

Prostat kanserli hastalarda laboratuvar/patoloji bulguları ile Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının ilişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN LABORATORY/PATHOLOGY RESULTS AND GA-68 PSMA PET/CT FINDINGS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

 Burak SÖNMEZER¹,  Emine ACAR^{1,2},  Pembe KESKİNOĞLU³,  Erkan DEREBEK¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Prostat kanseri nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların görüntülemelerinde saptanan bulguları; patoloji, laboratuvar bulguları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: "Evreleme" ve "yeniden evreleme" amaçlı PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan 123 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ölçüldü. Bu değerler ile "Gleason Skoru", "Gleason Grade" ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon değerlendirildi. PSMA PET/BT'de patolojik bulgu saptanmayan hastalar ile saptananlar arasında patoloji ve laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar incelendi.

Bulgular: Tüm grupta PSMA PET/BT'de kemik tutulumu saptanmayan hastalar ile saptananlar arasında ALP ve Ca değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p: 0,010, p: 0,003). En yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri arasında çok zayıf korelasyon saptanmıştır (r=0,19). Perinöral invazyonu olmayan hastalar ile olan hastaların en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,012). Evreleme grubunda prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri ile GG ve PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=0,42, r=0,5, r=0,54, r=0,53). "Gleason Grade" 2 ve altında olan hastalar ile 2'nin üzerinde olan hastaların, prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p=0,005, p=0,002). PSA değeri 20 ng/ml ve altında olan hastalar ile 20 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların prostat SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,045). Yeniden evreleme grubunda visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=0,56, r=0,43). Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik bulgu saptanmayan hastalar ile patolojik bulgu saptanan hastalar arasında; PSA değerleri, GS, GG anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p<0,001, p=0,032, p=0,030).

Sonuç: Çalışma bulgularımız orta-yüksek risk grubundaki hastalarda evreleme amaçlı, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks durumu olan hastalarda yeniden evreleme amaçlı PSMA PET/BT görüntülemesinin rutin kullanıma girmesi

Burak SÖNMEZER

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü, Merkez Mahallesi, Dr. Sadık AHMET Caddesi, Bağcılar/İSTANBUL

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-3834>

gerektiğini düşündürmektedir. PSMA PET/BT'de saptanan bulguların ve SUVmax değerlerinin, gerek histopatolojik, gerek laboratuvar bulguları ile ilişkili olması, SUVmax değerlerinin de prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ga-68 PSMA PET/BT, SUVmax, Gleason Skoru, Gleason Grade, PSA

ABSTRACT

Objective: To compare imaging results and pathology, laboratory results and to analyze the relationship between them in patients who were performed PSMA PET/CT due to prostate cancer.

Materials and Methods: 123 patients who were performed PSMAPET/CT for "staging" and "re-staging" were analyzed retrospectively. SUVmax values were measured for prostate, lymph node, bone and visceral organs. The correlation between these values and Gleason score/grade and laboratory results were evaluated. The differences between the patients who were detected and not detected to have pathological findings on PET/CT were evaluated with regard to pathology and laboratory results.

Results: A significant difference was detected between the patients who were detected and not detected to have bone involvement on PET/CT with regard to ALP and Ca values ($p=0.010$, $p=0.003$, respectively). A very weak correlation was detected between the highest SUVmax and LDH ($r=0.19$). There was a significant difference between the patients with and without peri-neural invasion with regard to maximum SUVmax ($p=0.012$). In staging group, a moderate correlation was detected between prostate SUVmax, the highest SUVmax and GG and PSA ($r=0.42$, $r=0.5$, $r=0.54$, $r=0.53$, respectively). A significant difference was detected between the patients whose GG was ≤ 2 and $GG > 2$ with regard to prostate SUVmax and the highest SUVmax ($p=0.005$, $p=0.002$; respectively). There was a significant difference between the patients whose PSA was ≤ 20 and > 20 ng/ml with regard to prostate SUVmax ($p=0.045$). PSA, GS, GG showed significant differences between the patients who were negative and positive on PET/CT ($p < 0.001$, $p = 0.032$, $p=0.030$; respectively).

Conclusion: Results of the study suggest that PSMAPET/CT should routinely be used for staging in intermediate-high risk patients and for re-staging in patients who are suspected to have recurrence or who have biochemical recurrence.

Keywords: Ga-68 PSMA PET/CT, SUVmax, Gleason score, Gleason Grade, PSA

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2018" verilerine göre, global olarak prostat kanseri erkeklerde, beş yıllık prevalansı en yüksek kanser türüdür. İnsidansı akciğerden sonra ikinci sırada, mortalitesi ise beşinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde prostat kanserinin mortalitesi, erkeklerde, dördüncü sıradadır (1).

Prostat kanseri tanısı konduktan sonra hastalığın doğru evrenmesi, hastanın tedavi planlamasının doğru ve etkili olabilmesi ve prognozu açısından son derece önemlidir. Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen

(PSMA) Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) tetkiki, hastalığın evrenmesinde, tedavi planının belirlenmesinde, prognozun değerlendirilmesinde, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks varlığında mevcut lezyonun ve lokalizasyonunun tespitinde, verilen tedavi sonrasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde nispeten yeni, son dönemde kullanımı giderek yaygınlaşan bir tetkiktir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, prostat kanseri tanılı, evreleme veya yeniden evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların

görüntülemelerinde saptanan bulguları, patoloji, laboratuvar bulguları ile karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkiyi analiz etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ga-68 PSMA I&T PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanserli 123 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar PET/BT endikasyonlarına göre iki ana gruba ayrıldı.

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde saptanan bulgular, prostat, lenf nodu, kemik ve visseral organ şeklinde kategorize edildi. Prostatta, kemiklerde ve visseral organlarda saptanan PSMA tutulumları tek lezyon olarak kabul edildi. Lenf nodları değerlendirilirken tüm lenf nodları birer lezyon kabul edildi. Herhangi bir patolojik bulgu saptanan görüntüleme pozitif, hiçbir patolojik bulgu saptanmamış görüntüleme negatif kabul edildi.

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilip, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatıldı. Ga-68 PSMA I&T, Ge-68/Ga-68 jeneratörüne (30mCi iThemba Labs Generator; DSD Pharma GmbH, Vienna, Austria) bağlı GRP modülü (Scintomics GmbH, Fürstfeldbruck, Germany) ile tek kullanımlık kaset kiti (ABX, Radeberg, Germany) kullanılarak tam otomatik olarak sentezlendi (2)(3). Hastalara 3-3,5 milicurie (mCi) Ga-68 PSMA I&T intravenöz enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan 60 dakika sonra Philips Gemini TOF 16 slice PET/BT cihazında verteksten her iki ayak parmak ucuna dek, her bir görüntülemesinde 1,5 dakika emisyon görüntüleme olacak şekilde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapıldı.

Hastaların Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Fizyolojik tutulum alanları haricinde, zemin aktivitenin üzerindeki tutulumlar anlamlı kabul edildi. Tutulum saptanan alanlar nondiagnostik BT görüntüleri ile anatomik olarak lokalize edildi. Pozitif kabul edilen tüm lezyonların maksimum standardize "uptake" değeri (maximum standardized uptake value- SUVmax) değerleri ölçülerek kaydedildi.

Bulgular prostat, lenf nodu, kemik ve visseral organ olarak kategorize edildi. Birden çok lenf nodu, kemik

ve/veya visseral organ lezyonu var ise en yüksek SUVmax değerine sahip olan lezyonun SUVmax değeri değerlendirilme alındı.

Hastaların patoloji raporları değerlendirildi, Gleason skoru (GS), perinöral invazyon, vezikula seminalis invazyonu açısından analiz edildi. Gleason skorları, 2014 yılında Uluslararası Üropatoloji Derneği (International Society of Urological Pathology) tarafından oluşturulan Gleason Grade (GG) gruplamasına göre değerlendirilerek Gleason Grade değerleri not edildi.

Hastaların görüntüleme tarihine göre son 1 ay içinde ölçülen Prostat Spesifik Antijen (PSA), Laktat Dehidrojenaz (LDH), Alkalen Fosfataz (ALP), Kalsiyum (Ca) verileri elde edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde tanımlayıcı olarak; sürekli özellikteki değişkenler normal dağılım gösteriyorsa ortalama±SD ile normal dağılıma uygun değilse ortanca (minimum-maksimum değer) ile kategorik değişkenler sayı (%) ile ifade edildi. Analitik olarak değerlendirmede; SUVmax değerleri ile GS, GG, PSA, LDH ölçümleri arasında birliktelik Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Her değişken için aşağıda bildirilen iki bağımsız grup dağılımın karşılaştırılmasında, değişkenlerin gruplarda veri özelliği nonparametrik olduğu için Mann Whitney U ile gerçekleştirildi.

İki bağımsız grup karşılaştırmaları:

1. SUVmax için: GS-GG, perinöral invazyon yok-var, vezikula seminalis invazyonu yok-var.
2. ALP ve Ca için: Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu yok-var.
3. PSA, GS, GG için: Ga-68 PSMA PET/BT negatif-pozitif grup.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0,05$ istatistik anlamlılık sınır değeri olarak alındı, analizlerde Statistical Package for the Social Sciences for Windows Evaluation v. 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı.

Bu retrospektif çalışma, 26/10/2017 tarih ve 2017/25-23 nolu karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi

Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Tüm Gruba Ait Bulgular

Tüm hastaların yaş ortalaması 68,1 ±9,0 (50-89) idi. Görüntülemelerin 33'ü evreleme, 90'ı yeniden evreleme amaçlı yapılmıştı. Hastalara ortalama 3,1 (2,5-4,3) mCi Ga-68 PSMA verilerek görüntüleme yapılmıştı. Hastaların tamamının tanısı prostat adenokarsinomu idi.

Tüm grupta SUVmax değerleri ile hastaların PSA, GS, GG değerleri arasında korelasyon analizi tablo 1'de özetlenmiştir. Prostat ve lenf nodu SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında zayıf düzeyde, visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptandı. En yüksek SUVmax değerleri ile GS ve GG değerleri arasında zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu.

Tablo 1. Tüm grupta SUVmax değerleri ile PSA, GS, GG değerleri arasındaki ilişki.

SUVmax	PSA		GS		GG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Prostat	0,24*	0,010	0,02	0,800	0,05	0,580
Lenf Nodu	0,27*	0,030	0,24	0,060	0,24	0,060
Kemik	0,22	0,120	-0,10	0,460	-0,07	0,610
Visseral	0,54**	0,001	0,10	0,560	0,11	0,510
En Yüksek	0,45**	0,001	0,21*	0,030	0,23*	0,010

*anlamli zayıf korelasyon

**anlamli orta düzeyde korelasyon

PSA: Prostat Spesifik Antijen, GS: Gleason Skoru, GG: Gleason Grade

Hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, GG 3 ve altında olan hastalarda, 3'ün üzerinde olan hastalara göre (p=0,018); GG 2 ve altında olan hastalarda,

2'nin üzerinde olan hastalara göre anlamli düşük saptandı (p=0,010) (Tablo 2).

Tablo 2. Tüm grupta GG farklı evrelemeleri, kemik tutulumuna göre ALP, Ca değerlerinin dağılımı ve perinöral, vezikula seminalis invazyonuna göre en yüksek SUVmax değerleri dağılımı.

Özellik	Grup merkezi değerleri	p
En yüksek SUVmax		
Gleason Grade (1-2-3 / 4-5)	8,2 (2,8-38,1) / 15,8 (2,7-77,2)	0,018
Gleason Grade (1-2 / 3-4-5)	5,8 (2,8-38,1) / 14,7 (2,7-77,2)	0,010
ALP (U/L)		
Kemik tutulumu (yok / var)	83 (47-154) / 103 (47-2096)	0,012
Ca (mg/dl)		
Kemik tutulumu (yok / var)	9,39 (7,9-10,3) / 9,17 (7,8-10,3)	0,003
En Yüksek SUVmax		
Perinöral invazyon (yok / var)	4,3 (3,7-5,6) / 12,7 (2,9-77,2)	0,012
Vezikula seminalis inv.(yok / var)	8,7 (2,9-75,2) / 17,2 (5,3-77,2)	0,250

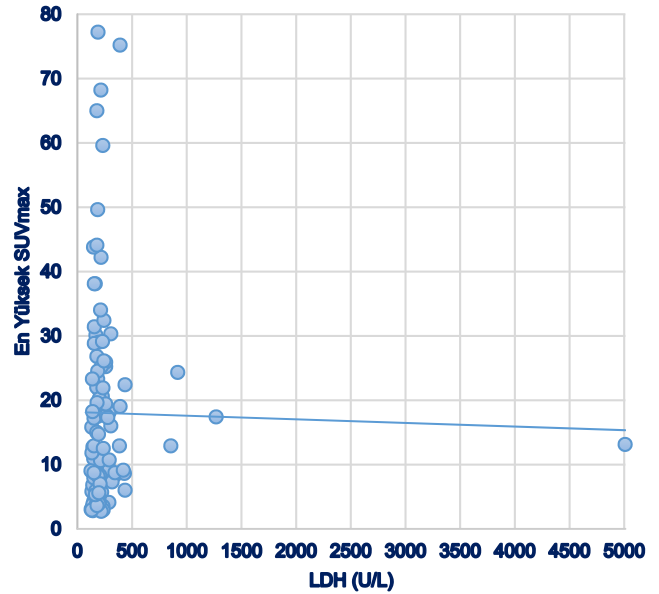
Kemik tutulumu saptanmayan hastalarda, kemik tutulumu saptanan hastalara göre ALP değerleri anlamlı düşük ($p=0,012$), Ca değerleri anlamlı yüksek ($p=0,003$) saptandı (Tablo 2).

Hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf korelasyon saptandı ($p=0,040$, $r=0,19$) (Şekil 1).

Hastaların 55'inde perinöral invazyon varken 7'sinde yoktu. Dokuz hastada vezikula seminalis invazyonu varken 31 hastada yoktu. Perinöral invazyon olmayan hastalarda, invazyon olan hastalara göre en yüksek SUVmax değerleri anlamlı düşük bulundu ($p=0,012$). Ancak vezikula seminalis invazyonu olup olmaması açısından hastaların en yüksek SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,250$) (Tablo 2).

Evreleme Grubu Bulguları

Evreleme grubu hastalarında SUVmax değerleri ile PSA, GS, GG değerleri arasındaki ilişki Tablo 3'te özetlenmiştir. Prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında yüksek düzeyde, GG değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptandı.



Şekil 1. Tüm grupta en yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri ilişkisi.

LDH: Laktat Dehidrojenaz

Tablo 3. Evreleme grubunda SUVmax değerleri ile PSA, GS, GG arasındaki ilişki.

SUVmax	PSA		GS		GG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Prostat (n=28)	0,54***	0,002	0,36	0,050	0,42**	0,020
Lenf Nodu (n=11)	-0,13	0,700	0,35	0,310	0,35	0,310
Visseral organ (n=8)	-	-	0,43	0,330	0,58	0,170
En Yüksek (n=28)	0,53***	0,003	0,44	0,170	0,50**	0,005

**anlamli orta düzeyde korelasyon

***anlamli iyi düzeyde korelasyon

PSA:Prostat Spesifik Antijen, GS:Gleason Skoru, GG:Gleason Grade

Prostat SUVmax ve her hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, GG 2 ve altında olan hastalarda, 2'nin üzerinde olan hastalara göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,002$) (Tablo 4).

Prostat SUVmax değerleri, PSA değeri 20 ng/mL ve altında olan hastalarda, 20 ng/mL'nin üzerinde olan hastalara göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,045$) (Tablo 4). En yüksek SUVmax değerleri açısından ise bu hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların 28'inde (%85) Ga-68 PSMA PET/BT'de bulgu saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, PSA değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0,009$).

Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, GS, GG ve LDH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,620$, $p=0,430$, $p=0,710$).

Tablo 4. Evreleme grubunda GG'e ve PSA'ya göre prostat, en yüksek SUVmax değerlerinin dağılımı.

Değişkenler	Grup merkezi değerleri		<i>p</i>
Gleason Grade (1-2 / 3-4-5)			
Prostat SUVmax	3,8 (2,8-5,8)	7,9 (2,7-29,0)	0,005
En Yüksek SUVmax	3,8 (2,8-5,8)	11,8 (2,7-38,1)	0,002
PSA-ng/ml (<20 / >20)			
Prostat SUVmax	4,6 (2,7-29,0)	10,0 (4,0-28,8)	0,045
En Yüksek SUVmax	5,1 (2,7-38,1)	12,7 (4,3-28,8)	0,056

Yeniden Evreleme Grubu Bulguları

Yeniden evreleme grubu hastalarında SUVmax değerleri ile PSA, GS, GG değerleri arasındaki ilişki tablo 5'de özetlenmiştir. Visseral organ SUVmax değerleri ile

PSA değerleri arasında iyi düzeyde korelasyon saptandı. Lenf nodu ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptandı.

Tablo 5. Yeniden evreleme grubunda SUVmax ile PSA, GS, GG arasındaki ilişki.

	PSA		GS		GG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
SUVmax						
Prostat (n=66)	0,150	0,200	-0,130	0,310	-0,110	0,380
Lenf Nodu (n=52)	0,330**	0,010	0,230	0,100	0,220	0,120
Kemik (n=48)	0,290	0,050	-0,100	0,500	-0,060	0,670
Visseral organ(n=27)	0,560***	0,003	0,050	0,770	0,050	0,790
En Yüksek (n=78)	0,430**	0,001	0,100	0,350	0,100	0,350

**orta düzeyde anlamlı korelasyon

***iyi düzeyde anlamlı korelasyon

PSA: Prostat Spesifik Antijen, GS: Gleason Skoru, GG: Gleason Grade

Sadece pelvik lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda lenf nodundan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, hem pelvik hem pelvis dışı lenf nodu tutulumu saptanan hastaların lenf nodlarından ölçülen en yüksek SUVmax değerlerine göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,010$) (Tablo 6).

Sadece pelvik lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda lezyon ayırt etmeksizin ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, hem pelvik hem pelvis dışı lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda ölçülen en yüksek SUVmax

değerlerine göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,007$) (Tablo 6).

90 hastanın 78'inde (%87) Ga-68 PSMA PET/BT'de bulgu saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalarda pozitif hastalara göre, PSA, GS, GG değerleri anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,032$; $p=0,030$), LDH değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,060$) (Tablo 6).

Tablo 6. Yeniden evreleme grubunda lenf nodu lokalizasyonuna göre lenf nodu ve en yüksek SUVmax değerleri ve Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre PSA, GS, GG, LDH değerleri dağılımı.

	LN sadece Pelvis (n=14)	LN Pelvis + Pelvis dışı (n=21)	<i>p</i>
SUVmax			
Lenf Nodu	4,6 (2,0-65,0)	20,8 (2,3-75,2)	0,010
En Yüksek	8,6 (2,9-65,0)	26,1 (3,5-75,2)	0,007
	Ga-68 PSMA PET/BT(negatif)	Ga-68 PSMA PET/BT(pozitif)	
PSA (ng/mL)	0,44 (0,01-11,42)	20,95 (0,04-2320,00)	<0,001
GS	7 (6-9)	8 (6-10)	0,032
GG	2 (1-5)	4 (1-5)	0,030
LDH (U/L)	186 (76-264)	213 (125-5009)	0,060

Evreleme grubu hastalarında bu istatistiki analiz açısından yeterli hasta sayısı olmadığından değerlendirme yapılamamıştır.

Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre (negatif-pozitif), GG 3 ve altında olan hastalar ile 3'ün üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın arttığı saptandı (p:0,015). Yine Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre, GG 2 ve altında olan hastalar ile 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın daha da arttığı saptandı (p=0,009).

TARTIŞMA

Ga-68 PSMA PET/BT; prostat kanserinin evrenmesinde, tedavi planının belirlenmesinde, biyokimyasal nüks gelişen hastalarda düşük PSA düzeylerinde bile nüks lezyonun ve lokalizasyonunun tespitinde, giderek daha sık kullanılmaya başlanan bir tetkiktir. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan bulguların patoloji ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da günden güne artmaktadır.

Yapılan çalışmaların büyük bölümünde PSMA tutulumu ile GS arasında anlamlı bir ilişki saptanırken (4)(5) bir grup çalışmada bu tür bir ilişki saptanmamıştır (6). Bizim çalışmamızda tüm gruplarda SUVmax değerleri ile GS, GG, PSA, LDH değerleri arasındaki ilişkiler incelenen konular arasındadır. Gleason skorlamasının revizyonu Gleason Grade sistemi ile yapılmıştır ve Gleason skorlama sisteminin bazı ihtiyaçları karşılayamaması nedeniyle bu revizyona gidilmiştir (7). Çalışmamızda evreleme grubunda prostat SUVmax değerleri ve en yüksek SUVmax değerleri ile GS arasında korelasyon saptanmazken hem prostat SUVmax hem de en yüksek SUVmax değerleri ile GG arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, GG'nin GS'a göre daha güvenilir ve kullanışlı olduğunu düşündürmektedir.

Prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, tüm grupta ve evreleme grubunda korelasyon saptanırken yeniden evreleme grubunda korelasyon saptanmamıştır. Yeniden evreleme grubunda korelasyon saptanmaması, bu grupta tedavi almış hastaların olması ve alınan tedavinin prostat SUVmax değerleri ile PSA değerlerini farklı ölçüde etkilemesi ile ilişkili olabilir. Prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, tüm

grupta zayıf korelasyon saptanırken evreleme grubunda orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni ise tüm gruptaki hastaların, evreleme grubundakilere göre heterojen olmasıyla ilişkili olabilir.

Tüm grupta ve yeniden evreleme grubunda, SUVmax değerleri ile GS ve GG arasında korelasyon saptanmazken SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, daha çok alt grupta (prostat, lenf nodu, visseral organ, en yüksek SUVmax) ve daha yüksek ölçüde korelasyon saptanmıştır. Bunun sebebi, PSA'nın dinamik ve farklı zamanlarda değişebilen bir değer iken GS/GG daha stabil bir değer olması olabilir.

Chun ve arkadaşlarının çalışmasında, 2982 prostat kanserli hastanın transrektal US eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx) sonuçları ile radikal prostatektomi sonuçları karşılaştırılmış ve hastaların %29'unda GS upgrade, %14'ünde downgrade saptanmıştır (8). Bu durumun, SUVmax değerleri ile GS/GG değerleri arasında korelasyon saptanamamasının nedenlerinden olabileceği düşünülmüştür. Hatta bu tespit, TRUS-Bx ile tanı alan hastalarda GS/GG'inin mevcut olandan daha düşük raporlanması nedeniyle hastanın prognozunun ve tedavisinin değişebileceğini, SUVmax değerinin GS/GG'inden daha kıymetli bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde PSMA tutulumu ile LDH ilişkisini değerlendiren bir çalışma saptanmamıştır. LDH, özellikle prostat ve over karsinomlarında indirek olarak tümöral yük göstergesi olabileceğinden, SUVmax değeri ile LDH arasında korelasyon saptanması, LDH yüksekliğinin tutulum düzeyini öngörmede fayda sağlayabileceğini düşündürmüştür (9).

Literatürde prostat kanseri tanısı alan hastalardan, orta-yüksek risk grubunda olanlara Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılması önerilmektedir (10)(11). Bu çalışmada D'Amico risk sınıflamasına göre 33 evreleme hastasının, 25'i yüksek risk, 7'si orta risk grubunda yer almaktaydı (Bir hastada 3 kez TRUS-Bx yapılmış ve son biyopside adenokarsinom tanısı konmuştur, raporda Gleason skoru verilmemiştir).

Uprimny ve arkadaşları (5), prostat kanseri tanısı alan 90 hasta ile yaptıkları çalışmada, GS 7 ve altında (GG

3 ve altında) olan hastalarla, 7'nin üzerinde (GG 3'ün üzerinde) olan hastaların prostatlarından ölçülen SUVmax değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Bu çalışmada (evreleme grubunda) ise prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri açısından, GG 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgular bize GS 3+4 olan hastalar ile 4+3 olan hastalar arasında prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık olabileceğini göstermiştir. Bu saptama, patologlar tarafından GG gruplaması oluşturulmasının doğruluğunu, önemini ve gerekliliğini vurgular niteliktedir. Ölçülen en yüksek SUVmax değerinin, GG 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermesinin, en yüksek SUVmax değerinin de GS ve/veya GG gibi prognostik gösterge olarak kullanılabilmesini düşündürmüştür. Uprimny ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PSA değeri 10 ng/ml ve altında olan hastalarla 10 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar arasında da prostat SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, PSA değeri 20 ng/ml ve altında olan hastalarla, 20 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. D'Amico risk sınıflamasına göre yeni tanı alan hastalarda, PSA değeri ve/veya GS tek başına hastanın risk grubunu değiştirebilmektedir. PSA değerleri ve/veya GS/GG ile SUVmax değerleri arasında güçlü ilişki görülmesi, belirlenecek bir SUVmax değerinin de risk grubunu değiştirebilecek güçte olabileceğini düşündürmektedir.

Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu evrelemesi açısından diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu çalışmalar mevcuttur (12). Bu çalışmada, yeniden evreleme grubu hastalarında, sadece pelviste lenf nodu tutulumu saptanan hastalar ile pelvise ek olarak pelvis dışında da lenf nodu tutulumu saptanan hastalar arasında lenf nodu SUVmax değerleri farklılık göstermekteydi. Bu bulgu, lokal ileri evre ile metastatik hastalık ayrımı yaptırdığından, lenf nodu SUVmax değerinin de prognoz açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

Perinöral invazyon, prostat kanserinde lokal invazyona, diğer ifadeyle ekstraprostatik yayılıma neden olan önemli yollardandır (13). Perinöral invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur

(14)(15)(16). Bizim çalışmamızda tüm grupta perinöral invazyon olmayan hastalar ile perinöral invazyon olan hastaların en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi (Alt gruplarda yeterli sayıda veri olmadığından istatistiksel analiz yapılamamıştır).

Vezikula seminalis invazyonunun, artmış lenf nodu metastazı riski ve rekürrens riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Von Klot ve arkadaşlarının (17) 21 hasta ile yaptıkları, Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat ve komşuluğundaki lokal tutulumları saptamadaki önemini analiz ettikleri çalışmada, 4 hastada vezikula seminalis invazyonu saptamışlardır. Vezikula seminalis invazyonu açısından Ga-68 PSMA PET/BT'nin sensitivitesini % 75, spesifitesini % 100 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda evreleme amaçlı görüntülemesi yapılan 33 hastadan 4'ünde vezikula seminaliste tutulum saptanmıştır. Bu 4 hastanın 3'ü radikal prostatektomi operasyonu geçirmiş ve vezikula seminalis tutulumları histopatolojik olarak konfirme edilmiştir. Bu bilgiler ışığında, bizim çalışmamızda evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT'nin vezikula seminalis invazyonunu saptamadaki sensitivitesi % 100 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT'de hesaplanan tümör hacminin, preoperatif PSA değerleri ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise evreleme grubunda prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

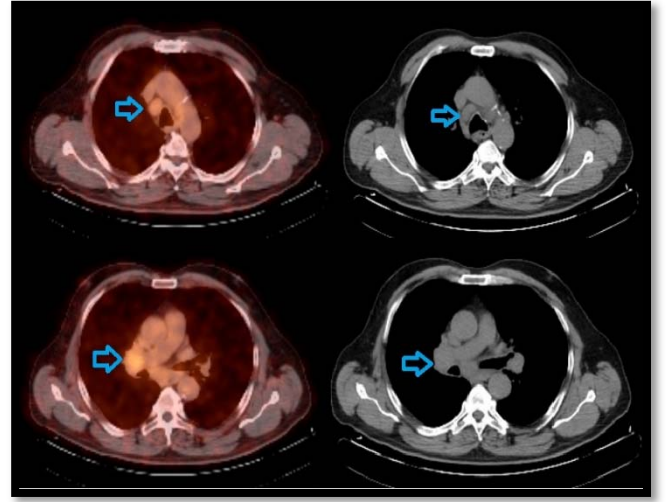
Ceci ve arkadaşları (18), daha önce radikal prostatektomi operasyonu geçiren veya primer maligniteye yönelik radikal RT alan ve biyokimyasal rekürrens olan veya persisten PSA yüksekliği devam eden ve bu nedenle Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanseri tanılı 70 hastayı retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Herhangi bir patolojik bulgu saptadıkları görüntülemeyi pozitif Ga-68 PSMA PET/BT kabul etmişlerdir. Buna göre hastaların % 74'ünde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Bizim çalışmamızda (ikinci gruptaki) hastaların % 87'sinde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Ceci ve arkadaşları, Ga-68 PSMA PET/BT'si negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların, PSA değerleri arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da görüntüleme negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların PSA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ceci

ve arkadaşlarının çalışmasına göre, PSA değerleri anlamlı farklılık gösterip Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme açısından prediktör faktör iken GS prediktör değildi. Bizim çalışmamızda ise görüntülemesi negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların GS ve GG anlamlı farklılık göstermekteydi.

Eiber ve arkadaşları (19), prostat kanseri tanılı, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens izlenen 248 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %89,5'inde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik bulgu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda (yeniden evreleme grubundaki) hastaların % 87'sinde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Eiber ve arkadaşları, görüntülemesi negatif olan hastalar ile pozitif olan hastalar arasında PSA değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Bu çalışmada da PSA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Eiber ve arkadaşları aynı zamanda, GS 7 ve altında olan hastalar ile 8 ve üzerinde olan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT pozitiflik oranlarının anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da GG 3 ve altında olan hastalar ile 3'ün üzerinde olan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliği anlamlı farklılık göstermektedir. Hatta GG 2 ve altında olan hastalar ile 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın bir miktar daha arttığı tespit edilmiştir. Bu durum yine GS 3+4 olan hastalar ile 4+3 olan hastaların prognozlarının farklılık gösterdiğini desteklemektedir.

Thomas ve arkadaşları (20), 30 hasta ile yaptıkları çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde saptanan kemik lezyonu sayısı ile, ALP ve kemik ALP değerleri arasında korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde kemik tutulumu olan hastaların kemik SUVmax değerleri ile ALP değerleri arasında korelasyon analizi yapılmış ancak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda tüm grupta, Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu olan hastalar ile kemik tutulumu olmayan hastaların ALP ve Ca değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. ALP değerleri kemik metastazları nedeniyle artmakta, serum Ca değerleri ise azalmaktadır.

Chausse ve arkadaşları (21), radikal prostatektomi operasyonu geçirmiş ve sonrasında biyokimyasal nüks saptanan prostat kanserli bir hastayı olgu sunumu şeklinde sunmuşlardır. Hastada Ga-68 PSMA PET/BT'de mediastinal ve supraklavikular lenf nodları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise prostat kanserli ve mesane Ca (düşük dereceli ürotelyal karsinom) tanılı olan, yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastada primer malignite alanında ve sağ alt paratrakeal, sağ hiler lenf nodlarında patolojik PSMA tutulumu saptanmıştır. Bu lenf nodlarının prostat kanseri metastazı olduğu histopatolojik olarak konfirme edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastada saptanan sağ alt paratrakeal lenf nodunun füzyon ve BT görüntüleri (üstte), sağ hiler lenf nodunun füzyon ve BT görüntüleri (altta).

Çalışma bulgularımız orta-yüksek risk grubundaki hastalarda evreleme amaçlı, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks durumu olan hastalarda yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin rutin kullanıma girmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan bulguların ve SUVmax değerlerinin, histopatolojik bulgular ve laboratuvar bulguları ile ilişkili olması, SUVmax değerlerinin de prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN 2018 [Internet]. [Erişim tarihi: 14/04/2020]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
2. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1169–76.
3. Martin R, Jüttler S, Müller M, Wester H-J. Cationic eluate pretreatment for automated synthesis of [68Ga]CPCr4.2. *Nucl Med Biol*. 2014;41(1):84–9.
4. Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, Rodrigo I, García J, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol Histopathol*. 2004;19(3):715–8.
5. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):941–9.
6. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2009;15(2):167–72.
7. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
8. Chun FK-H, Steuber T, Erbersdobler A, Currlin E, Walz J, Schlomm T, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol*. 2006;49(5):820–6.
9. Karan D, Kelly DL, Rizzino A, Lin M-F, Batra SK. Expression profile of differentially-regulated genes during progression of androgen-independent growth in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2002;23(6):967–75.
10. Bailey J, Piert M. Performance of 68Ga-PSMA PET/CT for Prostate Cancer Management at Initial Staging and Time of Biochemical Recurrence. *Curr Urol Rep*. 2017;18(11):84.
11. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2018;8(1):16.
12. Öbek C, Doğanca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yıldırım A, et al. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1806–12.
13. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The Role of Perineural Space Invasion in the Local Spread of Prostatic Adenocarcinoma. *J Urol*. 1989;142(3):763–8.
14. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007;109(1):13–24.
15. Beard C, Schultz D, Loffredo M, Cote K, Renshaw AA, Hurwitz MD, et al. Perineural invasion associated with increased cancer-specific mortality after external beam radiation therapy for men with low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(2):403–7.
16. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003;97(8):1884–93.

17. von Klot C-AJ, Merseburger AS, Böker A, Schmuck S, Ross TL, Bengel FM, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Imaging Predicting Intraprostatic Tumor Extent, Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion Prior to Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51(4):314–22.
18. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. (⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8):1284–94.
19. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56(5):668–74.
20. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between ^{99m}Tc-Bone-Scintigraphy and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(3):68.
21. Chaussé G, Niazi T, Abikhzer GS, Probst SM. Biopsy-Proven Diffuse Mediastinal Prostate Cancer Metastases Negative on ¹⁸F-Fluorocholine, Diagnosed on ⁶⁸Ga-PSMA and ¹⁸F-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42(10):801–2.