

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**TESTİS KANSERLİ HASTALARDA F-18 FDG
PET-BT’NİN
HASTA YÖNETİMİNE OLAN ETKİSİ:
HESAPLANAN STANDART UPTAKE
DEĞERİNİN (SUV) HİSTOPATOLOJİ,
HASTALIĞIN EVRESİ, SERUM TÜMÖR
BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MELİKE ŞENTAY AŞCIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**TESTİS KANSERLİ HASTALARDA F-18 FDG
PET-BT’NİN
HASTA YÖNETİMİNE OLAN ETKİSİ:
HESAPLANAN STANDART UPTAKE
DEĞERİNİN (SUV) HİSTOPATOLOJİ,
HASTALIĞIN EVRESİ, SERUM TÜMÖR
BELİRTEÇLERİ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

MELİKE ŞENTAY AŞCIOĞLU

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Hatice DURAK

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ-AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	
4.A. Testis Anatomisi.....	6
4.B. Testis Histolojisi.....	8
4.C. Testis Histopatolojisi.....	10
4.D. Testis Tümörleri	11
4.D.1. Risk Faktörleri	11
4.D.2. Klinik Değerlendirme.....	11
4.D.3. Görüntüleme.....	12
4.D.4. Serum Tümör Belirteçleri.....	13
4.D.5. Evreleme	14
4.D.6. Prognostik Sınıflama.....	16
4.D.7. Tedavi.....	18
4.D.7.1. Evre 1 Seminom.....	18
4.D.7.2. Evre 1 Nonseminom.....	18
4.D.7.3. Düşük Volümlü Metastatik Hastalık	18
4.D.7.3.1. Evre IIA/B Seminom.....	18
4.D.7.3.2. Evre IIA/B Nonseminom.....	18
4.D.7.4. Yaygın Metastatik Hastalık Tedavisi.....	18
4.D.7.5. Kemoterapi Sonrası Rezidüel Kitle Tedavisi.....	19
4.D.7.5.1. Seminom.....	19
4.D.7.5.2. Nonseminom.....	19
4.E. F-18 FDG (Flor-18 Florodeoksiglukoz) PET-BT.....	19
4.E.1. Dedektör ve Kristal Yapıları.....	20

4.E.2. F-18 FDG Tutulumunun Genel Özellikleri.....	20
4.E.3. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı.....	22
4.E.4. Standart Uptake değeri (SUV).....	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
5.A. Hasta Grubu.....	25
5.B. PET-BT Görüntüleme Protokolü.....	25
5.C. PET-BT Değerlendirilmesi.....	26
5.D. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	26
6. BULGULAR.....	28
6.A. Tanımlayıcı Bulgular.....	28
6.B. Postoperatif Görüntülerde Bulgular.....	32
6.C. Tedaviye Yanıt Amaçlı Yapılan Görüntülerde Bulgular	33
6.D. Rezidü Lezyonların Değerlendirilmesi.....	35
6.D.1. Vizüel ve Kantitatif Değerlendirmede Farklılık Gösteren Rezidü Lezyonlar.....	37
6.D.2. Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Olarak Değerlendirilen Rezidü Lezyonlar.....	39
6.D.3. Gerçek Pozitif ve Gerçek Negatif Olarak Değerlendirilen Rezidü Lezyonlar	39
6.D.4. Rezidü Lezyonların PET ile Değerlendirilmesinde PET'in Duyarlılık, Özgüllük, NPD, PPD ve Doğruluk Değerleri	42
6.D.4.1 Rezidü Lezyonların Histopatolojisine (Seminom/Nonseminom) Göre PET ile Değerlendirilmesinde PET'in Duyarlılık, Özgüllük, NPD, PPD ve Doğruluk Değerleri	42
6.D.4.2 Rezidü Lezyonların Boyutuna(≤ 3 ve >3) Göre PET ile Değerlendirilmesinde PET'in Duyarlılık, Özgüllük, NPD, PPD ve Doğruluk Değerleri	43
6.D.4.3. Rezidü Lezyonların Lokalizasyonuna (Retroperitoneal alan/Diğer) Göre PET ile Değerlendirilmesinde PET'in Duyarlılık, Özgüllük, NPD, PPD ve Doğruluk Değerleri.....	45

6.D.5. Rezidü Lezyonların Değerlendirilmesinde PET ile Diğer Tetkiklerin Karşılaştırılması	46
6.E. Uzak Organ Metastazlarının Değerlendirilmesi	48
6.F. Korelasyon Bulguları.....	49
6.G. PET Parametrelerinin (SUVmax, SUVmean); Histopatoloji, Patolojik Evre, Serum Tümör Belirteci Düzeyi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	50
7. TARTIŞMA	53
8. SONUÇ	58
9. KAYNAKLAR	59
10. EK 1	60

TABLO LİSTESİ:

Tablo1: Çalışmaya dahil edilen hastalarda tanımlayıcı bulgular	31
Tablo2: Postoperatif evreleme amaçlı PET-BT görüntüleme yapılan hastaların bilgileri	33
Tablo3: Tedaviye yanıt değerlendirme amaçlı PET-BT görüntüleme yapılan hastaların bilgileri.....	33
Tablo4: PET ile BT bulgularının uyumluluğunun karşılaştırılması.....	34
Tablo5: Rezidü lezyonların lokalizasyonları ve viabl-nonviabl olarak natürünün değerlendirilmesi	35
Tablo6: Vizüel ve kantitatif değerlendirmede farklılık gösteren rezidü lezyonlar	37
Tablo7: Rezidü lezyonların natürüne göre ortalama SUVmax, SUVmean, HUmax ve HUmean değerleri	41
Tablo8: Rezidü lezyonların PET görüntülerinde histopatolojisine göre GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilmesi.....	42
Tablo9: Rezidü lezyonların histopatolojisine göre PET'in duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri.....	43
Tablo10: Rezidü lezyonların PET görüntülerinde boyutlarına göre GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilmesi	43
Tablo11: Rezidü lezyonların boyutuna göre PET'in duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri	44
Tablo12: Rezidü lezyonların PET görüntülerinde lokalizasyonlara göre GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilmesi	44
Tablo13: Rezidü lezyonların lokalizasyonuna göre PET'in duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri.....	46

Tablo14: Farklı tetkiklerde GP, GN, YP, YN olarak değerdendirilen rezidü lezyonların sayısı	46
Tablo15: PET, BT, PET-BT ve tümör belirteçlerinin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk değeri.....	47
Tablo16: Primer tümörü teratom komponenti olmayan nonseminomlar ve seminom lezyonların PET görüntülerinde GP, GN, YP, YN olarak değerdendirilen lezyon sayısı ve oranları	47
Tablo17: Solid organ tutulumu ile ilgili bulgular.....	48

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1. Testis Tabakaları.....	6
Şekil 2. Testis Anatomisi	7
Şekil 3. Testis Histolojisi.....	8
Şekil4. Endikasyonlara göre PET-BT görüntüleme sayıları	28
Şekil 5. Histolojik alt tiplerine göre hasta sayısı	29
Şekil 6. Histopatolojik evrelemeye göre hasta sayısı.....	29
Şekil 7. Serum tümör belirteci evrelemesine göre hasta sayısı.....	30
Şekil 8. Rezidü lezyonlarda lokalizasyonuna göre dağılım.....	36
Şekil 9. Rezidü lezyon izlenen hastalarda primer histopatolojik tanı dağılımı	36
Şekil 10. Rezidü lezyonlarda boyutsal dağılım	36
Şekil 11. Kantitatif olarak olarak YP, vizüel olarak GN olarak değerlendirilen benign timus dokusunun sırasıyla BT, BT ile atenüasyon düzeltilmiş PET ve füzyon PET-BT görüntüleri	38
Şekil 12. Vizüel olarak YN, kantitatif olarak GP olarak değerlendirilen histopatolojik tanısı teratom gelen retroperitoneal lezyonun sırasıyla BT, BT ile atenüasyon düzeltilmiş PET ve füzyon PET-BT görüntüleri	38
Şekil 13. YN olarak değerlendirilen histopatolojik mediasten yerleşimli kitlesel lezyonun sırasıyla BT, BT ile atenüasyon düzeltilmiş PET ve füzyon PET-BT görüntüleri	39
Şekil 14. GP olarak değerlendirilen supraklaviküler, mediastinal ve retroperitoneal lezyonların PET MIP görüntüsü.....	40
Şekil 15. Rezidü lezyonların natürü açısından PET ile değerlendirilmesi	41
Şekil 16. SUVmax ile HUmax korelasyonu.....	49
Şekil 17. SUVmax ile HUmean korelasyonu	50
Şekil 18. Serum tümör belirteci evreleri ile SUVmax korelasyonu	52

KISALTMALAR

USG: Ultrasonografi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

F-18 FDG: Flor-18 Florodeoksi glukoz

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi

SUV: Standart uptake value (Standart uptake değeri)

MR: Manyetik Rezonans

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

TIN: Testicular intraepitelial neoplazi

AFP: α -fetoprotein

β hCG : Beta human korionik gonadotropin

LDH: Laktat dehidrogenaz

UICC: Union International Centre Cancer

IGCCCG: International Germ Cell Cancer Collaborative Group

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

EP: Etoposide ve cisplatin

PEB: Cisplatin, etoposide, bleomycin

GLUT: Glukoz taşıyıcı protein

NaI: Sodyum iyodür

BGO: Bizmut germanyum oksit

LSO: Lutesyum silikat oksit

2D: İki boyutlu

3D: Üç boyutlu

ROI: Region of interest (İlgi alanı)

SUV_{max}: SUV maksimum

SUV_{mean}: SUV ortalama

HU_{max}: HU maksimum

HU_{mean}: HU ortalama

GP: Gerçek pozitif

GN: Gerçek negatif

YP: Yanlış pozitif

YN: Yanlış negatif

PPD: Pozitif prediktif değer

NPD: Negatif prediktif değer

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Hatice Durak’a, Prof. Dr. Berna Değirmenci Polack’a, Prof. Dr. Erkan Derebek’e, Prof. Dr. Gamze Çapa Kaya’ya, Prof. Dr. Recep Bekiş’e, Doç. Dr. Özhan Özdoğan’a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımını ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Hatice Durak’a sabrı ve katkıları için tekrar teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim sürecimde bana her konuda destek olan ve güzel bir arkadaşlık ortamı yaratan diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. Türkan Ertay’a, İsmail Evren’e, Banu Uysal’a, Özden Ülker’e ve tüm bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

1. ÖZET

Testis Kanserli Hastalarda F-18 FDG PET-BT' nin Hasta Yönetimine Olan Etkisi:
Hesaplanan Standart Uptake Değerinin (SUV) Histopatoloji, Hastalığın Evresi, Serum Tümör
Belirteçleri Düzeyi İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Melike ŞENTAY AŞCIOĞLU, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim
Dalı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340, Inciraltı- İzmir

Amaç: Çalışmamızda testis kanseri tanısı ile post operatif evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve yeniden evreleme amacıyla F-18 FDG PET-BT tetkiki uygulanan hastalarda, bu tetkikin hastanın yönetimine olan etkisinin, bu tetkikte hesaplanan standart uptake value (SUV) değerinin; testis tümörü histolojik alt tipleri, hastalığın evresi, serum tümör belirteçleri düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında mart 2008-temmuz 2012 tarihleri arasında testis kanseri tanısıyla post operatif evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve yeniden evreleme amacıyla F-18 FDG PET-BT tetkiki uygulanan toplam 30 erkek hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Metastatik odakların, PET görüntülerinden SUVmax, SUVmean değerleri hesaplanmıştır. SUVmax değerinin en yüksek olduğu lezyonda BT görüntülerinden HUmax, HUmean değerleri ve maksimum lezyon boyutu hesaplanmıştır. Rezidü ve metastatik lezyonların F-18 FDG tutulumu ile BT'deki lezyon özellikleri (HU değerleri ve lezyon boyutu), serum tümör belirteci düzeyleri, primer kitle histopatolojisi ve patolojik evre arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bulgular: Viabl tümör pozitif ve viabl tümör negatif lezyonlar arasında SUVmax değeri açısından anlamlı bir fark izlenirken ($p=0.01$), SUVmean değeri açısından anlamlı bir fark mevcut değildir ($p=0.06$).

Rezidü lezyonlarda SUVmax ile HUmax değerleri arasında ($r=0.42$ $p=0.01$), SUVmax ile HUmean arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0.36$ $p=0.03$).

Primer kitlenin patolojik evrelemesine göre hem SUVmax değerleri arasında hem de SUVmean değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0.3-0.2$).

Viabl tümör pozitif lezyonlarda serum tümör belirteci düzeylerine göre SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.00$) ve viabl tümör pozitif lezyon varlığında serum tümör belirteci düzeyleri ile SUVmax değerleri arasında olumlu güçlü korelasyon vardır ($r=0.52$ $p=0.01$).

PET'in rezidü lezyonları değerlendirmede yanlış pozitiflik oranı düşük iken (%3), yanlış negatiflik oranı yüksektir (%26).

Çalışmamızda rezidü lezyonları değerlendirmede PET'in duyarlılığı %64, özgüllüğü %89, PPD'i %94, NPD'i %47 ve doğruluk değeri %71 olarak tespit edilmiştir. PET ile BT görüntülerinin birlikte değerlendirilmesiyle yanlış negatiflik oranının azaldığı dikkati çekmektedir.

Sonuç: Çalışmamıza germ hücreli tümörlerde viabl tümör pozitif rezidü lezyonlarda düşük F-18 FDG tutulumunun nedeni literatürde belirtildiği gibi düşük tümör metabolizması olabileceği gibi, germ hücreli tümörlerde özellikle nonseminomlarda kistik/nekrotik komponentli heterojen düşük dansitedeki lezyonların varlığına sekonder olabileceği de dikkati çekmiştir.

Germ hücreli tümörlü hastalarda rezidü ve metastatik lezyonların F-18 FDG tutulumu serum tümör belirteci düzeyi ile anlamlı korelasyon gösterirken, primer kitle histopatolojisi ve patolojik evrelemesi ile F-18 FDG tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Pozitif PET bulgusu rezidü lezyonda viabl tümör varlığı açısından oldukça güçlü bir prediktördür. Ancak yüksek yanlış negatiflik oranı nedeniyle PET'in prognostik değeri düşüktür. Bu nedenle PET negatif rezidüel lezyonlar için mutlaka diğer tetkikler de (BT, tümör belirteçleri) göz önünde bulundurularak cerrahi karar alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET-BT, testis kanserleri

2. ABSTRACT

The Effect of F-18 FDG PET-CT to The Management of Patients With Testicular Cancer:
The Evaluation of Relation Between Standart Uptake Value (SUV) and Histopathology,
Pathologic Stage, Serum Tumor Marker Levels

Melike ŞENTAY AŞCIOĞLU, Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. of Nuclear Medicine

Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept Of Nuclear Medicine 35340, İnciraltı- İzmir

Aim: In our study, we evaluated the role of F-18 FDG PET-CT in the management of patients with testicular cancer who underwent F-18 FDG PET-CT examination for post-operative staging, evaluation of treatment response and restaging. Also we investigated the relation between standard uptake value (SUV) calculated from PET images and testicular tumor histological subtypes, stage of the disease and serum tumor marker levels.

Methods: 30 patients with testicular cancer who were referred to Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Nuclear Medicine for staging, evaluation of treatment response and restaging with F-18 FDG PET-CT between March 2009 and July 2012 were included in our study. SUVmax, SUV mean values of metastatic lesions were calculated from PET images. HUmax, HUmean values and maximum size of lesions with the highest SUVmax value were calculated from CT images. We evaluated the relation between F-18 FDG uptake of residual-metastatic lesions and CT findings of lesions (lesion size, HU values) serum tumor markers, primary tumor histopatology and pathologic stage.

Results: There was a significant difference between the SUVmax values of viable tumor positive and viable tumor negative lesions ($p=0.01$). But there was no significant difference between the SUVmean values of viabl tumor positive and viable tumor negative lesions ($p=0.06$).

There was a correlation of SUVmax with HUmax ($r=0.42$ $p=0.01$) and SUV max with HUmean ($r=0.36$ $p=0.03$) values of residual lesions.

There was no significant difference between the SUVmax values according to the pathologic stage ($p=0.3$). There was also no significant difference between the SUVmean values according to the pathologic stage ($p=0.2$).

There was significant difference between the SUVmax values of viable tumor positive lesions according to the serum tumor marker levels ($p=0.00$). Also we found correlation of

SUVmax values and serum tumor marker levels in the viable tumor positive residual lesions ($r=0.52$ $p=0.01$).

The false negative ratio (%26) of PET imaging in the evaluation of residual lesions was higher than the false positive ratio(%3).

In our study, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of PET in the evaluation of residual lesions were %64, %89, %94, %47 and %71 respectively. We showed that the evaluation of PET and CT images together decreased the false negative ratio.

Conclusion: In our study, the low F-18 FDG uptake of viable tumor positive residual lesions can be due to low tumor metabolism as described in the literature. But it might also be due to the presence of low density cystic/necrotic heterogeneous residual lesions.

We found correlation of F-18 FDG uptake of residual and metastatic lesions with serum tumor marker levels. Statistically there was no significant difference between F-18 FDG uptake and primary tumor histopathology and pathologic stage.

A positive PET result is a strong predictor for the presence of viable tumor. However the high percentage of false negative PET findings limit the prognostic value of PET. Therefore PET negative residual lesions must be evaluated with the other modalities (CT, tumor markers) to make decision for surgery.

Key words: F-18 FDG PET-CT, testicular cancer

3. GİRİŞ VE AMAC:

Testis kanserleri nadir görülen kanserlerdendir. Erkeklerde görülen kanserlerin yaklaşık %1-1.5'ini, genel popülasyonda görülen ürolojik kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. Genellikle genç erkeklerde sık görülür (1).

Dünya genelinde yıllık insidansı yüz binde 0.5-9.9 arasında değişmektedir. En sık beyaz ırkta görülürken, Asya ve Afrikalılarda nadir görülmektedir (2).

Tanı anında vakaların yalnızca %1-2'si bilateralidir. En sık görülen tipi germ hücreli tümörlerdir (%90-95). Testisin germ hücreli tümörleri pür seminom ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler olarak sınıflandırılırlar. Pür seminomların insidansının pik yaptığı yaş grubu 4. dekat iken, nonseminomların insidansının pik yaptığı yaş grubu 3. dekattır. Düşük ve orta riskli hastalarda kür oranı oldukça iyidir (1).

Testis kanseri değerlendirilmesinde, fizik muayene, serum tümör belirteçleri, ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi konvansiyonel yöntemler tanı, evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve yeniden evrelemede kullanılır (1).

Son yıllarda geleneksel morfolojik görüntüleme modaliteleri, fonksiyonel ve moleküler görüntüleme teknikleri ile birleştirilmektedir. Bunlar arasında en çok umut veren pozitron emisyon tomografisi (PET), BT ile kombine edilerek hem metabolik hem de morfolojik bilgi sağlamaktadır. Özellikle F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET-BT klinik onkolojide sık kullanılır hale gelmiştir (3,4). Başlangıç evrelemesinde lenf nodu metastazını ve uzak metastazı gösterme, kemoterapiye yanıt değerlendirme ve tedavi sonrası retroperitoneal kitleleri karakterize etme, F-18 FDG PET'in testis kanserlerindeki uygulama alanlarıdır (5).

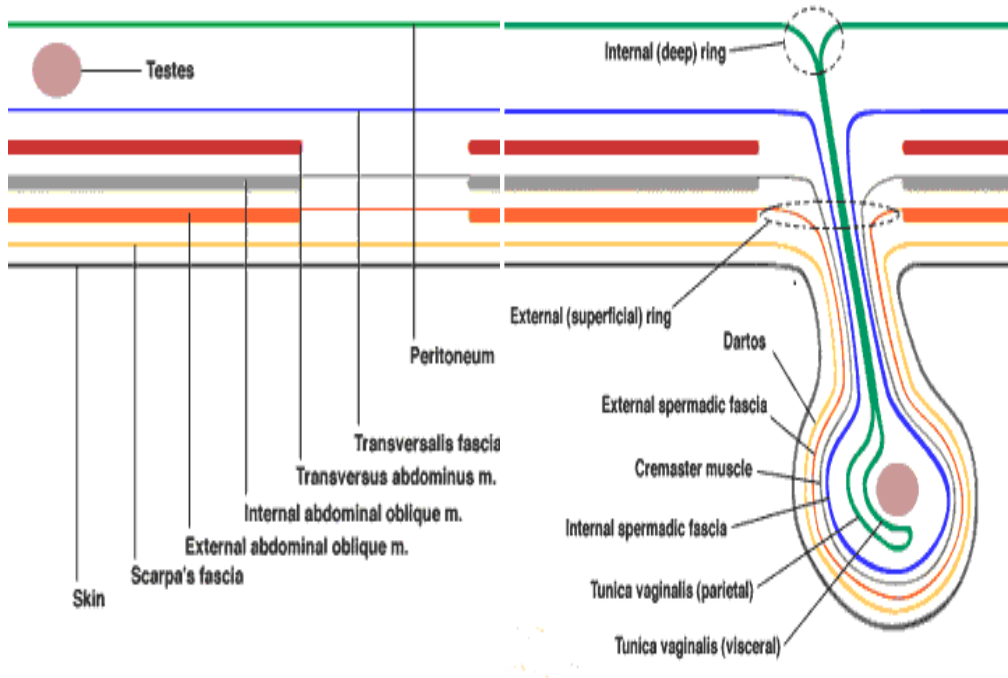
Çalışmamızda testis kanseri tanısı ile post operatif evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve yeniden evreleme amacıyla F-18 FDG PET-BT tetkiki uygulanan hastalarda, bu tetkikin hastanın yönetimine olan etkisinin, bu tetkikte hesaplanan standart uptake value (SUV) değerinin; testis tümörü alt tipleri, hastalığın evresi, serum tümör belirteçleri düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.A. Testis Anatomisi:

Testis; genç sağlıklı erkeklerde, ovoid şekilli olup, funikulus spermatikus ile asılı olarak skrotum içinde bulunan, eşey hücresi (spermium) ve erkeklik hormonu (testesteron) üreten bir çift bezdir. Erişkinde yaklaşık 4.5x3x2.5 cm. boyutlarında, ortalama 19-20 gr ağırlığındadır. Fetal hayatta karın boşluğunda olan testisler doğumdan önce kanalis inguinalisten geçerek skrotuma inerler. Bu sırada karın ön duvar tabakalarını da aşağı iterler (6, 7). Bu tabakalar Şekil 1’de de gösterildiği gibi dıştan içe doğru sırasıyla:

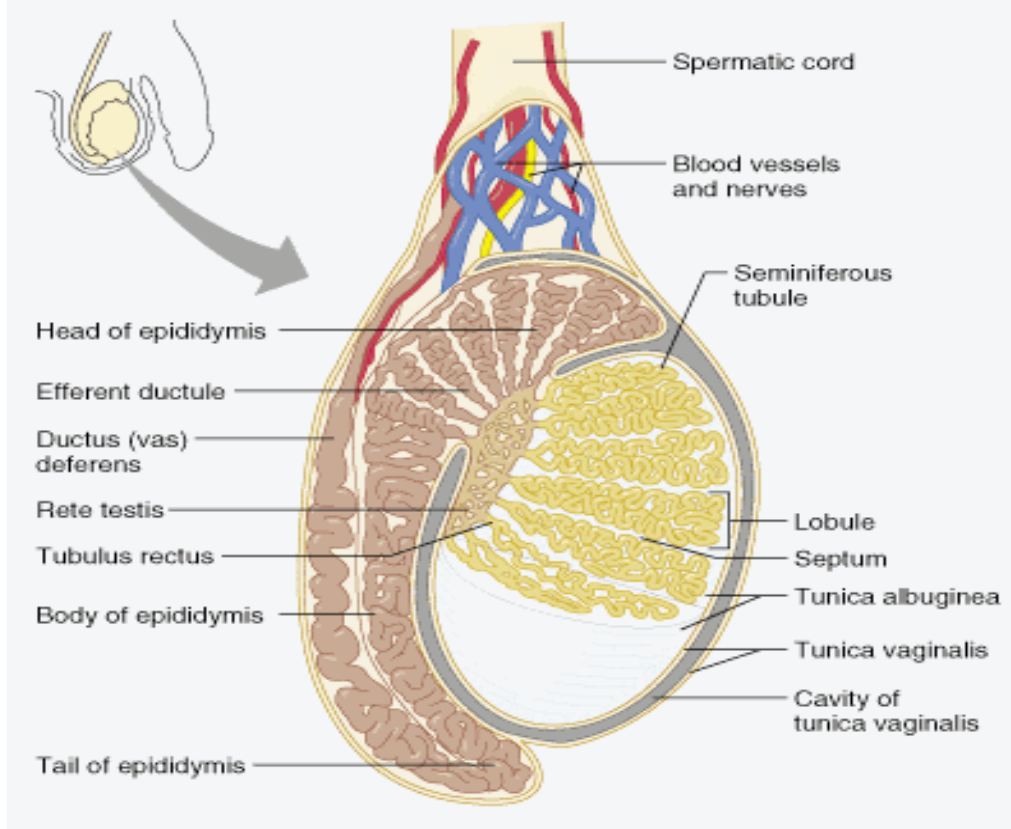
- 1- Deri,
- 2- Tunica dartos,
- 3- Fascia spermatica eksterna,
- 4- Fascia cremasterica,
- 5- Fascia spermatica interna ve
- 6- Tunica vaginalis’tir.



Şekil 1. Testis tabakaları (8)

Skrotum kıvrımlı bir deri ve içte ince düz kas lifleri içeren tunica dartos'tan oluşur. Daha içte fascia superficialis, ortada bir septum yapar; testisler için iki boşluk oluşturur. Fascia spermatica externa Gallaudet fasciasının, cremaster tabakası musculus obliquus abdominis internusun, fascia spermatica interna fascia transversalisin, tunica vaginalis ise peritonun devamıdır. Testis parankimi üç kılıf ile sarılıdır: dışta tunica vaginalisin visseral tabakası, içte tunica albuginea, en içte tunica vasculosa. Tunica albuginea, kollajen doku arasında çok sayıda düz kas hücreleri içerir. Bu düz kas hücreleri kapsüle kasılabilme yeteneğini verir. Tunica albuginea, testisin mediastinumundan içeri septalar göndererek testis parankimini ortalama 250 lobüle ayırır. Mediastinumda kan damarı, lenfatik ve sinirler bulunur (6, 9).

Her bir testis lobülü 1-4 adet seminifer tubule sahiptir. Seminifer tubuller terminal kısımda tubuli recti içine boşalır; testiküler hilumda rete testisin tubulleri ile birleşir. Rete testisten sonra 15-20 adet duktuli eferentes anastomozlaşır, tunica albugineaya penetre olup, caput epididim olarak devam eder. Epididim 4-5 m. uzunluğunda bir kanal olup, arkaya dönerek duktus deferens oluşturur. Duktus deferens spermatik kordun bir üyesi olarak inguinal kanala doğru uzanır (Şekil 2) (6, 9)



Şekil 2. Testis anatomisi (10)

Testisi besleyen arter testiküler arterdir; çoğunlukla aortadan daha az olarak inferior renal arterden köken alır, musculus psoas major'un ön yüzünde seyrederek aşağıya doğru iner ve inguinal halkada spermatik kordun komponentini oluşturur. Arter seyri boyunca kıvrımlar yapar. Mediastinum testiste birçok dallar verir. Bu dallar septumlar ile tüm beze dağılır (6, 7, 11)

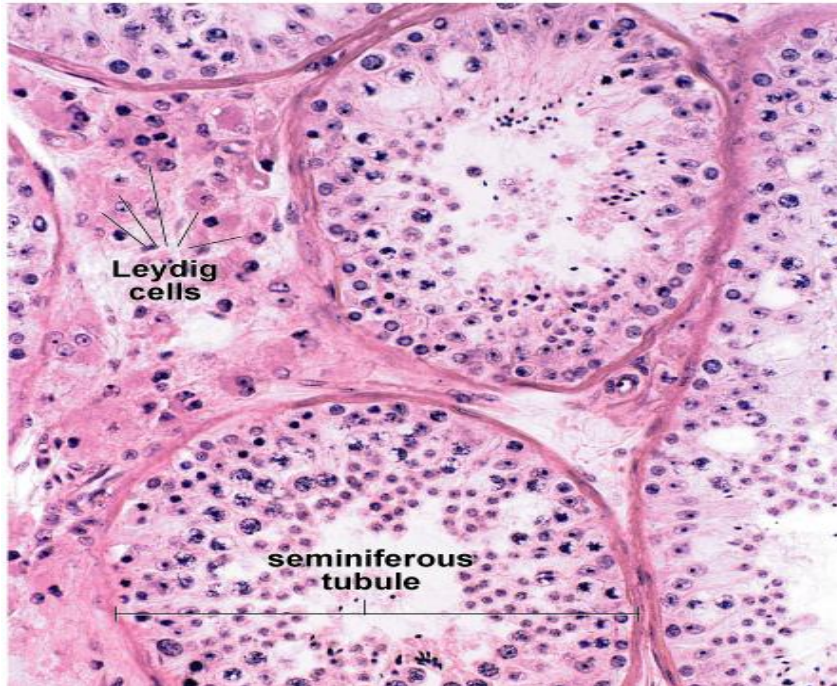
Testisin ana venöz drenajını, plexus pampiniformis sağlar. Funiculus spermaticus içinde bu venöz ağdan vena testikularis oluşur. Vena testicularis sağda vena cava inferiora, solda(dik açı ile) vena renalis sinistraya dökülür. Bu venöz ağ ters yönde çalışan ısı düzenleyici bir sistemdir. Testis ısısının vücut ısısından daha düşük olmasını sağlar. Erkeklerde sterilitenin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilen varikozel plexus pampiniformis'in variköz genişlemesidir (7, 11).

Testisin lenfatikleri funiculus spermaticus'tan yükselip, paraaortik lenf bezine, epididimin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf bezine drene olur (7, 11).

Testisi innerve eden sinirler torakal 9-12. spinal segmentlerden çıkar. Bu dallar plexus aortikus ve plexus renalisten ayrılarak plexus testikularisi oluşturur (11).

4.B. Testis Histolojisi

Testisler erkek üreme sisteminin temel fonksiyonel organıdır. Başlıca görevi spermatozoon ve hormon üretmektir. Tubul sistemi spermin üretimini ve transportunu sağlarken, Leydig hücreleri androjen üretir (12, 13, 14) (Şekil 3)



Şekil 3. Testis histolojisi (15)

Testiküler lobüller içinde gevşek bağ dokusu ile sarılı 1-4 adet seminifer tubul yer alır. Seminifer tubuller fibröz bağ dokusu kılıfı, belirgin bazal lamina ve germinal veya seminifer epitelden oluşur. Seminifer tubülü, fibroblastlardan oluşan fibröz yapıdaki tunica propria sarar. Bazal laminanın en içindeki tabaka kontraksiyon yapabilen 3-5 sıralı yassılaştırmış miyoid hücreler içerir (6, 12, 13).

Seminifer epitel, Sertoli ya da destek hücreleri ve germ hücrelerini içeren iki tip hücreden meydana gelmektedir. Germ hücreleri, bazal lamina ve tubul lümeni arasında 4-8 tabaka halinde düzenlenmişlerdir. Çeşitli evrelerde farklılaşma sürecindeki germ hücrelerini içerir. (12, 13)

Seminifer tubuller arasında bağ dokusu stromal hücreler, sinirler, kan ve lenfatik damarlar, interstisiyel ya da Leydig hücrelerini içerir. Bağ dokusunda fibroblastlar, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Pubertede testosteron salgılayan Leydig hücreleri belirginleşir. Leydig hücreleri testosteron yanı sıra ACTH (adrenokortikotropik hormon)-MSH (melanosit stimulan hormon), beta-endorfin, metionin-enkefalin, inhibin, aktivin, oksitosin, renin-anjiyotensin, kortikotrop yönlendirici faktör, çeşitli büyüme faktörlerinin salınım ürünlerinden de sorumludur. (12, 13).

Seminifer tubuller, rete testise tubuli rekti denen yapılarla bağlanır. Tubuli rekti kuboidal epitelle döşelidir; çevresinde karakteristik olarak Sertoli hücreleri izlenmez. Rete testisten 8-12 adet duktuli eferentes çıkar, epididime doğru seyrederek ve arada kuboidal epitel odakları içeren psödostratifiye kolumnar epitelden oluşur. Silyasız hücreler sıvı absorpsiyonu yaparken silyalı hücreler spermin epididime iletiminde görev alır. Duktuli eferentesler birleşerek duktus epididimi oluştururlar (6, 12).

Duktus epididimis 4-6 m uzunlukta, tek, kıvrıntılı bir tüptür. Kesitlerde multipl epididim tubulleri olarak görülür. Çift sıralı epitel bazalde yuvarlak nükleuslu, küçük hücreler, lümenal yüzeyde uzamış nükleuslu yalancı çok katlı prizmatik epitelle döşelidir. Duktus epididimisin lümeni, duktuli eferentesin tersine düzgün olup, epitelin yüzeyi stereosilya denen uzun, dallanmış mikrovilluslar ile kaplanmıştır. Hücreleri, bağ dokusu, kapiller damarlar ve az miktarda konsantrik düz kas hücreleri ile çevrelenmiştir. (6, 12).

Epididim, duktus veya vas deferens olarak devam edip prostatik üretraya açılır. Duktus deferens içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler tabakalardan oluşan kalın m.ösküler duvarlı, dar lümenli bir kanaldır. Çoğu yerde stereosilya içeren yalancı çok katlı prizmatik epitele sahiptir (6, 12).

Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar vasıtasıyla, kan-testis bariyeri kurulmuştur. Testiküler sıvı içine kandan çok az madde geçer. Bu, spermatozoonların eksojen zararlı

maddelerden korunması için gereklidir. Seminifer tubul ve genital boşaltım yollarında bulunan testis sıvısının, iyon, protein, karbonhidrat içeriği bakımından kan plazması ve testisin lenf sıvısından belirgin olarak farklı olduğu gösterilmiştir. Kanda bulunan birçok protein ve immünoglobulinler testiküler sıvıda bulunmaz (12, 13).

4.C. Testis Histopatolojisi

2004 yılı dünya sağlık örgütü (WHO) kılavuzundan modifiye edilerek hazırlanan testis kanserinde önerilen patolojik sınıflama aşağıdaki gibidir (1):

1. Germ Hücreli Neoplaziler
 - a. İntratübüler germ hücreli neoplazi (TIN)
 - b.Seminom (sinsityotrofoblastik hücre varlığı)
 - c.Spermatositik seminoma (sarkomatöz komponent varlığı)
 - d.Embriyonel karsinom
 - e.Yolk salk tümör
 - f. Koryokarsinom
 - g. Teratom
 - h. Birden fazla histolojik komponent içeren tümörler (mikst germ hücreli tümörler)
2. Sex Kord/Gonadal Tümörler
 - a. Leydig hücreli tümör
 - b. Malign leydig hücreli tümör
 - c.Sertoli hücreli tümör
 - d. Malign Sertoli hücreli tümör
 - e.Granüloza
 - f.Tekoma/fibroma tümör grubu
 - g.Diğer sex kord/gonadal tümörler
 - h.Germ hücre ve sex kord/gonadal stromal içeriği olan tümörler (gonadoblastom)
- 3.Diğer Nonspesifik Stromal Tümörler
 - a.Ovaryan epitelial tümörler
 - b.Toplayıcı kanallar ve rete testis tümörleri
 - c.Benign ve malign nonspesifik stroma tümörleri

4.D. Testis Tümörleri

4.D.1. Risk Faktörleri:

Testis tümörlerinin bilinen kesin bir nedeni olmamakla beraber, germ hücreli tümörlerin etiolojisinde hem konjenital hem de edinsel faktörler yer almaktadır. Bu faktörler içinde en önemlisi kriptorşitizmdir (inmemiş testis). Testis tümürlü hastaların % 7-10'unda kriptorşitizm öyküsü vardır. Kriptorşitizmi olanlarda ise 5-15 kat daha fazla testis tümörüne yakalanma riski vardır. Ünilateral kriptorşidizmi ve testis tümörü olanlarda karşı testiste %5-15 tümör görülebilmektedir. Bu hastalarda sıklıkla seminom görülür. Malignite riski intraabdominal testiste en yüksek (1/20), inguinal testiste ise en düşüktür (1/80). İnmemiş testisin skrotum içine indirilmesi (orşiopeksi), muayeneyi ve tümör tanımlanmasını kolaylaştırmakla beraber malignite potansiyelini değiştirmemektedir (16, 17). Epidemiyolojik risk faktörleri şunlardır (1):

1. Kriptorşitizm öyküsü
2. Klinefertil sendromu
3. 1.derece akrabalarda testis kanseri öyküsü
4. Kontralateral tümör/TIN varlığı
5. İnfertilite

4.D.2. Klinik Değerlendirme

Testis kanseri genellikle ağrısız unilateral skrotal kitle ile ortaya çıkar. Solid, sert intratestiküler kitlelere aksi ispat edilene kadar testis tümörü gibi yaklaşılmalıdır.

Jinekomasti yaklaşık %7 hastada (özellikle nonseminomatöz tümörlerde), sırt ve yan ağrısı yaklaşık %11 hastada rastlanan semptomlardandır. Tanıda testisin klinik muayenesi, patolojik lenf nodu veya batında kitle varlığını değerlendirmek için genel fizik muayene önemlidir.

Hastaların %10'u testis içi kanama veya tümörle ilişkili epididimit nedeniyle akut ağrı ile başvurabilir. Metastatik hastalığa bağlı olarak %10 hasta boyunda kitle (supraklaviküler lenf nodu metastazı), dispne gibi solunum problemleri, gastrointestinal metastazlara bağlı anoreksi ve bulantı-kusma, kemik ağrıları, santral ve periferik sinir sistemi bulguları ve hatta iliak veya vena kava obstruksiyonuna bağlı olarak tek taraflı ya da bilateral alt ekstremitte ödemi ile karşımıza gelebilir (1, 16, 17).

4.D.3. Görüntüleme

Tanıda temel görüntüleme yöntemi transskrotal ultrasonografidir. Testisteki intraparankimal kitlenin varlığını gösterebilmekte ve diğer benign durumlardan (hidrosel ve epididimit gibi) ayırt edebilmektedir. Aynı anda diğer testisi de değerlendirme imkanı sağlamaktadır (16, 17). Sonografik olarak testis tümörleri genellikle iyi sınırlı, normal testis dokusuna göre hipoekoik olarak izlenir. Bazıları heterojen iç yapıda olabilir. Kalsifikasyon alanları ya da kistik değişiklikler görülebilir (18).

Evrelemede kullanılan primer görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT) (18). En sık organ metastazı akciğerdir (18, 19). Toraks ve abdominopelvik BT tüm hastalarda evrelemede kullanılır (1, 19). Beyin görüntüleme rutin değildir. Ancak semptom varlığında, yüksek risk faktörleri bulunan hastalarda veya kötü prognozlu hastalarda endikedir (1, 18, 19).

Retroperitoneal ve mediastinal lenf nodları en iyi BT ile değerlendirilir. Ancak küçük boyutlu retroperitoneal lenf nodları nedeniyle yanlış negatif olduğu durumlar olabilir. Retroperitoneal lenf nodu varlığı evre 1 ile evre 2A ayırımında önemlidir (1, 2).

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme çekim süresinin uzun olması ve ulaşılabilirliğinin düşük olması gibi dezavantajları nedeniyle rutin olarak kullanılmaz. Santral sinir sistemi, kas iskelet sistemi veya hepatik lezyonları değerlendirmede kullanılabilir (18). İyotlu kontrast alerjisi olan hastalarda tercih edilir (2, 19).

Germ hücreli tümörler genellikle yavaş büyüyen tümörler oldukları için çok yüksek F-18 FDG tutulumu beklenmez (2). Seminomatöz lezyonlarda ortalama SUV değerlerinin nonseminomatöz lezyonlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2, 18).

F-18 FDG PET'in evrelemede kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (1). Görüntüleme alanının rutin evreleme tetkiklerinden daha geniş bir alanı içermesi nedeniyle daha fazla odak gösterebilir (19).

Tümör belirteç yüksekliğinde konvansiyonel yöntemlerle herhangi bir odak bulunamadığında PET kullanılabilecek bir seçenektir. Bu durumda PET negatif olsa bile takiplerde PET yapılması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada bu hastaların takibinde rekürrensi ilk olarak göstermede PET diğer tetkiklerden üstün bulunmuştur (19).

Seminomlarda kemoterapiden en az 6 hafta sonrasında görülen rezidü kitleleri değerlendirmede, bekle-gör veya aktif tedavi seçeneklerinden birine karar vermede yardımcı olması açısından F-18 FDG PET önerilmektedir. Nonseminomatöz hastaların kemoterapi (KT) sonrası yeniden evrelemesinde ise kullanımı önerilmemektedir (1).

Retroperitoneal lenf nodu metastazı olan ileri evre hastalarda tedavi sonrası rezidüel kitle varlığına çok sık rastlanılmaktadır. Yaklaşık %80 bulky tümörlü seminom hastalarında

KT sonrası rezidüel kitle saptanmıştır. Bu kitlelerde viabl tümör ile fibrozis/nekroz ayırımı önemlidir. Bu durumda F-18 FDG PET'in faydalı olduğu gösterilmiştir ve bulky tümörlü seminom hastalarında F-18 FDG PET takip algoritmalarında yer almaktadır (2).

F-18 FDG PET görüntülemesinde mikrometastazlar ve özellikle nonseminomatöz tümörlerde görülen matür teratom yanlış negatifliğin, enflamasyon ise yanlış pozitifliğin en önemli sebeplerindendir. Ayrıca diğer tümörlere oranla testis kanserleri ile sarkoidoz birlikteliği öne çıkmaktadır. Bu durum hem BT için hem de F-18 FDG PET için önemli bir yanlış pozitiflik nedenidir. Bu nedenle düşük riskli bir hastada beklenmedik bir mediastinal lezyon varlığında sarkoidoz göz önünde bulundurulmalıdır (2).

4.D.4. Serum Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri tüm klinik onkolojide olduğu gibi testis tümörlerinde de tanı, prognoz, tedavinin monitörizasyonu ve olası relapsları belirlemek amacıyla kullanılmaktadır.

α -fetoprotein (AFP), human korionik gonadotropin (hCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri testis tümörlerinde tanı ve evrelemede kullanılan önemli prognositik faktörlerdir. Testis kanseri varlığında yükselirler. Ancak yükselmemeleri testis kanseri varlığını ekarte ettirmez (1).

AFP (alfa fetoprotein): Bir onkofetal protein olup testis ve karaciğer tümörlerinde tespit edilirler. Yarı ömrü 5-7 gündür. Embriyonel karsinom, teratom, teratokarsinom, yolk salk tümörlerde yükselir. Pür seminomlarda ve koryokarsinomlarda yükselmezler (16, 17).

β -hCG (human koryonik gonadotropin): Normal yetişkin erkeklerde seviyesi çok düşüktür. Bazı germ hücreli tümörlerdeki sinsityotrofoblastik dokular tarafından üretilir. Bu nedenle koryokarsinomların tümünde, embriyonal hücreli karsinomlarda %40-60 ve pür seminomlarda %7 oranında tespit edilebilmektedir. Seminomlarda nadiren normalin 2 katının üzerine çıkarlar (16, 17).

LDH (Laktat dehidrogenaz): LDH normalde 5 izoenzimi olan hücrel bir enzimdir. Kas dokusunda, karaciğerde, böbrek ve beyinde bulunur. Testis tümörü için spesifik değildir ancak LDH, yaygın testis kanserli hastaların yaklaşık %80'inde yüksek bulunmuştur. İleri evre seminomların ve diğer tümör belirteçleri yükselmeyen persistan nonseminomların takibinde rolü olabileceği düşünülmektedir (1, 16, 17).

Sonuç olarak tüm evreler göz önüne alındığında, nonseminomatöz tümörlerin %90'ında tümör belirteçlerinden biri veya ikisi yükselmektedir. %50-70 hastada AFP, %40-60 hastada ise β -hCG yükselmektedir. Evre 1 deki hastaların üçte ikisinde bunlardan biri veya

ikisi yükselmektedir. Tedavi sonrası tümör belirteçlerinin seviyesi, yarılanma ömürlerine göre düşüş gösterir (16, 17).

AFP' nin yarı ömrü 5-7 gün, hCG'nin yarı ömrü 2-3 gündür. Orşiektomi sonrası ölçümlerde yarı ömürler göz önünde bulundurulmalıdır. Orşiektomiden 3 hafta sonra devam eden tümör belirteç yüksekliği veya düşmedeki yavaşlık rezidüel hastalığı düşündürmelidir. Seviyenin normale düşmesi hastalığın tedavisinde kür sağlandığı anlamına gelmemektedir (1, 16, 17).

4.D.5. Evreleme:

Günümüzde evrelemede en yaygın olarak TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Union International Centre Cancer (UICC) tarafından kabul edilen ve 2009'da en son şekli verilen TNM sisteminde (1),

T: primer tümörün özelliklerini,

N: lenf bezi tutulumunu,

M: uzak metastazları

S: orşiektomiden sonra serum tümör belirteçleri olan AFP, LDH ve HCG seviyelerini ifade etmektedir.

TNM evreleme

Primer Tümör (PT)

pTX Primer tümör ortaya konulamamış (eğer radikal orşiektomi yapılmamışsa kullanılır)

pT0 Primer tümör kanıtı yok (örneğin, testiste histolojik olarak skar tespiti)

pTis İntratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ)

pT1 Tümör testis ve epididime sınırlı, vasküler/lenfatik invazyon yok, tunika albuginea tutulumu olabilir ancak tunika vajinalis tutulumu yok

pT2 Tümör testis ve epididime sınırlı, vasküler / lenfatik invazyon var veya tunika vajinalis tutulumu ile tunika albuginea ötesine yayılım

pT3 Tümör spermatik korda invaze olmuş, vasküler/lenfatik invazyon var veya yok

pT4 Tümör skrotuma invaze olmuş, vasküler/lenfatik invazyon var veya yok

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Klinik

Nx bölgesel lenf nodu saptanamamıştır

N0 lenf nodu metastazı yok

N1 en büyük boyutu ≤ 2 cm tek veya multipl lenf nodu tutulumu.

N2 en büyük boyutu >2 cm ve ≤ 5 cm tek veya multipl lenf nodu tutulumu

N3 en büyük boyutu >5 cm lenf nodu tutulumu

Patolojik

pNx bölgesel lenf nodu saptanamamıştır

pN0 lenf nodlarında tümör tutulumu yok

pN1 en büyük boyutu ≤ 2 cm lenf nodu tutulumu ve hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'yi geçmeyen ≤ 5 lenf nodunda pozitiflik.

pN2 en büyük boyutu >2 cm ve ≤ 5 cm lenf nodu tutulumu veya hiçbirinin en büyük boyutu 5 cm'yi geçmeyen >5 lenf nodunda pozitiflik veya ektranodal tümör yayılımı

pN3 5 cm'den büyük lenf nodu tutulumu

Uzak Metastaz (M)

Mx Uzak metastaz saptanamamıştır

M0 Uzak metastaz bulgusu yok

M1 Uzak metastaz

M1a Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu veya akciğer metastazı

M1b Pulmoner olmayan organ metastazları

Serum Tümör Belirteçleri (S)

	LDH	hCG(mIU/mL)	AFP (ng/mL)
S0	$\leq N$	$\leq N$	$\leq N$
S1	$<1.5 \times N$ ve	<5000 ve	<1000
S2	$1.5-10 \times N$ veya	$5000-50\ 000$ veya	$1000-10\ 000$
S3	$>10 \times N$ veya	$>50\ 000$ veya	$>10\ 000$

TNM sistemine göre evreleme :

- Evre 0** pTis, N0, M0, S0
- Evre IA** pT1, N0, M0, S0
- Evre IB** pT2-T4, N0, M0, S0
- Evre IS** pT/T4, N0, M0, S1-S3
- Evre IIA** pT/T4, N1, M0, S0-S1
- Evre IIB** pT/T4, N2, M0, S0-S1
- Evre IIC** pT/T4, N3, M0, S0-S1
- Evre IIIA** pT/T4, pN/N3, M1a,S0-S1
- Evre IIIB** pT/T4, pN1-N3, M0, S2
pT/T4, pN/N3, M1a, S2
- Evre IIIC** pT/T4, pN1-N3, M0, S3
pT/T4, pN/N3, M1a, S3
pT/T4, PN/N3, M1b,S/S3

4.D.6. Prognositik Sınıflama

Evre 1 hastalıkta okkült metastatik hastalık varlığı açısından patolojik prognositik risk faktörleri seminomlar için: tümör boyutu (≥ 4 cm) ve rete testis invazyonu varlığı, nonseminomlar için ise vasküler/lenfatik invazyon veya peritümöral invazyon, proliferasyon oranının (MIB-1) $> \%70$ olması veya embriyonel karsinom yüzdesinin $> \%50$ olmasıdır (1).

Metastatik hastalık varlığı açısından klinik risk faktörleri ise primer lokalizasyonu, tümör belirteci yüksekliği ve akciğer dışı organ metastazı varlığıdır (1).

Hastanın tedavisini yönlendirmede metastatik germ hücreli tümörlerde kullanılan International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) prognositik sınıflaması aşağıdaki gibidir:

İyi prognoz

Nonseminoma (nonseminomatöz vakaların $\%56$ 'sı / 5 yıllık sağkalım $\%92$ / 5 yıllık progresyonsuz sağkalım $\%89$)

Aşağıdaki kriterlerin tümünün varlığında:

Primer lokalizasyon testis/retroperitoneal alan

Akciğer dışında organ metastazı yok

AFP <1000 ng/mL

hCG <5000 mIU/mL

LDH $<1.5 \times N$

Seminoma (seminomatöz vakaların %90'ı / 5 yıllık sağkalım %86 / 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %82)

Aşağıdaki kriterlerin tümünün varlığında:

Herhangi bir primer lokalizasyonu

Akciğer dışında organ metastazı yok

Normal AFP

Herhangi bir hCG ve LDH değeri

Orta prognoz

Nonseminoma (nonseminomatöz vakaların %28'i / 5 yıllık sağkalım %80 / 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %75)

Aşağıdaki kriterlerin tümünün varlığında:

Primer lokalizasyon testis/retroperitoneal alan

Akciğer dışında organ metastazı yok

AFP 1000-10000 ng/mL veya

hCG 5000-50000 mIU/mL veya

LDH 1.5-10xN

Seminoma (seminomatöz vakaların %10'u / 5 yıllık sağkalım %72 / 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %67)

Aşağıdaki kriterlerin herhangi birinin varlığında:

Herhangi bir primer lokalizasyonu

Akciğer dışı organ metastazı varlığı

Normal AFP

Herhangi bir hCG ve LDH değeri

Kötü prognoz

Nonseminoma (nonseminomatöz vakaların %16'sı / 5 yıllık sağkalım %48 / 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %41)

Aşağıdaki kriterlerin herhangi birinin varlığında:

Primer lokalizasyon mediasten

Akciğer dışı organ metastazı varlığı

AFP>10000 ng/mL veya

hCG>50000mIU/mL veya

LDH >10xN

Seminoma ! Hiçbir hasta kötü prognoz sınıfında değildir.

4.D.7. Tedavi

Seminomlar, nonseminomlar ile karşılaştırıldığında; KT ve radyoterapiye (RT) daha duyarlıdır, uzak metastaz olasılıkları daha düşüktür. Nonseminomlarda karşımıza çıkan teratom komponenti KT'ye dirençlidir ve cerrahi eksizyon gerektirir (20).

4.D.7.1. Evre 1 Seminom: Orşiektomi sonrası adjuvan tedavi verilme bile kür oranı oldukça yüksektir (%95) (16). Çok düşük riskli hastalarda (tümör boyutu <4cm ve rete testis invazyonu yok) adjuvan tedavi önerilmez. Seminomlar oldukça radyosensitif olduğu için orşiektomi sonrası total doz 20-24Gy olmak üzere paraaortik veya paraaortik+ipsilateral iliak lenf nodları alanına RT önerilmektedir. Karboplatin bazlı KT seçenekler arasındadır. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu önerilmez (1).

4.D.7.2. Evre 1 Nonseminom: Düşük riskli hastalarda ek bir tedavi önerilmez (1, 20). Yüksek riskli hastalarda (örnek: vasküler invazyon varlığı) ise standart tedavi BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) ile 2 kür KT'dir (1).

4.D.7.3. Düşük Volümlü Metastatik Hastalık

4.D.7.3.1. Evre IIA/B Seminom: Standart tedavi orşiektomi sonrası total doz 30-36Gy olmak üzere RT'dir (1). Multipl retroperitoneal lenf nodu varlığında ya da RT kontraendikasyonu durumunda (atnalı böbrek/pelvik böbrek/inflamatuvar barsak hastalığı), 3 kür BEP veya 4 kür etoposide ve cisplatin (EP) uygulanabilir (1, 20).

4.D.7.3.2. Evre IIA/B Nonseminom: Evre 2A olup da tümör belirteci yüksekliği olan metastatik nonseminom germ hücreli tümörlerde ilk tedavi KT'dir.

Evre 2A tümör belirteci (-) hastalarda ise takip veya retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu seçenekleri sözkonusudur.

Takibe alınan hastalar 6 hafta sonra değerlendirilir. Lezyon gerilemiş ise takibe devam edilir. Lezyon stabil veya büyümüş ise teratom veya undiferansiye malign tümör varlığı açısından şüphelidir. Lezyon büyüme eğiliminde ve tümör belirteçleri normal ise teratom düşünülür, teratom için tedavi cerrahidir. Lezyon büyüme eğiliminde ve tümör belirteçleri de yüksek ise KT (PEB: bleomycin, etoposide, cisplatin) uygulanır (1, 20).

4.D.7.4. Yaygın Metastatik Hastalık Tedavisi

Yaygın metastatik germ hücreli tümörlerde seminom/nonseminom ayırımı yapılmaksızın tedavi orşiektomi sonrası KT'dir. Metastatik germ hücreli tümörlerde prognositik sınıflamaya göre KT ajanları seçilir (1, 20).

İyi prognozlu hastalarda 3 kür BEP, bleomisin kontraendikasyonu varsa 4 kür EP kullanılır. Orta ve kötü prognozlu hastalarda da BEP, bleomisin kontraendikasyonu varsa 4 kür VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) tercih edilir (15).

4.D.7.5. Kemoterapi Sonrası Rezidüel Kitle Tedavisi

4.D.7.5.1. Seminom: Hemen cerrahi yapılmaz. Görüntüleme yöntemleri ve serum tümör belirteçleri ile takip edilir. Tümör belirteci yüksekliği ile birlikte progresyon da var ise KT uygulanır. Tümör boyutu küçük ise RT de uygulanabilir. Tümör belirteci yüksekliği olmaksızın kitlede progresyon var ise KT başlamadan önce mutlaka histolojik verifikasyon gerekmektedir (biyopsi/açık cerrahi) (1).

4.D.7.5.2. Nonseminom: Tümör belirteci yüksekliği olmaksızın rezidü kitle varlığında cerrahi endikasyonu vardır (1). KT sonrası cerrahi rezeksiyona giden rezidü kitleli hastaların %10'unda viabl tümör, %45'inde teratom, %45'inde viabl olmayan tümör (nekrotik/fibrotik doku) saptanmıştır (21).

KT sonrası rezidü tespit edilen hastada, primer tümörde teratom komponenti yoksa, KT öncesi serum tümör belirteçleri düzeyleri normal ise, rezidü kitle boyutu küçük ise ve KT boyunca kitle boyutlarında belirgin azalma olduysa rezidü kitlenin ilk planda nekroz/fibroze sekonder benign değişiklikler ile ilgili olduğu düşünülür (22).

4.E. F-18 FDG (Flor-18 Florodeoksiglukoz) PET-BT:

PET, dokuların metabolik aktivitesini, perfüzyonunu, canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET'te diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak O15 gibi radyoaktif atomun kendisi (radyonüklid), sisteme uygun yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır. PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan; Karbon (C), Oksijen (O), Flor (F) ve Azot (N) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır. İşaretli bileşikler vücutta moleküler ve fizyolojik yollardan geçerek, saldıkları uygun enerjideki ışınlar ile görüntülemede kullanılırlar Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir takım patolojik değişiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değişikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıkların tanısında önemli katkılar sağlamaktadır

Atom çekirdeğinden salınan pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (bu mesafe F-18 için yaklaşık 2 mm'dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 kilo elektron volt enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (Annihilasyon) adı verilir. Bu anihilasyon fotonları görüntüleme için kullanılır (23).

4.E.1. Dedektör ve Kristal Yapıları:

Detektörlerde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Farklı kimyasal yapılarıdaki (NaI: sodyum iyodür, BGO: bizmut germanyum oksit, LSO: lutesyum silikat oksit gibi) sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir foton oluşturmalarıdır. Bu foton sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sistem bilgisayarına gönderilir. İdeal bir PET detektörünün gelen gama fotonunu tam olarak durdurabilmesi, kısa süreli ve yüksek şiddette bir foton oluşturmaları arzu edilir. PET tarama sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunur. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur (24).

4.E.2. F-18 FDG Tutulumunun Genel Özellikleri:

Partikül hızlandırıcıda H_2O_{18} hedefinin protonlarla ışınlaması sonucunda $O_{18}(p,n)$ F-18 reaksiyonu ile elde edilen Flor 18, fiziksel yarı ömrü 109,8 dakika olan radyoaktif bir elementtir. Otomatik sentez ünitesinde "SN2 Nucleophilic Substitution" yöntemine göre elde edilen F-18 (FDG), izotonik sodyum klorür içinde steril, apirojen, berrak, renksiz veya hafif sarı renkli, intravenöz yol ile uygulanmaya hazır bir radyofarmasötiktir. Yayınlanan pozitronun elektronlarla etkileşmesi sonucu oluşan 511 keV enerjili γ ışınları görüntüleme için kullanılır. F-18 FDG birincil enerji kaynağı olarak glikozu kullanan hücrelerde konsantre olur. Bildirilen bir yan etki rapor edilmemiştir. Ancak nadir olsa da geçici hipotansiyon, hipo/hiper glisemi ve alkalen fosfataz düzeyinde artış rapor edilmiştir (25).

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisteki artış onkolojide FDG-PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik aside dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pek çok dokunun, enerji eldesinde kullandığı temel metabolik yol

glikolizistir. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hıza sebep olarak pek çok faktör ileri sürülmüştür (26).

Tümör dokusunda başlıca beş adet glukoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut 1 ve Glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı ve buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (27).

FDG, vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolik yollara girmeyerek hücre içerisinde birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (28).

Düşük glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ile birlikte dokulardaki F-18 FDG konsantrasyonu plato düzeyine ulaştığında, F-18 FDG görüntüleri rölatif glikolizis hızını yansıtır. Bu denge durumuna normal beyin, kalp ve beyin tümörlerinde enjeksiyondan 45-60 dakika sonra ulaşılır (29).

F-18 FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp bir çok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta (sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve apse) da artmış tutulum görülebilir. Bununla birlikte malign lezyonlarda geç dönemde FDG tutulumunun arttığı izlenirken, benign patolojilerde FDG tutulumunun stabil kaldığı veya azaldığı dikkati çekmiştir. Bu özellik ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (30).

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden oldukça etkilenmekte olup yüksek glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (27). FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 200 mg/dl altında glukoz düzeyi gereklidir. Myokardial aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla dedeksiyonu için tercihen 12 saat açlık gerekmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi (370-740 MBq) FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi kullanılan tarayıcıya bağlı olarak ortalama 20-60 dakikadır (23).

Fiziksel yarı ömür bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET ajanlarının kısa fiziksel yarı ömürlere sahip olması, görüntüleme merkezlerini kendi üretimlerini yapmaya zorlamaktadır. PET çalışmalarında %90 oranında Flor-18 (F-18) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. F-18'in fiziksel yarı ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. F-18 FDG bölgesel glukoz metabolizmasını kullanarak, F-18 NaF kemik tümörlerinde, C-11 metionin aminoasit uptake veya protein sentezi basamaklarında kullanılarak görüntülemede yararlanılmaktadır. Bu maddeler PET görüntülemede sık kullanılan ajanlardan birkaçıdır (31).

4.E.3. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı:

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir. Normalde glukozu reabsorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Diğer organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG'yi glukozdan ayırt edemezler. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk bir saat içerisinde, %50'si ise yaklaşık 2 saat içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (23, 30, 32).

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeni ile genellikle çok yoğun FDG tutulumu gösterir (23). Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar; glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilir (31).

Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça değişiklik göstermektedir. Myokard toklukta glikoz, açlıkta yağ asitlerini kullandığı için toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG tutulumu beklenir (31).

FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesanede yoğun aktivite izlenir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir. Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi FDG-PET görüntülemede sıklıkla izlenen bir bulgudur. Dalakta normalde hafif düzeyde FDG tutulumu izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir (31).

Normalde düşük düzeyde kas tutulumu izlenirken test öncesi yoğun egzersize bağlı olarak artmış kas tutulumu izlenebilir. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte

olan kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir. F-18 FDG-PET'te kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir (23,30,32). Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümüasyonu izlenebilir. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir (31).

Düz kaslardaki peristaltizme bağlı olarak gastrointestinal sistemde, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzey ve paternde FDG tutulumu izlenebilir. Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren kadınlarda meme dokusunda da değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir (31).

4.E.4. Standart Uptake değeri (SUV)

F-18 FDG PET'in en önemli özelliklerinden biri verilerin sayısal değerlendirmesinin yapılabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer kullanılır. Tümörlerdeki FDG tutulumları değişiklikler göstermektedir. Pekçok tümör çeşidi yüksek oranda tutulum gösterirken düşük grade lenfomalar, karsinoid tümör, bronkoalveoler karsinom, renal karsinom, tiroid ve prostat kanserleri gibi kanser tiplerinde FDG tutulumu düşüktür (33).

Bir lezyondaki FDG tutulum oranına standart uptake değeri denilmektedir (SUV: Standart Uptake Value). SUV lezyon karakterizasyonu, prognoz değerlendirmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılan semikantitatif bir parametredir. Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign ile benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan yarı kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV değeri seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir (33).

$$SUV = \frac{\text{Aktivite ROI (mCi/ml)}}{\text{Aktivite doz (mCi) / Ağırlık (kg)}}$$

$$\text{Aktivite doz (mCi) / Ağırlık (kg)}$$

Aktif enflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda da bu oran yükselebilir. Doğruluğu kan glukoz düzeyi, vücut ağırlığı ve kompozisyonu, PET parametreleri (sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D) ve görüntü rekonstrüksiyon parametreleri (filtre backprojeksiyon, iterativ rekonstrüksiyon, filtre seğimi) ile değişir (33).

SUVmax lezyondaki en yüksek pixel değeridir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde geręek değerin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir. SUVmean, lezyonun konturlarını içine alan ROI alanındaki piksellerin SUV'larından hesaplanan ortalama değerdir (33).

5. GEREK VE YÖNTEM

5.A. Hasta Grubu:

Çalışmamıza, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında mart 2008-temmuz 2012 tarihleri arasında testis kanseri tanısıyla post operatif evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve yeniden evreleme amacıyla F-18 FDG PET-BT tetkiki uygulanan tanı anında yaşları 16-59 arasında (ortalama 33 ± 9) değişen toplam 30 erkek hasta dahil edilmiştir. 30 hastada; 30 adet yeniden evreleme, 11 adet tedaviye yanıt değerlendirme, 7 adet postoperatif evreleme amaçlı olmak üzere toplam 48 adet PET-BT görüntülemesi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Postoperatif evreleme amaçlı yapılan PET-BT görüntülemeleri operasyon sonrası 3-12 hafta sonra, tedaviye yanıt ve yeniden evreleme amaçlı yapılan PET-BT görüntülemeleri KT sonrası en az 14 gün, RT sonrası en az 3 ay sonra yapılmıştır.

PET-BT görüntülemenin 1-28 gün öncesinde yapılan serum tümör belirteçleri (LDH, AFP, β HCG) değerlendirmeye alınmıştır. Serum tümör belirteci düzeyleri, serum tümör belirteci evrelemesine göre S0, S1, S2, S3 olarak gruplandırılmıştır.

Çalışma protokolü 27/12/2012 tarihli 2012/43-24 nolu karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (EK1).

5.B. PET-BT Görüntüleme Protokolü:

Hastalar F-18 FDG enjeksiyonundan otuz dakika öncesinde 25 ml oral kontrast maddeyi 1 litre su içinde aldı. 4-6 saat açlık sonrası 8-12 mCi (296-444 MBq) F-18 FDG IV olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 1 saat sonrasında atenuasyon düzeltmesi için düşük doz BT kullanıldı. BT özellikleri, 50 mAs ve 120kVp değeri, kesit kalınlığı 5mm, rotasyon süresi 0.5sn, yatak hızı 39mm/sn, matriksi 512x512'dir ve supin pozisyonda kranyumdan uyluğa doğru uygulandı. BT görüntülerini takiben kranyumdan proksimal uyluğa doğru supin pozisyonda her yatak pozisyonu 1,5 dakika süreli PET uygulanmıştır. PET-BT cihazı Philips Gemini TF olup, 3D mod, rezolüsyonu 4.7mm, kristali maddesi LYSO, kristal boyutları 4x4x22mm, kristal sayısı 28.336, dedektör pikselar, transvers FOV 576mm, aksiyel FOV 180mm'dir. Rekonstrüksiyon için iterativ algoritma kullanılmıştır.

5.C. PET-BT Değerlendirilmesi:

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET-BT'leri retrospektif olarak nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Metastatik odakların, PET görüntülerinden SUVmax, SUVmean değerleri hesaplanmıştır. SUVmax değerinin en yüksek olduğu rezidü/metastatik lezyonda BT görüntülerinden HUmax, HUmean değerleri ve maksimum lezyon boyutu hesaplanmıştır.

PET görüntüleri vizüel olarak: pozitif (+) ve negatif(-); kantitatif olarak ise SUVmax >2.5 ise pozitif (+), SUVmax <2.5 ise negatif (-) olarak değerlendirilmiştir (34). Tedaviye yanıt amaçlı yapılan görüntüler vizüel olarak F-18 FDG tutulumunda ve boyutunda azalma var ise regresyon, artış var ise progresyon ve belirgin bir değişiklik izlenmiyorsa stabil olarak gruplara ayrılmıştır.

PET görüntüleme sonuçları (negatif/pozitif), histopatolojik tanı, klinik değerlendirme ve diğer görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesi ile karşılaştırılmıştır.

PET görüntülerinde pozitif olarak değerlendirilen lezyon, eğer histopatolojik olarak viabl tümör saptanırsa veya klinik ve/veya diğer görüntüleme yöntemlerinde progresyon var ise, KT/RT ile regrese oluyor ise gerçek pozitif (GP); histopatolojik olarak benign ise veya klinik ve radyolojik olarak benign olarak değerlendirilmişse yalancı pozitif (YP) olarak kabul edildi. PET görüntülerinde negatif olarak değerlendirilen lezyon eğer histopatolojik olarak benign ise veya klinik ve radyolojik olarak benign olarak değerlendirilmişse gerçek negatif (GN); eğer histopatolojik olarak viabl tümör saptanırsa veya klinik ve/veya diğer görüntüleme yöntemlerinde progresyon var ise yalancı negatif (YN) olarak değerlendirilmiştir.

5.D. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistik olarak SPSS 15.0 versiyonu kullanılmıştır. PET, BT, PET-BT sonuçlarının ve serum tümör belirteci düzeylerinin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Hesaplamalarda;

duyarlılık: $\text{gerçek pozitif (GP)} / \text{gerçek pozitif (GP)} + \text{yanlış negatif (YN)}$,

özgüllük: $\text{gerçek negatif (GN)} / \text{gerçek negatif (GN)} + \text{yanlış pozitif (YP)}$,

pozitif prediktif değer (PPD): $\text{GP} / \text{GP} + \text{YP}$,

negatif prediktif değer (NPD): $\text{GN} / \text{GN} + \text{YN}$ ve

doğruluk: $\text{GP} + \text{GN} / \text{toplam}$ formülleri kullanılmıştır.

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bağımlı iki grupta normal dağılmayan sayısal veriler karşılaştırılırken Wilcoxon Sign testi, bağımsız iki normal dağılmayan sayısal veriler için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kruskal Walls testi bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında tercih edilmiştir. Vizüel/kantitatif PET bulguları ile viabl tümör varlığı arasındaki ilişki Fisher Exact test ile değerlendirilmiştir.

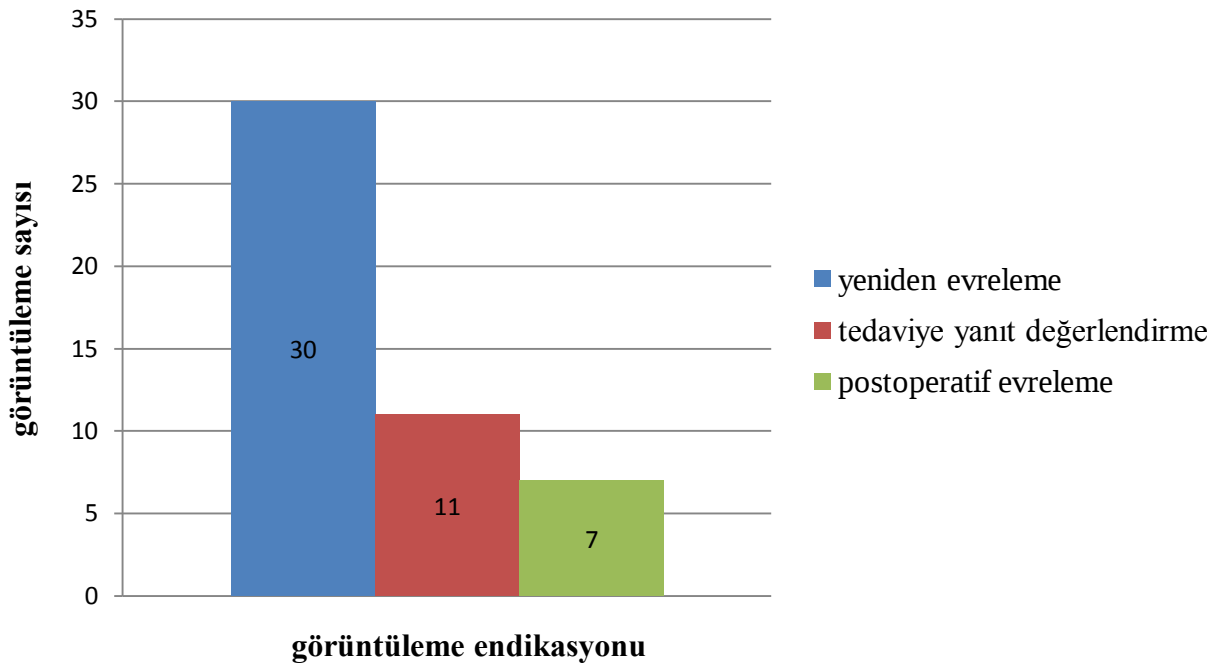
SUVmax ile HUmax, SUVmax ile HUmean değerleri arasında, tümör belirteci düzeyleri ile SUVmax değerleri arasında Spearman korelasyon (bağıntı) analizleri yapılmıştır. Bağıntı katsayısı r değeri 0-0.24 ise hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki, 0.25-0.49 ise zayıf-orta derecede ilişki, 0.50-0.74 ise iyi derecede (güçlü) ilişki ve 0.75-1.00 ise çok iyi derecede (çok güçlü) ilişki olarak belirlenmiştir (35).

6. BULGULAR:

6.A. Tanımlayıcı Bulgular

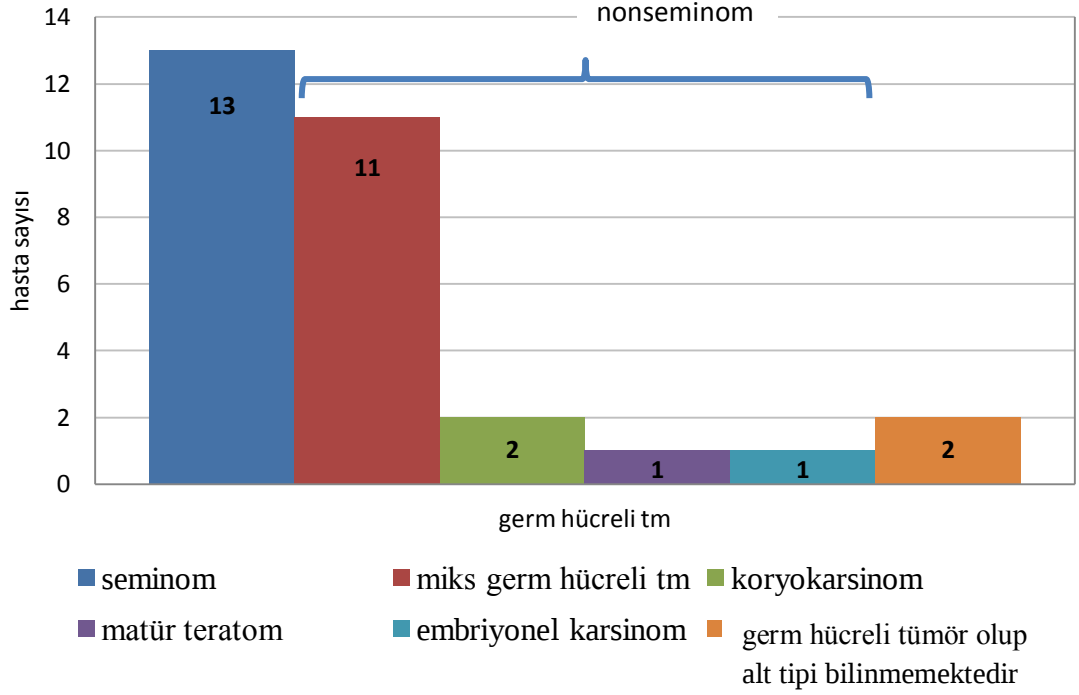
Seminomatöz hastalarda tanı yaşı ortalama 38 ± 9 (30-59) iken, nonseminomatöz grupta ise ortalama 28 ± 6 (20-38) olarak saptanmıştır (p=0.00)

Çalışmaya dahil edilen 30 hastada; 18'inde bir adet, 9'unda iki adet, 3'ünde üç adet, 1'inde 5 adet olmak üzere toplam 48 adet PET-BT görüntüleme yapılmıştır. Bu görüntülemelerin 30 tanesi yeniden evreleme, 11 tanesi tedaviye yanıt değerlendirme, 7 tanesi ise postoperatif evreleme amaçlı yapılan çalışmalardır (Şekil 4).



Şekil 4. Endikasyonlara göre PET-BT görüntüleme sayıları

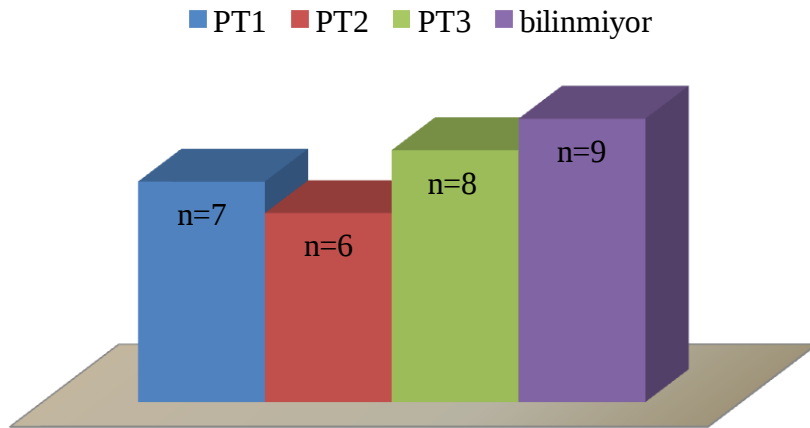
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda (30 hastada) germ hücreli tümör tanısı mevcut olup; 13 hasta seminom, 11 hasta mikst germ hücreli tümör, 2 hasta koryokarsinom, 1 hasta matür teratom, 1 hasta embriyonel karsinom tanıları ile izlenmektedir. 2 hastada germ hücreli tümörün alt tipi bilgisine ulaşılamamıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Histolojik alt tiplerine göre hasta sayısı

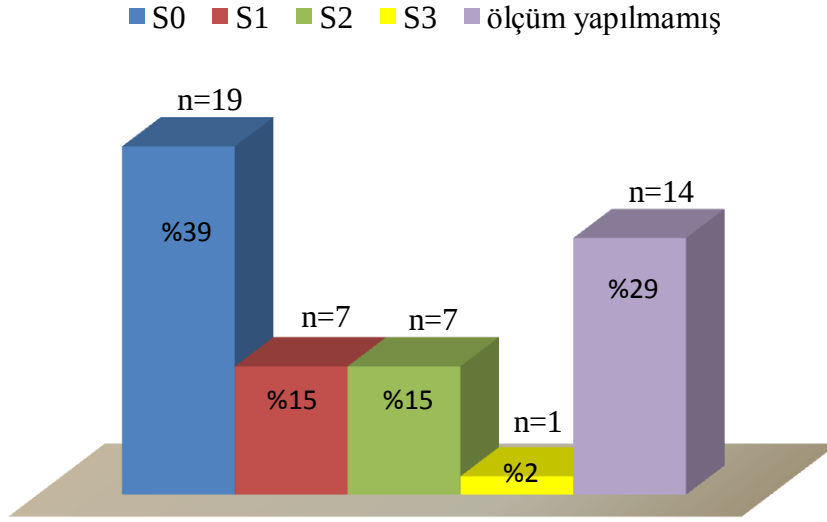
18 hastada primer lokalizasyon sol testis, 12 hastada ise sağ testistir.

9 hastanın tanı anındaki patolojik evresi bilinmemekle birlikte bu hastalardan 6 hastada, tanı anında uzak metastaz varlığı (M+) bilinmektedir. Toplam 11 hastada tanı anında uzak metastaz mevcuttur. Primer tümör patolojik evresi 7 hastada PT1, 6 hastada PT2, 8 hastada PT3 olarak saptanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Histopatolojik evrelemeye göre hasta sayısı

PET-BT görüntülemenin 1-28 gün öncesinde yapılan serum tümör belirteci düzeyleri (LDH, AFP, β HCG) değerlendirmeye alınmıştır ve serum tümör belirteci evrelemesine göre S0, S1, S2, S3 olarak gruplandırılmıştır. Buna göre çalışmamızda 19 görüntüleme öncesi serum tümör belirteci yüksekliği mevcut değildir (S0). 7 hastada S1, 7 hastada S2, 1 hastada S3 düzeyinde olmak üzere 15 hastada serum tümör belirteci yüksekliği izlenmiştir. 14 görüntülemenin öncesinde serum tümör belirteci ölçümü yapılmamıştır (Şekil 7).



Şekil 7. Serum tümör belirteç evrelemesine göre hasta sayısı

21 hasta KT, 3 hasta RT, 1 hasta hem RT hem de KT almıştır. 5 hastada adjuvan tedavi veya nüks tedavisi uygulanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Hasta özellikleri	
Özellik	
Tanı Yaşı	
Ortalama	33±9
Aralık	16-59
PET/BT endikasyonu	Görüntüleme sayısı
Postoperatif evreleme	7
Yeniden evreleme	28
Tedaviye yanıt	13
Primer Histoloji	Hasta sayısı
Seminom	13
Mikst germ hücreli tm	11
Koryokarsinom	2
Matür teratom	1
Embriyonel karsinom	1
Germ hücreli tm	2
(alt tipi bilinmemektedir)	
Primer lokalizasyon	
Sol testis	18
Sağ testis	12
Uygulanmış tedaviler	
Kemoterapi (KT)	21
Radyoterapi (RT)	3
KT+RT	1
Tedavi almamış	5
Tümör belirteci	
S0	19
S1	7
S2	7
S3	1
Ölçüm yapılmamış	14

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tanımlayıcı bulgular

6.B. Postoperatif Görüntülerde Bulgular

Postoperatif evreleme amaçlı PET-BT görüntüleme yapılan hastaların bilgileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

1. ve 2. hastada tanısal BT’de raporlanmayan ek metastatik odaklar F-18 FDG PET-BT ile gösterilmiştir. Akciğer metastazı olan 1. hastada en uzun çapı 32.7mm olan abdominal lenf nodu, sadece bilinen retroperitoneal tümörü olan 2. hastada en uzun çapı 15,1mm olan supraklaviküler, 19.6 mm olan medistinal lenf nodları BT’de gözden kaçmıştır.

4. hastada eksternal iliak alanda izlenen lenf nodu 1cm’den küçük olmasına rağmen görünüm itibariyle BT’de şüpheli olarak raporlanmıştır. PET’te ise bu alanda patolojik F-18 FDG tutulumu mevcut değildir. Bu hasta PET-BT sonrası 14 ay hastalıksız süre geçirdiği için lenf nodu negatif olarak kabul edilmiştir. Bu durum, BT görüntülerinin postop erken dönemde olması ve primer tümör lokalizasyonu ile aynı taraf olan eksternal iliak lenf nodunun operasyon yeri drenajı olması nedeniyle şüpheli olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. Operasyon sonrası 10. haftada çekilen PET-BT’de ise tutulumun olmaması, operasyon sonrası yeterli süre geçmesine bağlanmıştır. Böylece reaktif olan lenf nodunun yanlış pozitifliğe neden olması engellenmiştir.

Benzer bir durum 5. hasta için geçerlidir. 1cm’den küçük olan primer tümör ile aynı taraf olan eksternal iliak lenf nodu BT’de raporlanmamıştır. PET’te ise bu lenf nodunda hafif düzeyde F-18 FDG tutulumu vardır. Vizüel olarak negatif, kantitatif olarak ise pozitif olarak değerlendirilmiştir. PET görüntülemenin operasyon sonrası 3. haftada yapıldığı dikkati çekmiştir. KT sonrası tedaviye yanıt amaçlı yapılan PET-BT’de bu alanda tutulum yoktur. Bu nedenle lenf nodunun reaktif veya metastatik olduğu değerlendirilememiştir. Ancak operasyon sonrası 3. haftada görüntülemenin erken olabileceği dikkate alınmıştır.

7. hastada BT’de pozitif olarak değerlendirilen, PET’te hafif düzeyde F-18 FDG tutulumu gösteren eksternal iliak lenf nodu vizüel olarak negatif (benign), kantitatif olarak pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu lenf nodu, primer tümör lokalizasyonunun karşı tarafında olması ve PET’te ilk planda benign olarak değerlendirildiği nedeniyle RT alanına alınmamıştır. Sonraki takip BT’lerde tanımlanan lenf nodu stabil seyretmiştir.

3. ve 6. hastada tanısal BT ve PET-BT bulguları benzerdir.

Postoperatif evreleme amaçlı yapılan 7 çalışmada PET-BT; 2 hastada ek metastatik odak göstererek, 3 hastada operasyon sonrası özellikle operasyon yeri drenajı nedeniyle yanlış pozitifliğe/yanlış negatifliğe yol açabilecek eksternal iliak lenf nodları hakkında ek bulgu vererek hasta yönetimine katkıda bulunmuştur.

Hasta	Tanı Yaşı	Primer histoloji	Patolojik evre	Tümör belirtici	Tanısal BT	LAP (cm)	FDG PET	SUVmax
1	59	seminom	PT1	S1	+	3,2	++	10,9
2	34	seminom	PT2	S2	+	5,1	++	18,9
3	31	MGH	PT3	S2	+	2,4	+	20,7
4	31	seminom	PT3	yok	+/-	<1	-	-----
5	32	MGH	PT1	S0	-	<1	-	2,8
6	48	seminom	PT1	S1	-	yok	-	-----
7	44	seminom	PT3	yok	+	1,1	-	3,0

Tablo 2. Postoperatif evreleme amaçlı PET-BT görüntüleme yapılan hastaların bilgileri, -:negatif +:pozitif, +/-: şüpheli, ++:daha fazla lezyon, birden fazla rezidü lezyon varlığında saptanan en yüksek SUVmax değeri olan lezyon göz önünde bulundurulmuştur.

6.C. Tedaviye Yanıt Amaçlı Yapılan Görüntülerde Bulgular

Tedaviye yanıt amaçlı PET-BT görüntüleme yapılan hastaların bilgileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hasta	Primer histoloji	Patolojik evre	Tümör belirtici	Tanısal BT	PET	BT
1.	MGH	PT3 (M+)	S0		regresyon	regresyon
2.	MGH	“	S0		stabil	regresyon
3.	MGH	“	S0		regresyon	regresyon
4.	MGH		S2	progresyon	progresyon	progresyon
5.	MGH	(M+)	S0		stabil	stabil
6.	koryokarsinom	PT3 (M+)	S0	regresyon	regresyon	regresyon
7.	koryokarsinom	(M+)	S2	progresyon	progresyon	progresyon
8.	matür teratom	(M+)			regresyon	regresyon
9.	seminom	PT2	S0	regresyon	regresyon	regresyon
10.	MGH	PT1	S0		regresyon	regresyon
11.	MGH	PT3	S1		stabil	stabil

Tablo 3. Tedaviye yanıt değerlendirme amaçlı PET-BT görüntüleme yapılan hastaların bilgileri

Tedaviye yanıt amaçlı toplam 11 adet PET-BT görüntüleme yapılmıştır. 6 adet görüntülemelerde hem PET'te metabolik olarak hem de BT görüntülerinde boyutsal olarak regresyon tespit edilmiştir. Regresyon izlenen hastaların 4'ünde tam metabolik yanıt mevcuttur. Bu hastalarda tümör belirteçlerinin de normal değerlerde olduğu dikkati çekmiştir.

1 hastada boyutsal regresyon izlenmesine rağmen metabolik yanıt izlenmediği dikkati çekmiştir.

2 görüntülemelerde hem metabolik hem de boyutsal progresyon mevcuttur. Bu hastalarda yaygın solid organ ve kemik tutulumları izlenmiştir. Diğer hastalara göre bu hastalarda tümör belirteci düzeylerinin daha yüksek (S2) olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca 1 hastada BT görüntülerinde lezyon ayırt edilmediği halde kemik metastazlarını gösteren F-18 FDG tutulumları izlenmiştir. 1 aylık takip sürecinde hastalar ex olmuşlardır.

PET-BT görüntüleri stabil olarak değerlendirilen 2 hasta mevcuttur. Her iki hastada da F-18 FDG tutulumu olmayan retroperitoneal lokalizasyonda ve/veya diğer alanlarda (supraklaviküler, mediastinal) olmak üzere rezidü lezyonlar izlenmiştir. Bu lezyonların kistik/nekrotik komponentli heterojen dansitede oldukları dikkati çekmiştir. PET-BT görüntüleri stabil olarak yorumlanan 2 hastanın birinde 11 aylık takip sürecinde lezyonlar tanısız BT'de de stabil seyretmiştir. Tümör belirteci yüksekliği olan (S1) ve supraklaviküler, mediastinal, retroperitoneal lenf nodlarında F-18 FDG tutulumu olmayan diğer hastada 5 ay sonra çekilen tanısız BT'de boyutsal progresyon izlenmiştir ve KT'ye tekrar başlanmıştır.

Toplam 4 hastada yakın tarihli (2 gün-2 hafta) tanısız tetkik mevcuttur. Bu hastalarda tanısız BT ve PET-BT bulguları benzerdir.

Tedaviye yanıt değerlendirme amaçlı yapılan toplam 11 adet görüntülemenin 10 tanesinde (%91) PET ile BT bulguları uyumludur (Tablo 4). 1 görüntülemelerde ise boyutsal olarak regresyon izlenmesine rağmen metabolik olarak yanıt olmadığı tespit edilmiştir.

Hasta Sayısı	PET	BT
6	regresyon	regresyon
2	stabil	stabil
2	progresyon	progresyon
1	stabil	regresyon

Tablo 4. PET ile BT bulgularının uyumluluğunun karşılaştırılması

PET-BT görüntüleme öncesi elde edilen tümör belirteci düzeyleri dikkate alındığında tümör belirteci yüksekliği izlenen 3 hastanın 2'sinde (S2 düzeyinde) PET-BT görüntülerinde progresyon izlenmiştir. Tümör belirteci yüksekliği izlenen diğer hastada ise (S1) PET-BT görüntülerinde tedaviye yanıt izlenmemiştir (stabil).

6.D. Rezidü Lezyonların Değerlendirilmesi:

30 hastanın 13'ünde tek, 12'sinde ise multipl lokalizasyonda rezidü/metastatik lezyon saptanmıştır.

Uzak organ dışı metastatik lezyonlar (retroperitoneal, mediastinal, servikal, inguinal lenf nodları) rezidü lezyon olarak değerlendirilmiştir.

İlk tanı anındaki ve takiplerde toplam 34 adet rezidü lezyon tespit edilmiştir.

1 hastada inguinal lenf nodunda, 2 hastada retroperitoneal kitlede olmak üzere 3 hastada histopatolojik tanı mevcuttur. Diğer rezidü lezyonların natürü klinik ve radyolojik takibe göre değerlendirilmiştir (Tablo 5).

Tespit edilen rezidü lezyonların %68'i (23) retroperitoneal lokalizasyonda, %32'i (11) diğer (mediastinal, supraklaviküler, inguinal) lokalizasyonlar olarak gruplandırılmıştır (Şekil 8). Uzak organ tutulumları ayrı bir grupta değerlendirilmiştir.

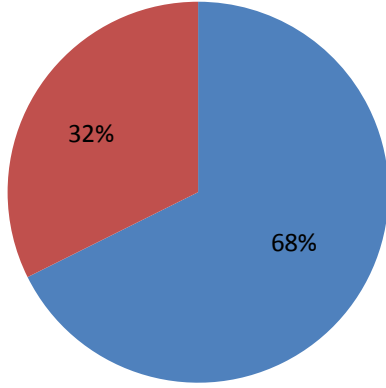
Lenf nodları	Viabl rezidü tümör (malign)		Nonviabl rezidü tümör (benign)		Toplam
	Histolojik	Klinik	Histolojik	Klinik	
Retroperitoneal	1	14	1	7	23
Diğer (mediastinal,supraklaviküler...)	1	9	0	1	11
FDG PET pozitif	1	15	1	2	19
FDG PET negatif	1	8	0	6	15

Tablo 5. Rezidü lezyonların lokalizasyonları ve viabl-nonviabl olarak natürünün değerlendirilmesi

Rezidü lezyon en sık nonseminomatöz grupta izlenmiştir. 34 rezidü lezyonun 22'sinde primer tümör nonseminom (%65), 10'unda ise seminomdu (%29). 2 tanesinde primer

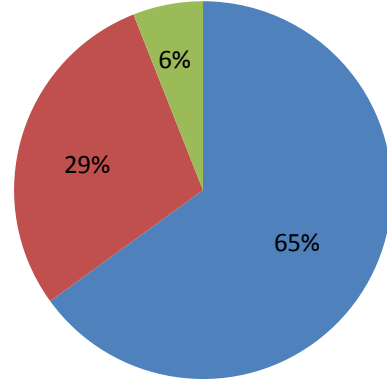
tümörün germ hücreli tümör olduğu bilinmekle birlikte histolojik alt tipi bilgisine ulaşılamamıştır (%6) (Şekil 9).

■ retroperitoneal
■ diğer(mediastinal,supraklaviküler, inguinal)



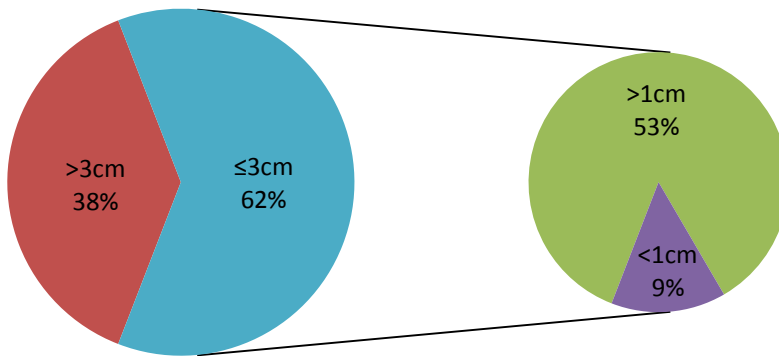
Şekil 8. Rezidü lezyonlarda lokalizasyonuna göre dağılım

■ nonseminom ■ seminom ■ bilinmiyor



Şekil 9. Rezidü lezyon izlenen hastalarda primer histopatolojik tanı dağılımı

Rezidü lezyonların en uzun çapı %38'inde 3 cm'den büyük (>3 cm), %62'sinde 3 cm ve 3 cm'den küçüktür (≤ 3 cm). >3 cm lezyonlar en sık nonseminomatöz grupta izlenmiştir (%83). Rezidü lezyonların uzun çapı ortalaması 3.1 ± 2.0 cm (5.7-8.5 cm) olarak hesaplanmıştır. Viabl tümör pozitif rezidü lezyonlarda uzun çap ortalaması 3.5 ± 2.0 cm (1.2-8.5 cm), viabl tümör negatif rezidü lezyonlarda uzun çap ortalaması 1.7 ± 1.2 cm (0.5-4.5 cm) olarak tespit edilmiştir. Rezidü lezyonlarda boyutsal dağılım Şekil 10'da gösterilmiştir. Viabl tümör pozitif ve viabl tümör negatif lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından anlamlı bir fark mevcuttur (p:0.00).



Şekil 10. Rezidü lezyonlarda boyutsal dağılım

6.D.1. Vizüel ve Kantitatif Değerlendirmede Farklılık Gösteren Rezidü Lezyonlar:

Toplam 5 adet lezyon vizüel ve kantitatif değerlendirmede farklılık göstermektedir.

PET görüntülerinde vizüel ve kantitatif değerlendirmede farklılık gösteren rezidü lezyonların özellikleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Postoperatif değerlendirme amaçlı yapılan görüntülemelerde saptanan 3 cm’den küçük (bir tanesi 1 cm’den de küçük) olan 2 adet eksternal iliak lenf nodu reaktif olmalarına rağmen kantitatif olarak pozitif (YP), vizüel olarak ise belirgin aktivite tutulumu olmadığı için ilk planda benign olarak değerlendirilmiştir (GN).

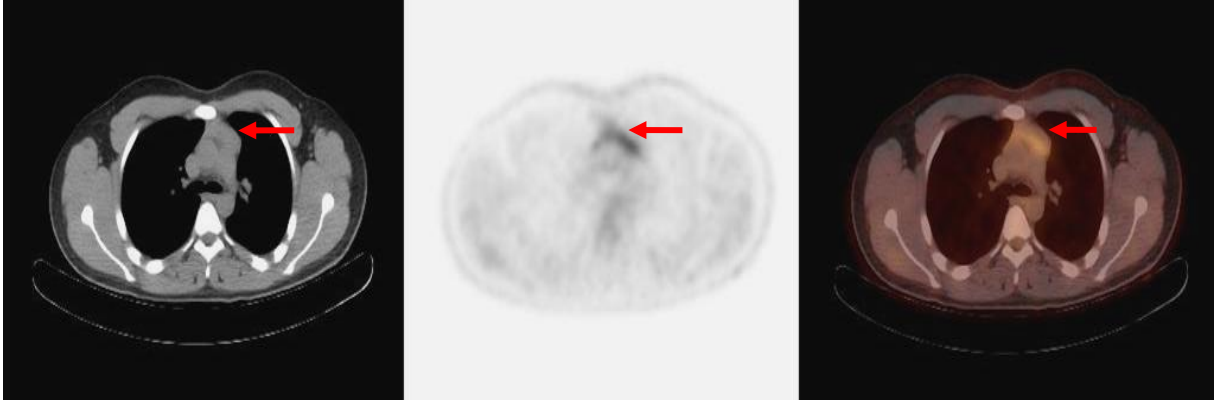
Yeniden evreleme amacıyla yapılan PET-BT’de mediastende izlenen 3cm’den büyük lezyon; anterior mediasten lokalizasyonu, V şeklinde olması, hafif düzeyde F-18 FDG tutulumu göstermesi nedeniyle ve hastada en son 8 ay önce olmak üzere KT öyküsü olması nedeniyle benign timus dokusu olarak değerlendirilmiştir (GN), kantitatif olarak ise pozitifdir (YP) (Şekil 11).

3 cm’den küçük, abdomende retroperitoneal alanda daha sonra retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ile benign/reaktif histopatolojik tanısı alan bir lezyon PET-BT görüntülemesinde kantitatif olarak negatif (GN), vizüel olarak pozitif (YP) olarak değerlendirilmiştir.

3 cm’den büyük, histopatolojik olarak teratom tanısı alan, abdomende retroperitoneal alanda yerleşimli kitle kantitatif olarak pozitif (GP), vizüel olarak ise negatif olarak değerlendirilmiştir (YN). Bu kitlenin BT görüntülerinde kistik/nekrotik komponentli heterojen dansitede olduğu dikkati çekmiştir (HUmax: 55, HUmean: 17) (Şekil 12).

Lokalizasyon	Vizüel değerlendirme	Kantitatif değerlendirme	Maksimum lezyon çapı	SUVmax-SUVmean
Eksternal iliak	GN	YP	<1 cm	2.8 - 1.5
Eksternal iliak	GN	YP	<1 cm	3.0 - 2.3
Mediasten	GN	YP	>3 cm	3.3 - 2.5
Abdomen	YN	GP	>3 cm	2.8 - 1.6
Abdomen	YP	GN	<3 cm	2.4 - 1.7

Tablo 6. Vizüel ve kantitatif değerlendirmede farklılık gösteren rezidü lezyonlar



Şekil 11. Kantitatif olarak olarak YP, vizüel olarak GN olarak değerlendirilen benign timus dokusunun sırasıyla BT, BT ile atenüasyon düzeltilmiş PET ve füzyon PET-BT görüntüleri



Şekil 12. Vizüel olarak YN, kantitatif olarak GP olarak değerlendirilen histopatolojik tanısı teratom gelen retroperitoneal lezyonun sırasıyla BT, BT ile atenüasyon düzeltilmiş PET ve füzyon PET-BT görüntüleri

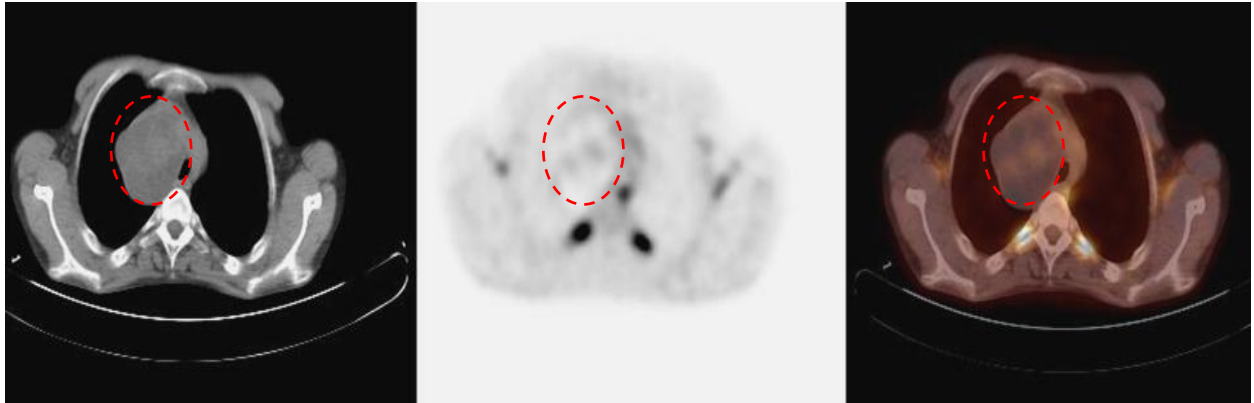
Vizüel PET bulguları ile viabl tümör varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.01$).

Kantitatif PET bulguları ile viabl tümör varlığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildir ($p=0.11$).

6.D.2. Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Olarak Değerlendirilen Rezidü Lezyonlar:

Vizüel ve kantitatif değerlendirmede farklılık gösteren lezyonlar dışındaki rezidü lezyonlarda YP olarak değerlendirilen lezyon yoktur.

Primer tümörü seminom olan grupta YN olarak değerlendirilen lezyon mevcut değildir. Yanlış negatif olarak değerlendirilen 9 lezyonun hepsinde hastalarda primer tümör nonseminomatöz gruptadır. Bu lezyonların %67'si retroperitoneal lokalizasyonda ve %78'i 3 cm'den büyük kitlesel lezyonlardır (ortalama 4.8 ± 2.0 cm). YN olarak değerlendirilen mediasten yerleşimli kitlesel lezyonun görüntüleri Şekil 13'te gösterilmiştir. YN olarak değerlendirilen lezyonların ortalama SUVmax değeri 1.7 ± 0.5 (1.3-2.8), ortalama SUVmean değeri 1.0 ± 0.2 (0.8-1.6) olarak hesaplanmıştır. Bu kitlesel lezyonların BT görüntülerinde kistik/nekrotik komponentli heterojen dansitede oldukları dikkati çekmiştir. Ortalama HUmax değeri 74 ± 50 , ortalama HUmean değeri 23 ± 17 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 13. YN olarak değerlendirilen mediasten yerleşimli kitlesel lezyonun sırasıyla BT, BT ile atenuasyon düzeltilmiş PET ve füzyon PET-BT görüntüleri

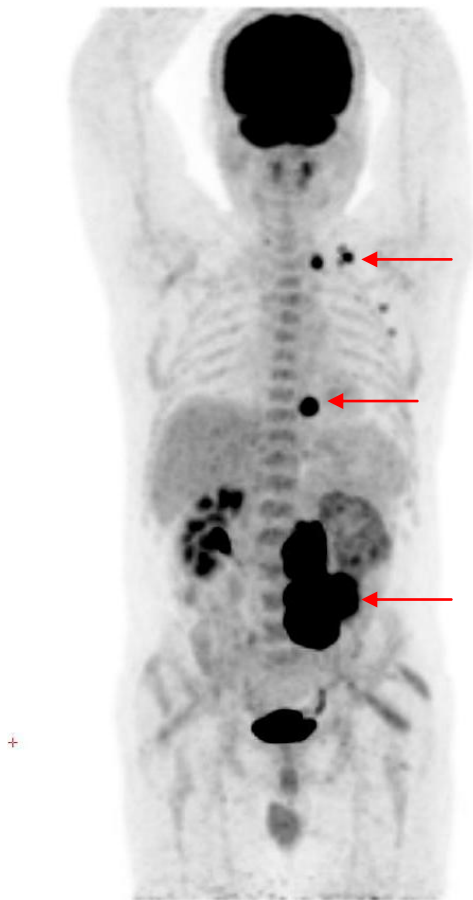
6.D.3. Gerçek Pozitif ve Gerçek Negatif Olarak Değerlendirilen Rezidü Lezyonlar:

Toplam 34 rezidü lezyonun 25'inde (%74) viabl tümör pozitif (malign), kalan diğer 9 lezyonda (%26) viabl tümör negatif (benign) olarak kabul edilmiştir. Viabl tümör pozitif 25 lezyonun ortalama SUVmax değeri 7.0 ± 5.9 (1.3-20.7), SUVmean değeri 4.6 ± 3.9 (0.8-14.3) hesaplanmıştır (Tablo 7). Viabl tümör negatif (benign) olarak kabul edilen toplam 9 lezyonun ortalama SUVmax değeri 1.9 ± 0.9 (0.9-3.3), SUVmean değeri 1.4 ± 0.6 (0.7-2.5) hesaplanmıştır (Tablo 7).

Viabl tümör pozitif ve viabl tümör negatif lezyonlar arasında SUVmax değeri açısından anlamlı bir fark izlenirken ($p=0.01$), SUVmean değeri açısından anlamlı bir fark mevcut değildir ($p=0.06$).

Viabl tümör pozitif 25 lezyonun 16'sı PET-BT'te de pozitif olarak değerlendirilmiştir (GP). GP lezyonlarda ortalama SUVmax değeri 10.1 ± 5.3 (3.0-20.7), SUVmean değeri 6.6 ± 3.6 (1.2-14.3) hesaplanmıştır (Tablo 7).

GP olarak değerlendirilen multipl lokalizasyonda rezidü lezyonları olan hastanın PET MIP görüntüsü Şekil 14' te gösterilmiştir.



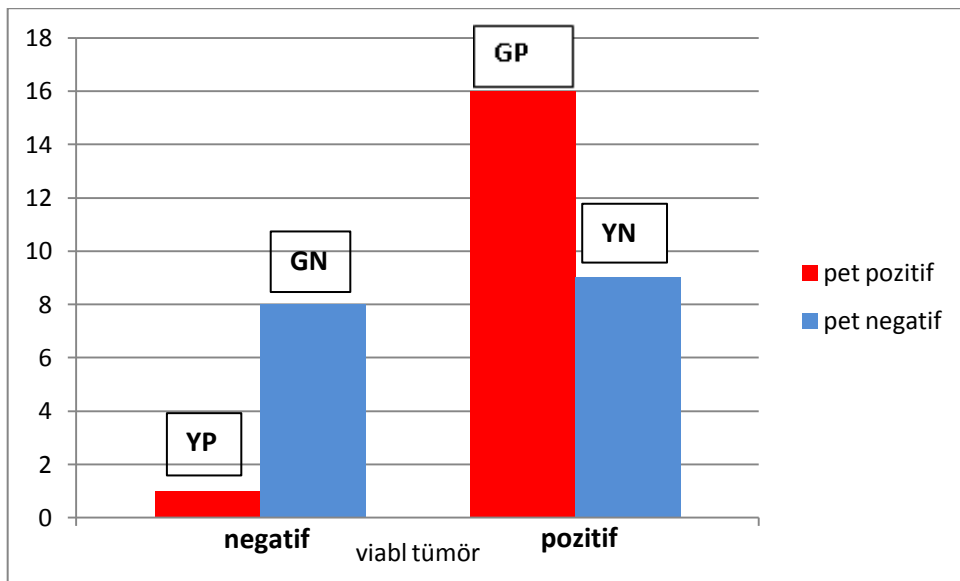
Şekil 14. GP olarak değerlendirilen supraklaviküler, mediastinal ve retroperitoneal lezyonların PET MIP görüntüsü

Viabl tümör negatif 9 lezyonun 8'i PET-BT'te de negatif (benign) olarak değerlendirilmiştir (GN). GN lezyonlarda ortalama SUVmax değeri 1.9 ± 0.9 (0.9-3.3), SUVmean değeri 1.4 ± 0.6 (0.7-2.5) hesaplanmıştır (Tablo 7).

	Lezyon sayısı	ort. SUVmax	ort. SUVmean	ort. HUmax	ort. HUmean
Viabl tümör pozitif	25	*7.0±5,9	4.6±3,9	*79±38	29±13
Viabl tümör negatif	9	*1.9±0,9	1.4±0,6	*55±19	22±16
Gerçek pozitif (GP) (viabl tümör pozitif –PET pozitif)	16	10.1± 5,3	6.6 ± 3,6	82±31	33±10
Gerçek negatif (GN) (viabl tümör negatif –PETnegatif)	8	1.9± 0,9	1.4 ± 0,6	50±13	20±16
Yalancı pozitif (YP) (viabl tümör negatif –PET pozitif)	1	2.4	1.7	96	37
Yalancı negatif (YN) (viabl tümör pozitif –PET negatif)	9	1.7 ± 0,5	1.0 ± 0,2	74±50	23±17

Tablo 7. Rezidü lezyonların natürüne göre ortalama SUVmax, SUVmean, HUmax ve HUmean değerleri, * ile işaretli değerlerde istatistiksel olarak viabl tümör pozitif ve negatif lezyonlar arasında anlamlı fark vardır.

Rezidü lezyonların natürü açısından PET görüntülerinde YP, GN, GP ve YN olarak değerlendirme oranları Şekil 15’te gösterilmiştir.



Şekil 15. Rezidü lezyonların natürü açısından PET ile değerlendirilmesi, YP: yalancı pozitif, GN: gerçek negatif, GP: gerçek pozitif, YN: yalancı negatif

6.D.4. Rezidü Lezyonların PET ile Değerlendirilmesinde PET'in Duyarlılık, Özgüllük, NPD, PPD ve Doğruluk Değerleri

6.D.4.1 Rezidü Lezyonların Histopatolojisine (Seminom/Nonseminom) Göre PET ile Değerlendirilmesinde PET'in Duyarlılık, Özgüllük, NPD, PPD ve Doğruluk Değerleri

PET görüntülerinde GP, GN, YP ve YN olarak değerlendirilen rezidü lezyonların histopatolojisine (seminom/nonseminom) göre sayısı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Vizüel değerlendirmede seminom grubunda YN olarak değerlendirilen lezyon yoktur. YP olarak değerlendirilen tek lezyon vardır. Bu lezyonun histopatolojik tanısı benign/reaktif olarak gelmiştir. YN lezyon olmadığı için PET'in seminomatöz lezyonları değerlendirmede duyarlılığı ve NPD'i %100 olarak hesaplanmıştır. Özgüllüğü, PPD'i ve doğruluk derecesi de oldukça yüksek değerlerdir (sırasıyla %80, %83, %90) (Tablo 9). Vizüel ve kantitatif değerlendirmede farklılık izlenmemiştir.

Vizüel değerlendirmede nonseminom grubunda YP olarak değerlendirilen lezyon yoktur (Tablo 8). Ancak YN olarak değerlendirilen lezyon oranı seminomatöz gruba göre yüksektir (%41). Bu nedenle duyarlılığı ve NPD'i nonseminomatöz gruba göre belirgin düşüktür (sırasıyla %50, %31). YP lezyon olmadığı için özgüllüğü ve PPD'i %100 olarak hesaplanmıştır. Kantitatif değerlendirmede YP değerlendirilen lezyon sayısı arttığı için özgüllük ve PPD düşmektedir (Tablo 9).

Rezidü lezyon histopatolojisi	Lezyon sayısı	Vizüel Değerlendirme				Kantitatif Değerlendirme			
		GP	GN	YP	YN	GP	GN	YP	YN
Seminom	10	5	4	1	0	5	4	1	0
Nonseminom	22	9	4	0	9	10	2	2	8

Tablo 8. Rezidü lezyonların PET görüntülerinde histopatolojisine göre GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilmesi

Tablo9. Rezidü lezyonların histopatolojisine göre PET'in duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri,
V:vizüel, K: kantitatif

	Seminom (n=10)	Nonseminom (n=22)	
	V (%)=K (%)	V (%)	K (%)
Duyarlılık	100	50	56
Özgüllük	80	100	50
PPD	83	100	50
NPD	100	31	20
Doğruluk	90	59	55

6.D.4.2 Rezidü Lezyonların Boyutuna (≤ 3 ve >3) Göre PET ile Değerlendirilmesinde PET'in Duyarlılık, Özgüllük, NPD, PPD ve Doğruluk Değerleri

3 cm'den büyük 13 lezyonun 12'sinde (%92), 3 cm ve 3 cm'den küçük 21 lezyonun 13'ünde (%62) viabl tümör pozitif saptanmıştır. PET görüntülerinde GP, GN, YP ve YN olarak değerlendirilen rezidü lezyonların lezyon boyutuna göre sayısı Tablo 10'da gösterilmiştir. Rezidü lezyonları değerlendirmede boyutlarına göre (≤ 3 cm, >3 cm) PET'in duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri Tablo 11' de gösterilmiştir. Kantitatif değerlendirmede GN olarak değerlendirilen lezyon olmadığı için 3 cm'den büyük lezyonları değerlendirmede PET'in özgüllüğü ve NPD'i sıfır olarak hesaplanmıştır.

En geniş çap	Lezyon sayısı	Vizüel Değerlendirme				Kantitatif Değerlendirme			
		GP	GN	YP	YN	GP	GN	YP	YN
≤ 3 cm	21	11	7	1	2	11	6	2	2
>3 cm	13	5	1	0	7	6	0	1	6

Tablo 10. Rezidü lezyonların PET görüntülerinde boyutlarına göre GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilmesi

YN olarak değerlendirilen lezyonların çoğu 3 cm'den büyük lezyonlar olduğu için bu lezyonların değerlendirilmesinde PET'in duyarlılığı, NPD'i ve doğruluğu düşüktür (sırasıyla %42, %13, %46). Hem ≤ 3 cm hem de >3 cm lezyonları vizüel değerlendirmede PET'in özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri yüksektir (%88-%100, %92-%100). Ayrıca 3cm'den

büyük lezyonlarda YP değerlendirme olmadığı için bu değerler %100 gibi oldukça yüksektir (Tablo 11).

Tablo 11. Rezidü lezyonların boyutuna göre PET'in duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri;
V: vizüel, K: kantitatif

	≤3cm (n=21)		>3cm (n=13)	
	V (%)	K (%)	V (%)	K (%)
Duyarlılık	85	85	42	50
Özgüllük	88	75	100	0
PPD	92	85	100	86
NPD	78	75	13	0
Doğruluk	86	81	46	46

6.D.4.3. Rezidü Lezyonların Lokalizasyonuna (Retroperitoneal alan/Diğer) Göre PET ile Değerlendirilmesinde PET'in Duyarlılık, Özgüllük, NPD, PPD ve Doğruluk Değerleri

Değerlendirilen 34 rezidü lezyonun 23 tanesi retroperitoneal alanda, 11 tanesi diğer olarak tanımlanan mediastinal, supraklaviküler ve inguinal alanda yerleşimlidir.

PET görüntülerinde GP, GN, YP ve YN olarak değerlendirilen rezidü lezyonların lokalizasyonuna göre sayısı Tablo 12'de gösterilmiştir. Rezidü lezyonları değerlendirmede lokalizasyonuna göre PET'in duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri Tablo 13'te gösterilmiştir. Kantitatif değerlendirmede GN olarak değerlendirilen lezyon olmadığı için özgüllük ve NPD sıfır olarak hesaplanmıştır.

Rezidü lezyon lokalizasyonu	Lezyon sayısı	Vizüel Değerlendirme				Kantitatif Değerlendirme			
		GP	GN	YP	YN	GP	GN	YP	YN
Retroperitoneum	23	9	7	1	6	10	6	2	5
Diğer	11	7	1	0	3	7	0	1	3

Tablo 12. Rezidü lezyonların PET görüntülerinde lokalizasyonlara göre GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilmesi

Rezidü lezyonların çoğu retroperitoneal alanda yerleşimlidir (%68). Retroperitoneum lokalizasyonlu lezyonların, PET görüntüleri vizüel-kantitatif olarak değerlendirildiğinde duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerlerinin birbirlerine yakın değerler olduğu

dikkati çekmiştir. Retroperitoneal lezyonları değerlendirmede PET'in özgüllüğü (%88) ve PPD'i yüksek iken (%90), duyarlılığı (%60) ve NPD'i (%54) düşüktür.

Diğer (mediastinal, supraklaviküler ve inguinal) lokalizasyon alanı olarak tanımlanan alanlarda lezyon sayısı retroperitoneal alana göre daha azdır (%32). Retroperitoneal dışı lokalizasyondaki 11 lezyonda vizüel değerlendirmede YP olarak değerlendirilen lezyon mevcut değildir. Bu nedenle özgüllük ve PPD'i oldukça yüksektir (%100). Duyarlılığı ve NPD'i retroperitoneal lezyonlarda olduğu gibi düşüktür.

Tablo13. Rezidü lezyonların lokalizasyonuna göre PET'in duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri; V: vizüel, K: kantitatif

	Retroperitoneal (n=23)		Diğer (n=11)	
	V (%)	K(%)	V (%)	K (%)
Duyarlılık	60	67	70	70
Özgüllük	88	75	100	0
PPD	90	83	100	88
NPD	54	55	25	0
Doğruluk	70	70	67	64

6.D.5. Rezidü Lezyonların Değerlendirilmesinde PET ile Diğer Tetkiklerin Karşılaştırılması

Tetkik	GP	GN	YP	YN
PET	16 (%47)	8 (%24)	1 (%3)	9 (%26)
BT	22 (%65)	3 (%9)	6 (%17)	3 (%9)
Tümör belirteci•	16 (%59)	5 (%19)	-	6 (%22)

Tablo 14. Farklı tetkiklerde GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilen rezidü lezyonların sayısı, •7 hastanın tümör belirteci düzeyleri bilinmemektedir

Farklı tetkiklerde GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilen rezidü lezyonların sayısı Tablo 14'te gösterilmiştir. Rezidü lezyonların genel olarak PET ile değerlendirilmesindeki duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD ve doğruluk değerleri Tablo 15'te gösterilmiştir. PET'in

özgüllüğü ve PPD'leri yüksek iken (sırasıyla %89, %94), duyarlılığı ve NPD'i düşüktür (sırasıyla %64, %47).

PET ile değerlendirmeye yalnızca BT ile değerlendirme karşılaştırıldığında, BT'nin duyarlılığı daha yüksek iken (%88) özgüllüğü belirgin düşüktür (%33). BT'de 1 cm'den küçük lezyonlar negatif, 1 cm'den büyük lezyonlar pozitif olarak kabul edilmiştir. Ayrıca BT'de raporlanmayan viabl tümör pozitif mediastinal, supraklaviküler ve retroperitoneal lokalizasyonlu lezyonlar YN olarak kabul edilmiştir.

PET ile BT görüntülerinin birlikte değerlendirilmesiyle YN'lik oranının belirgin azaldığı dikkati çekmektedir. Böylece duyarlılık ve NPD yükselmiştir. PET-BT' nin doğruluk değerinin de diğer tetkiklere göre belirgin yüksek olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 15).

Rezidü lezyonları tümör belirteçleri ile değerlendirmede çalışmamızda YP olarak değerlendirilen lezyon yoktur. Bu nedenle duyarlılığı ve PPD'i oldukça yüksektir (%100). Duyarlılığı ve NPD'i PET ile benzerdir (Tablo 15). Tümör belirteci düzeylerinden herhangi biri ya da birden fazlası yüksekliğinde (S1,S2, S3) test pozitif, normal değerlerde ise (S0) test negatif olarak kabul edilmiştir.

	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Doğruluk
PET	64	89	94	47	71
BT	88	33	79	50	74
PET-BT	100	89	96	100	97
Tümör belirteci*	73	100	100	45	78

Tablo 15: PET, BT, PET-BT ve tümör belirteçlerinin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk değerleri, *7 hastanın tümör belirteci düzeyi bilinmemektedir.

Primer tümörde teratom komponenti olmayan nonseminomatöz lezyonlar ile seminomatöz lezyonlar değerlendirildiğinde PET görüntülerinde YN olarak değerlendirilen lezyon oranının azaldığı dikkati çekmiştir (Tablo 16).

primer histopatoloji	lezyon sayısı	GP	GN	YP	YN
Teratom komponenti olmayan nonseminomlar + seminom	24	11 (%46)	8 (%33)	1 (%4)	4 (%7)

Tablo 16. Primer tümörü teratom komponenti olmayan nonseminomlar ve seminom lezyonların PET görüntülerinde GP, GN, YP, YN olarak değerlendirilen lezyon sayısı ve oranları

6.E. Uzak Organ Metastazlarının Değerlendirilmesi

Solid organ tutulumu ile ilgili bulgular Tablo 17’de gösterilmiştir. Lezyonların natürü klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Uzak metastaz en çok nonseminomatöz grupta izlenmiştir (%87). En sık uzak organ tutulumu akciğer olarak tespit edilmiştir (%44). Akciğer lezyonu olan 9 hastanın 4 tanesinde lezyonlar 1 cm’den küçüktür. 1 cm’den küçük bu lezyonlardan 2 tanesi YN olarak değerlendirilmiştir.

Akciğer dışındaki lezyonların tümü 1 cm’den büyüktür (1.1 cm- 13.7 cm). Karaciğerde YN olarak değerlendirilen 13.7 cm çaplı büyük kitlesel lezyonun kistik/nekrotik komponentli heterojen dansitede olduğu ve bu hastada primer tümörün nonseminomatöz grupta olduğu dikkati çekmiştir.

4 hastada kemik metastazı mevcuttur. 2 hastada BT görüntülerinde lezyon ayırt edilmediği halde kemiklerde belirgin F-18 FDG tutulumu dikkati çekmiştir (SUVmax: 8.0-8.2).

Yaygın metastatik hastalık tespit edilen 1 hastada renal metastaz da mevcuttur. Yeniden evreleme amaçlı yapılan PET-BT görüntülemeye tespit edilen rektosigmoid alandaki 3.2 cm boyutundaki patolojik F-18 FDG tutulumu saptanan nodüler lezyon cerrahi olarak çıkarılmıştır. Bu lezyon malignite gelişme riski %30-40 olan villöz adenom olarak gelmiştir.

organ tutulumu	BT			PET						
	≤1cm	>1cm	lezyon yok	tutulum var	tutulum yok	GP	GN	YP	YN	toplam
Akciğer	4	5		4	5	4	2		3	9
Karaciğer		4		3	1	3			1	4
Kemik		2	2	4		4				4
Böbrek		1		1		1				1
Rektosigmoid		1		1		-				1

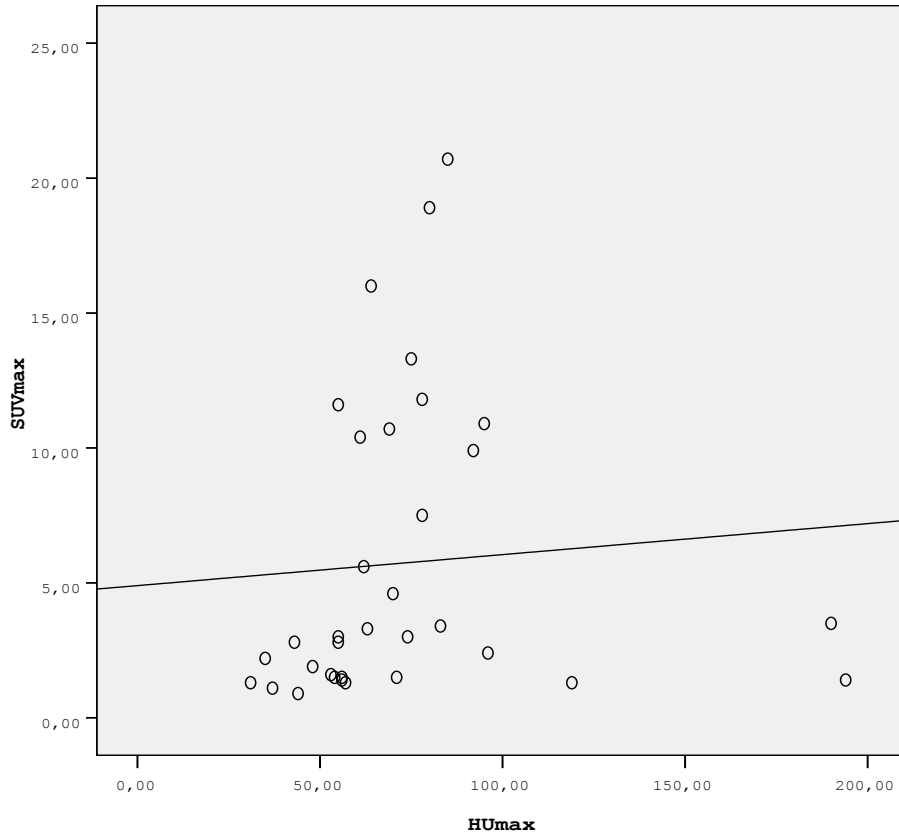
Tablo 17: Solid organ tutulumu ile ilgili bulgular

6.F. Korelasyon Bulguları

Çalışmamızda kistik/nekrotik komponentli heterojen düşük dansitede rezidü ve metastatik kitlesel lezyonların varlığı dikkati çekmiştir. Hipotezimize göre, viabl tümör pozitif ancak PET-BT’de negatif (benign) olarak yorumlanan lezyonların düşük dansitede oldukları düşünülmüştür. Yani germ hücreli tümörlerde YN değerlendirmenin en önemli sebebi rezidü lezyonlarda HUmax ve/ veya HUmean değerlerinin düşük olmasına bağlanmıştır.

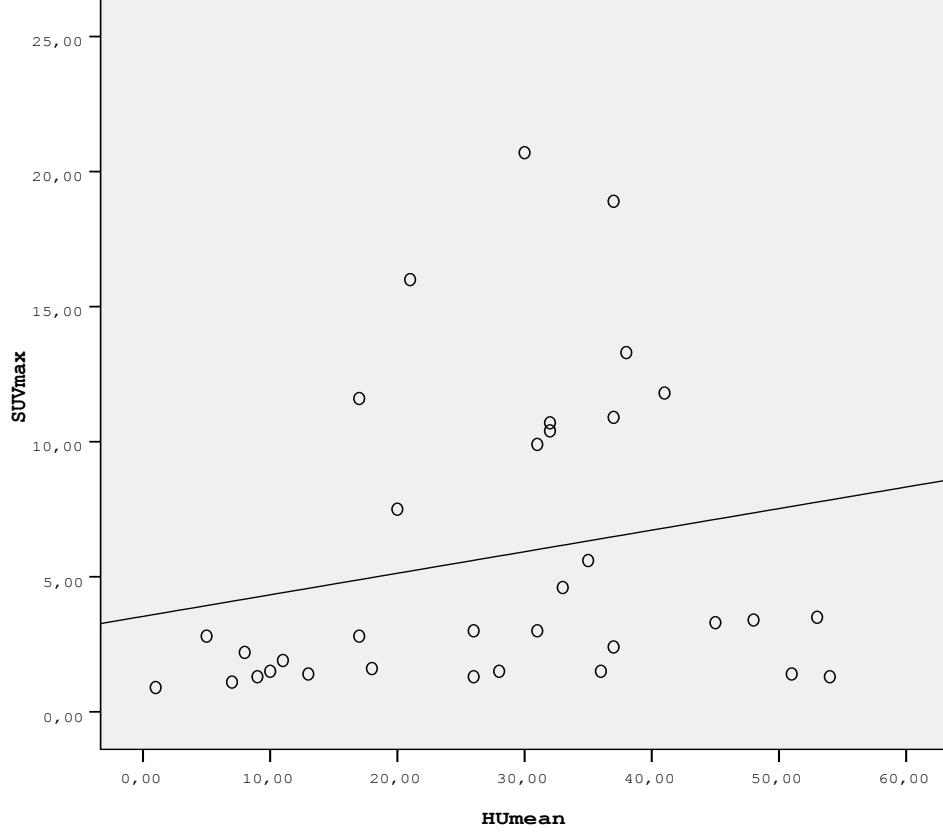
PET-BT görüntülerinde değerlendirilen viabl tümör pozitif rezidü lezyonların ortalama HUmax değeri 79 ± 38 (35-194), ortalama HUmean değeri 29 ± 13 (8-54) olarak hesaplanmıştır. Viabl tümör negatif lezyonlarda ise ortalama HUmax değeri 55 ± 19 (31-96), ortalama HUmean değeri 22 ± 16 (1-45) olarak hesaplanmıştır. Viabl tümör pozitif ve viabl tümör negatif lezyonlar arasında HUmax değerleri açısından anlamlı bir fark izlenirken ($p=0.03$), HUmean değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.2$).

Yapılan istatistiksel değerlendirmede rezidü lezyonların SUVmax ile HUmax değerleri arasında olumlu zayıf-orta derecede anlamlı korelasyon mevcuttur ($r=0.42$ $p=0.01$) (Şekil 16).



Şekil 16. SUVmax ile HUmax korelasyonu $p=0.01$, $r=0.42$

Rezidü lezyonların SUVmax ile HUmean değerleri arasında da olumlu zayıf-orta derecede anlamlı korelasyon mevcuttur ($r=0.36$ $p=0.03$) (Şekil 17).



Şekil 17. SUVmax ile HUmean korelasyonu, $p=0.03$, $r=0.36$

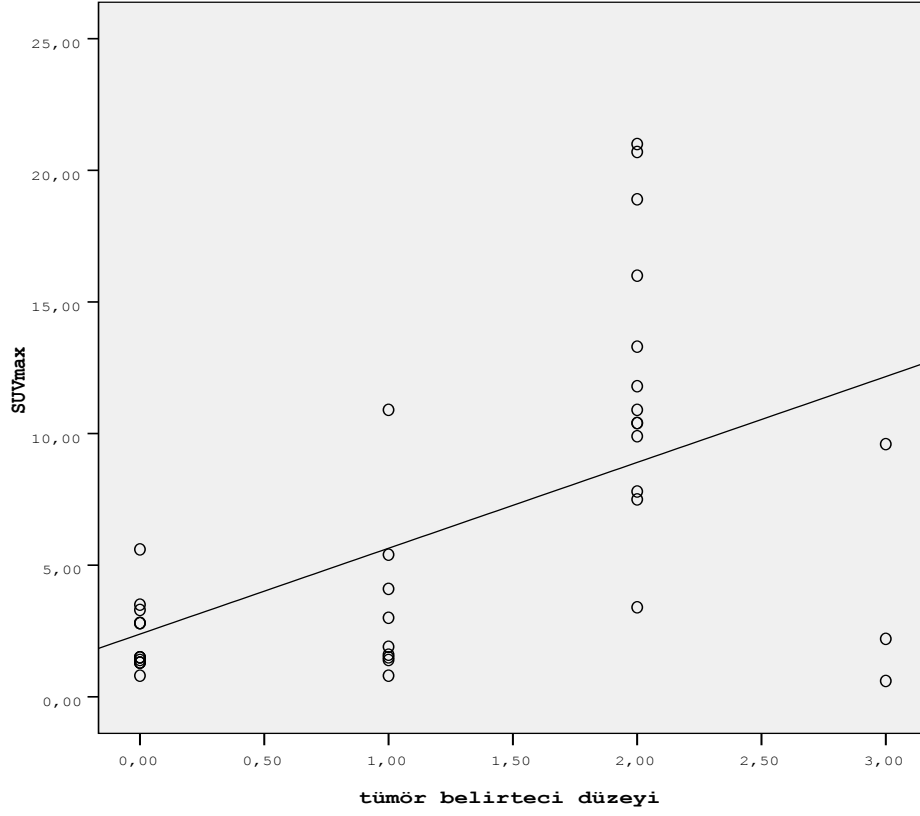
6.G. PET Parametrelerinin (SUVmax, SUVmean); Histopatoloji, Patolojik Evre, Serum Tümör Belirteci Düzeyi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Tüm lezyonlar göz önünde bulundurulduğunda (rezidü lezyon+uzak organ) viabl tümör pozitif seminomatöz grupta ortalama SUVmax değeri 8.7 ± 6.8 , ortalama SUVmean değeri 5.4 ± 4.6 , nonseminomatöz grupta ise ortalama SUVmax değeri 6.5 ± 5.7 , ortalama SUVmean değeri 4.2 ± 3.9 olarak hesaplanmıştır.

Ortalama SUVmax değeri ve ortalama SUVmean değeri seminomatöz grupta nonseminomlara göre daha yüksektir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0.40-0.48$).

Primer kitlenin histopatolojik evrelemesine göre hastalar PT1, PT2 ve PT3 olarak gruplara ayrılmıştır. Viabl tümör pozitif tüm lezyonlarda primer kitle histopatolojik evresi PT1 olanlarda ortalama SUVmax değeri 10.9 ± 5.9 , ortalama SUVmean değeri 6.4 ± 3.5 , PT2 olanlarda ortalama SUVmax değeri 11.4 ± 7.2 , ortalama SUVmean değeri 7.1 ± 5.2 , PT3 olanlarda ortalama SUVmax değeri 6.4 ± 8.0 , ortalama SUVmean değeri 4.0 ± 4.9 olarak hesaplanmıştır. Primer kitlenin patolojik evrelemesine göre hem SUVmax değerleri arasında hem de SUVmean değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0.3-0.2$).

PET-BT görüntülemenin 1-28 gün öncesinde yapılan serum tümör belirteci düzeyleri, serum tümör belirteci evrelemesine göre S0,S1,S2,S3 olarak gruplandırılmıştır. Viabl tümör pozitif lezyonlarda tümör belirteç yüksekliği saptananlarda (S1,S2,S3) ortalama SUVmax değeri de (8.2 ± 6.3) yüksek iken, tümör belirteç yüksekliği izlenmeyenlerde ortalama SUVmax değeri de (2.3 ± 1.5) düşük saptanmıştır. Viabl tümör pozitif lezyonlarda serum tümör belirteci düzeylerine göre SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.00$) ve viabl tümör pozitif lezyon varlığında serum tümör belirteci düzeyleri ile SUVmax değerleri arasında olumlu güçlü korelasyon vardır ($r=0.52$ $p=0.01$) (Şekil 18).



Şekil 18: Serum tümör belirteci evreleri ile SUVmax korelasyonu,
0:S0 1:S1 2:S2 3:S3, $p=0.01$, $r=0.52$

İstatistiksel olarak germ hücreli hastalarda rezidü ve metastatik lezyonların F-18 FDG tutulumu serum tümör belirteci düzeyi ile anlamlı korelasyon gösterirken, primer kitle histopatolojisi ve patolojik evrelemesi ile F-18 FDG tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

7. TARTIŞMA:

Testis kanserleri nadir görülen kanserlerdendir. Erkeklerde görülen kanserlerin yaklaşık %1-1.5'ini, genel popülasyonda görülen ürolojik kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. Genellikle genç erkeklerde sık görülür (1). %95'i seminom veya nonseminom olan germ hücreli tümörlerdir. Seminomatöz tümörler 34-45 yaş (ortalama 38) erkeklerde, nonseminomatöz tümörler ise 15-35 yaş (ortalama 28) erkeklerde sık görülür (19). Bizim çalışmamızda da tanı yaşı ortalaması nonseminomatöz grupta daha düşüktür. Seminomatöz hastalarda yaş aralığı 30-59 (ortalama 38±9), nonseminomatöz grupta ise yaş aralığı 20-38 (ortalama 28±6) olarak saptanmıştır.

Germ hücreli tümörlerde genellikle kür oranı yüksektir (36). Erken evre tümörlerde kür oranı %99; ileri evre olup da iyi, orta ve kötü prognositik faktörlere sahip hastalarda ise kür oranı sırasıyla %90, %75, %80'dir (19). Ancak sağkalımı etkilemeden tedaviye bağlı morbiditeyi azaltmak için farklı tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır (36).

Klinik evre 1 nonseminomatöz hastalarda, BT'deki yeni teknolojik gelişmelere rağmen %30 oranında olduğundan daha düşük evreleme yapılmaktadır (36).

Bizim çalışmamızda da postoperatif evreleme amaçlı yapılan PET-BT görüntülemelerinde; 2 hastada ek metastatik odak göstererek, 3 hastada operasyon sonrası özellikle operasyon yeri drenajı nedeniyle yanlış pozitifliğe/yanlış negatifliğe yol açabilecek eksternal iliak lenf nodları hakkında ek bulgu vererek hasta yönetimine katkıda bulunmuştur.

Nonseminomatöz grupta KT sonrası tümör belirteç seviyeleri normale dönmesine rağmen %40 hastada rezidüel kitle tespit edilmektedir (37, 38). Cerrahi olarak çıkarılan bu lezyonların %40' ında nekroz, %20' sinde vital karsinom, %40' ında matür teratom saptanmaktadır. Teratomun KT'ye dirençli olması nedeniyle küratif tedavisi cerrahidir. Rezidü viabl tümör saptandığında tamamlayıcı cerrahi ve sonrasında KT uzun dönem sağkalım için önemlidir (37). Nekroz/fibroz tespit edilen hastalar ise sekonder tümör rezeksiyonundan fayda görmez (37, 39). Fayda sağlamadığı gibi cerrahiye sekonder komplikasyonlar açısından risklidir (38, 39).

Seminomatöz grupta KT sonrası 2/3 hastada rezidü kitle izlenmiştir (36). Bu kitlelerin sadece %10-15'inde viabl tümör mevcuttur (36, 40). Seminom hastalarında da KT sonrası rezidü kitlelerin yönetimi tartışmalıdır. RT'nin rolü KT sonrası kitlelerde giderek azalmaktadır. Takip ya da KT diğer seçeneklerdir. Eğer viabl tümör pozitif rezidü kitle tam eksize edilemezse RT göz önünde bulundurulmalıdır (41). Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılan %70 hastada lenf nodlarında viabl tümör izlenmemiştir (36).

BT ve MR gibi standart diagnostik tetkikler rezidü kitle natürünü belirlemede yetersiz kalmaktadırlar. Çalışmalarda FDG PET, KT sonrası rezidü kitlesi olan seminomatöz ve nonseminomatöz hastaları değerlendirmede kullanılmıştır. Ancak heterojen sonuçlar elde edilmiştir (37, 38).

Hem seminom hem de nonseminom hastalarında rezidü kitlelerde ve/veya tümör belirteç yüksekliğinde FDG PET'in tamamlayıcı tetkik olarak kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (36, 42).

Çalışmamızda tüm rezidüel lezyonları değerlendirmede PET'te YP'lik oranı oldukça düşüktür (%3). Rezidü lezyonların lokalizasyonuna göre PET ile değerlendirilmesinde retroperitoneum dışı lezyonlarda YP değerlendirme izlenmemiştir. Yalnızca kantitatif değerlendirmede mediastinal alanda izlenen timusa ait aktivite YP olarak değerlendirilmiştir. Retroperitoneal lezyonlarda ise YP'lik oranı %4'tür. Karin Oechsle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise YP'lik oranı retroperitoneum dışı lezyonlarda daha yüksektir (%41-%12) (37). Yine aynı çalışmada YN'lik oranı retroperitoneal lezyonlarda daha yüksek iken bizim çalışmamızda her iki lokalizasyonda da benzer YN'lik oranları izlenmiştir (%26-%27).

F-18 FDG PET görüntülemesinde özellikle nonseminomatöz tümörlerde görülen matür teratom YN'liğin, enflamasyon ise YP'liğin en önemli sebeplerindendir (2). Bizim çalışmamızda da retroperitoneal alanda YN olarak değerlendirilen bir lezyon histopatolojik olarak teratom tanısı almıştır. YP olarak değerlendirilen bir lezyon ise histopatolojik olarak reaktif/benign olarak gelmiştir.

Primer tümörde teratom komponenti olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldıklarında, PET görüntülerinde rezidü lezyonların YN olarak değerlendirilme oranının azaldığı dikkati çekmiştir. Bu nedenle histopatolojik tanısı olmayan, klinik olarak viabl tümör pozitif PET negatif kabul edilen lezyonların teratom olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda rezidü lezyonları değerlendirmede PET'in duyarlılığı %64, özgüllüğü %89, PPD'i %94, NPD'i %47 ve doğruluk değeri %71 olarak tespit edilmiştir. Literatürde de bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiş çalışmalar mevcuttur (38, 39).

Anna C. ve arkadaşlarının metastatik germ hücreli 27 hastada yaptığı çalışmada PET'in duyarlılığı, özgüllüğü, PPD, NPV ve doğruluk değerleri sırasıyla %62, %83, %90, %48 ve %68'dir. Bizim çalışmamızda benzer değerler izlenmiştir. Yine bizim çalışmamıza benzer olarak bu değerlerin BT ve serum tümör belirteci tetkiklerinin değerleri ile karşılaştırıldığında özgüllüğü en düşük olan tetkik BT'dir. PPD en yüksek PET'te iken en düşük PPD ise BT'dedir. Özgüllüğü en yüksek tetkik ise serum tümör belirteç düzeyidir (39).

Karin Oechsle ve arkadaşlarının (37), Anna C. ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmalarda da olduğu gibi bizim çalışmamızda da PET, BT ve tümör belirteçlerinin doğruluk değerleri arasında belirgin farklılık izlenmemiştir (sırasıyla %71, %74, %78).

Kollmannsberger ve arkadaşlarının primer tümörü nonseminom olan 45 hastada yapılan çalışmasında PET'in duyarlılığı, özgüllüğü, PPD ve NPV değerleri sırasıyla %59, %92, %91, %62'dir. Bizim çalışmamızda da benzer değerler saptanmıştır. Bu çalışmanın nonseminomatöz grupta yapıldığı dikkate alındığında bizim çalışmamızda nonseminomlarda yaptığımız değerlendirmede de PET'in özgüllüğü ve PPD'i oldukça yüksektir (%100). Kantitatif değerlendirme, bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da özgüllüğü ve PPD'i düşürmektedir (38). Vizüel PET bulguları ile viabl tümör varlığı arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p=0.01$), kantitatif PET bulguları ile viabl tümör varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.11$). Vizüel değerlendirmenin daha kullanılabilir olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda kantitatif değerlendirmede SUVmax değeri ≥ 2.5 olan lezyonlar PET pozitif olarak kabul edilmiştir. Kollmannsberger ve arkadaşlarının (38), Anna C. ve arkadaşlarının (37) yaptığı çalışmalarda ise SUV değeri ≥ 2 olan lezyonlar pozitif kabul edilmiştir. Her iki çalışmada da kantitatif değerlendirmenin hasta yönetimine ek bir katkısı olmamıştır.

Kristen Ganjoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SUV değeri ≥ 4 olan lezyonlar pozitif kabul edilmiştir. Seminom hastalarında yapılan bu çalışmada yalnızca 1 lezyon YP olarak değerlendirilmiştir, GP olarak değerlendirilen lezyon mevcut değildir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi YN'lik oranı yüksektir. Özellikle KT sonrası değerlendirilen hastalarda bu çalışmada %50 oranında YN'lik tespit edilmiştir (43).

Primer tümörü seminom olan hastaların rezidü lezyonlarını değerlendirmede PET'in duyarlılığı, özgüllüğü, PPD'i ve NPD'i sırasıyla %100, %80, %83 ve %100'dür. Nonseminom grup ile karşılaştırıldığında seminom grubunda PET'in duyarlılığı, ve NPD'i belirgin yüksektir (nonseminomda duyarlılık %50, NPD %31). Literatürde de sadece seminom hastalarını değerlendirilen çalışmalarda benzer değerler elde edilmiştir. Maria de Santes ve arkadaşlarının, primer tümörü seminom olan 33 hastada yaptığı çalışmada PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir (sırasıyla %89, %100) (44).

Hain ve arkadaşlarının germ hücreli tümörlü hastalarda yaptığı çalışmada PET'in duyarlılığı %88, özgüllüğü %95, PPD'i %96, NPD'i %90 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamıza göre bu çalışmada duyarlılık ve NPD oldukça yüksektir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi lezyonun natürü hem histopatolojik hem de klinik değerlendirme ile belirlenmiştir. Ancak histopatolojik olarak matür teratom tanısı alan kitleler PET pozitif ise

tetkikin YP olarak değerlendirildiği dikkati çekmektedir. Ayrıca bu çalışmada uzak organ tutulumları da rezidü lezyonlara dahil edilmiştir (45).

Çalışmamızda, viabl tümör pozitif rezidü lezyonlarda uzun çap ortalaması 3.5 cm $\pm$ 2.0 (1.2-8.5 cm), viabl tümör negatif rezidü lezyonlarda uzun çap ortalaması ise 1.7 $\pm$ 1.2 cm (0.5-4.5 cm) olarak tespit edilmiştir. Viabl tümör pozitif ve viabl tümör negatif lezyonlar arasında lezyon boyutu açısından anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p=0.00). Literatürde seminomatöz grupta $\geq$ 3 cm rezidü kitlelerde viabl tümör varlığı %55'e kadar çıkmaktadır (%27-55) (41, 46). Bizim çalışmamızda tüm lezyonlar göz önünde bulundurulduğunda (seminom-nonseminom) toplam 13 tane $>$ 3 lezyonun 12'sinde viabl tümör saptanmıştır (%92). Seminomatöz grupta ise 3 tane $>$ 3 büyük lezyon mevcuttur. Bunlardan 2 tanesinde viabl tümör izlenmiştir (%67).

Lezyon boyutu arttıkça lezyonda viabl rezidü tümör olasılığının da arttığı gösterilmiştir (40). Bazı merkezler $\geq$ 3 cm kitlelerde öncelikle cerrahi uygulamakla $<$ 3 cm lezyonlar takibe alınmaktadır (40). Bizim çalışmamızda $>$ 3 cm lezyonları PET ile değerlendirmede YP bulgu saptanmamıştır. Ancak YN'lik oranı $\leq$ 3 cm lezyonlara göre yüksektir (7/13 – 2/21). $\leq$ 3 cm lezyonları değerlendirmede PET'in duyarlılığı, özgüllüğü, PPD'i ve NPD'i oldukça iyidir (sırasıyla %85, %88, %92, %78). Bu nedenle $\leq$ 3 cm rezidü lezyonları olan hastaların tedavi yönetiminde PET' in yararlı bir tetkik olduğu düşünülmüştür.

Literatürde seminomatöz lezyonlarda ortalama SUV değerlerinin nonseminomatöz lezyonlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2, 18). Bizim çalışmamızda ise nonseminomatöz grup ile seminomatöz grup F-18 FDG tutulumlarında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ancak yanlış negatif olarak değerlendirilen lezyonların en sık nonseminomatöz grupta olduğu dikkati çekmektedir. Nuutinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak histolojik gruplar arasında F-18 FDG tutulumu açısından anlamlı fark izlenmemiştir (47). Uwe Cremerius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise seminomatöz grupta F-18 FDG tutulumu nonseminomlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (48).

Çalışmamızda literatürde olduğu gibi en sık uzak organ metastazı nonseminomatöz grupta izlenmiştir ve en sık organ tutulumu akciğerdir (18, 19).

PET görüntülerinde YN olarak değerlendirilen lezyonların nonseminomatöz grupta ve %78'inin 3 cm'den büyük kitlesel lezyonlar olduğu dikkati çekmiştir. Bu kitlesel lezyonların BT görüntülerinde kistik/nekrotik komponentli heterojen dansitede oldukları dikkati çekmiştir. Ortalama HUmax değeri 74 $\pm$ 50, ortalama HUmean değeri 23 $\pm$ 17 olarak hesaplanmıştır. Hipotezimize göre, viabl tümör pozitif ancak PET-BT'de negatif (benign) olarak yorumlanan lezyonların düşük dansitede oldukları düşünülmüştür. Yani germ hücreli

tümörlerde YN değerlendirmenin en önemli sebebi rezidü lezyonlarda HUmax ve/ veya HUmean değerlerinin düşük olmasına bağlanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede rezidü lezyonların hem SUVmax ile HUmax değerleri arasında, hem de SUVmax ile HUmean değerleri olumlu zayıf-orta derecede anlamlı korelasyon izlenmiştir. Bu nedenle germ hücreli tümörlerde düşük F-18 FDG tutulumunun nedeni literatürde belirtildiği gibi düşük tümör metabolizması olabileceği gibi, germ hücreli tümörlerde kistik/nekrotik komponentli heterojen düşük dansitedeki lezyonların varlığına sekonder olabileceği de düşünülmüştür.

8. SONUC:

Çalışmamıza germ hücreli tümörlerde viabl tümör pozitif rezidü lezyonlarda düşük F-18 FDG tutulumunun nedeni literatürde belirtildiği gibi düşük tümör metabolizması olabileceği gibi, germ hücreli tümörlerde özellikle nonseminomlarda kistik/nekrotik komponentli heterojen düşük dansitedeki lezyonların varlığına sekonder olabileceği dikkati çekmiştir.

Germ hücreli hastalarda rezidü ve metastatik lezyonların F-18 FDG tutulumu serum tümör belirteci düzeyi ile anlamlı korelasyon gösterirken, primer kitle histopatolojisi ve patolojik evrelemesi ile F-18 FDG tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Pozitif PET bulgusu rezidü lezyonda viabl tümör varlığı açısından oldukça güçlü bir prediktördür. Ancak yüksek yanlış negatiflik oranı nedeniyle PET'in prognostik değeri düşüktür. Bu nedenle PET negatif rezidüel lezyonlar için mutlaka diğer tetkikler de (BT, tümör belirteç düzeyleri) göz önünde bulundurularak cerrahi karar alınmalıdır.

9. **KAYNAKLAR**

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna M.P: Guidelines on testicular cancer. © European Association of Urology 2012
2. Becherer A: PET in testicular cancer, Positron Emission Tomography, Methods in Molecular Biology, vol. 727, DOI 10.1007/978-1-61779-062-1_13, © Springer Science+Business Media, LLC 2011
3. Bouchelouche K, Oehr P: Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging, Current Opinion in Oncology 2008; 20:321–326
4. Hain S. F: Positron emission tomography in uro-oncology, Cancer Imaging 2005; 5: 1–7
5. Shvarts O, Han K, Seltzer M, Pantuck A.J, Belldegrun A.S: Positron emission tomography in Urologic oncology, Cancer Control July/August 2002, Vol. 9, No.4:335-342
6. Ulbright TM, Amin MB, Young RH: Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord and Scrotum. Atlas of Tumor Pathology Third Series Fascicle 25 AFİP, Washington DC 1999; 86
7. Ro JY, Grignon DJ, Amin MB, Ayala A: Normal Anatomy and Histology of the Testis. in Atlas of Surgical Pathology of the Male Reproductive Tract 1997; 101-4
8. <http://www.lumen.luc.edu/lumen>, Loyola University Medical Education Network, 2012-09-22
9. Tickoo S.K, Amin M.B, Cramer H.M, Harik L.R, Ulbright T.M: The Testis, Paratesticular Structures and Male External Genitalia. In Silverberg's Principal and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, Vol.2.4th Edition Elsevier, 2006; 1731-90
10. Copyright© 2001 Benjamin Cummings,an imprint of Addison Wesley Longman. Inc.
11. Laguna M.P, Pizzocaro G, Klepp O ve ark. EAU Guidelines on Testicular Cancer. European Urology, 2001; 102-110
12. Junqueira L.C, Corneiro J, Kelley RO, Basic Histology 7th Ed, Çeviri editörü Aytekin Y, Temel Histoloji 1993: 407-422
13. Gürsoy E, Koptagel E, Embriyoloji Atlası 1997: 12-30, 140-164

14. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. 7 th ed. Çeviri Editörü: Başaklar A.C. Langman's Medikal Embriyoloji. Palme Yayıncılık. 1996: 1-20, 260-297
15. Copyright© 2003 Lippincott Williams and Wilkins
16. Tanagho E. A, Meaninch J. W, Çeviri Editörü: Kazancı H, Smith Genel Üroloji, Onaltıncı Baskı Türkçe Edisyon, 2004: 386-394
17. Patrick C, Alan B et al, Campbell' s Urology, Eighth Edition, 2002:2411-2447
18. Dalal P.U, Sohaib S.A, Huddart R: Imaging of testicular germ cell tumours, Cancer Imaging (2006) 6, 124–134
19. Brunereau L, Bruyere F, Linassier C, Baulieu J.L: The role of imaging in staging and monitoring testicular cancer , Diagnostic and interventional imaging 2012; 93: 310-318
20. www.cancer.gov National Cancer institute, Testicular Cancer Treatment (PDQ®) 16.05.2012
21. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fosså SD, et al.: Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. J Clin Oncol 1995; 13 (5): 1177-87
22. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Foster RS, et al.: Predicting retroperitoneal histology in postchemotherapy testicular germ cell cancer: a model update and multicentre validation with more than 1000 patients. Eur Urol 2007; 51 (2): 424-32
23. Özgüven MA, Öztürk E, Günel B, et al. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar, GATA Basımevi, Ankara, 2004
24. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30: 1574-97
25. [http://www. monrol.com.tr/urun.asp.Product ID=10](http://www.monrol.com.tr/urun.asp.Product ID=10). 20-05-2009
26. Weber G. Biochemical Strategy of cancer and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture Cancer Res, 1983; 43: 3466-92
27. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. J Nucl Med. 1999; 40: 591- 603
28. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201 TI SPECT in evaluation of pulmonary nodules, J Nucl Med 2001; 42: 1489-96
29. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D. A fluorinated glucose analog 2-Fluoro- 2-Deoxy- DGlucose (F-18) Non- toxic tracer for rapid tumor detection, J Nucl Med 1980; 21: 670-675

30. Kılbas Z, Kolorektal Kanserli Olgularda FDG-PET'in Preoperatif hasta Yönetimine Katkısı.Uzmanlık Tezi, GATA Genel Cerrahi AD, Ankara, 2006
31. Ziessman H, O'Malley J. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology Third edition 2006; 302-346
32. JAMA Council on Scientific Affairs, PET Panel. Cyclotrons and radiopharmaceuticals in PET. JAMA 1988; 259: 1854-60
33. Soret M, Bacharach SL. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. J Nucl Med 2007; 48: 932-45
34. Elgazzar A. H, The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine Second Edition 2006; 285
35. Özdemir O, Medikal İstatistik 2006; 218
36. Spermon J. R, De Geus L. F et al, The role of 18fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours, BJU international, 2002; 89: 549-556
37. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W. et al, [18F] Fluorodeoxyglucose pozitron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the german multicenter positron emission tomography study group, J Clin Oncol, 2008; 26: 5930-5935
38. Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen B. M et al, Prospective comparison of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assesment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma, Cancer 2002; 94: 2353-2362
39. Pfannenberger A. C, Oechsle K, Bokemeyer C et al, The role of [18F] FDG-PET, CT/MRI and tumor marker kinetics in the evaluation of postchemotherapy residual masses in metastatic germ cell tumors-prospects for management, World J Urol, 2004; 22: 132-139
40. Becherer A, De Santis M, Karanikas G et al, FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals, European Journal of Radiology 2005; 54: 284-288
41. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F et al, 2-18 Fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial, J Clin Oncol, 2004; 22: 1034-1039

42. Sanchez D, Zudaire J. J, Fernandez J. M, Lopez J et al, 18F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography in the evaluation of nonseminomatous germ cell tumours at relapse, BJU international, 2002; 89: 912-916
43. Ganjoo K. N, Chan R. J, Sharma M, Einborn L. H, Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma, J Clin Oncol 1999; 17: 3457-3460
44. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F. et al, Predictive impact of 2-18 Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma, J Clin Oncol, 2001; 19: 3740-3744
45. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD et al, Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse, British Journal of Cancer, 2000; 83: 863-869
46. Ravi R, Ong J, Oliver R. T. D, Badenoch D. F et al, The management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma, BJU international, 1999; 8: 649-653
47. Nuutinen J. M, Leskinen S, Elomaa I, Minn H et al, Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET, Eur J Cancer, 1997; 33: 1234-1241
48. Cremerius U, Effert P. J, Adam G, Sabri O et al, FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor, J Nucl Med, 1998; 39: 815-822

EK 1:

"Testis Kanserli Hastalarda F-18 FDG PET-BT' nin Hasta Yönetimine Olan Etkisi: Hesaplanan Standart Uptake Değerinin (SUV) Histopatoloji, Hastalığın Evresi, Serum Tümör Belirteçleri Düzeyi İle İlişkisinin Değerlendirilmesi" isimli çalışma 784-GOA protokol numarası ile 27.12.2012 tarih ve 2012/43-24 nolu karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.