

Bölüm 36

PROSTAT KANSERİNDE TANI VE EVRELEMEDE Ga-68 PSMA PET- BT'NİN YERİ VE ÖNEMİ

Neşe TORUN¹

GİRİŞ

Son yıllarda tanı ve tedavide yeni gelişmeler olmasına rağmen prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yerini almaktadır. Transrektal ultrasonografi (TRUSG), Bilgisayarlı tomografi (BT), Kemik sintigrafisi (KS), multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) prostat kanserinde tanı ve evrelemede kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Kanser moleküler bir hastalıktır. Bu nedenle teronostik nükleer onkolojik yöntemlerin ortaya çıkması ile bu yöntemler konvansiyonel anatomik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin yerini almaktadır. Flor 18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG), F-18 kolin, karbon 11 kolin (C-11) prostat kanserinde Pozitron emisyon tomografi (PET-BT) ile görüntülemede kullanılan ajanlardır. Günümüzde görüntülemede Galyum 68 (Ga-68), tedavide Lutesyum177 (Lu-177) ile işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bileşiklerinin kullanılması prostat kanserinin takip ve tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Prostat kanseri tanılı hastaların yönetimi üzerinde Ga-68 PSMA PET-BT'nin büyük etkisi vardır. %54 ünde hasta yönetimini değiştirmektedir. ^(1,2)

GA-68 PSMA İLE GÖRÜNTÜLEME

Tip II transmembran proteini olarak tanımlanan PSMA, N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate (NAA-G)'ın, N-acetyl-L-aspartate (NAA) ve L-glutamate'a hidrolizasyonunu katalize eden bir peptidaz

enzimidir. Fizyolojik olarak prostat sekretuar asiner epitel hücresinde, böbrek proksimal tübülünde, sinir siteminde astrosit ve schwann hücrelerinde, ince bağırsakta jejunal fırça hücrelerinde bulunmaktadır. Prostat kanserinde normal prostat dokusuna oranla yoğun olarak eksprese edilir ve PSMA ekspresyonu tümörün diferansiyonu ile ters orantılıdır. Diferansiye prostat adenokanserlerinde PSMA ekspresyonu düşüktür. Androjen tedavisine dirençli, metastatik ve kötü diferansiye prostat kanserinde ekspresyonu yüksektir. Dolaşımda serbest olarak bulunmayan PSMA sistemik dolaşıma geçemez ve radyofarmasötik bağlandıkdan sonra endositoz yolu ile hücre içine alınır. Bu nedenle prostat kanserinin görüntülenmesinde ve tedavisinde önemli bir moleküler hedef oluşturmaktadır. ^(3,4,5)

Radyofarmasötüğün özgül bağlanmasını, dolayısıyla tetkikin duyarlılığını arttırmak için PSMA'nın hücre dış kısmına bağlanan monoklonal PSMA antikorları, antikor bileşenleri, aptamerler ve PSMA inhibitörü yapısında küçük moleküller geliştirilmiştir. Ancak antikorların sistemik dolaşımda kalma sürelerinin uzun olması ve başta kemik metastazları olmak üzere doku penetrasyonlarının zayıf olması nedeniyle küçük molekül yapısına sahip PSMA ajanları klinik uygulamada diğer ajanlara oranla daha çok tercih edilmektedir. ^(6,7) Bu moleküller kandan hızlı temizlendikleri için düşük geri plan aktivitesi, yüksek lezyon kontrastı ile enjeksiyondan sonra erken görüntülemeye olanak sağlamaktadır. Fiziksel yarı ömrü 68 dk olan Ga-

¹ Doç. Dr. Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, ntorun@hotmai.com

anatomik ve fonksiyonel bilgi tek bir yöntem ile elde edilmektedir. Yüksek yumuşak doku kontrastı ve uzaysal çözünürlük, multiparametrik görüntüleme (hücresel yoğunluk, perfüzyon ve kontrastlanma paternleri vb.) MR görüntülemenin BT görüntülemeye göre üstünlüğü olan özelliklerdir. PET görüntülemenin farklı biyolojik süreçler ile ilişkili moleküler verilerini birlikte değerlendirme imkanı PET-MR ile sağlanır. Beyin, baş-boyun, pelvis bölgesi, intramedüller kemik lezyonlarını değerlendirmede MR üstünlük sağlar.⁽⁴¹⁾ PET-MR da PET-BT ye göre radyasyon dozunun düşük olması diğer bir avantajıdır.⁽⁴²⁾

PET-MR'ın PET'e öncelikli katkısı yumuşak dokuların daha iyi ayırt edilmesidir. Yapılan çalışmalar primer tümör lokalizasyonu ve karakterizasyonunu, lenf nodu tutulumunu değerlendirmede mpMRG'ye göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir.⁽⁴³⁾ PET-MR çalışmaları daha çok F-18 kolin ve C-11 kolin ile yapılmıştır. Fakat çok sayıda çalışmada PSA seviyesi düşük hasta grubun da F-18 kolin ve C-11 kolin'in duyarlılığı ve özgüllüğünün düşük olduğu gösterilmiştir.⁽⁴⁴⁾ Afshar-Oromieh ve ark. yaptığı çalışmada Ga-68 PSMA PET-BT (enjeksiyon sonrası 1. saat) ve Ga-68 PSMA PET-MR'ı (enjeksiyon sonrası 3. saat) görüntülerini karşılaştırmışlar PET-MR da daha fazla lezyon tesbit edilmiş ve MR'ın yumuşak dokuda yüksek rezolüsyondan dolayı değerlendirme kolaylığı sağlanmıştır. PET-BT de belirsiz olan lezyonları değerlendirmede PET-MR'ın kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır.⁽⁴⁴⁾ Eiber M ve ark yaptıkları çalışmada. Ga-68 PSMA HBED-CC PET-MR mpMRG ve PET'e göre prostat kanserinde intraprostatik lezyonu belirlemede tanısallığı doğruluğu arttırmıştır.⁽¹⁸⁾ PET-MR'ın PET-BT ye üstünlükleri olsada PET-BT nin erişim kolaylığı ve hasta toleransı gibi nedenlerden dolayı rutin kullanımında değil, PET-BT ile şüpheli lezyonları değerlendirmede ya da seçilmiş hasta grubunda kullanımının uygun olduğu düşünülmektedir.⁽⁴⁵⁾

PROSTAT KANSERİNDE GA-68 PSMA PET-BT VE PET-MR'IN DİĞER KULLANIM ALANLARI

Ga-68 PSMA PET-BT ve PET-MR intraprostatik tümörde biyopsi yerini belirlemede ve biyopsi için klavuzluk yapmaktadır Yüksek gradlı tümörler-

de artan PSMA ekspresyonu ile birlikte prostat lezyonlarında PSMA tutulumunda artmaktadır. Radyoterapi planlamada Ga-68 PSMA PET-BT kullanılmakta ve Ga-68 PSMA PET-BT ile görüntülenen hastaların %20-60'ında radyoterapi planında değişiklik yapmaktadır.^(21,46)

Anahtar Kelimeler:Prostat kanseri, Ga-68 PSMA, PET

KAYNAKÇA

1. Han S, Woo S, Kim YJ, et al. Impact of (68)Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018 Aug;74(2):179-190. doi: 10.1016/j.eururo.2018.03.030.
2. De Visschere PJJ, Standaert C, Fütterer JJ, et al. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019 Feb;2(1):47-76. doi: 10.1016/j.euo.2018.09.010.
3. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology*. 2007 Mar;50(4):472-83.
4. Türkmen C. Prostat Kanseri Lutesyum-177 Prostat Membran Spesifik Antijeni Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Nucl Med-Special Topics* 2016;2(3):69-73.
5. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder, et al. PET imaging with a [68Ga]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 Apr;40(4):486-95. doi: 10.1007/s00259-012-22982.
6. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(8):951-62.
7. Vargas HA, Grimm J, F Donati O, et al. Molecular imaging of prostate cancer: translating molecular biology approaches into the clinical realm. *Eur Radiol*. 2015 May;25(5):1294-302. doi: 10.1007/s00330-014-3539-5.
8. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, 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 Aug;56(8):1169-76. doi:10.2967/jnumed.115.158550.
9. Akdemir ÜÖ, Bozkurt ME. Prostat Kanseri Radyonüklid Görüntülemeler ve Galyum-68 Prostat Membran Spesifik Antijeni Pozitron Emisyon Tomografi. *Türkiye Klinikleri J Nucl Med-Special Topics* 2016;2(3).
10. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med*. 2015 Jun;56(6):855-61. doi: 10.2967/jnumed.115.156133.
11. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Ra-*

- diographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):200-217. doi: 10.1148/rg.2018170108.
12. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol*. 1995 Jan-Feb;1(1):18-28.
13. Reyhan M. Prostat Kanserlerinde Radyonüklid Tedavi. *Türkiye Klinikleri*. 2018;4(1):32-40.
14. Chakraborty PS, Tripathi M, Agarwal KK, et al. Metastatic poorly differentiated prostatic carcinoma with neuroendocrine differentiation: negative on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015 Feb;40(2):e163-6. doi:10.1097/RLU.0000000000000594.
15. Krohn T, Verburg FA, Pufe T, et al. [(68)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 1-5. DOI 10.1007/s00259-014-2915-3.
16. Alipour R, Azad A, Hofman MS. Guiding management of therapy in prostate cancer: time to switch from conventional imaging to PSMA PET? *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Sep 20;11:1758835919876828. doi: 10.1177/1758835919876828.
17. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Nov;57(11):1720-1725.
18. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):829-836. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.053.
19. Yapar AF, Torun N. Prostat Kanserlerinde PET/BT'nin Rolü. *Türkiye Klinikleri*. 2018;4(1):41-9.
20. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):471-495. doi: 10.1007/s00259-017-3882-2.
21. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics* (Basel). 2018 Feb 11;8(1). pii:E16. doi: 10.3390/diagnostics8010016.
22. Cytawa W, Seitz AK, Kircher S, et al. (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jan;47(1):168-177. doi: 10.1007/s00259-019-04524-z.
23. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May;195(5):1436-1443. doi:10.1016/j.juro.2015.12.025.
24. Sonni I, Eiber M, Fendler WP, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT on Staging and Management of Prostate Cancer Patients in Various Clinical Settings: A Prospective Single Center Study. *J Nucl Med*. 2020 Jan 10. pii:jnumed.119.237602. doi: 10.2967/jnumed.119.237602.
25. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019 Feb 14. pii: S0302-2838(19)30095-8. doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.049.
26. Van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU international*. 2016; 1-7. doi:10.1111/bju.13540.
27. Kolthammer JA, Su KH, Grover A, et al. Performance evaluation of the Ingenuity TF PET/CT scanner with a focus on high count-rate conditions. *Phys Med Biol*. 2014 Jul 21;59(14):3843-59. doi:10.1088/0031-9155/59/14/3843.
28. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[⁶⁸Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Nov;42(12):1794-800. doi: 10.1007/s00259-015-3106-6.
29. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015 May;56(5):668-74. doi:10.2967/jnumed.115.154153.
30. Schäfer M, Bauder-Wüst U, Leotta K, et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2012 Jun 6;2(1):23. doi: 10.1186/2191-219X-2-23.
31. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387-95. doi: 10.1016/j.crad.2007.05.022.
32. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al. (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Oct;70(4):553-557. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.051.
33. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, et al. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology*. 1998 Oct;52(4):637-40.
34. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307.
35. Fankhauser CD, Poyet C, Kroeze SGC, et al. Current and potential future role of PSMA-PET in patients with castration-resistant prostate cancer. *World J Urol*. 2019 Mar;37(3):457-467. doi: 10.1007/s00345-018-2408-2.
36. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using (68)Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Apr;45(4):602-612. doi: 10.1007/s00259-017-3887-x.
37. Onal C, Torun N, Akyol F, et al. Integration of 68Ga-PSMA-PET/CT in Radiotherapy Planning for Prostate Can-

- cer Patients. *Clin Nucl Med*. 2019 Sep;44(9):e510-e516. doi:10.1097/RLU.0000000000002691.
38. Zschaek S, Wust P, Beck M, et al. Intermediate-term outcome after PSMA-PET guided high-dose radiotherapy of recurrent high-risk prostate cancer patients. *Radiat Oncol*. 2017 Aug 23;12(1):140. doi: 10.1186/s13014-017-0877-x.
 39. Baumann R, Koncz M, Luetzen U, et al. Oligometastases in prostate cancer: Metabolic response in follow-up PSMA-PET-CTs after hypofractionated IGRT. *Strahlenther Onkol*. 2018 Apr;194(4):318-324. doi:10.1007/s00066-017-1239-1.
 40. Heinzel A, Boghos D, Mottaghy FM, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 May;46(5):1054-1062. doi: 10.1007/s00259-019-4258-6.
 41. Atay LÖ. Tanısal Görüntülemede Son Basamak: Entegre PET/MR Cihazı ve Türkiye'de İlk Deneyimler. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2017;1:1-4. DOI:10.4274/nts.001.
 42. Schäfer JF, Gatidis S, Schmidt H, et al. Simultaneous whole-body PET/MR imaging in comparison to PET/CT in pediatric oncology: initial results. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):220-31. doi: 10.1148/radiol.14131732.
 43. Domachevsky L, Goldberg N, Gorenberg M, et al. Prostate cancer evaluation using PET quantification in (68)Ga-PSMA-11 PET/MR with attenuation correction of bones as a fifth compartment. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 Jan;10(1):40-47. doi: 10.21037/qims.2019.11.19.
 44. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 May;41(5):887-97. doi:10.1007/s00259-013-2660-z.
 45. Bailey DL, Antoch G, Bartenstein P, et al. Combined PET/MR: The Real Work Has Just Started. Summary Report of the Third International Workshop on PET/MR Imaging; February 17-21, 2014, Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol*. 2015 Jun;17(3):297-312. doi: 10.1007/s11307-014-0818-0.
 46. Onal C, Guler OC, Torun N, Reyhan M, Yapar AF. The effect of androgen deprivation therapy on (68)Ga-PSMA tracer uptake in non-metastatic prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Nov 15. doi:10.1007/s00259-019-04581-4.