

# Böbrek tümörlerinde PET kullanımı

Dr. Barış Kuzgunbay, Dr. Özgür Yayıoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

## ÖZET

Erken ve geç evre böbrek tümörü insidansı artmaktadır. Bununla beraber tanı ve tedavi sonrası takipte doğru evreleme ihtiyacı da artmaktadır. Pozitron emisyon tomografi -bilgisayarlı tomografi (PET-BT) böbrek tümörlerinin değerlendirilmesinde fonksiyonel ve morfolojik görüntüleme tekniklerini bir arada kullanarak bu ihtiyaca cevap verebilir. Bu yazıda bu yöntemin üstünlükleri ve kısıtlılıkları değerlendirilmiştir.

## ABSTRACT

The incidence of early and advanced renal tumor is increasing. The need for accurate staging during diagnosis and follow-up after treatment is increasing as well. Positron emission tomography - computed tomography (PET-CT) may serve as a means to increase the accuracy of staging by combining functional and morphological imaging techniques. In this paper, the advantages and limitations of this method is discussed.

**B**öbrek tümörlerinde tanı anında ve tedavi sonrası takiplerde görüntüleme yöntemleri büyük önem taşımaktadır. Günümüzde böbrek tümörlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi-dir. Son zamanlarda, metastatik evre RHK hastalarda yaşam süresini arttırmak amacıyla hedefe yönelik tedaviler klinik kullanımda yer almaya başlamıştır (1). Bu tedavide kullanılan biyolojik ajanlar tümör metabolizmasını anlamlı şekilde değiştirebilmekte ancak tümörün boyutunu çok az etkileyebilmektedir. Bu paradoks bir dokunun sadece anatomik değil aynı zamanda fonksiyonel durumu hakkında da bilgi veren görüntüleme sistemlerinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Son yıllarda kanser görüntülemesinde geleneksel morfolojik görüntülemeye dayalı tekniklere ek olarak fonksiyonel ve moleküler görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önem kazanmıştır. Bunlar arasında en önemli tekniklerden biri pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemidir. PET’de enerji ve membran metabolizması, hücre çoğalması, doku perfüzyonu ve hipoksi gibi fonksiyonel durumların non-invazif değerlendirilmesi amacıyla pozitron emisyonu yapan radyoizotoplar kullanılır. Bu izotoplardan ilk en sık kullanılanı bir glikoz analogu olan <sup>18</sup>F-florodeoxyglikozdur (<sup>18</sup>F-FDG). Kanser araştırmasında <sup>18</sup>F-FDG kullanmanın temeli, kanser hücrelerinin normal çevre dokulara göre metabolik yönden daha aktif olması esasına dayanmaktadır. Aktif tümör hücreler daha fazla <sup>18</sup>F-FDG tutarak glikolitik yollara aktarmaktadır. Bu radyolojik yönden işaretlenmiş glikoz, fosforile olduktan sonra normal glikoz metabolizması yoluna devam edememekte ve hücre içinde birikerek tespit edilebilecek seviyede sinyal vermektedir. PET kameraları yardımıyla çeşitli dokulardan alınan bu sinyaller kalitatif olarak analiz edilmektedir (2).

<sup>18</sup>F-FDG’e karşı alerjik reaksiyon riskinin olmaması ve metal implant taşıyan hastalara da uygulanabilir olması PET’in avantajları arasında sayılmaktadır. Bununla beraber 0.5cm’den küçük lezyonlarda <sup>18</sup>F-FDG tutulumunun tespit edilemiyor olması, üriner sistemden <sup>18</sup>F-FDG atılımına bağlı olarak yalancı negatiflik oranının yüksek olması ve enfeksiyon, kronik inflamasyon ve benign tümörlerde de <sup>18</sup>F-FDG tutulumunun artıyor olması PET kullanımını kısıtlayan faktörler olarak

*“PET’in dezavantajlarını gidermek ve fonksiyonel PET çalışma bilgilerini optimize edebilmek için bilgisayarlı tomografi ile kombine edilerek PET-BT geliştirilmiştir (7). PET-BT’nin özellikle metastatik RHK tanı ve evrelemesinde sensitivitesi %100’e yakındır”*

görülebilir (3). Tüm bu kısıtlamalara rağmen böbrek tümörlerinin tanı ve evrelenmesi amacıyla tek başına <sup>18</sup>F-FDG-PET’in kullanıldığı çalışmalar yayınlanmıştır (4-6). Bu çalışmaların sonucunda sensitivite ancak %60’a kadar ulaşmış, yalancı negatiflik oranı da kabul edilebilir seviyelerde kalmamıştır.

PET’in dezavantajlarını gidermek ve fonksiyonel PET çalışma bilgilerini optimize edebilmek için bilgisayarlı tomografi ile kombine edilerek PET-BT geliştirilmiştir (7). PET-BT’nin özellikle metastatik RHK tanı ve evrelemesinde sensitivitesi %100’e yakındır (8). PET-BT kemik metastazlarını doğru olarak tespit edebilmektedir. Öyle ki, bu amaç için kullanılmakta olan kemik sintigrafisinin yerini yakın gelecekte PET-BT’nin alabileceğini tahmin eden görüşler de mevcuttur (9). Ayrıca PET-BT ile bütün vücut taranabildiği için diğer sistematik metastazların saptaması da mümkündür (10). Lenf nodu metastazlarının tespitinde de PET-BT’nin sensitivitesi %60-70, spesifitesi de %90-100 arasında bildirilmektedir (7, 8, 11). PET-BT’nin tümör trombusünün tespiti ve ayırıcı tanısında da etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir (12). Bu ayırıcı tanının tedavi planını değiştirebileceği gibi hastanın gereksiz yere uzun süreli antikoagülan ilaç kullanımını da önleyebileceği bildirilmiştir. Tüm bu özellikler, PET-BT’nin böbrek tümörlerinin tanı ve evrelemesinde etkin bir görüntüleme yöntemi olduğu fikrini güçlendirmektedir.

Son yıllarda, <sup>18</sup>F-FDG-PET-BT'nin lokorejyonel rekürrens ve metastatik hastalığı göstermedeki sensitivitesi %69-100 olarak bildirilmiştir (13). Park ve arkadaşlarının 63 hastadan oluşan çalışmasında, tümör araştırması için PET-BT kullanılmış ve konvansiyonel yöntemlerdeki kadar yüksek başarı oranları elde edilmiştir (13). Kumar ve arkadaşlarının RHK nedeni ile nefrektomi sonrası rekürrens düşünülerek 63 hastayı içeren çalışmasında PET-BT'nin sensitivitesi %90, spesifitesi %91, doğruluğu %90, pozitif prediktif değeri %95 ve negatif prediktif değeri %81 olarak bulunmuştur (14). Bu sonuçlarla RHK'de nefrektomi sonrasında rekürrens değerlendirilmesinde PET-BT'nin yararlı olabileceği vurgulanmıştır.

Avrupa kılavuzlarında yer almamasına rağmen, özellikle metastatik RHK tanı ve tedavisinde PET-BT'nin hasta yönetimini değiştirebileceğini gösteren bilgiler mevcuttur. Konvansiyonel yöntemlere göre tümör-süz olduğu bildirilen hastada aktif tümör varlığını göstererek tedavi gerekliliğini belirlediği gibi konvansiyonel metotlarda tedavi gerektirecek bir doku varlığında benign/malign ayrımını yaparak gereksiz tedaviden hastayı koruyabileceği de bildirilmiştir (5). Ramdave ve arkadaşlarının 25 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, konvansiyonel yöntemlere göre böbrek tümörü tanısı ile radikal nefrektomi kararı verilmiş hastaların PET-BT incelemesinden sonra 6'sında

(%35) tedavi kararlarının değiştirildiği, bunların üçüne parsiyel nefrektomi diğer üçüne de benign tümör olduğu anlaşıldığından dolayı takip kararı verildiği bildirilmiştir (6).

Son zamanlarda, metastatik RHK olgularında hedefe yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedavilerde tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, sunitinib), mTOR (mamalian target of rapamycin) inhibitörleri (temsirolimus, everolimus) gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar hücre içinde sinyal iletim mekanizmaları üzerinden etki ederek tümör hücrelerinin metabolizmasını bozmakta ve tümörün stabilizasyonunu sağlamaktadır. (1,7). PET-BT'nin diğer bir kullanım alanı da metastatik RHK'da verilen bu hedef tedavilere cevabın takibidir. Ayrıca metastatik RHK'de seçilmiş olgularda uygulanan metastaz cerrahisinin de prognozu olumlu yönde etkileyeceğini bildiren görüşler mevcuttur (15,16). Ancak, etkili görüntüleme yöntemi kullanmak metastaz cerrahisinin planlaması, zamanlaması veya çoklu metastaz varsa cerrahiden vazgeçilmesi açısından gereklidir. Daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber, PET-BT'nin metastatik hastanın yönetiminde de diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha başarılı olduğu ispatlanmıştır (7). Radyoterapi planlanan hastalarda, PET-BT'nin radyoterapi yapılacak bölgenin sınırlarının belirlenmesinde de etkili olduğu bildirilmiştir (7).

Ayrıca, lenfomanın böbrek tutulumu ile primer böbrek tümörünün ayrımında da PET-BT etkili bir görüntüleme yöntemidir (17).

İmmuno-PET (radyoimmunosintigrafi), PET-BT'nin daha genişletilmiş modelidir. Radyotracer olarak <sup>99m</sup>Tc veya <sup>111</sup>Indium ile işaretlenmiş antikolar kullanılmaktadır (18). Bu antikolar tümör hücre zarında bulunan özel reseptör proteinlerine bağlanarak tespit edilebilir sinyal göndermektedirler. RHK hücre zarında bulunan CA IX antijenine karşı geliştirilmiş G250 antikoru kullanılarak RHK hücreleri immuno-PET ile tespit edilebilmektedir (19,20). Yapılan çalışmada, <sup>124</sup>I-cG250 PET'in primer RHK tanısında sensitivitesinin %94, spesifitesinin %100, negatif prediktif değerinin %90 ve pozitif prediktif değerinin %100 olduğu bildirilmiştir (20).

Sonuç olarak, böbrek tümörlerinin ilk evrelenmesinde, relaps veya metastaz durumunda ikincil evrelenmesinde fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan <sup>18</sup>F-FDG-PET-BT'nin rolü bulunmaktadır. Bununla beraber PET-BT'nin bazı kısıtlamaları mevcuttur. İmmuno-PET yöntemi bu kısıtlamaların aşılmasında faydalı olabilir. Ayrıca, hedefe yönelik tedavilerde tedaviye yanıtının izlenmesinde de PET-BT önemli rol oynamaktadır. Gelecekte, yeni geliştirilecek hedef tedavilere ve hastaların daha uygun tedavileri alınmasına önemli katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Pezaro C, Davis I.D. Targeted therapies in the treatment of renal cell carcinoma. *Curr. Med. Chem.* 2008;15: 1166-1174.
2. Brush JP. Positron emission tomography in urological malignancy. *Curr. Opin. Urol.* 2001;11: 175-179.
3. Francis DL, Freeman A, Visvikis D, Costa DC, Luthra SK, Novelli M, Taylor I, Ell PJ. In vivo imaging of cellular proliferation in colorectal cancer using positron emission tomography. *Gut* 2003;52: 1602-1606.
4. Kang DE, White RL, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2004;171: 1806-1809.
5. Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. Positron emission tomography (PET), immuno-PET and radioimmunotherapy in renal cell carcinoma: a developing diagnostic and therapeutic relationship. *BJU Int.* 2006;97: 916-922.
6. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, Macgregor D, Scott AM. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2001;166: 825-830.
7. Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. Functional imaging of renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5): 258-266.
8. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br. J. Radiol.* 2002;75: 24-30.
9. Peterson JJ, Kransdorf MJ, O'Connor MI. Diagnosis of occult bone metastases: positron emission tomography. *Clin. Orthop.* 2003; 415 (Suppl.): 120-128.
10. Wahl RL, Harney J, Hutchins G, Grossman HB. Imaging of renal cancer using positron emission tomography with 2-deoxy-2-(18F)-fluoro-D-glucose: pilot animal and human studies. *J. Urol.* 1991;146: 1470-1474.
11. Aide N, Cappelletti O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Como F, Sobrio F, Bouvard G, Agostini D. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003;30: 1236-1245.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007;356: 115-124.
13. 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: 615-619.
14. Kumar R, Shandal V, Shamim SA, Jeph S, Singh H, Malhotra A. Role of FDG PET-BT in recurrent renal cell carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2010;31(10): 844-850.
15. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2005;48: 77-81.
16. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004;22: 454-463.
17. Wu AM. Antibodies and antimatter: the resurgence of immuno-PET. *J. Nucl. Med.* 2009;50: 2-5.
18. Ye XH, Chen LH, Wu HB, Feng J, Zhou WL, Yang RM, Bu ZB, Ding Y, Guan J, Wang QS. 18F-FDG PET/CT evaluation of lymphoma with renal involvement: comparison with renal carcinoma. *South Med J.* 2010;103(7): 642-649.
19. Lam JS, Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. G250: a carbonic anhydrase IX monoclonal antibody. *Curr. Oncol. Rep.* 2005;7: 109-115.
20. Divgi CR, Pandit-Taskar N, Jungbluth AA, Reuter VE, Gönen M, Ruan S, Pierre C, Nagel A, Pryma DA, Humm J, Larson SM, Old LJ, Russo P. Preoperative characterisation of clear-cell renal carcinoma using iodine-124-labelled antibody chimeric G250 (124I-cG250) and PET in patients with renal masses: a phase I trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(4): 304-310.