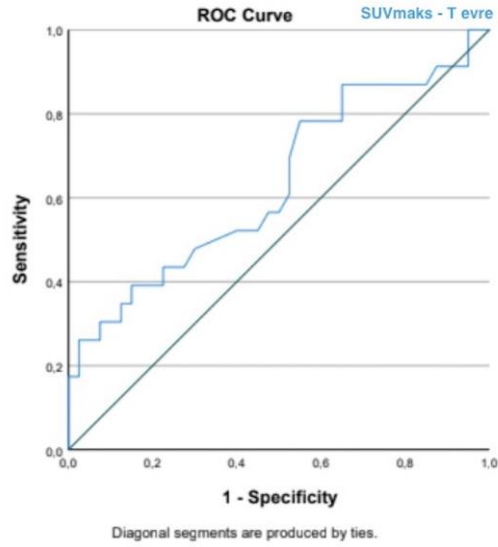
Parsiyel nefrektomi olan hastaların (n:27) TLG değerleri ortalaması 43,8, radikal nefrektomi olan hastaların (n:37), TLG değerleri ortalaması 331,5 olarak saptanmış olup TLG değeri ile nefrektomi tipi karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre metabolik PET parametreleri ile RHK hastalarının nefrektomi tipi arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü.



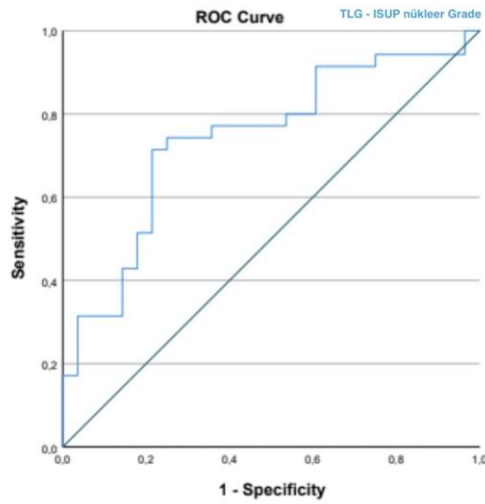
Şekil 1: SUVmaks - ISUP nükleer grade ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde SUVmaks 3,75 değerinin üstündeki değerlerin %74 sensitivite ve % 68 spesifisite ile yüksek dereceli ISUP histolojik grade'i (Grade3-4) tahmin ettiği saptandı (AUC:0.776)



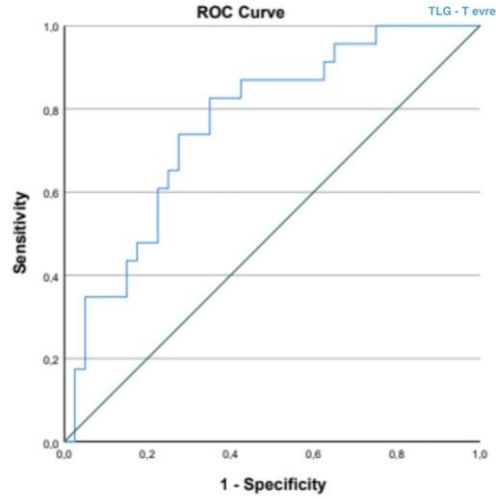
Şekil 2: SUVmaks - T evre ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde SUVmaks 3,45 değerinin üstündeki değerlerin %78 sensitivite ve % 45 spesifisite ile yüksek T evreyi (T 3-4) tahmin ettiği saptandı (AUC:0.634).



Şekil 3: TLG - ISUP nükleer grade ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde TLG>41 değerinin üzerindeki değerlerin, %78 sensitivite ve % 65 spesifisite ile yüksek ISUP nükleer dereceyi (Grade 3-4)'i tahmin ettiği saptandı (AUC:0,742).



Şekil 4: TLG - T evre ROC eğrisi

ROC eğrisi analizinde TLG>47 değerinin üzerindeki değerlerin, %83 sensitivite ve % 65 spesifisite ile yüksek T evreyi (T 3-4) tahmin ettiği saptandı (AUC:0,765).

Çalışmada, başlangıç FDG PET/BT incelemesi yapılan 100 hastadan 75'ine diüretik enjeksiyonu uygulandı, 25 hastada ise hipotansif durumlar veya ek çekimi reddetme gibi nedenlerle bu enjeksiyon yapılamadı. Diüretik enjeksiyonu yapılan 75 hastanın histopatolojik verilerine göre (ISUP nükleer grade dereceleri, T evreleri, nefrektomi tipi ve uzak organ metastazı varlığı) sınıflandırılması yapıldı ve bu gruplardaki hastaların dual faz geç PET/BT görüntülerinde SUVmaks değeri artan veya azalan hasta sayıları ile SUVmaks artış oranları analiz edildi.

Tablo 14, SUVmaks değerindeki değişimlerin, klinik ve histopatolojik parametrelere göre nasıl dağıldığı detaylı bir şekilde gösterildi.

Tablo 14: Klinik ve histopatolojik parametrelere göre SUVmaks değerindeki değişimler

Özellik	Dual Faz PET/BT İncelemede SUVmaks Artan	SUVmaks - SUVmaks EK Artış Oranı	Dual Faz PET/BT İncelemede SUVmaks Azalan
Grade 1-2 (n:20)	5	%4	15
Grade 3-4 (n:32)	17	%18	15
T Evre 1-2 (n:32)	12	%7	20
T Evre 3-4 (n:20)	10	%22	10
Parsiyel Nefrektomi (n:22)	8	%9	14
Radikal Nefrektomi (n:30)	14	%18	16
Uzak Organ Metastazı Olan (n:23)	18	%26	5
Uzak Organ Metastazı Olmayan (n:52)	22	%16	30

Düşük grade (1-2) tümör saptanan 20 hastanın 5'inde dual faz SUVmaks değeri artarken artış oranı ortalama %4 olarak izlendi.

Yüksek grade (3-4) tümör saptanan 32 hastanın 17'sinde dual faz SUVmaks değeri artarken artış oranı ortalama %18 olarak izlendi.

Düşük T evreli (1-2) tümör saptanan 32 hastanın 12'sinde dual faz SUVmaks değeri artarken artış oranı ortalama %7 olarak izlendi.

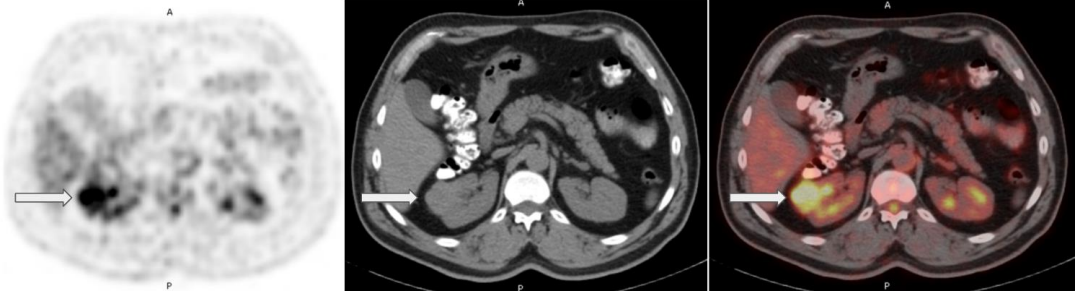
Yüksek T evreli (3-4) tümör saptanan 20 hastanın 10'unda dual faz SUVmaks değeri artarken artış oranı ortalama %22 olarak izlendi.

Parsiyel nefrektomi yapılan 22 hastanın 8'inde dual faz SUVmaks değeri artarken artış oranı ortalama %9 olarak izlendi.

Radikal nefrektomi yapılan 30 hastanın 14'ünde dual faz SUVmaks değeri artarken artış oranı ortalama %18 olarak izlendi.

Uzak organ metastazı saptanan 23 hastanın 18'inde dual faz SUVmaks değeri artarken artış oranı ortalama %26 olarak izlendi.

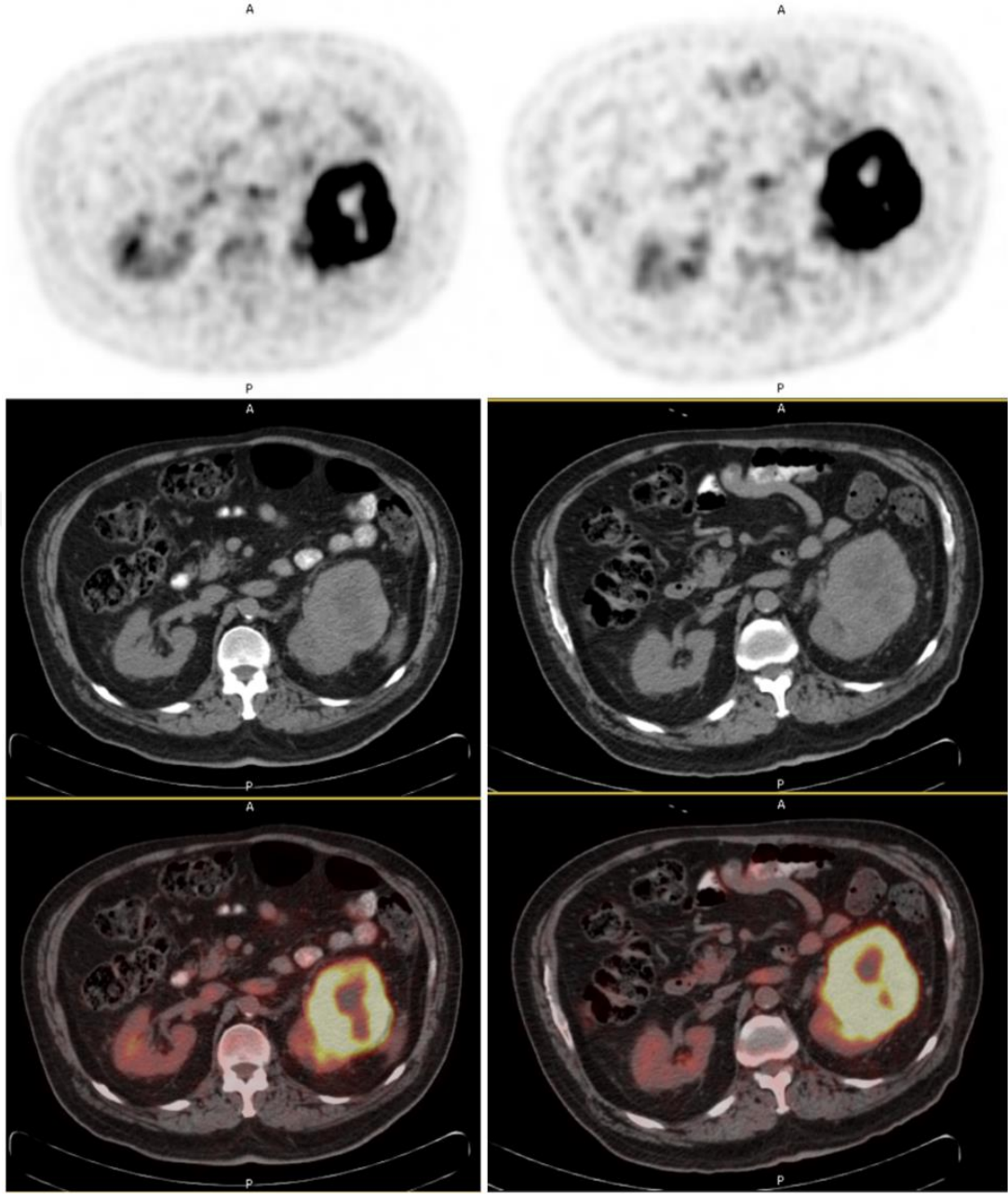
Uzak organ metastazı olmayan 52 hastanın 22'sinde dual faz SUVmaks değeri artarken artış oranı ortalama %16 olarak izlendi.



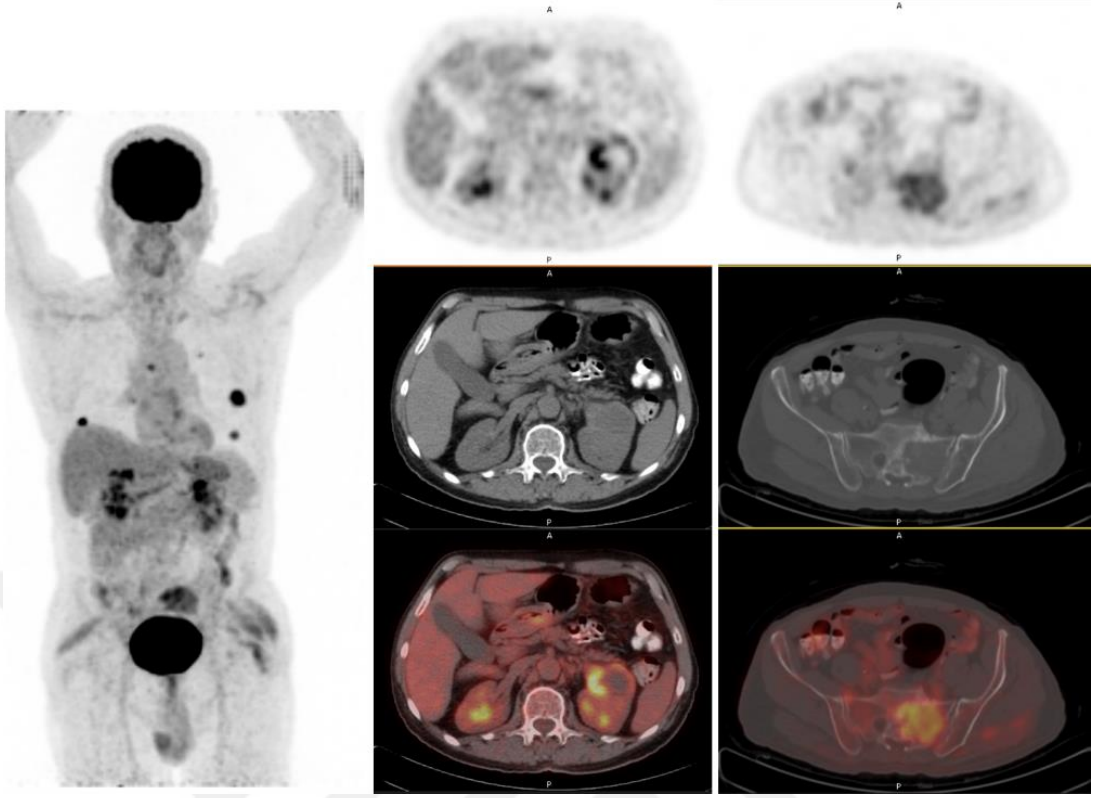
Şekil 5: 59 yaşında erkek hasta. Sağ böbreğinde küçük sayılabilecek (3,3X3,2X3,2X cm) renal kitlenin SUVmaks:7,4 SUVmean:4,6 MTV:16,1 olarak hesaplandı. Lezyonun histopatolojik ISUP nükleer grade derecesi 4 olarak tespit edildi.



Şekil 6: 66 yaşında erkek hasta. Sağ böbreğindeki izlenen 4x3,8x3,6 cm ölçüsündeki renal kitlenin SUVmaks:3,2 SUVmean:1,8 MTV:18 olarak hesaplandı. Lezyonun histopatolojik ISUP nükleer grade derecesi 1 olarak tespit edildi.



Şekil 7: 70 yaşında erkek hastanın sol böbreğinde 8,8x7,4x7 cm ölçüsünde renal kitle izleniyor. Kitlenin başlangıç PET parametreleri: SUVmaks: 21,8, SUVmean:11, MTV:111. Kitlenin dual faz PET parametreleri: SUVmaks:29,2 SUVmean:15,3 MTV: 134,8. Her iki akciğeri parankiminde izlenen metastaz şüpheli nodüler lezyonlar nedeniyle hasta inoperabl kabul edildi.



Şekil 8: 76 yaşında erkek hastanın sol böbreğinde 6,1x5x5 cm ölçüsünde renal kitle izleniyor. Kitlenin PET parametreleri: SUVmaks:6,6, SUVmean:3,3, MTV:60. Her iki akciğer parankiminde izlenen metastaz şüpheli nodüler lezyonlar ve sakrumda izlenen metastaz şüpheli litik karakterli kemik lezyonu sebebiyle hasta inoperabl kabul edildi.

5. TARTIŞMA

FDG PET/BT, onkolojide kanser hücrelerinin glikoz metabolizmasını değerlendiren yarı kantitatif görüntüleme aracıdır. Bu araç, kanser hücrelerinin enerji ihtiyacının yüksek olması nedeniyle glikozu yoğun biçimde almasını temel alır ve radyoaktif bir glikoz analogu olan FDG'yi kullanarak malign hücrelerinin metabolik aktivitesini görüntüler. FDG PET/BT, özellikle tümör evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve nükslerin saptanmasında günümüzde sıklıkla kullanılır (5).

F-18 FDG PET/BT anatomik detaylar ve metabolik bilgileri tek çalışma ile bizlere sağlar. PET/BT, tek başına BT taraması veya PET taraması ile karşılaştırıldığında daha iyi özgüllük (%83-%100) ve duyarlılığa (%80-%100) sahiptir (10, 133, 163). FDG PET/BT erken metastatik hastalığın saptanmasında ve BT ve MRG'de yeterince değerlendirilemeyen yumuşak doku ve kemik metastazlarının belirlenmesinde BT ve MRG'den daha başarılıdır. Bertagna ve arkadaşları, RHK tanısıyla incelenen 27 vakanın 3'ünde negatif tanısal BT varlığında FDG PET/BT ile histolojik olarak doğrulanmış kemik metastazlarını gösterebildiklerini bildirmiştir (130).

FDG PET/BT'nin hücrelerin metabolik aktivitesini ölçmesi, morfolojik görüntülemeye göre daha hassas bilgiler sunar. Metabolik değişiklikleri doğrudan görüntülediği için henüz morfolojik değişiklikler oluşmadan, tedaviye erken yanıt değerlendirmesinde oldukça başarılıdır. Bu, tedavisinin etkinliğini hızlıca değerlendirmeyi ve gerekirse tedavi metodunu değiştirmeyi olanaklı kılar (164).

RHK'nın radyolojik tanısında ve evrelemesinde sıklıkla BT ve MRG kullanılmaktadır. Bu teknikler, hastanın RHK ön tanısı almasını sağlayacak radyolojik özellikler ve hastalığın T evresi hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan boyut bilgisini vermektedir. Lokal radyolojik değerlendirmeyi de sağlayarak metastaz şüpheli lenf nodu varlığını göstermektedir (114).

FDG PET/BT, çeşitli kanser türlerinde yaygın olarak kullanılsa da RHK'nın primer tanısında yaygın olarak kullanılmaz. F-18-FDG PET'in RHK tanısında duyarlılıkları ve özgüllükleri, tanısal BT veya MRG'a göre düşük düzeyde bulunmuştur. Düşük duyarlılığın sebebi olarak yanlış negatif sonuçlar olarak belirtilmiştir (165).

FDG PET/BT, renal kanserli hastalarda tanı sonrası evreleme aşamasında, metastazların tespiti için kullanışlıdır. Özellikle uzak organ ve lenf nodu metastazlarının tespitinde yüksek duyarlılığa sahiptir. RHK'nın sıklıkla metastaz yaptığı akciğer, kemik, karaciğer gibi organlarda, FDG PET/BT yüksek doğruluk oranları ile metastazları saptayabilir ve bu açıdan konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden üstündür (9).

PET/BT metastatik lenf nodlarının varlığını tanımlamak için yararlıdır. 1 cm'den küçük lenf nodları metastatik olsalar bile BT ve MRG incelemesinde metastatik olarak tanımlanamayabilirler (10).

FDG tutulumu, RHK hastalarında izlenen trombozların benign-malign ayrımını yapabilmektedir (16).

Renal malign hücrelerin histolojik derecelerinin ve hücre membranında GLUT-1 reseptör ekspresyonunun düşük olması, renal hücrenin glikozu metabolize etme potansiyelinin düşük olması, FDG'nin fizyolojik eliminasyon yolunun böbrekler vasıtası ile olması renal kitlelerin tanı anında FDG PET/BT'nin kullanımını kısıtlamaktadır (128, 129).

Günümüze kadar çok sayıda çalışma RHK değerlendirilmesinde PET/BT'nin kullanımını incelemiştir.

Glikoz böbreğin proksimal tübüllerinde tamamen geri emilirken, FDG emilmez; bu da idrarda radyoaktivitenin birikmesine neden olur. İdrarda FDG aktivitesinin birikmesi, hastalar taramadan önce mesanelerini boşaltsalar bile pelvik ve bazen de batın anormalliklerinin görüntülenmesini engeller. Hidrate hastalarda artan idrar hacmi, daha sık idrara çıkmaya sebep olur ve mesane aktivitesinin azaltılmasına yol açar. Mesaneye FDG iletimini artırmadan idrar hacmini artırmanın tercih edilebilir bir yolu diüretik kullanımı olabilir (166).

Diüretik kullanılmadan yapılan çekimlerde belirgin FDG tutulumu olmayan RHK'nın sağlıklı böbrek dokusundan ayırt edilmesi zor olmaktadır. Ayrıca RHK'nın metabolik aktivitesinin düşük olması, düşük FDG tutmasına sebep olmakta ve bu da RHK lezyonunun FDG PET/BT ile ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır (8).

Bir çalışmada diüretik sonrası yapılan görüntülemelerde Tümör(SUVmaks)/Böbrek(SUVmaks)(T/B) ve MTV'nin önemli ölçüde değiştiği bulunmuştur. Tümördeki FDG tutulumu diüretik sonrası önemli ölçüde değişmemiş

olup bu esnada böbreklerden idrar aktivitesinin temizlenmesi nedeniyle T/B oranı artmıştır. Ancak çalışma hastalarının çoğunda renal pelvis veya kaliks invazyonunun oluşu nedeniyle çizilen ROI'lerin idrar aktivitesini içerdiği, diürez sonrası, o bölgedeki üriner aktivitenin çoğunun azalmasına sekonder MTV'nin azaldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, görsel değerlendirmede, başlangıç ve diüretik sonrası görüntüleme arasında kayda değer bir fark gözlenmediği, çalışmadaki 29 hastanın hiçbirinde PET yorumunun değişmediği belirtilmiştir. Diüretik sonrası geç alınan PET/BT görüntülemeleri, böbrek tümörlerinde çevresel idrar kaynaklı FDG aktivitelerini azaltarak tanısal doğruluğu artırmaktadır. Diüretik uygulaması sonrası, böbrek dokusunda biriken idrar kaynaklı FDG'nin uzaklaştırılması sağlanmakta, böylece tümör metabolizması daha iyi analiz edilebilmektedir (15). Benzer sonuçlar Gündoğan ve arkadaşları (167) tarafından da bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada yazarlar, FDG PET çekiminin diüretik sonrasında geç saatlerde yapılmasının, böbrek ve mesanede FDG aktivitesini genel olarak azalttığını belirtip, bunun nedenini, FDG'nin önemli bir bölümünün enjeksiyondan sonraki ilk 30 dakika içinde idrara atılmasına bağlamıştır. Diüretik sonrası gecikmeli görüntüleme, böbrek ve mesanede daha az FDG bulunması anlamına geldiği, bu da bu organları daha net bir şekilde görselleştirmeye yardımcı olduğu belirtilmiştir (14).

FDG PET/BT ile RHK görüntülemesinde diüretik kullanımının FDG PET/BT'nin tanısal rolünü değiştirmede belirten çalışmalar da mevcuttur. Kamel ve arkadaşlarının çalışmasında, zorlu diürez sonrasında bile FDG PET/BT'nin primer RHK tanısı için yeterli bir yöntem olmadığı ifade edilmiştir (168).

Özülker ve arkadaşlarının çalışmasında RHK olgularında F-18-FDG PET/BT'nin tanısal güvenilirliğini yükseltmek için hastalara hidrasyon ve ardından zorlu diürez uygulamanın güvenilir bir metod olmadığını belirtilmiştir (138).

Başka bir çalışmada diüretiklerin uygulanması böbrekte yer kaplayan lezyonların karakterizasyonunu iyileştirmede çünkü böbreğin yüksek aktivitesinin esas olarak renal tübüler epiteldeki fizyolojik alımdan kaynaklandığı belirtilmiştir (169).

Aşağıda savunduğumuz bir düşünce sebebiyle öncelikle böbreğin anatomik özelliklerine değinmemiz gerekmektedir. Sağlıklı bir yetişkin böbreğinde 1-4 milyon nefron bulunur. Renal korpüskül (Malpighi cismi), proksimal kanal, Henle kulpu, distal kanal olarak dört kesimden oluşur (170). Her bir böbreğin volümü 125 ml ile 155 ml

arasında değişmektedir (171). Renal pelvisin hacmi erkeklerde 4,9-5,7 ml, kadınlarda 2,4-2,7 ml arasında değişmektedir (172). Nefrondaki kanalların çapları 15-60 mikron arasında değişmektedir (173).

Çalışmamızda elde edilen ilk görüntüler, sağlıklı böbrek dokusunun düşük düzeyde FDG aktivitesi biriktirdiğini gösterdi. Abdominopelvik bölgeden alınan diüretik sonrası dual faz geç görüntüleri incelediğimizde, sağlıklı renal parankimde anlamlı bir metabolik aktivite değişimi gözlemlemedik. Bu durumun, böbrek parankiminde düşük miktarda ultrafiltrat bulunması ve nefron epitel hücrelerinin sınırlı düzeyde metabolik aktivite göstermesi ile ilişkili olabileceğini düşündük. Sağlıklı böbreklerde mikron düzeyinde çapa sahip nefron kanallarının içerdiği ultrafiltrat miktarının oldukça az olduğunu ve bu nedenle, FDG aktivitesindeki değişimin mevcut PET/BT cihazlarının çözünürlük sınırının altında kalmasından dolayı metabolik değişikliklerin belirgin olarak tespit edilemediğini düşündük.

Çalışmamızda, diüretik sonrası dual faz geç görüntüleri incelediğimizde, genişlemiş veya dilate görünümde olan renal pelvislerin FDG aktivitelerinde belirgin bir azalma gözlemledik. Renal pelviste biriken idrarın metabolik aktivitesindeki değişikliklerin, PET/BT cihazlarının yüksek çözünürlüğü sayesinde daha belirgin olarak gözlenebildiğini düşündük. Özetleyecek olursak renal pelviste biriken idrar miktarı nefronların içerdiği ultrafiltrat miktarından oldukça daha fazla olması renal pelvisteki FDG değişimini daha görünür hale getirdiği söylenebilir. Dolayısıyla, FDG tutulumunun sağlıklı renal parankim yerine renal pelviste daha belirgin olması, böbrek dokusunun yapısal ve fonksiyonel özellikleriyle açıklanabilir.

Geç görüntülemenin, tümörlerde tanısal doğruluğu arttırdığı ve çevre dokulardaki FDG tutulumunun azalması ile tümör kontrastının belirginleştirdiği bilinmektedir. Geç görüntüleme ile daha kaliteli görüntüler elde edilerek, metabolik PET parametrelerindeki değişim ile malign- benign ayırıcı tanısına daha kolay gidilebileceği bildirilmiştir (142, 143, 174, 175). Wahl ve arkadaşlarının FDG PET/BT'de geç görüntülemenin tümör tespitindeki değerini vurgulayan çalışmasında, 1. ve 2. saat çekimlerinde SUVmaks değerlerinde kaydedilen artışın tümör metabolizmasını daha iyi gösterdiği belirtilmiştir (176).

Başka bir çalışmada, dual faz FDG-PET/BT'nin vakaların yüksek bir yüzdesinde yeni ve önemli bilgiler sağladığı, tedavi kararlarını ve prognostik değerlendirmeleri

etkilediği gösterilmiştir. Lezyonların dual faz incelemesinde FDG birikiminde artış gözlenmesi, daha yüksek tümör dereceleri ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu görüntüleme modalitesi, gizli metastatik hastalığı ortaya çıkararak hasta sağkalımını tahmin etmeye ve cerrahi kararları yönlendirmeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir (177).

FDG aktivitesi benign lezyonlarda 30. dk'da maksimum değerine ulaşırken, yüksek dereceli sarkomların ancak 4. saatte maksimum değerine ulaştığı belirtilmiştir. Bu bulguya dayanarak yumuşak doku sarkomunda 4. saatte ölçülen SUV değeri ile malign-benign ayrımı yapmanın daha doğru olacağı bildirilmiştir (178).

Yapılan çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserinde malign lezyonlarda, 90. dk'da bile FDG tutulumunun plato konsantrasyonuna ulaşmadığı bildirilmiştir (179).

Başka bir çalışmada, geç görüntülemenin özellikle karaciğer metastazları olan hastaların tanısal değerini artırdığı gösterilmiştir. Çalışmada, 2. saatte yapılan FDG PET/BT çekiminde SUVmaks değerlerinin daha yüksek olduğu ve sağlıklı karaciğer dokusundaki fizyolojik FDG aktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, tümör dokusunu çevre sağlıklı dokudan ayırt edilmesini kolaylaştırmış ve metastatik lezyonların belirginleşmesini sağlamıştır (180).

RHK değerlendirmesinde geç görüntüleme ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde yazarlar dual faz FDG-PET/BT'nin, renal hücreli karsinomun değerlendirilmesinde güçlü bir araç olduğunu, metastatik lezyonları daha iyi tespit edebildiğini, tümör agresifliği ve proliferasyonuna dair kritik öngörüler verebileceğini belirtmiştir (147).

Metastatik RHK hastaları ile yapılan bir çalışmada dual faz FDG-PET/BT'nin metastatik lezyonları saptama açısından başarılı olduğu, gecikmiş görüntüleme ile daha fazla sayıda metastatik lezyon tespit ettiği belirtilmiştir (150).

Takahashi ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, FDG PET/BT incelemesinde böbreklerin düşük FDG tutulumuna sahip olduğunu ve sağlıklı renal parankiminin SUVmaks değerinde abdominopelvik geç görüntüleme ile kayda değer bir değişim olmadığı belirtilmiştir. Geç görüntülemenin sağlıklı böbrek dokusunda FDG aktivitesi açısından tanısal bir fark yaratmadığını ve bu durumun böbrek tümörlerinin tanısal doğruluğunu sınırladığı gösterilmiştir (22).

Başka bir çalışmada FDG PET/BT ile RHK görüntülemesinde geç görüntülenmenin FDG PET/BT'nin tanısal rolünü değiştirmedğini, FDG PET/BT'de geç görüntüleme, primer RHK tanısı için yeterli olmadığı gösterilmiştir (168).

Diğer bir çalışmada da benzer şekilde RHK tanısında dual faz FDG-PET/BT'nin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (151).

Literatür verilerine baktığımızda birçok malign lezyonun FDG enjeksiyonundan 2 saat sonra çekilen geç görüntülerinde kitlenin metabolik aktivitesinin belirginleştiği, çevre sağlıklı dokudaki fizyolojik FDG aktivitesinin azaldığı böylece tümörün gözle görünebilirliğinin arttığı anlaşılmaktadır. Ancak RHK larda birbiri ile çelişen yayınlar dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda, FDG enjeksiyonu sonrası başlangıç ve dual faz geç görüntülerden elde edilen verileri karşılaştırdığımızda, metastatik ve metastatik olmayan hastalar arasında primer renal malign lezyonların dual fazda gösterdikleri metabolik davranışı arasında anlamlı farklılıklar izledik. Metastatik hastalığa sahip olan hastaların % 78'inde dual faz görüntülerde primer lezyon SUVmaks değerinde ortalama %26'lık artış gözlemlerken, metastatik olmayan 52 hastanın 22'sinde primer lezyon SUVmaks değerinde %16 oranında artış izledik. Bu davranış farkının metastatik tümörlerin yüksek glikoz metabolizması ve tümör hücrelerinin artan FDG alım kapasitesi ile ilişkili olduğunu düşündük.

Benzer metabolik davranış paternini yüksek ISUP nükleer dereceye (grade 3-4) ve yüksek tümör evresine (T 3-4) sahip hastalarda da saptadık. Yüksek ISUP nükleer derecesine sahip tümörlerin dual fazda gösterdikleri FDG akümülyasyon artışı ve bunun izlendiği hasta yüzdesinin düşük nükleer dereceli tümörlere kıyasla belirgin yüksek olduğunu gözledik. Bu sonuçlar, yüksek dereceli ve lokal ileri hastalarda FDG aktivitesinin, tümör agresifliği ve metabolik ihtiyaç ile orantılı olarak arttığını düşündük.

İkinci saatte sağlıklı renal parankim ve renal pelvis gibi bölgelerdeki fizyolojik FDG aktivitesinin azalmasının, özellikle agresif tümörler başta olmak üzere birçok vakada tümörün görünürlüğünü artırarak tanısal doğruluğu belirginleştirdiğini göstermiştir. Ek olarak, agresif tümörlerde diürez sonrası ek çekimlerde FDG birikiminin daha belirgin hale gelmesi ile, tümör agresifliğinin metabolik parametrelerle öngörülebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda düşük ISUP nükleer dereceli (Grade 1-2) ve düşük tümör evreli (T 1-2) tümörlerin dual faz SUVmaks değeri başlangıç seviyesine göre anlamlı bir değişiklik göstermedi. Daha düşük agresifliğe sahip tümörlerde FDG tutulumu sağlıklı renal parankim ile benzer seviyede kaldığı için ek çekimlerin tanısal katkısının sınırlı olduğunu düşündük.

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 31'inde evreleme FDG PET/BT incelemesinde uzak organ metastazı saptandı. Saptanan metastazlar akciğerde (n:14), kemiklerde (n:9), karaciğerde (n:5) ve beyinde (n:3) izlendi. PET/BT'de metastaz saptanan hastalar inoperabl kabul edilerek tedavi planlaması değiştirildi ve kemoterapi (n:28), radyoterapi (n:11) planlandı. Uzak metastazı olan 31 hastanın yalnızca 2'sine semptomların azaltılması, palyatif amaçla radikal nefrektomi yapıldı.

Çalışma grubumuzda FDG PET/BT ile %31 oranında uzak metastaz saptanması ile gereksiz / yararsız cerrahi girişimler önlenmiş ve PET/BT sayesinde cerrahiye bağlı olası morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasına katkı sağlanmıştır.

FDG PET/BT'nin konvansiyonel BT veya MRG yöntemleriyle kesinleştirilemeyen şüpheli lezyonları daha etkin bir şekilde karakterize ettiğini düşünüyoruz. Bu durumun, FDG PET/BT'nin, primer evrelemede konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha kapsamlı ve doğru bir değerlendirme yaptığını, tümörün metabolik aktivitesini, primer lezyon boyutunu, lenf nodu ve uzak organ tutulumunu yüksek çözünürlüklü görüntüler ile değerlendirerek klinisyenlere daha doğru bir hastalık evrelemesi yapma imkanı sunduğunu düşünüyoruz.

FDG PET/BT, birçok kanser türünde prognozu tahmin etmede kullanılmaktadır. Metabolik aktivitenin yüksek oluşu genellikle malign lezyonun daha agresif davranışlı olduğunu ifade eder (124). FDG aktivitesinin yüksek olduğu hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ve hastalığın daha agresif seyrettiği tespit edilmiştir (164).

FDG PET/BT'nin prognozu tahmin etmedeki başarısı, tümörün lokal olarak yayılma eğilimini gösterebilmesine de dayanır. Özellikle yüksek FDG aktivitesi izlenen tümörler, çevre dokulara daha fazla invaze olma ihtimali taşır. Bu nedenle, yüksek FDG tutulumu gösteren hastaların daha dikkatli takip edilmesi ve tedavi stratejilerinin daha agresif olarak planlanması önerilmektedir (181).

SUVmax FDG PET/BT'nin prognozu tahmin etmede en yaygın kullanılan metabolik parametresi olup, tümörün en aktif metabolik bölgesindeki FDG alımını yansıtır. SUVmax, sağkalımı ve tedaviye yanıtı öngörmede önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilir. Yüksek SUVmax değerleri, genellikle tümörün agresif oluşu ile, uzak organ metastazı yapma potansiyelinin yüksek oluşu ile ve dolayısıyla kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (182).

Bir çalışmada FDG PET/BT incelemesinde metabolik dereceyi ifade eden SUV'un prognozu tahmin edebildiği gibi, yüksek metabolik tümör hücrelerinin miktarını ifade eden MTV ve SUVmean ve MTV'nin çarpımı olarak ifade edilen TLG'nin prognozu daha iyi tahmin edebileceği belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada MTV ve TLG'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalımı gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada volümetrik parametrelerin, sağkalımı belirlemede SUVmaks'tan daha faydalı olduğu da belirtilmiştir (17, 183).

Zhua ve arkadaşlarının çalışmasında malign bir kitlenin her zaman düzgün bir şekle sahip olmayabileceği veya içerisinde nekroze dokular barındırabileceği bu sebeple BT ile ölçülen tümör hacminin gerçek tümör boyutunu veya tümör yükünü göstermediği belirtilmiştir. Çalışmada PET ile yapılan fonksiyonel görüntülemenin, malign dokuların metabolik bilgilerini sağladığı ve MTV, TLG gibi volümetrik değerlerin tümör kitlesinin tamamındaki metabolik aktiviteyi ölçebildiği için tümör yükünü daha gerçekçi olarak gösterebildiği belirtilmiştir (183).

Başka bir çalışmada da hastalığın sağkalımını ve prognozunu değerlendirmede MTV ve TLG'nin SUVmax'tan daha başarılı olduğu belirtilmiştir (184).

Ancak güncel onkoloji kılavuzları henüz tedaviye yanıtı sınıflandırmada MTV veya TLG'yi kullanmamaktadır (185).

RHK'nın risk sınıflandırması için TNM evrelemesi, ISUP nükleer derece, histolojik alt tip, metastatik lenf nodu varlığı, lenfovasküler invazyon, sarkomatoid diferansiyasyon, multifokal veya bilateral malignite varlığı dikkate alınarak çeşitli algoritmalar belirlenmiştir (186).

F-18 FDG PET/BT ile yapılmış çalışmalarda, SUVmax, MTV ve TLG ile Fuhrman nükleer derecesi anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. SUVmax, MTV ve TLG değerleri yüksek olan lezyonların Fuhrman nükleer derecesi de yükselme eğiliminde

olup tümörün daha agresif olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun, FDG PET'in RHK prognozu belirlemede kritik bir rol oynadığı belirtilmiştir (12, 22, 187, 188).

Llano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmada F-18-FDG PET/BT incelemesinde metabolik parametrelerden olan SUVmaks, MTV, TLG ile RHK'nın Fuhrman nükleer derecesini tahmin edilebileceği belirtilmiştir. SUVmax değerinin 5'in üzerinde olduğu hastalarda, lezyonların genelde Fuhrman nükleer derecesi 3 veya 4 gibi yüksek derecelerde olduğu bildirilmiştir. SUVmax'ın %89'luk bir doğrulukla yüksek (3-4) ile düşük (1-2) dereceli tümörleri ayırt edebileceği belirtilmiştir (19, 20, 21).

Özülker ve arkadaşlarının çalışmasında FDG aktivitesi artan lezyonların Fuhrman derecelerinin anlamlı olarak yükseldiği belirtilmiştir (138).

Özkan ve arkadaşları F-18-FDG PET/BT incelemesinde metabolik parametrelerden olan SUVmaks ve MTV ile RHK'nın en önemli prognostik belirteçlerinden biri sayılan Fuhrman nükleer derecesini tahmin edilebileceğini belirtmiştir. SUVmax'ın %89'luk bir doğrulukla yüksek (3-4) ile düşük (1-2) dereceli tümörleri ayırt edebileceği belirtilmiştir (19, 20, 21).

Nakajima ve arkadaşları, Fuhrman derecesi, lenfovasküler invazyonlarının varlığı/yokluğu gibi histopatolojik prognostik verilerle karşılaştırıldığında SUVmaks, MTV ve TLG'nin daha güvenilir preoperatif öngörücüler olduğunu belirtmiştir (189).

Başka bir çalışmada ise Fuhrman derecesinin lezyon tespitini istatistiksel olarak etkilemediği bildirilmiştir (129).

Literatürdeki çalışmalara paralel olarak, çalışmamızda da SUVmaks, MTV ve TLG gibi metabolik parametrelerin yükseldikçe lezyonların histolojik derecesinin arttığını gözlemledik. Bu durumu, tümörlerin biyolojik agresifliğinin artmasıyla birlikte metabolik aktivitelerinin de artması ile ilişkilendirerek, SUVmaks, MTV ve TLG gibi metabolik PET parametrelerinin tümörlerin ISUP histolojik dereceleri ile güçlü bir korelasyona sahip olduğunu düşünmekteyiz. RHK hücrelerinin yüksek proliferasyon oranı ve invazyon eğilimi göstermesine, hücresel düzeyde daha fazla enerji ihtiyacı görmesine, glikoz metabolizmalarının artmasına bağlı olarak ISUP nükleer dereceleri artmış ve dolayısı ile SUVmaks, MTV ve TLG değerlerinin arttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre yüksek PET parametrelerinin (SUVmaks, MTV ve TLG) yüksek grade'li lezyonları öngörmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ISUP histolojik derecesi 1-2 olan 28 hasta vardı. Bu hastaların SUVmaks değerinin tamamı 5'in altında saptandı.

Çalışmamızın verileri ile ROC eğrisi analizini kullanarak, SUVmaks 3,75 değerinin üstündeki değerlerin %74 sensitivite ve % 68 spesifisite ile yüksek ISUP histolojik dereceyi (Grade 3-4) tahmin ettiği saptandı (AUC:0.776)

ROC eğrisi analizinde ayrıca TLG>41 değerinin üzerindeki değerlerin, %78 sensitivite ve % 65 spesifisite ile yüksek ISUP nükleer dereceyi (Grade 3-4)'i tahmin ettiği saptandı (AUC:0,742).

Özülker ve arkadaşlarının çalışmasında böbrek tümörlerinin boyutu ve FDG tutulumları arasında anlamlı bir ilişki bulmuş, boyutu artan lezyonun FDG aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (138).

Alongi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek T evresinin izlendiği hastalarda PET/BT'de yüksek SUVmaks değerinin izlendiği, ayrıca MTV ve TLG gibi volümetrik PET parametrelerinin de yüksek olduğu saptanmıştır. Saptanan yüksek FDG tutulumu ile ileri evre tümörlerin tespit edilmesinin kolaylaştığı, ileri evre RHK'nın izlendiği bu hastaların da daha yoğun izlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca metabolik PET parametrelerinin ileri T evreli RHK hastalarında, prognozu belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir (161).

Yapılan diğer bir çalışmada FDG PET/BT metabolik parametreleri ile opere edilmemiş RHK olgularının T evresinin tahmin edilebileceği belirtilmiştir. SUVmaks değeri ile tümörün boyutunun korele olduğu, böylece tümörün lokal ileri evrede olduğu belirtilmiştir (22).

Çalışmamızda SUVmaks değerinin yükselmesiyle korele olacak şekilde tümörlerin boyutunun arttığını buna bağlı olarak T evresinin yükseldiğini gördük. T evresi arttıkça volümetrik PET parametreleri de korele olarak yükseldi. Lezyonların boyutu arttıkça agresiflik derecesinin ve komşu yapıları invazyon oranının da arttığını dolayısıyla SUVmaks değerinin arttığını düşünmekteyiz. T evresi yüksek olan RHK lezyonlarının SUVmaks, MTV ve TLG değerlerinin yüksek olmasını, o lezyonların glikoz ihtiyacı duyan hücre sayısının fazla oluşu ile bağlantılı olduğunu düşündük.

Bu bulgu, tümör biyolojisinin agresifliğinin metabolik aktivite ile ilişkili olduğunu ve tümör evresinin bu metabolik parametreler aracılığıyla öngörülebileceğini göstermektedir. SUVmaks, tümör hücrelerinin artan glikoz alımını ve metabolik aktivitesini temsil eder; bu durum, hücresele düzeyde enerji gereksinimi yüksek olan, hızlı proliferasyon gösteren ve çevre dokulara invazyon potansiyeli artan tümörlerde yüksek değerler alır. Bu özellik, büyük ve yüksek evredeki tümörlerin yüksek SUVmaks değeriyle belirlenmesine olanak tanımaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre yüksek PET parametrelerinin (SUVmaks, MTV ve TLG) yüksek T evrele lezyonları öngörmeye kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ROC eğrisi analizinde SUVmaks 3,45 değerinin üstündeki değerlerin %78 sensitivite ve % 45 spesifisite ile yüksek dereceli T evreyi tahmin ettiğii saptandı (AUC:0.634).

RHK alt tiplerinin farklı histolojik yapıları ve metabolik özellikleri nedeniyle FDG tutulumu histolojik alt tiplere bağılı olarak değışkenlik gösterebildiğii bilinmektedir. Papiller ve kromofob alt tiplere sahip RHK'larda, berrak hücreli RHK'lara kıyasla daha düşük FDG tutulumu gözlemlenmiştir. Bu durumun, farklı alt tiplerin glikoz metabolizması ve GLUT-1 ekspresyonu gibi özelliklerinden kaynaklı olabileceğii belirtilmiştir. Daha düşük FDG tutulumu gösteren alt tiplerin, PET/BT'de daha düşük duyarlılığa neden olup FDG PET/BT'nin RHK tanısındaki duyarlılığın azalttığii gösterilmiştir (12).

Operasyon öncesinde yapılan FDG PET/BT'den elde edilen metabolik parametreleri kullanarak RHK'nın histolojik alt tipinin belirlenebileceğii savunan çalışmalar mevcuttur. Nakhoda ve arkadaşlarının yaptığii çalışmada berrak hücreli RHK'nın metabolik aktivitesi, papiller tip RHK'dan daha yüksek olarak tespit edilmiştir (190).

Ramdave ve arkadaşlarının yaptığii çalışmada papiller RHK alt tipi berrak hücreli alt tipe oranla daha düşük FDG tutulumu gösterdiğii belirtilmiştir. Papiller hücrelerdeki düşük GLUT-1 ekspresyonu ve glikojen metabolizmasının farklılığii, FDG'nin hücreye girişini azalttığii gösterilmiştir (191).

Başka bir çalışmada kromofob tip RHK'da SUVmaks değerinin berrak hücreli ve papiller tip RHK'ya oranla anlamlı oranda düşük olduğı ancak berrak hücreli RHK ile papiller tip RHK arasında anlamlı bir SUVmaks farkının bulunmadığii ifade

edilmiştir. Çalışmada sağlıklı böbrek parankiminin SUV değerleri ile kromofob tip RHK ve düşük dereceli berrak hücreli RHK'nın SUV değerleri büyük ölçüde benzer ölçülmüştür (12).

Nakatani ve arkadaşlarının çalışmasında kromofob RHK alt tipi, berrak hücreli RHK'ya kıyasla daha az FDG tutulumu gösteren bir alt tip olarak tanımlanmıştır. Kromofob hücrelerin düşük glikoz metabolizması ve düşük GLUT-1 ekspresyonu nedeniyle FDG tutulumlarının düşük olduğu belirtilmiştir. Çalışmada özellikle berrak hücreli olmayan RHK türlerinde FDG PET/BT'nin tanısal gücünün sınırlı olduğu ve alt tip belirlemenin zor olduğu belirtilmiştir (132).

Bu çalışmaların aksine yapılan retrospektif bir çalışmada ise SUV değerlerinin RHK'nın alt tipleri arasında anlamlı farklılık göstermediği aktarılmıştır (22).

Çalışmamızda metastatik olmayıp opere edilen 64 hastanın 46'sı berrak hücreli RHK, 11'i papiller alt tip RHK, 7'si sınıflandırılmayan RHK olarak izlendi ve RHK histopatolojik alt tipleri ile metabolik PET parametreleri arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmadaki hasta sayısının az olmasının ve hastaların yaklaşık %72 gibi yüksek bir oranla çoğunluğunun berrak hücreli RHK olmasının, bu karşılaştırmanın güvenilirliğini sınırladığını düşündük. Toplam hasta sayısının daha çok olduğu ve alt tiplerin daha dengeli bir dağılımda olduğu bir çalışma grubunda, histolojik alt tipler ile metabolik PET parametrelerinin arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabileceğini düşünüyoruz.

RHK tedavisinde, cerrahi yaklaşım sıklıkla tümör boyutu, yerleşimi ve hastanın genel sağlık durumu gibi faktörlere göre tespit edilir. Tedavi seçenekleri temel olarak parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi olarak ikiye ayrılır. Parsiyel nefrektomi, böbreğin yalnızca malign kısmının çıkarıldığı, böbreğin sağlam kısmının korunduğu bir cerrahi yöntemken; radikal nefrektomi tüm böbreğin çıkarılmasını içerir (114).

Nefron koruyucu cerrahi genellikle çapı <4 cm olan tümörlü hastalar için önerilir ve radikal nefrektomi ile opere edilen hastalar ile benzer progresyonsuz sağkalım oranlarına sahiptir (114).

Yaşlı veya ciddi komorbiditeleri olan RHK hastalarında ise herhangi bir cerrahi girişim hem zor hem klinik olarak hastanın zararına olabilmektedir (193).

Son yıllarda FDG PET/BT'nin metabolik parametreleri, RHK hastalarında cerrahi seçimi etkileyebilecek önemli veriler sunmaktadır.

Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en iyi cerrahi yöntemin seçilmesinde tümörün T evresinin çok önemli olduğunu ve T evresini doğru tahmin etmede PET parametrelerinin umut verici yönlendirmeler yapabileceği belirtilmiştir (15).

Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek metabolik aktiviteye sahip olan ve özellikle SUVmaks değeri yüksek olan lezyonların, daha agresif yapıda oldukları ve bu durumun, tedavi planlamasında daha radikal bir yaklaşımı gerektirebileceği belirtilmiştir. Metabolik PET parametrelerinin cerrahi tedavi seçeneğini belirlemede bir rehber olarak kullanılabileceğini gösteren bu çalışmada, PET parametreleri yüksek olan hastalarda tümörlerin daha invaziv olduğu ve radikal nefrektomi gerektirebildiği bildirilmiştir (182).

Rosales ve arkadaşları cerrahinin yapılamayacağı hasta grubunda FDG PET/BT ile hastalık evresini belirlemenin ve tedavi planlamasını yapmanın öncelik olduğunu, FDG PET/BT'den edinilen bilgiler ışığında cerrahi açıdan şüphe duyulan bazı hastalarda operasyondan kaçınılarak aktif gözetim yapmanın hastanın yararına olacağını belirtmiştir (193).

Benzer bir çalışma da hepatoselüler karsinom için yapılmış olup bu hastalarda preoperatif F-18-FDG tutulumu, mikrovasküler invazyonun belirteci olmuş, minör hepatektomi yerine major hepatektomiden fayda görecektir hastaları seçmede faydalı olmuştur (194).

Prospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızı, veri toplama aşamasının ardından retrospektif olarak tekrar değerlendirdiğimizde, radikal nefrektomi uygulanan hastaların PET parametrelerinin, parsiyel nefrektomi yapılan hastalara kıyasla belirgin olarak daha yüksek olduğunu gözlemledik. Radikal nefrektomi yapılan hastaların SUVmaks, MTV ve TLG gibi metabolik değerlerinin daha yüksek olmasını, bu hastalardaki tümörlerin daha agresif bir biyolojik yapıya sahip olması ile ilişkilendirdik. Yüksek metabolik aktiviteye sahip tümörlerin daha invaziv nitelikte olması sebebiyle radikal cerrahiyi gerektirdiğini düşünmekteyiz. Öte yandan, parsiyel nefrektomi yapılan hastaların primer lezyon metabolik PET parametrelerinin düşük olması bu lezyonların boyutunun, metabolik ihtiyacının, agresifliğinin düşük olması ile ilişkisinin olduğunu düşündük.

Çalışmamızın takip verilerinde, özellikle PET parametreleri belirli bir sınır değerin üzerinde olmasına rağmen parsiyel nefrektomi uygulanmış hastalarda nüks

gelişmesi durumunda, parsiyel nefrektominin bu tür vakalarda yetersiz kalıp kalmadığı sorgulanmayı hak eden bir konudur. Hepatoselüler karsinomda FDG tutulumu minör hepatektomi yerine major hepatektomiden fayda görece hastaları seçmede faydalı olduğu gibi, RHK'da da metabolik PET parametreleri operasyon seçeneklerini belirlemede faydalı olabilecek mi sorusunun araştırılmaya değer olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca, aktif izlemin tercih edilebileceği, komorbiditeli veya cerrahiden büyük fayda sağlamayacağı düşünülen yaşlı hastalarda PET parametrelerinin operasyon gerekliliğini değerlendirip değerlendiremeyeceği de bir diğer merak konumuzdur. Bu sorular, daha ileri araştırmalar ve çalışmalarla yanıtlanmayı bekleyen önemli konular olup, çalışmamızın takip verileri bu sorulara dair bazı öngörüler sağlayabilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Vaka sayısının görece düşük olması, çalışmanın tek merkezden yürütülmesi, histolojik alt tiplerin, tümör evrelerinin ve tümör histolojik derecelerinin dengeli bir şekilde dağılmaması gibi faktörlerin çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Lezyonların düzensiz şekillere sahip olması, VOI çizimlerinde sağlıklı böbrek dokusu, renal pelvis ve komşu anatomik yapıları da içermesine yol açarak sonuçların doğruluğunu sınırlamaktadır. VOI çizimlerinde sağlıklı renal parankimi veya idrardaki FDG aktivitesini dahil etmek zorunluluğu, metabolik parametrelerde bir miktar sapmaya yol açmış olabildiğini düşünmekteyiz.

Hasta grubunun yaş, komorbidite, tümör lokalizasyonu ve boyut gibi özellikler açısından homojen olmaması; prospektif takip süresinin kısa olması; kullanılan PET/BT cihazının çözünürlük sınırlamaları ve görüntüleme protokollerinde standardizasyon eksikliği de çalışmanın kısıtlayıcı yönlerindendir.

Çalışmamız, literatürdeki diğer çalışmalara göre çeşitli üstün yönlere sahiptir. İlk olarak, vaka sayısı nispeten düşük olmasına rağmen literatür verilerini incelediğimizde prospektif çalışmalar arasında bu seviyede hasta sayısı olan bir çalışma tespit edemediğimizi söyleyebiliriz.

Çalışmamızın prospektif oluşu, verilerin daha sistematik toplanmasını ve hastaların uzun süreli takip edilebilmesini mümkün kılmış, böylece PET/BT parametrelerinin prognoz üzerindeki etkilerinin daha güvenilir şekilde değerlendirilebilecek ortamı sağlamıştır. SUVmaks, MTV ve TLG gibi detaylı PET

parametrelerini histopatolojik prognostik verilerle ilişkilendirerek kapsamlı bir analiz sunmayı amaçladık. Küçük ve düşük dereceli tümörlerde PET/BT'nin sınırlılıklarını ortaya koyarak, bu tür tümörlerin tanısallık değerlendirilmesinde dikkatli bir yaklaşımın gerektiğini vurguladık.

Çalışmamız, renal hücreli karsinom tanısı / ön tanısıyla evreleme aşamasında yapılan dual faz FDG PET/BT incelemesinin yalnız uzak metastazları saptama ile sınırlı kalmayıp agresif histopatolojik alt tipleri ve kötü prognozla ilişkili tümör tiplerini ayırt etmede de güçlü bir tanı aracı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının oluşturduğu yeni soru işaretlerinin gelecekte yapılacak araştırmalara yön gösterebileceğini düşünmekteyiz. Renal hücreli karsinomlu hastaların uzun takip süreleriyle belirlenecek prognostik verilerin de FDG PET/BT'nin tanısallık ve prognostik değerine önemli katkılar sağlayacağını öngörmekteyiz.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, renal hücreli karsinomda FDG PET/BT'nin tanısallık ve prognostik rolü detaylı bir şekilde değerlendirildi, dual faz FDG PET/BT incelemesinin sağlıklı böbrek dokusundan farklı olarak tümör dokusundaki metabolik aktiviteyi hassas bir şekilde belirleme potansiyeli ortaya konuldu. Yüksek PET parametrelerinin (SUVmaks, MTV ve TLG) agresif tümörlerin biyolojik özelliklerini yansıttığı, tümör derecesi ve evresi ile güçlü bir korelasyona sahip olduğu gösterildi. FDG PET/BT'nin metastatik hastalığı tanımlamada cerrahi planlamayı yönlendirdiği ve gereksiz cerrahileri önleyerek morbidite ve mortalite oranlarını azalttığı saptandı. Çalışmada, düşük dereceli tümörlerde FDG PET/BT'nin sınırlı tanısallık katkısı vurgulanırken, özellikle agresif tümörlerin değerlendirilmesinde ve operasyon seçeneklerinin belirlenmesinde FDG PET/BT'nin önemli bir avantaj sağladığı görüldü. Bu sonuçlar, FDG PET/BT'nin ileri araştırmalarla yöntem standartlarının geliştirilmesinde klinik katkısının artabileceğine işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019; WHO: Geneva, Switzerland, 2020
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-387
3. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* (1999) 161:381–6. doi:10.1016/S0022-5347(01)61897-4
4. Role of Imaging in Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Perspective; Asser M. Abou Elkassem, Simon S. Lo, Andrew J. Gunn, Brian M. Shuch, Molly E. Dewitt-Foy, Robert Abouassaly, Sandeep S. Vaidya, Joseph I. Clark, Alexander V. Louie, Shankar Siva, Anca-Ligia Grosu, Andrew D. Smith
5. 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.
6. 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
7. Karivedu V, Jain AL, Eluvathingal TJ, et al. Role of positron emission tomography imaging in metabolically active renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2019;20:56.

8. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist*. 2012;17(1):46-54. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0227. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22234634; PMCID: PMC3267822
9. PET/CT for the diagnostic assessment of patients with renal cancer; Elisa Fiasconaro, Federico Caobelli, Natale Quartuccio, Marco Messina, Massimiliano Spada, Domenico Albano, Pierpaolo Alongi
10. 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
11. Ma H, Shen G, Liu B, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET or PET/CT in restaging renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2017;38(2):156-163.
12. Nakajima R, Nozaki S, Kondo T, et al. Evaluation of renal cell carcinoma histological subtype and fuhrman grade using (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. *European Radiology* 2017;27:4866–7
13. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 36(1): 83-89
14. Stratified Radiotracer Activity in a Floppy Neobladder on Both 18F-FDG PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scan; Hai-Jeon Yoon, MD, and Bom Sahn Kim, MD, PhD,, A novel description of FDG excretion in the renal system: application to metformin-treated models; S Garbarino, G Caviglia, G Sambuceti, F Benvenuto and M Piana
15. Semi-quantitative F-18-FDG PET/computed tomography parameters for prediction of grade in patients with renal cell carcinoma and the incremental value of diuretics, Harpreet Singha,*, Geetanjali Arora*, Brusabhanu Nayakb , Akshima Sharma , Geetika Singhc , Kalpana Kumaric , Suman Janad , Chetan Patela , Anil Kumar Pandeya , Amlesh Sethb and Rakesh Kumara

16. The Place of FDG PET/CT in Renal Cell Carcinoma: Value and Limitations, Yiyan Liu, Sec. Cancer Imaging and Image-directed Interventions Volume 6-2016
17. Prognostic value of metabolic parameters determined by preoperative ¹⁸F-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
18. Yoon HJ, Paeng JC, Kwak C, et al. Prognostic implication of extrarenal metabolic tumor burden in advanced renal cell carcinoma treated with targeted therapy after nephrectomy. *Ann Nucl Med.* 2013; 27:748–755
19. Ozkan E, Araz M, Soydal C, et al. Comparison of F-18-FDG PET/CT and ceCT results in the assessment of RCC recurrence. *Stud Stem Cells Res Ther* 2017; 3:001–005
20. Llano SR, Jiménez-Vicioso A, Mahmood S, Carreras-Delgado JL. Clinical impact of F-18-FDG PET in management of patients with renal cell carcinoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2010; 29:12–19
21. Alongi P, Picchio M, Zattoni F, Spallino M, Gianolli L, Saladini G, Evangelista L. Recurrent renal cell carcinoma: clinical and prognostic value of FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016
22. Takahashi M, Kume H, Koyama K, et al. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma by using ¹⁸F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2015; 40:936–940
23. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84
24. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82(5):529-542
25. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol.* Ekim 2016;43(5):566-74. ,Howlander N, Noone AM, Krapcho M. SEER cancer statistics review 1975-2016. *Natl. Cancer Institute.* 2019
26. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* Kasım 2001;166(5):1611-23

27. Wallen EM, Pruthi RS, Joyce GF, Wise M, Urologic Diseases in America Project. Kidney cancer. J Urol. Haziran 2007;177(6):2006-18; discussion 2018-2019
28. Nepple KG, Yang L, Grubb RL, Strobe SA. Population based analysis of the increasing incidence of kidney cancer in the United States: evaluation of age specific trends from 1975 to 2006. J Urol.
29. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int. 2008;101(8):949-958.
30. Cancer, I.A.f.R.o. World Health Organisation: Globocan Fact Sheets. 2018(The Global Cancer Observatory
31. Kosary C. Kidney and renal pelvis. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1990. 1993
32. Patel AR, Prasad SM, Shih YCT, Eggener SE. The association of the Human Development Index with global kidney cancer incidence and mortality. Journal of Urology. 2012 Jun;187(6):1978– 83
33. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. 5th Edition. Vol. 8. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022
34. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424
35. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. Curr Opin Urol. 2018;28(1):62-79
36. Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. Cancer. 1995;75(10):2552-2557
37. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. World J Oncol. 2020;11(3):79–87
38. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol. 2006;176(6 Pt 1):2353-2358

39. Moyad MA. Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. *Semin Urol Oncol*. 2001;19(4):280-293.
40. Cumberbatch, M.G., et al., 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(3): p. 458-66
41. Gansler T, Fedewa SA, Flanders WD, et al. Prevalence of Cigarette Smoking among Patients with Different Histologic Types of Kidney Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1406-1412
42. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(4):1066-1073
43. MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology: Urologic Surgical Pathology EBook*. Elsevier Health Sciences; 2019
44. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, et al. Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1990;16(5):452-458
45. Neumann HP, Zbar B. Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int*. 1997;51(1):16-26
46. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011 Jun;19(6):617–23.
47. Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer*. 1976;37(4):1782-1787
48. Larsson, S.C. and A. Wolk, Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*, 2011. 54(5): p. 1013-8
49. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, et al. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(3):287-293
50. BlueBooksOnline [Internet]. [cited 2023 Oct 9]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>
51. Padala, S.A., et al., Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*, 2020. 11(3): p. 79-87

52. Hidayat, K., et al., Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*, 2017. 35(7): p. 1333-1344
53. Cheungpasitporn, W., et al., The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *Qjm*, 2015. 108(3): p. 205-12
54. Truong, L.D., et al., Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 1995. 26(1): p. 1-12
55. Siegel SC, Sandler MA, Alpern MB, et al. CT of renal cell carcinoma in patients on chronic hemodialysis. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(3):583-585
56. Ferda J, Hora M, Hes O, et al. Computed tomography of renal cell carcinoma in patients with terminal renal impairment. *Eur J Radiol*. 2007;63(2):295-301
57. Lowrance, W.T., et al., CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*, 2014. 25(10): p. 2327-34
58. Campbell SCL, B.R. Malignant renal tumors. *Campbell-Walsh Urology* 2012:1413-1474.
59. Vathaire, F., et al., Risk of a Second Kidney Carcinoma Following Childhood Cancer: Role of Chemotherapy and Radiation Dose to Kidneys. *J Urol*, 2015. 194(5): p. 1390-5
60. Moch, H., et al., The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2016. 70(1): p. 93-105
61. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 9;3:17009
62. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 100(4): 738–45, 2004
63. Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*
64. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 80(5): 987–9, 1997

65. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol.* 2018;36(12):1943-1952
66. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol.* 2015;67(1):85-97
67. Farrow GM. Diseases of the kidney. In: *Urological Pathology* 2nd ed. Murphy WM, ed. pp.464–70, Philadelphia: WB Saunders, 1997
68. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. *J Urol* 107(5): 711–6, 1972
69. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. & Mitchell, R. , *Robbins Basic Pathology.* 2007
70. Gerlinger, M., et al., Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. *Nat Genet*, 2014. 46(3): p. 225-233
71. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1968-1976
72. Arora RD, Limaie F. Renal Clear Cell Cancer. *StatPearls.* Treasure Island (FL) 2023
73. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10(6): 537-544
74. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer.* 1976 Dec;38(6):2469–80
75. Akhtar M, Al-Bozom IA, Al Hussain T. Papillary renal cell carcinoma (PRCC): an update. *Advances in anatomic pathology.* 2019;26(2):124-132
76. Zhou M. Pathology of renal cell carcinomas. In: Rini BI, Campbell SC, editors. *Renal cell carcinoma.* Shelton (CT): People’s Medical Publishing House 2009; 1–14
77. Tan MH, Wong CF, Tan HL, et al. Genomic expression and single-nucleotide polymorphism profiling discriminates chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *BMC Cancer.* 2010;10:196

78. Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs > 4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. *European urology*. 2016;70(1):85-90
79. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *The Journal of urology*. 2002;168(4 Part 1):1315-1325
80. Tsai HY, Lee KH, Ng KF, et al. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2019;35(1):33-38
81. Ramon J, Rimon U, Garniek A, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *European urology*. 2009;55(5):1155-1162
82. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(1):111-119
83. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(8):871-883
84. Bhatt NR, Davis NF, Flynn R, et al. Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. *Canadian Urological Association Journal*. 2015;9(9-10):E709.
85. Patel HD, Druskin SC, Rowe SP, et al. Surgical histopathology for suspected oncocytoma on renal mass biopsy: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2017;119(5):661-666
86. Renshaw, A.A., Subclassification of renal cell neoplasms: an update for the practising pathologist. *Histopathology*, 2002. 41(4): p. 283-300
87. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, et al. Incidental renal tumors. *Urology*. 2000;56(2):190-196
88. Patard J-J, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-232

89. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon 2004
90. Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urologia internationalis*. 2009;83(1):1-11
91. Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am*. 1993 May;20(2):247–62
92. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual: Springer 2017.)
93. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement;Umang Swami, Roberto H Nussenzeig, Benjamin Haaland, Neeraj Agarwal
94. Prognostic value of preoperative combined neutrophil, monocyte, and lymphocyte scores in patients with renal cell carcinoma undergoing laparoscopic nephrectomy: A retrospective study
95. Renal cell carcinoma [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. [cited 2023 Oct 10]. Available from: uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma
96. Patard J-J, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3316-3322
97. Kim SH, Park B, Hwang EC, Hong S-H, Jeong CW, Kwak C, et al. Retrospective multicenter long-term follow-up analysis of prognostic risk factors for recurrence-free, metastasis-free, cancer-specific, and overall survival after curative nephrectomy in non-metastatic renal cell carcinoma
98. Golshayan, A.R., et al., Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27(2): p. 235-41
99. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1490–504

100. Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(3):625-629
101. Collins J, Epstein JI. Prognostic significance of extensive necrosis in renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2017 Aug;66:108–14
102. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):511–20
103. Klatte T, Said JW, de Martino M, Larochelle J, Shuch B, Rao JY, et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1558–64; discussion 1563-4
104. Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urologic Clinics of North America*. 2008;35(4):613-625
105. Therapy of untreated local advanced or metastatic renal cell carcinoma. Phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, local advanced or metastatic renal cell carcinoma. CheckMate 214 - AN 36/15 of the AUO
106. Lu, Y., et al., The prevalence and prognostic and clinicopathological value of PD-L1 and PD-L2 in renal cell carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis involving 3,389 patients. *Transl Androl Urol*, 2020. 9(2): p. 367-381
107. Michaelis, J., et al., Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Metastasised Renal Cell Carcinoma-Future or the Past? *Cancers (Basel)*, 2022. 14
108. Dong, H.Z., et al., Patients with metastatic renal cell carcinoma who receive immune-targeted therapy may derive survival benefit from nephrectomy. *Bmc Cancer*, 2023. 23

109. Schütz V, Lin H, Kaczorowski A, Zschäbitz S, Jäger D, Stenzinger A, et al. Long-term survival of patients with stage T1N0M1 renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 6;15(24):5715
110. Rioux-Leclercq, N., et al., Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer*, 2007. 109(5): p. 868-74
111. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-663
112. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samaratunga H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):4–17
113. H Moch, The WHO/ISUP grading system for renal carcinoma
114. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *European Urology*. Elsevier B.V.; 2022.
115. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: Histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras*. 2015 Jul 23;48(3):166–74
116. Nicolau C, Antunes N, Paño B, Sebastia C. Imaging characterization of renal masses. Vol. 57, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2021. p. 1–19
117. Erturhan SA, Y. Böbrek Tümörleri Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme. . *Üroonkoloji El Kitabı*. 2018
118. Ward RD, Tanaka H, Campbell SC, Remer EM. 2017 AUA renal mass and localized renal cancer guidelines: Imaging implications. *Radiographics*. 2018 Nov 1;38(7):2021–33
119. Hallscheidt P, Stolte E, Roeren T. The staging of renal cell carcinomas in MRI and CT-a prospective histologically controlled study. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bidgeb Verfahr* 1998;168(2):165-70.
120. Janus C, Mendelson D. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Critical reviews in diagnostic imaging*. 1991;32(2):69-118
121. Kabala J, Gillatt D, Persad R, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *The British journal of radiology*. 1991;64(764):683-689
122. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C, Campbell MF, Walsh PC, eds. . pp.1314–64, Philadelphia: Elsevier, 2016

123. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU international*. 2005;95(7):939-942
124. 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
125. Özgüven MA, Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı. 2004 (23 Agustos 2006)
126. Menda Y, Graham MM. FDG-PET and PET-CT Imaging of Head and Neck Cancers. İn: Biersack H-J, Freeman LM(Eds.) *Clinical Nuclear Medicine*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2007: 279–286. 84
127. Bombardieri E, Alessi A, Villano C, Crippa F. The Relevance of PET in diagnostic oncology in: Biersack H-J, Freeman LM(Eds.) *Clinical Nuclear Medicine*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2007: 360–391
128. Miyakita H, Tokunaga M, Onda H et al (2002) Significance of 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for detection of renal cell carcinoma and immunohistochemical glucose transporter 1 (GLUT-1) expression in the cancer. *Int J Urol* 9:15–18
129. Aide N, Cappele O, Bottet P, et al (2003). Efficiency of [18F] FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30, 1236-45
130. Bertagna F, Motta F, Bertoli M, Bosio G, Fisogni S, Tardanico R, et al. Role of F18-FDG-PET/CT in restaging patients affected by renal carcinoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur* (2013) 16:3–8. doi:10.5603/NMR.2013.0002
131. Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 39954000. doi:10.1200/JCO.2003.04.073. PMID:14581422
132. Nakatani K, Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, Togashi K. The potential clinical value of FDG-PET for recurrent renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* (2011) 79:29–35. doi:10.1016/j.ejrad.2009.11.019

133. 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: 615619.
doi:10.1111/j.1464- 410X.2008.08150.x. PMid:19007371
134. Psutka SP, Cheville JC, Costello BA, Stewart-Merrill SB, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Concordance of pathologic features between metastatic sites and the primary tumor in surgically resected metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2016; 96:106–113
135. Avril N. GLUT1 expression in tissue and (18)F-FDG uptake. *J Nucl Med* 2004; 45:930–932
136. Izuishi K, Yamamoto Y, Sano T, Takebayashi R, Nishiyama Y, Mori H, et al. Molecular mechanism underlying the detection of colorectal cancer by 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:394–400
137. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Doublet JD, Gattegno B, et al. Evaluation of FDG uptake by renal malignancies (primary tumor or metastases) using a coincidence detection gamma camera. *J Nucl Med*. 2000;41:78–84.
138. Özülker T, Özülker F, Ozbek E, Ozpaçacı T. A prospective diagnostic accuracy study of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of indeterminate renal masses. *Nucl Med Commun* 2011; 32:265–272
139. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol*. 2007 Jun
140. Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, Fischman AJ, et al. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. *Clin Radiol*.1997;52:510-5
141. Bachor R, Kotzerke J, Gottfried HW, Brandle E, Reske SN, Hautmann R. Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma. *Urologe A*. 1996; 35:146-50
142. Kubota K, Itoh M, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, Yamaguchi K, Akaizawa T, Yamada K, Fukuda H. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging

- for tumour detection. *Eur J Nucl Med.* 2001 Jun;28(6):696-703. doi: 10.1007/s002590100537. PMID: 11440029.
143. Nakayama M, Okizaki A, Ishitoya S, Sakaguchi M, Sato J, Aburano T. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT imaging for differentiating the lymph nodes between. malignant lymphoma and benign lesions. *Ann Nucl Med.* 2013;27(2):163-169
 144. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *European journal of nuclear medicine.* 1999 Oct;26(10):1345-8. PubMed PMID: 10541835
 145. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2002 Jul;43(7):871-5. PubMed PMID: 12097455.
 146. Dirisamer A, Halpern BS, Schima W, Heinisch M, Wolf F, Beheshti M, Dirisamer F, Weber M, Langsteger W. Dual-time-point FDG-PET/CT for the detection of hepatic metastases. *Mol Imaging Biol.* 2008;10(6):335-340
 147. Onishi, R., Noguchi, M., Kaida, H., Moriya, F., Chikui, K., Kurata, S., Kawahara, A., Kage, M., Ishibashi, M., & Matsuoka, K. (2015).
 148. Assessment of cell proliferation in renal cell carcinoma using dual-phase 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT.. *Oncology letters*, 10 2, 822-828 .
<https://doi.org/10.3892/OL.2015.3372>
 149. Wang, H., Ding, H., Chen, J., Chao, C., Lu, Y., Lin, W., & Kao, C. (2012). Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*, 12, 464 - 474.
<https://doi.org/10.1102/1470-7330.2012.0042>.
 150. Verhoeff, S., Es, S., Boon, E., Helden, E., Angus, L., Elias, S., Oosting, S., Aarntzen, E., Brouwers, A., Kwee, T., Heskamp, S., Hoekstra, O., Verheul, H., Veldt, A., Vries, E., Boerman, O., Graaf, W., Oyen, W., & Herpen, C. (2019). Lesion detection by [89Zr]Zr-DFO-girentuximab and [18F]FDG-PET/CT in

- patients with newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46, 1931 - 1939.
151. Karyağar S, Koç ZP, Karyağar SS, Özülker T, et al. Dual time F-18 FDG PET/CT imaging in the diagnosis of renal cell cancer. *Current Medical Imaging Reviews*. 2014;10:134-139
 152. Kang H, Lee HY, Lee KS, Kim JH. Imaging-based tumor treatment response evaluation: review of conventional, new, and emerging concepts. *Korean J Radiol* 2012;13:371-390
 153. Prognostic Significance of Volume-Based PET Parameters in Cancer Patients
Seung Hwan Moon, MD, Seung Hyup Hyun, MD, Joon Young Choi, MD, PhD
 154. Nikpanah M, Paschall AK, Ahlman MA, et al. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in renal tumours. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(7):3301-3308
 155. Bagheri MH, Ahlman MA, Lindenberg L, et al. Advances in medical imaging for the diagnosis and management of common genitourinary cancers. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2017;35(7):473-49
 156. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7445–53
 157. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):535–41.
 158. Kayani I, Avril N, Bomanji J, Chowdhury S, Rockall A, Sahdev A, et al. Sequential FDG-PET/CT as a biomarker of response to sunitinib in metastatic clear cell renal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(18):6021–8.
 159. Chen JL, Appelbaum DE, Kocherginsky M, Cowey CL, Rathmell WK, McDermott DF, et al. FDG-PET as a predictive biomarker for therapy with everolimus in metastatic renal cell cancer. *Cancer medicine*. 2013;2(4):545–52. <https://doi.org/10.1002/cam4.102>

160. Caldarella C, Muoio B, Isgrò MA, Porfiri E, Treglia G, Giovanella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic primary renal cell carcinoma. *Radiol Oncol.* 2014;48(3):219–27.
<https://doi.org/10.2478/raon-2013-0067>
161. 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
162. Sang Hyun Hwang, Arthur Cho, Mijin Yun, et al. Prognostic Value of Pretreatment Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Using 18F-FDG PET/CT in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Anti-VEGF Agents.
163. 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
164. 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.PMID: 25589801; PMCID: PMC4290061
165. Kocher F, Geimmel S, Hauptmann R, Reske SN (1994). Preoperative lymph node staging in patients with kidney and urinary bladder neoplasm. *J Nucl Med*, 35, 223.; Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, Fischman AJ, Lee MJ (1997)
166. Optimization of Urinary FDG Excretion During PET Imaging;Justin K. Moran, Hyo B. Lee and M. Donald Blafox
167. Gündoğan C, Çermik TF, Erkan E, Yardimci AH, Behzatoğlu K, Tatar G, et al. Role of contrast-enhanced F-18-FDG PET/CT imaging in the diagnosis and staging of renal tumors. *Nucl Med Commun* 2018; 39:1174–1182
168. Kamel EM, Jichlinski P, Prior JO, Meuwly JY, Delaloye JF, Vaucher L, et al. Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2006;47(11):1803–7

169. Thorens B. Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal, and liver glucose fluxes. *Am J Physiol* 1996; 270:G541–G553
170. Cheng L, MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology*. Fourth Edition. Elsevier; 2020.
171. Correlation Between the Kidney Volume and Body Parametres in Normal Adults, doi: 10.4274/atfm.galenos.2019.06078
172. Determination of the volume of renal morphological structure by stereological method, Mehmet Ali MALAS, Osman SULAK, Bahadır ÜNGÖR, Esra ÇETÝN, Soner ALBAY
173. A large drawing of a nephron for teaching medical students renal physiology, histology, and pharmacology, Philip G Robinson , David Newman , Cara L Reitz , Lena Z Vaynberg , Dalbir K Bahga , Morton H Levitt
174. Lin W-Y, Tsai S-C, Hung G-U. Value of delayed 18F-FDG-PET imaging in the detection of hepatocellular carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2005;26(4):315-321
175. Wu B, Zhao Y, Zhang Y, Tan H, Shi H. Does dual-time-point 18F-FDG PET/CT scan add in the diagnosis of hepatocellular carcinoma? *Hell J Nucl Med*. 2017;20(1):79-82
176. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2018; 36(1): 83-89
177. Ak, I., & Can, C. (2005). F-18 FDG pet in detecting renal cell carcinoma. *Acta Radiologica*, 46, 895 - 899
178. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O 'doherty MJ, Smith MA. A PET study of 18 FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:22-30
179. Fischman AJ AN. FDG-PET in oncology: There's more to it than looking at pictures. *J Nucl Med*. 1993;34:6-11
180. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Bénard F, Bénard F. Dual-time-point FDG PET imaging in cancer diagnosis and staging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2002; 29(9): 1332-1338

181. 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
182. Lim, C.H., Moon, S.H., Cho, Y.S. et al. Prognostic value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46, 1705–1712 (2019)
183. Prognostic significance of metabolic parameters measured by ¹⁸F-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
184. Chan SC, Chang JT, Lin CY, Ng SH, Wang HM, Liao CT, et al. Clinical utility of ¹⁸F-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
185. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, 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* 1999;2:159- 171
186. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3: iii49–56
187. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36:1931–1937.
188. Ho CL, Chen S, Ho KM, et al. Dual-tracer PET/CT in renal angiomyolipoma and subtypes of renal cell carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2012;37:1075–1082
189. Nakajima R, Matsuo Y, Kondo T, Abe K, Sakai S. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in Patients With Renal Cell Carcinoma

190. Nakhoda Z, Torigian DA, Saboury B, Hofheinz F, Alavi A (2013). Assessment of the diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT for detection and characterization of solid renal malignancies. *Hell J Nucl Med*, 16, 19-24
191. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:825–830
192. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, Miernik A, Dahm P, Cleves A, Walther M, Kroeger N. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 9;5(5):CD012045. PMID: 28485814; PMCID: PMC6481491.
193. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol*. 2010;183:1698–1702. 3. Gontero P, Joniau S, Oderda M, et al. Active surveillance for small renal tumors: have clinical concerns been addressed so far? *Int J Urol*. 2013;20: 356–361
194. Ahn, S. G. et al. A survival benefit of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma identified by preoperative [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with well-preserved hepatic function. *Eur. J. Surg. Oncol*. 39, 964–973

