



Prostat kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi' nin rolü

The role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in prostate cancer

Ebru Salmanoğlu¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Turkey

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common cancer in males. Computed tomography, magnetic resonance imaging, bone scan, Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) is used for staging. A variety of radiopharmaceuticals such as Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose, choline, acetate are used for PET/CT imaging. This article is aimed to describe the role of PET/CT in prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, PET/CT, PSA

ÖZET

Prostat kanseri erkeklerde ikinci en sık görülen kanserdir. Evrelemede bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, kemik sintigrafisi, Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) kullanılmaktadır. PET/BT ile görüntüleme için Flor-18 Florodeoksiglukoz, kolin, asetat gibi çeşitli radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Bu makalede prostat kanserinde PET/BT' nin rolünün açıklanması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, PET/BT, PSA

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde ikinci en sık görülen kanserdir. Prostat kanseri taraması prostat spesifik antijen (PSA) ile yapılmaktadır. Hasta yönetiminde görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. PSA düzeyi yüksek olan hastalarda evrelemede Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi (KS), Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) kullanılmaktadır. Lokal hastalık, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazın tespit edilmesi tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır. PET/BT, hibrit bir moleküler görüntüleme yöntemi olup, fonksiyonel ve morfolojik bilgi sağlamaktadır. PET/BT, özellikle onkoloji alanında kanser tanısı alan hasta grubunun evrelemede, yeniden evrelemede, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PET/BT ile görüntülemede en sık kullanılan radyofarmasötik (RF) Flor-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG)' dur. F-18 FDG' nin üriner yolla atılımı nedeniyle prostat kanseri hastalarının değerlendirilmesinde başlıca dezavantajdır. Ayrıca, özellikle prostat kanseri gibi yavaş büyüyen tümörlerde F-18 FDG ile görüntülemenin etkinliği kısıtlıdır. Bu nedenle prostat kanserinde başta kolin ve asetat olmak üzere farklı RF'ler geliştirilmiştir¹⁻⁴. Bu makalede prostat kanserinde PET/BT' nin rolünün açıklanması amaçlanmıştır.

Prostat kanserinde PET/BT görüntülemede kullanılan radyofarmasötikler

- F-18 FDG:** F-18 FDG glikoz metabolizmasının göstergesidir. Tümör hücrelerinde artan glikoliz metabolizması ile tutulur. Bu mekanizmada hücre membranında bulunan glukoz transporter-1 (GLUT-1) önemli rol oynar. Prostat kanserinde GLUT-1 bağlanma bölgesi düşük düzeyde ekspresse edilir. Bu nedenle prostat kanserinde diğer kanser türlerine göre daha düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu görülür^{5,6,7}.
- Kolin:** Kolin, hücre membranının esas bileşiği olan, fosfolipit yapısındaki fosfatidilkolinin yapımında önemli bir yere sahiptir. Kolin, Karbon-11 (C-11) veya Flor-18' le (F-18) işaretlenir. F-18 FDG' ye kıyasla kolinin üriner sistem yoluyla atılımı ihmal edilebilir düzeydedir^{5,7,8}.



3. **Asetat:** Asetat, lipid metabolizmasının göstergesidir. Hücre içi fosfatidilkolinle birleşir ve yağ asit sentezinde rol oynar. Prostat kanserinde yağ asit sentaz aşırı derecede ekspresse edilmektedir ve yağ asit sentezinde artış olmaktadır. Asetat tutulumu yağ asit sentaz yolğunun indirekt ölçüsüdür⁶.
4. **Metionin:** Metionin tutulumu artmış aminoasit transportunu göstermektedir.
5. **Flor-18 Flordihidrotestesteron (F18-FDHT):** F18-FDHT androjen reseptörlerini hedef alır⁵.
6. **Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni (Ga-68 PSMA):** PSMA transmembran proteindir ve prostat, tükrük bezleri, böbrek, proksimal ince bağırsak gibi normal dokulardan ekspresse edilmektedir. Prostat kanserinde normal dokulara kıyasla yüksek oranda salgılanmaktadır. Kötu diferansiye, androjen dirençli, metastatik hastalık ve rekürren hastalıkta salınımı artar. PSMA'nın diğeri bir avantajı transmembran lokalizasyonunun büyük oranda ekstraselüler uça olmasıdır^{7,9}.
7. **Flor-18 Sodyum Florür (F-18 NaF):** F-18 NaF, iskelette hidroksiapatit kristallerine bağlanarak etki gösterir. KS' de kullanılan Teknesyum-99m metilendifosfonat (Tc-99m MDP)' a göre kemik metastazlarına daha fazla afinite gösterir ve klirensi daha hızlıdır. Bu nedenle görüntü kalitesi yüksektir ve osteoblastik metastazların değerlendirilmesinde Tc-99m MDP' den daha iyidir⁹.

Primer Tanı

Çoğu primer prostat kanseri, küçük tümör volümü, yavaş ikiye katlanma zamanı nedeniyle düşük F-18 FDG tutulumu gösterir. F-18 FDG böbrekle atılır ve mesanede aktivite tutulumu görülür. Mesane aktivitesi prostat dokusunda F-18 FDG tutulumunu maskeleyebilmektedir. Bu nedenle F-18 FDG, primer tanıda ideal bir RF değildir^{6,7}.

Kolinin C-11 veya F-18 ile işaretlenmesi ile oluşturulan C-11 Kolin ya da F-18 Florokolin (FC) prostat kanserinin tanısında kullanılmaktadır. Kolinle işaretli bileşikler kan havuzundan hızlı temizlenir ve prostat dokusu tarafından hızlı tutulur. Primer tümör tanısında C-11 Kolin, F-18 FDG' ye kıyasla daha sensitif ve spesifiktir. Düşük üriner atılımı nedeniyle prostat kanserinde F-18 FDG' ye göre daha üstündür. Orta ve yüksek risk grubunda olan hastalarda radikal prostatektomiden önce F-18 FC' nin 5mm' lik lenf nodlarını gösterebilmesi bakımından sensitivitesi %66, spesifitesi %96, pozitif prediktif değeri (PPV) %82 ve negatif prediktif değeri (NPV) %92 olarak bulunmuştur.

Asetat minimal üriner ekskresyonu nedeniyle diğeri dokulardan hızlı temizlenir ve yüksek tümör/zemin aktivite oranına neden olur. Bu nedenle prostat kanserinin görüntülemesinde uygun bir ajandır. Primer tümörün tespitinde C-11 Asetat' ın F-18 FDG' ye kıyasla sensitivitesinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir^{5,6}.

Evreleme

F-18 FDG' nin üriner sistem yoluyla atılımı lokal rekürrensini ayırt edilmesini zorlaştırır. Benign prostat hiperplazisinde ve akut prostatit gibi benign durumlarda F-18 FDG tutulumunun görülmesi ve tümörün glikoz metabolizmasının düşük olması nedeniyle FDG' nin sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Bu nedenle, prostat kanserinin yayılımının değerlendirilmesinde F-18 FDG genelde önerilmemektedir^{2,3,5}. Kolin' in lenf nodu ve uzak metastazın değerlendirilmesi açısından evrelemede önemli bir yeri vardır^{5,6,7,10}. C-11 asetatin, F-18 FDG' ye kıyasla evrelemede üstün bir RF olduğu gösterilmiştir^{11,12}.

Nodal evreleme

Prostat kanserinde değişken FDG tutulumu nedeniyle nodal evrelemede kullanımı yaygın değildir. Fakat yapılan çalışmalarda kolin (F-18 FC) ve C-11 Kolin) ve asetatin prostat kanserinin lenf nodu metastazını büyük oranda tespit ettiği ve F-18 FDG' ye göre üstün olduğu gösterilmiştir^{5,6,7,11,12}.

İntermediate ve yüksek riskli prostat kanseri (n=132) tanısı alan hastaların preoperatif evrelemede F-18 FC PET/BT'nin rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada 912 lenf nodu incelemiştir. Sensitivite %45, spesifite %96, PPV %82, NPV %83 bulunmuştur. 5mm ve üzerindeki lenf nodlarında sensitivite %66, spesifite %96, PPV %82, NPV %92 bulunmuştur.

Metioninin kan klirensi F-18 FDG' ye kıyasla daha hızlıdır. Metionin primer olarak karaciğer ve pankreastan metabolize olur fakat renal ekskresyon göstermez. Bu nedenle metionin, prostat kanseri ve nodal metastazların gösterilmesinde F-18 FDG' ye göre daha etkilidir. Şüpheli lokal rekürrens ya da metastatik hastalığı olan 15 hastada ve F-18 FDG ve C-11 asetatin karşılaştırılmış ve standart tutulum değeri (standart uptake value) (SUV) > 2 hastalığı saptamada kriter olarak kabul edilmiştir. FDG tutulumunun ortalama SUV değeri (1.4) C-11 asetatin ortalama SUV değerinden (3.2) daha düşük bulunmuştur. Lokal rekürrensin saptanmasında C-11 asetatin sensitivitesi %70, F-18 FDG' nin sensitivitesi %43, nodal metastaz saptamada C-11 asetatin sensitivitesi %75, F-18 FDG' nin sensitivitesi % 30 bulunmuştur. Fakat, daha çok kemik metastazı olmak üzere uzak metastaz F-18 FDG (%75) ile C-11 asetat' a (% 50) kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır^{6,7}.

Rekürren ve metastatik prostat kanserinin evrelemesi

F-18 FDG ile görüntüleme PSA düzeyi yüksek olan, relaps düşünülen hastalarda etkilidir. Fakat radikal prostatektomi, radyoterapi sonrası rekürrensin saptanması skar ve inflamasyon nedeniyle F-18 FDG-PET/BT' nin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. F-18 FDG PET/BT PSA düzeyi 2ng/mL' nin altında önerilmemektedir.

Kolin PET/BT biyokimyasal relapsı (BR) olan hastaların yeniden evrelemesinde, lokal rekürrens, lenf nodu veya uzak rekürrensin tespitinde kullanılmaktadır. Küratif tedavi sonrası ortaya çıkan rekürrensin saptanmasında düşük PSA düzeylerine rağmen sensitif ve spesifik olduğu bilinmektedir. Ön çalışmalarda rekürren prostat kanseri olan hastalarda tedaviyi yönlendirmede önemli tanılabilir bilgi sağladığı gösterilmiştir. BR olan hastalarda C-11 kolin PET/BT ile görüntüleme yapılmadan önce PSA kinetiği dikkate alınmalıdır. Çünkü PSA kinetiği PET/BT' si pozitif olan hastalarda önemli bir faktördür. Kolin PET/BT, PSA ikilenme zamanı altı aydan kısa olan veya PSA velositesi 1 ng/ml/yıl olan hastalarda önerilmektedir¹³.

Araştırmacılar, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) 'nin F-18 FDG, C-11 kolin ve C-11 asetate uptake' i üzerine etkisini in vivo olarak androjene duyarlı prostat kanseri ksenograft modellerinde ve androjen bağımsız tümörlerde incelenmiştir. ADT' nin C-11 kolin tutulumunu anlamlı ölçüde azalttığı ve F-18 FDG tutulumunda azalma eğilimine neden olduğu saptanmıştır. C-11 asetate tutulumunda ise ADT tedavisine bağlı değişiklik görülmemiştir¹⁴.

Rekürren prostat kanseri hastalarında (n=14) ADT' nin C-11 kolin PET/BT' de, C-11 kolin uptake' i üzerine etkisi araştırılmıştır. Bütün hastalara, ADT öncesi ve ADT' den 6 ay sonra C-11 kolin PET/BT ile görüntüleme yapılmıştır. Tedavi öncesi 13 hastada PET/BT görüntüleme metastaz pozitifken, tedaviden 6 ay sonra yapılan görüntülemelerde 14 hastanın 9'unda C-11 kolin PET/BT negatifleşmiştir. ADT' nin duyarlı prostat kanseri hastalarında C-11 kolin tutulumunu azalttığı sonucuna varılmıştır¹⁵.

ADT alan prostat kanseri hastalarında, tedavinin C-11 kolin PET/BT tutulumunda anlamlı etkiye neden olduğu bildirilmiştir. SUV_{max} değeri ile ADT arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir¹⁶.

C-11 kolin PET/BT' nin ADT sırasında PSA yüksekliği gösteren kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarının (n=157), 104' ünde (%66'sı) relapsı göstermiştir. C-11 kolin PET/BT negatif hastalarda, pik PSA düzeyi ortalama 3.8 ng/mL (0.2-11.9 ng/mL) ve PSA ikilenme zamanı ortalama 7 ay (1.21-35 ay) iken, PET/BT görüntülemesi pozitif hastalarda ise pik PSA düzeyi ortalama 10.5 ng/mL (0.2 - 60.6 ng/mL), ortalama PSA ikilenme zamanı 4.4 ay (0.4-19.7) bulunmuştur. Geniş seride yapılan bu çalışmada, PSA düzeylerinde artma olduğunda veya PSA kinetiğinin hızlı olduğu hastalarda rekürren hastalığın tespit edilebilmesi için, kolin PET/BT görüntülemesi yapmadan önce hormon tedavisinin kesilmesinin gerek olmadığı sonucuna varılmıştır¹⁷.

C-11 kolin PET/BT, BR durumunda kullanılmaktadır¹⁸. Radikal prostatektomiye takiben lokal tedavi sonrası PSA düzeyinin >0.2ng/ml olması ve radyoterapi sonrası >2ng/ml olması relaps olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU)-Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO)-Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (SIOG) klavuzunda, PSA düzeyi <1.0 ng/ml olan olgularda C-11 Kolin PET/BT' nin etkinliğinin kısıtlı olduğu belirtilmiştir¹⁹.

Radikal prostatektomi veya eksternal radyoterapi sonrası BR görülen hastalarda (n=185), total PSA düzeyinin ve PSA kinetiğinin C-11 kolin PET/BT' nin tespit oranı üzerine etkisi araştırılmıştır. PET/BT 124 hastada pozitif bulunmuş olup, 79 hastada lokal rekürrens, 45 hastada lokorejyonel metastaz saptanmıştır. Rekürrensi tespit etmek için yapılan ROC analizinde, eğri altında kalan alanda (total PSA düzeyi:0.721 ve PSA velositesi: 0.730) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Total PSA düzeyi <2 ng/ml ve/veya PSA velositesi <1 ng/ml/yıl olan olgularda lezyon tespit oranı <%50 olduğu bildirilmiştir²⁰.

29 çalışmanın değerlendirildiği, 2686 hastadan oluşan bir meta-analizde, 18 çalışmada (n=2126) C-11 kolin PET/BT ile relaps saptanmıştır ve C-11 kolin PET/BT' nin relaps tespit oranı %62 olarak rapor edilmiştir²¹. BR saptanan prostat kanseri hastalarında (n=3203) yapılan kolin PET/BT görüntüleme (n=4426), hastaların %54.8' inde (n=1,755) pozitif. Görüntüleme sırasında ortalama PSA değeri 4.9 ng/mL'di. Aynı çalışmada, PSA düzeyleri 1-2 ng/mL olan hastaların 995 görüntüsü incelenmiştir. Bu görüntülerin %44.7' si pozitif. ROC analizinde PSA cut-off değeri 1.16ng/mL olarak bulunmuştur. PSA değeri <1.16 ng/mL olan hastaların %26.8' sında PET/BT görüntüleme pozitif olup, görüntülemesi pozitif bu hastaların %84.7' sinde oligometastatik hastalık saptanmıştır²².

PSMA prostat kanserinde aşırı derecede ekspresse edilmektedir. Erken BR'yi saptayabilecek tanısal görüntüleme testine ihtiyaç duyulmasından dolayı yüzey reseptörü olan PSMA' yı hedef alan radyonüklid görüntüleme ajanı geliştirilmiştir. Ga-68 PSMA ile görüntüleme lenf nodu metastazı ve uzak metastaz saptanabilmektedir. Erken rekürrens tespitinde Ga-68 PSMA PET/BT' nin spesifitesi yüksektir. Ga-68 PSMA ile 2.4 mm'ye kadar küçük lenf nodu metastazları bile görülebilmektedir. 319 hastalık bir seriden oluşan retrospektif çalışmada, prostat kanseri olan hastaların %82.8'inde en az bir tümörlü lezyon saptanmıştır. Rekürrensin saptanmasında Ga-68 PSMA' nın sensitivitesi yüksek olup, PSA düzeyi < 0.2 ng/ml olan hastalarda bile çok erken dönemde rekürrensi tespit etmiştir ve tanısal değeri yüksektir. Tümör tespit oranı PSA düzeyi ve ADT ile korele bulunmuştur. Tümör odağındaki ortalama SUV max değeri 13.3±14.6 bulunmuştur. Lezyon bazlı analiz yapıldığında sensitivite %76.6, spesifite %100, NPV %91.4, PPV %100, hasta bazlı analize göre ise sensitivite %88.1 olarak bulunmuştur. Bazı hastalarda Ga-68 PSMA ile patolojik bulgu saptanamamaktadır. Bu durumun tümör heterojenitesi, kanser hücrelerinde dediferansiyasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{9,23,24,25-30}.

Salvaj lenfadenektomi öncesi rekürren prostat kanseri lezyonlarının araştırıldığı bir çalışmada 38 hastaya F-18 Floroetilkolin (FEC) PET/BT ve 28 hastaya Ga-68 PSMA PET/BT ile görüntüleme yapılmıştır. F-18 FEC ile sensitivite %71.2, spesifite %86.9, PPV %67.3, NPV % 88.8, doğruluk % 82.5, Ga-68 PSMA ile sensitivite % 86.9, spesifite % 93.1, PPV % 75.7, NPV %96.6, doğruluk %91.9 bulunmuştur. Bu çalışmaya göre Ga-68 PSMA operasyon öncesi lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde görüntülemeye kullanılması önerilmektedir²⁴.

37 hastalık bir seride prostat kanseri şüphesi taşıyan lezyonların düşük PSA düzeylerinde bile enjeksiyondan 1 saat sonra alınan görüntülerde bile mükemmel kontrast gösterdiği gösterilmiştir. PSA düzeyi < 2.2 ng/mL olan hastalarda %60 oranında, PSA düzeyi > 2.2 ng/mL olan hastalarda %100 oranında kanser tespit edilmiştir²⁵.

Ga-68 PSMA, F-18 kolin' e göre daha yüksek kontrast sağlamaktadır, bu nedenle F-18 koline göre daha üstündür. BR olan (ort. PSA 11.1±24.1 ng/ml) 37 hastada F-18 kolin ve Ga-68 PSMA PET/BT karşılaştırılmıştır. Ga-68 PSMA ile 32 hastada 78 lezyon saptanırken, F-18 kolin ile 26 hastada 56 lezyon tespit edilmiştir. F-18 kolin ile tespit edilen lezyonlar Ga-68 PSMA ile de tespit edilmiştir. Ga-68 PSMA ile SUVmax F-18 koline kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ga-68 PSMA'nın aynı zamanda lenf nodu metastazlarını çok yüksek kontrastta tespit ettiği gösterilmiştir. Ga-68 PSMA'nın bu üstün kontrast özelliği en çok kemik metastazları ve lokal nükste saptanmıştır³¹. Progresif prostat kanseri olan 12 hastada C-11 metionin tutulumunun yoğunluğu, F-18 FDG' ye kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur ve C-11 metionin ile daha fazla lezyon tespit edilmiştir. Prostat kanserli çoğu hasta zamanla androjen ablasyonuna direnç gelişir. Persisten F-18 FDG tutulumu gösteren fakat zayıf F-18 FDHT tutulumu gösteren lezyonlar daha agresif androjen bağımsız tümör hücre klonunu düşündürmektedir. Kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında (n=38) BT kemik metastazı morfolojik görüntüsü ile F-18 FDG PET/BT ve F-18

FDHT PET/BT' deki RF tutulumları (glikolitik aktivite düzeyi ve androjen reseptör düzeyi) karşılaştırılmıştır ve genel sağ kalım üzerine etkisi araştırılmıştır. Yüksek F-18 FDHT tutulumu olan hastalarda genel sağ kalım anlamlı olarak düşük rapor edilirken, F-18 FDG tutulumunun intensitesi ile genel sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır^{32,33}.

Kemik metastazının görüntülenmesi

Kemik lezyonlarını tespit etmede F-18 FDG asetata göre daha üstündür. Fakat, osteoblastik kemik metastazlarının tespitinde F-18 FDG' nin sensitivitesi KS' den düşüktür. F-18 FDG-PET/ BT, KS' nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, F-18 FDG-PET ile 202 kemik lezyonunun sadece 131' i tespit edilmiştir. F-18 FDG' nin prostat kanserinin kemik metastazı tespitinde sensitivitesi % 65 bulunmuş olup, düşük metabolik aktivite nedeniyle düşüktür. Yüksek riskli hastalardan oluşan 44 kişilik bir seride KS, Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ve F-18 NaF PET/BT karşılaştırılmış. Sensitivite KS ile %70, SPECT ile %92, F-18 NaF PET/BT ile % 100 bulunmuştur. 38 hastadan oluşan bir seride F-18 NaF PET/BT' nin F-18 kolin PET/BT'ye kıyasla erken metastatik kemik hastalığın tespitinde üstün olduğu gösterilmiştir^{5,9}.

Prognostik değerlendirme

Kolin PET/BT ile yapılan çalışmalarda, bazal C-11 kolin SUV değeri ile ilk PSA düzeyleri arasında ve PSA düzeyinde düşme ile neoadjuvan ADT sonrasında SUV değerinde azalma arasında korelasyon bulunmuştur. F-18 FDG PET/BT ile yapılan çalışmalarda, yüksek SUV değeri olan primer prostat tümörlerinin düşük SUV değeri olan primer prostat kanserine göre kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir¹⁰.

Radikal prostatektomi sonrası BR gösteren prostat kanseri hastalarında (n=195) yapılan bir çalışmada, ADT sırasında yapılan C-11 kolin PET/BT' nin prostat kanseri-spesifik sağ kalımında belirleyici olup olmayacağı araştırılmıştır. Ortalama prostat kanseri-spesifik sağ kalım süresi C-11 kolin PET/BT görüntülemesi negatif hastalarda 16.4 yıl iken, C-11 kolin PET/BT görüntülemesi pozitif hastalarda 11.2 yıl bulunmuştur³⁴. Radikal prostatektomi sonrası BR gösteren hormon duyarlı prostat kanseri hastalarında (n=302) yapılan başka bir çalışmada, C-11 kolin PET/BT sonrası ortalama takip süresi 7.2 yıl iken, C-11 kolin PET/BT ile lezyon tespit oranı %33 rapor edilmiştir. Prostat kanseri spesifik sağ kalım olasılığı, C-11 kolin PET/BT negatif hastalarda %95.5 iken, C-11 kolin PET/BT pozitif hastalarda %42.4' tür³⁵.

BR olan prostat kanseri hastalarının yeniden evrenmesinde C-11 kolin PET/BT' nin temel dezavantajı PSA düzeyi < 1 ng/ml olan hastalarda düşük lezyon tespit oranıdır. 2019 yılında yapılan bir çalışmada C-11 kolin PET/BT' nin PSA düzeyi < 1 ng/ml olan prostat kanseri hastalarında (n=210) sağ kalımı tahmin etmede yardımcı olup olmayacağı araştırılmıştır. C-11 Kolin PET/BT negatif hastalarda 10 yıllık sağ kalım olasılığı % 86 iken, C-11 kolin PET/BT pozitif hastalarda %63.6' dır. Prostatik alanda veya pelvik lenf nodlarında patolojik C-11 kolin tutulumu olan hastaların, iskelet sisteminde patolojik tutulumu olanlara göre daha yüksek prostat kanseri-spesifik sağ kalıma sahip olduğu saptanmıştır. PSA < 1 ng/ml düzeylerinde düşük pozitif tespit oranına rağmen, C-11 kolin PET/BT prostat kanseri-spesifik sağ kalımı öngörebilmektedir³⁶.

Sonuç

Kanser tanısı alan hastaların evrelemede PET/BT ile görüntüleme en yaygın olarak bulunan ve sık kullanılan görüntüleme ajanı F-18 FDG' dir. Fakat, prostat kanseri gibi yavaş büyüyen tümörlerde F-18 FDG ile görüntülemenin etkinliği kısıtlıdır. F-18 FDG' nin üriner yolla atılımı nedeniyle, üriner sistemde fizyolojik aktivite tutulumu neden olmaktadır. Bu durum, prostat kanserinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle prostat kanserinde kolin ve asetat gibi farklı görüntüleme ajanları geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Kolinin, F-18 FDG' ye göre başlıca avantajı, üriner sistem yoluyla atılımının çok düşük düzeyde olması nedeniyle, prostat bezinin değerlendirilmesinde klinisyene kolaylık sağlamasıdır. Kolin veya asetatla yapılan PET/BT ile görüntüleme lezyonlar F-18 FDG' ye kıyasla daha yoğun tutulum gösterir ve metastatik hastalığın belirlenmesinde üstündür. Lokal rekürrens ve lenf nodu metastazları asetatla daha iyi tespit edilmektedir fakat kemik lezyonlarını tespit etmede F-18 FDG asetata göre daha üstündür. Ga-68 PSMA, koline göre prostat kanseri relapsını ve metastazını daha yüksek oranda tespit etmektedir. Ga-68

PSMA PET/BT düşük PSA düzeyinde bile lezyon tespit etmede duyarlıdır, hatta yüksek RF tutulumu, düşük zemin aktivite nedeniyle küçük lenf nodlarını, kemik ve karaciğer metastazlarını bile tespit etmektedir.

Kısaltmalar

ADT: Androjen deprivasyon tedavisi

BR: Biyokimyasal relaps/rekürrens

BT: Bilgisayarlı Tomografi

C-11: Karbon-11

F-18: Flor-18

F-18 FEC: Flor-18 Floroetilkolin

F-18 FC: Flor-18 Florokolin

F-18 FDG: Flor-18 Florodeoksiglukoz

F18-FDHT: Flor-18 Flordihidrotestesteron

F-18 NaF: Flor-18 Sodyum Florür

Ga-68 PSMA: Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni

KS: Kemik sintigrafisi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NPV: Negatif prediktif değer

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

PPV: Pozitif prediktif değer

RF: Radyofarmasötik

SUV: Standart uptake value

Tc-99m

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
2. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol.* 1927;8:519-30.
3. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *J Nucl Med.* 2011;52:81-9.
4. Röthke MC, Afshar-Oromieh A, Schlemmer HP: Potential of PET/MRI for diagnosis of prostate cancer. *Radiologe.* 2013;53:676-81.
5. Lee ST, Lawrentschuk N, Scott AM. PET in prostate and bladder tumors. *Semin Nucl Med.* 2012;42:231-46.
6. Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med.* 2004;34:274-92.
7. Bouchelouche K, Tagawa ST, Goldsmith SJ, Turkbey B, Capala J, Choyke P. PET/CT Imaging and Radioimmunotherapy of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2011;41:29-44.
8. Golubić AT, Mutvar A, Žuvić M, Huić D. The nonspecific lymph node uptake of 18F-choline in patients with prostate cancer -- a prospective observational study. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2015;18:56-60.
9. Leiblich A, Stevens D, Sooriakumaran P. The Utility of Molecular Imaging in Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2016;17:26.
10. Picchio M, Mapelli P, Panebianco V, Castellucci P, Incerti E, Briganti A et al. Imaging biomarkers in prostate cancer: role of PET/CT and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:644-55.
11. Oyama N, Akino H, Kanamaru H, Suzuki Y, Muramoto S, Yonekura Y et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2002;43:181-6.
12. Haseebuddin M, Dehdashti F, Siegel BA, Liu J, Roth EB, Nepple KG et al. 11C-acetate PET/CT before radical prostatectomy: nodal staging and treatment failure prediction. *J Nucl Med.* 2013;54:699-706.
13. Castellucci P, Picchio M. 11C-Choline PET/CT and PSA kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:36-40.

14. Emonds KM, Swinnen JV, Lerut E, Koole M, Mortelmans L, Mottaghy FM. Evaluation of androgen-induced effects on the uptake of [18F]FDG, [11C]choline and [11C]acetate in an androgen-sensitive and androgen-independent prostate cancer xenograft model. *EJNMMI Res.* 2013;3:31.
15. Fuccio C, Schiavina R, Castellucci P, Rubello D, Martorana G, Celli M et al. Androgen deprivation therapy influences the uptake of 11C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1985-9.
16. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C et al. [(11)C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1065-73.
17. Ceci F, Castellucci P, Mamede M, Schiavina R, Rubello D, Fuccio C et al. 11C-choline PET/CT in patients with hormone-resistant prostate cancer showing biochemical relapse after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:149-55.
18. Castellucci P, Ceci F, Fanti S. Imaging of Prostate Cancer Using 11C-Choline PET/Computed Tomography. *Urol Clin North Am.* 2018;45:481-7.
19. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71:630-42.
20. Rybalov M, Breeuwsmma AJ, Leliveld AM, Pruim J, Dierckx RA, de Jong IJ. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World J Urol.* 2013;31:319-23.
21. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:55-69.
22. Graziani T, Ceci F, Castellucci P, Polverari G, Lima GM et al. (11)C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1971-9.
23. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68) Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:197-209.
24. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1410-7.
25. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA et al. PET imaging with a [68 Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:486-95.
26. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology.* 1998;52:637-40.
27. 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;15:167-72.
28. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2004;91:528-39.
29. Schuhmacher J, Maier-Borst W. A new 68Ge/68Ga radioisotope generator system for production of 68Ga in dilute HCl. *Int J Appl Radiat Isot.* 1981;32:31-6.
30. Kosuri S, Akhtar NH, Smith M, Osborne JR, Tagawa ST. Review of salvage therapy for biochemically recurrent prostate cancer: the role of imaging and rationale for systemic salvage targeted anti-prostate-specific membrane antigen radioimmunotherapy. *Adv Urol.* 2012;2012:921674.
31. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:11-20.
32. Vargas HA, Wassberg C, Fox JJ, Wibmer A, Goldman DA, Kuk D et al. Bone metastases in castration-resistant prostate cancer: associations between morphologic CT patterns, glycolytic activity, and androgen receptor expression on PET and overall survival. *Radiology.* 2014;271:220-9.
33. Larson SM, Schöder H. Advances in positron emission tomography applications for urologic cancers. *Curr Opin Urol.* 2008;18:65-70.
34. Giovacchini G, Picchio M, Garcia-Parra R, Briganti A, Abdollah F, Gianolli L et al. 11C-choline PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical failure during androgen-deprivation therapy. *J Nucl Med.* 2014;55:233-41.
35. Giovacchini G, Incerti E, Mapelli P, Kirienko M, Briganti A, Gandaglia G et al. [11C]Choline PET/CT predicts survival in hormone-naïve prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:877-84.
36. Giovacchini G, Guglielmo P, Mapelli P, Incerti E, Gajate AMS, Giovannini E et al. 11C-choline PET/CT predicts survival in prostate cancer patients with PSA < 1 NG/ml. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:921-9.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ebru Salmanođlu
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Kahramanmaraş, Turkey
e-mail: ebrusalmanoglu@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 17.09.2019**Kabul tarihi/ Accepted:** 02.03.2020