

Prostat Kanserine Bağlı Lumbosacral Kemik Metastazı Şüphesi Olan Vakalarda Sintigrafi İle Magnetik Rezonans Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Bone Scintigraphy and Magnetic Resonance Imaging in Suspected Cases of With Lumbosacral Metastasis in Patient with Prostate Cancer

Hasan Salih Sağlam, Osman Köse, Şükrü Kumsar, Salih Budak, Hüseyin Aydemir, Öztuğ Adsan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Corresponding to:

Yrd. Doç. Dr. Hasan Salih Sağlam, Kemalpaşa Mh. Sağlık Sk, Seyirtepe Sitesi No: 3, Serdivan 54100 Sakarya - Türkiye
GSM: 05324178841 e-mail hasanss@hotmail.com

Özet

Başvuru Tarihi: 02.08.2012 Kabul Tarihi: 20.12.2012

Amaç: Bu çalışmada prostat kanseri tanısı konan ve kemik metastazı riski yüksek vakalarda metastaz bulguları yönünden sintigrafi sonuçlarına karşılık konvansiyonel lumbosakral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarını değerlendirdik.

Materyal Metod: Şubat 2010 ile Şubat 2012 arasında yaşları 56 ile 91 arasında olan prostat kanseri tanısı almış, metastazı olabileceği düşünülen 51 hastaya ilişkin kayıtlar değerlendirilmeye alındı. Prostat spesifik antijen (PSA) ≥ 20 ng/ml veya Gleason skoru (GS) ≥ 7 değeri taşıyan hastalar metastaz yönünden şüpheli olarak değerlendirildi. Hastaların PSA, patoloji, MRG ve sintigrafi bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 51 hastanın 35'inde (%68,6) sintigrafi ile yapılan tüm vücut kemik taramasında metastaz bulguları saptandı. Bu 35 hastanın 33'ünde metastaz bulguları lumbosakral bölgedeydi. Sintigrafisinde lumbosakral bölgede metastaz şüphesi olan 33 hastanın dokuzunda (%17,6) MRG'de metastaz tespit edildi. Sintigrafiyle lumbosakral bölgede metastazı olan hastaların 22'sinde (%43,1) PSA 100 ng/ml'nin altındaydı. Bu hastaların sadece birinde (%1,96) MRG'de metastaz tespit edildi. Sintigrafide metastaz ile uyumlu 11 (%21,5) hastada PSA 100 ng/ml'nin üzerindedi. Bu hastaların sekizinde (%15,6) MRG'de metastaz ile uyumlu görünüm vardı. Otuz üç hastadan üçünün GS'u yedinin altındaydı. MRG'de metastaz bulguları olan dokuz hastanın GS'u ise yedinin üstündeydi.

Sonuç: Sintigrafiyle lumbosakral metastaz tespit edilen vakaların sadece % 27'sinde MRG yöntemiyle bulgular desteklenmiştir. Literatür verileri göz önüne alındığında bu durumun sintigrafinin yalancı pozitiflik oranıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: prostat kanseri, metastaz, sintigrafi, magnetik rezonans görüntüleme

Abstract

Application: 02.08.2012 Accepted: 20.12.2012

Objectives: In this study, we compared the results of scintigraphy with lumbosacral conventional magnetic resonance imaging (MRI) in terms of metastasis in prostate cancer cases those had a high risk of bone metastasis

Material And Methods: Between February 2010 and February 2012, database of 51 patients between the ages of 56 to 91 years and with suspicious prostate cancer metastasis were analysed. The patients with prostate specific antigen (PSA) ≥ 20 ng/ml or Gleason score ≥ 7 were considered as suspicious in terms of prostate cancer metastasis. PSA, pathology, MRI, and scintigraphy findings of the patients were studied retrospectively.

Results: Thirty-five out of 51 patients (68.6%) scintigraphy revealed findings of metastasis with whole-body bone scan. Of these 35 patients, 33 had evidence of metastasis in the lumbosacral region. MRI revealed metastases in only nine (17.6%) cases in the lumbosacral region of the 33 patients. In 22 patients (43.1%) with lumbosacral region metastasis, PSA was below 100 ng / ml. Only in one of these patients (1.96%), MRI found evidence of metastasis. PSA was above 100 ng/ml in 11 (21.5%) patients who had scintigraphic findings consistent with metastases. MRI was also consistent with metastasis in eight (15.6%) of these patients. Three of the 33 patients had GS<7. The remaining had GS ≥ 7 . The nine patients who had evidence of metastasis in MRI had GS ≥ 7

Conclusion: MRI supported scintigraphic findings of metastasis in only 27 % of the cases. Taken the literature data, this was considered due to high false positive ratio of findings of scintigraphy.

Keywords: prostate cancer, metastasis, scintigraphy, magnetic resonance imaging

Introduction:

Prostat kanseri kemiklere çok sık metastaz yapmaktadır ve ilerlemiş hastalığı olanların yaklaşık %65-75'inde kemik metastazı görülmektedir. Hastalığın seyrinde iskelet sistemine metastaz oldukça önemli bir prognostik göstergedir. Metastazlar sıklıkla vertebralar, kemik pelvis ve kostalarda tespit edilmektedir.¹ Kemik yapı içinde hematopoetik dokuların kanser hücreleri tarafından tutulması devam eden süreçte anemi, anormal doku büyümesi kemik ağrısı, fraktür ya da spinal kord basısı gibi hastaların hayat kalitesini düşüren klinik tablolara neden olmaktadır. Günümüzde birçok yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine rağmen kemik metastazlı olgularda kür sağlanamamaktadır.²

Kemik metastazlarının tanı ve takibinde birçok kılavuzda sintigrafisi standart uygulama olarak kabul görmektedir.^{3,4} Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise kemik metastazlarında yüksek sensitivitesi ile dikkat çekmektedir.⁵ Ancak MRG; kullanımı maliyeti, ulaşılabilirliği ve pace maker gibi kişiye özgü engelleyici nedenler ile ilk basamak değerlendirilmede kullanılmamaktadır.

Biz bu çalışmada prostat kanseri tanısı konan ve kemik metastazı olması beklenen vakalarda metastaz yönünden sintigrafi sonuçlarına karşılık konvansiyonel lumbosakral MRG sonuçlarını değerlendirdik.

Materyal ve Metod:

Şubat 2010 ile Şubat 2012 arasında, yaşları 56 ile 91 arasında olan prostat kanseri tanısı almış, kemik metastazı olasılığının yüksek olduğu PSA=20 ng/ml veya üstünde olup ya da PSA değeri daha düşük olduğu halde GS'u 7 veya üstünde olan 51 hastanın PSA, GS, lumbosakral MRG ve sintigrafi kayıtları incelendi. Ek malignitesi olanlar, aynı anda PSA <20 ng/ml iken GS <7 olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Metastazı patolojik olarak doğrulamak mümkün olmadığından iki yöntemi pozitif bulgu oranlarıyla değerlendirdik.

Kemik metastazı riskinin yüksek olduğu 51 hastaya da rutin olarak 99m Teknesyum Metilen Difosfonat (MDP) ile tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı. Aynı dönemde herhangi bir kontrendikasyonu bulunmayan tüm hastalara, kemik sintigrafisinin sonucuna bakılmaksızın, lumbosakral MRG yapıldı.

Görüntüler farklı radyoloji uzmanlarınca değerlendirildi. Maliyetin yüksek olması göz önünde bulundurularak MRG sadece lumbosakral bölgeye yapıldı. Her iki görüntüleme yönteminin sonucunda bulunan metastazın sayısı değil var olup olmadığı dikkate alındı. Hastaların tümünde prostat kanseri dışında tespit edilmiş bir malignensi yoktu.

Elde edilen veriler Mann-Witney U, McNemar, Spearman ve Pearson korelasyon testleri ile karşılaştırıldı. P<0,05 değeri istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 51 hastanın 35'inde (%68,6) sintigrafi ile yapılan tüm vücut kemik taramasında metastaz bulguları saptandı. Sintigrafi bulgularına göre bu 35 hastanın 33'ünde lumbosakral bölgede metastaz şüphesi vardı. İki hastada lumbosakral bölge dışında metastaz şüphesi tespit edildi. Sintigrafisinde lumbosakral bölgede metastaz olan 33 hastanın dokuzunda (%17,6) MRG'de metastaz bulguları elde edildi. MRG pozitif iken sintigrafi negatif hiç hasta yoktu. Lumbosakral bölgede sintigrafide metastaz şüphesi olan hastaların 22'sinde (%43.1) PSA 100 ng/ml'nin altındaydı. Bu hastaların sadece birinde (%1,9) MRG'de metastaz bulguları tespit edildi. Sintigrafide metastaz şüphesi olan 11 (%21,5) hastada PSA 100 ng/ml'nin üzerindeydi. Bu hastaların 8'inde (%15,6) MRG'de metastaz ile uyumlu görünüm vardı. PSA 100 ng/ml'nin üzerinde üç (%5,8) hastada sintigrafi pozitif iken MRG de metastaza rastlanmadı.

PSA ile MR pozitifliği arasında bağıntı araştırıldı; tüm vakalar dikkate alındığında istatistiksel olarak kuvvetli (r=0,560) ve anlamlı (p=0,001) bağıntı olduğu görüldü. PSA 100 ng/ml'nin üstü MR pozitifliği ile kuvvetli (r=0,673) ve anlamlı (p=0,001) ilişkiliydi. Tüm PSA değerleri için sintigrafi pozitifliği ise anlamlı fakat zayıf (r=0,380) ilişkili iken PSA 100 ng/dl'nin üzerindeki sintigrafi pozitifliği ile PSA=100 ng/dl'nin altındaki sintigrafi pozitifliği benzer bulundu (p=0,085). Aynı şekilde PSA>100 ng/ml iken her iki yöntemin metastaz bulgusu yönünden benzer olduğu görüldü (p=0,250).

Sintigrafide kemik metastaz bulgusu olan hastalar GS'u yönüyle değerlendirildiğinde olguların üçünde (%5,8) GS<7 idi. Bunlarda MRG'de metastaz gözlenmez iken 30 vaka-

da (%58,8) ise $GS \geq 7$ idi. Bunların da dokuzunda (%17,6) MRG'de metastaz tespit edildi. Gleason skoru istatistiksel olarak her iki yöntem ile ilişkili bulunmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Yüksek riskli prostat kanserli hastalarda kemik metastazının erken dönemde saptanması hastalığın tedavisinde ve takibinde önemlidir. Lokalize hastalığı olan ve metastazı olmayan hastalar radikal tedavilerden fayda görmektedir. Halbuki metastazlı olgularda palyatif amaçlı sistemik tedaviler yapılmakta ve kür sağlanamamaktadır.² PSA değeri ve GS kemik metastazını öngörmede ve tarama yapılması için güçlü göstergeler olarak belirtilmiştir.^{4,6} Bizim çalışmamızda ise PSA değeri metastazı öngörmede değerli ancak GS metastaz öngörme yönünden önemsiz bulunmuştur.

PSA'nın kullanılmasıyla birlikte prostat kanserinde kemik taramasına yaklaşımda değişiklikler meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki PSA düzeyi 10 ng/ml altında olan hastalarda metastaz beklentisinin az olması nedeniyle sintigrafinin metastaz pozitif sonuç verme ihtimali çok düşüktür.⁴⁻⁷ Öyle ki, PSA düzeyi 10 ng/ml altında ise kemik sintigrafide metastaz saptama ihtimali % 1 den azdır. PSA düzeyi 10-50 ng/ml arasında ise bu ihtimal yaklaşık %10; 50 ng/ml üzerinde ise yaklaşık % 50'dir.⁸ Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak PSA ile sintigrafinin metastaz saptaması arasında anlamlı ancak zayıf bir ilişkinin olduğunu PSA 100 ng/dl'nin üzerindeki değerler ile daha fazla metastaz görülmeyişini tespit ettik ($p=0,085$). Hasta sayımız PSA değerlerini alt gruplara ayırarak istatistiksel veri oluşturmaya yeterli olmadığı için bu sonucu hasta sayımızın az olmasına bağlamaktayız.

Kemik sintigrafisi tüm vücudu tek bir çekimde değerlendirerek kemik metastazlarını saptamada oldukça sık kullanılan, duyarlı ve nispeten ucuz bir tetkiktir. Günümüzde kemik metastazı taramasında ^{99m}Tc-MDP tüm vücut kemik sintigrafisi standart olarak kullanılmaktadır. ^{99m}Tc-MDP osteoblastik aktivite için nonspesifik bir madde olup özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle sadece tümör aktivitesinin olduğu alanlarda değil; dejenerasyon, inflamasyon gibi benign lezyonlarda da tutulum artışı göstermektedir.^{9,10} Sintigrafinin kemik metastazı duyarlılığı literatürde % 62-89 olarak bildirilmektedir.^{5,11}

MRG'nin kemik metastazlarının saptanmasında yüksek duyarlılığa sahip olduğu literatürde gösterilmiştir.^{5,11,12} Ancak kolay ulaşılamaması, konvansiyonel MRG'de iskelet sisteminin sadece bir bölümünün görüntülenebilmesi, tüm vücut değerlendirilmesinin zaman alması ve maliyeti taramada ilk basamak değerlendirme yöntemi olarak kullanılmasını engellemektedir. Son yıllarda ülkemizde çok sayıda görüntüleme merkezinin devreye girmesi ile MRG'nin daha kolay ulaşılabilir olduğu ve nispeten maliyetinin azaldığı söylenebilir. Ancak bu durum MRG için maliyetin göz ardı edilerek ilk basamak değerlendirme yöntemi olarak kullanılmasına yetecek seviyede değildir.

Kemik metastazı taramasında MRG ve sintigrafi literatürde birçok çalışmada kıyaslanmıştır. Gosfield ve ark yaptığı bir çalışmada 35 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş; MRG ile 69, sintigrafi ile 63 metastatik lezyon saptanmış ve sintigrafisi pozitif iken MRG negatif hiçbir hasta görülmemiş fakat bir olguda sintigrafi normal iken MRG pozitif bulunmuştur. Literatür bilgisine aykırı görünen bu durum için MRG'de daha fazla lezyon tespit edilmesi hastalığın progresyonu olarak yorumlanmış ve MRG'nin daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ifade edilmiştir.¹³ Bir başka çalışmada direkt grafiler ve sintigrafi bulgusu negatif olan hastaların %37,5'inde MRG ile metastaz tespit edilmiştir.¹⁴ Tombal ve arkadaşlarının çalışmasında tomografi ve kemik sintigrafisi ile yapılan değerlendirmede %29 olan ölçülebilir kemik metastazlı hasta sayısının MRG sonrasında yaklaşık iki katına çıktığı tespit edilerek MRG nin bu iki yöntemle üstünlüğü ifade edilmiştir.¹⁵

Literatürde MRG'nin kemik metastazlarının saptanmasında sintigrafiye üstünlüğü birçok kez gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda PSA ≥ 100 ng/ml olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. PSA < 100 ng/ml olan vakalarda ise farklılık ileri derecede görülmektedir. Ancak bunun var olan bir metastazın MRG ile tespit edilememesi şeklinde anlaşılmasının doğru olmayacağını düşünüyoruz. Sintigrafinin spesifitesinin düşük olması yalancı pozitiflik oranını yükselttiği göz önüne alındığında, sintigrafide pozitif olan noktaların kesin metastaz olarak kabul edilmesi söz konusu olmayacaktır. Bu noktada hastaların klinik semptomları, ayrıca diğer vücut bölgelerinde metastaz mevcudiyeti göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Metastaza yönelik bulgular patolojik olarak konfirme edilemediğinden

gerek sintigrafi gerekse MRG sonuçları klinik veriler ışığında değerlendirilmelidir. Seçilmiş veya ihtiyaç duyulan olgularda, sintigrafi ve MRG uyumsuzluğu varlığında ileri görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması (PET-BT gibi) ya da histopatolojik inceleme yapılması uygun olacaktır.

Günümüzde yeni MRG yöntemleri (difüzyon, perfüzyon, spektroskopi) ile konvansiyonel MRG'ye göre daha net bulgular alınabileceği, benign lezyonlar ile metastaz dokusu ayırımının daha doğru yapılabileceği belirtilmektedir.16-18 Ancak bu metotların rutin uygulamaya girmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bizim çalışmamıza göre sintigrafi, MRG'ye göre kemik metastazı taramasında daha fazla şüpheli lezyon tespit etmektedir. PSA 100 ng/ml üstündeki değerlerde MRG ve sintigrafi benzer özellikler göstermekte iken PSA'nın düşük olduğu hastalarda sintigrafideki metastaz şüpheli lezyonlar belirgin olarak fazla olup MRG'de doğrulanamamıştır. Bu durum sintigrafinin yayılancı pozitiflik oranının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde kemik metastazı taramasında, klinik semptomlar, laboratuvar değerleri ve yeni görüntüleme metodlarının kullanılabilirliği göz önüne alınarak multidisipliner bir yaklaşımın doğru olacağını kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88:2989-2994.
2. R. D. Loberg, C. J. Logothetis, E. T. Keller, and K. J. Pienta. Pathogenesis and treatment of prostate cancer bone metastases: targeting the lethal phenotype. *J Clin Oncol* 2005;23: 8232-8241.
3. National Comprehensive Cancer Network, Clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer vol. 1. 2011.
4. A. Heidenreich, P.J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, et al. "Guidelines on prostate cancer" in *Urology EAU, European Association of Urology*, 2012.
5. Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, Carey J, Wroblecka JT, Melhem ER et al. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 9mTcmethylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *Am J Roentgenol* 1997;169(6):1655-61.
6. Rana, K. Karamanis, M. G. Lucas, and G. D. Chisholm. Identification of metastatic disease by T category Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *BJU Int* 1992;69: 277- 281.
7. Carter, H.B. and A.W. Partin. Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. In: Walsh, P.C., A.B. Retik, E.D. Vaughan and A.J. Wein (Ed): *Campbell's Urology* 8th. Ed WB Saunders; 2002. p.3055-3079
8. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary Perspective. *Radiology* 2007;43:28-53.
9. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 97-101
10. Schirrmester, A. Guhlmann, K. Elsner et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *Journal of Nuclear Medicine* 1990, vol. 40, no. 10, pp. 1623-1629
11. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jürgens H, et al. Whole body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AM J Roentgenol*. 2001;177:229-236.
12. S. V. Kattapuram, J. S. Khurana, J. A. Scott, and G. Y. El-Khoury. Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases. *Skeletal Radiol*. 1990;19(2):113-6.
13. Gosfield E, Alavi A, Kneeland B. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases. *J Nucl Med* 1994; 34:2191-2198
14. C Messiou, G Cook, N M deSouza. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br J Cancer* 2009; 101:1225-1232.
15. B. Tombal, A. Rezazadeh, P. Therasse, P. J. Van Cangh, B. Vande Berg, and F. E. Lecouvet. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2005; 5(2):178-187
16. Montemurro F, Russo F, Martinich L, Cirillo S, Gatti M, Aqieta M, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in monitoring bone metastases in breast cancer patients receiving bisphosphonates and endocrine therapy. *Acta Rad* 2004;45 : 71-74.
17. Charles-Edwards EM, deSouza NM Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging* 2006;16 : 135-143.
18. Wang CK, Li CW, Hsieh TJ, Chien SH, Liu GC, Tsai KB. Characterisation of bone and soft tissue tumours with in vivo 1H MR spectroscopy: initial results. *Radiology* 2004; 232:599-605.