

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO  
CLÍNICO DO PET/CT COM<sup>68</sup>Ga-PSMA NA  
RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA DO CÂNCER  
DE PRÓSTATA DE RISCO INICIAL BAIXO  
OU INTERMEDIÁRIO**

**ANDRÉ MARCONDES BRAGA RIBEIRO**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima**

**São Paulo  
2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Ribeiro, André Marcondes Braga

**Avaliação do impacto do uso clínico do PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA na recorrência bioquímica do câncer de próstata de risco inicial baixo ou intermediário** / André Marcondes Braga Ribeiro - São Paulo, 2019.

86p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Descritores: 1. Neoplasias da Próstata/Prostatic Neoplasms. 2. Recidiva local de Neoplasia/Neoplasm Recurrence, Local. 3. Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons/Positron Emission Tomography Computed Tomography. 4. Radioisótopos de Gálio/Gallium Radioisotopes. 5. Antígeno Prostático Específico/Prostate-Specific Antigen

## **DEDICATÓRIA**

### **Aos meus pais**

que sempre apoiaram minhas escolhas e proporcionaram todos os meios para que eu pudesse realizar meus objetivos.

### **À minha esposa Heloisa**

minha maior inspiração, que com amor, incentivo, paciência e capacidade de trazer paz, foi essencial nos momentos mais difíceis desta etapa.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência.

Ao Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Houve momentos em que eu estava desestimulado mas alguns minutos de conversa e umas poucas palavras de incentivo me faziam ganhar confiança para prosseguir. Obrigado por acreditar em mim.

Aos meus colegas médicos nucleares do A.C. Camargo Cancer Center, Dra. Ivone do Carmo Gonçalves Torres e Dra. Iris do Carmo Martinez pelo incentivo e paciência nos momentos em que precisei me ausentar para resolver assuntos relacionados a este trabalho; e em especial ao Dr. Marcelo Cavicchioli que desde o início desta etapa me auxiliou com sua experiência e sempre com boa vontade.

A todos os demais funcionários (enfermagem, biomédicas e residentes) do Departamento de Medicina Nuclear do A.C. Camargo Center que estiveram diretamente envolvidos na execução destes exames, fazendo com que eu pudesse desenvolver este trabalho.

## RESUMO

Ribeiro AMB. **Avaliação do impacto do uso clínico do PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA na recorrência bioquímica do câncer de próstata de risco inicial baixo ou intermediário.** São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

**Justificativa:** O estudo de PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA na avaliação de pacientes com CaP de alto risco, definidos pelos critérios de D'Amico, com recidiva bioquímica vem apresentando resultados significativos para o seu uso. Por outro lado, pacientes com riscos baixo ou intermediário permanecem sem grandes evidências do impacto deste método diagnóstico na mudança de conduta e consequente benefício do tratamento proposto. **Metodologia:** Cinquenta e sete pacientes com diagnóstico de câncer de próstata de risco inicial baixo ou intermediário com recorrência bioquímica submetidos ao estudo de PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA foram estudados retrospectivamente. As imagens foram analisadas e confrontadas com os dados clínicos de cada paciente como o motivo do pedido do estudo, positividade do estudo, localizações topográficas das lesões, Gleason, PSA na data do estudo, terapias realizadas e condutas planejadas após o PET-PSMA. **Resultados:** Dos 57 pacientes, 28 (49,12%) apresentaram resultado negativo do PET-PSMA e, destes, 11/28 foram submetidos à RT de resgate nesta instituição e 10/11 (90,9%) obtiveram redução significativa do PSA em comparação à maioria dos pacientes que não foram submetidos a este tratamento. Além disso, um PET-PSMA positivo permitiu identificar com mais precisão aqueles pacientes que se beneficiaram de uma radioterapia pélvica de resgate para controle local da doença e aqueles que apresentaram resposta satisfatória ao tratamento sistêmico direcionado especificamente para as lesões metastáticas. **Conclusão:** O PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA se mostrou uma ferramenta útil no reestadiamento dos pacientes com câncer de próstata de baixo ou intermediário risco inicial e com recorrência bioquímica após tratamentos prévios.

**Descritores:** Neoplasias da Próstata. Recidiva local de Neoplasia. Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons. radioisótopos de Gálio. Antígeno Prostático Específico. Recidiva bioquímica.

## SUMMARY

Ribeiro AMB. [Impact assessment of clinical use of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in the biochemical recurrence of low or intermediate risk prostate cancer]. São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

**Rationale:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET / CT study in the assessment of biochemical recurrence in high-risk prostate cancer patients, defined by D'Amico's criteria, has already yielded significant results for its use. On the other hand, patients with low or intermediate risks remain without strong evidence of the impact of this diagnostic method in the management and consequent benefit of the proposed treatment. **Methods:** Fifty-seven patients with low or intermediate risk prostate cancer and biochemical recurrence who underwent  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET / CT study were retrospectively studied. Images were analyzed and compared with each patient's clinical data such as the reason for the study request, study positivity, topographic lesion locations, Gleason score, PSA value at study date, therapies performed, and planned management after PSMA-PET. **Results:** Of the 57 patients, 28 (49.12%) had a negative result of PSMA-PET and, of these, 11/28 underwent salvage RT at this institution and 10/11 (90.9%) had a significant reduction in PSA. compared to most patients who did not undergo this treatment. In addition, a positive PSMA-PET allowed us to identify more accurately those patients who benefited from salvage pelvic radiotherapy for local disease control and those who responded satisfactorily to systemic treatment. **Conclusion:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET / CT proved to be a useful tool in the assessment of biochemical recurrence in prostate cancer patients with low or intermediate initial risk.

**Key-words:** Prostatic Neoplasms. Neoplasm Recurrence, Local. Positron Emission Tomography Computed Tomography. Gallium Radioisotopes. Prostate-Specific Antigen. Biochemical recurrence.

## LISTA DE FIGURAS

|                 |  |    |
|-----------------|--|----|
| <b>Figura 1</b> | Quantidade de pacientes e localização das cadeias linfonodais identificadas pelo PET-PSMA. ....  | 61 |
| <b>Figura 2</b> | Quantidade de pacientes e localização das lesões locais pélvicas e ósseas identificadas pelo PET-PSMA.....   | 61 |
| <b>Figura 3</b> | Fluxograma ilustrando os resultados obtidos pelos pacientes que realizaram PET-PSMA e as condutas tomadas após o exame.....  | 64 |
| <b>Figura 4</b> | Corte axial da TC de baixa dose .....  | 67 |
| <b>Figura 5</b> | Imagens metabólicas demonstrando a presença de concentração anômala do <sup>68</sup> Ga-PSMA em linfonodos abdominais no estudo pré-terapêutico (setas) e não mais os observando no estudo pós terapêutico ..... | 68 |
| <b>Figura 6</b> | Cortes axiais da fusão de PET/CT demonstrando lesões em linfonodos abdominais com seus respectivos SUVs no estudo pré-terapêutico e não mais os observando no estudo pós terapêutico.....                        | 69 |
| <b>Figura 7</b> | Corte axial da TC de baixa dose .....  | 70 |
| <b>Figura 8</b> | Corte axial da TC de baixa dose .....  | 71 |
| <b>Figura 9</b> | Corte axial da TC de baixa dose .....  | 72 |

## LISTA DE TABELAS

|                 |  |    |
|-----------------|--|----|
| <b>Tabela 1</b> | Critérios utilizados para estratificação de risco de recidiva bioquímica após 10 anos de tratamento inicial nos pacientes com câncer de próstata ..... | 15 |
| <b>Tabela 2</b> | Dados que mostram a correspondência entre o Escore de Gleason tradicional e o Escore de Gleason modificado .....                                       | 15 |
| <b>Tabela 3</b> | Dados descritivos do total de pacientes que realizaram PET-PSMA.....   | 43 |
| <b>Tabela 4</b> | Dados descritivos dos pacientes que apresentaram PET-PSMA negativo .....   | 45 |
| <b>Tabela 5</b> | Dados descritivos dos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo.....  | 46 |
| <b>Tabela 6</b> | Dados descritivos dos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo com lesões localizadas .....  | 48 |
| <b>Tabela 7</b> | Dados descritivos dos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo com lesões locorregionais e/ou à distância .....                                    | 50 |
| <b>Tabela 8</b> | Dados descritivos dos locais das lesões individuais nos pacientes com PET-PSMA positivo e lesões locorregionais e/ou à distância.....                  | 60 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b><sup>177</sup>Lu</b>   | Lutécio-177                                    |
| <b><sup>18</sup>F</b>     | Flúor-18                                       |
| <b><sup>18</sup>F-NaF</b> | <sup>18</sup> F-Fluoreto de Sódio              |
| <b><sup>223</sup>Ra</b>   | Rádio-223                                      |
| <b><sup>225</sup>Ac</b>   | Actínio-225                                    |
| <b><sup>68</sup>Ga</b>    | Gálio-68                                       |
| <b><sup>68</sup>Ge</b>    | Germânio-68                                    |
| <b>AMB</b>                | Associação Médica Brasileira                   |
| <b>AUA</b>                | Associação Urológica Americana                 |
| <b>CaP</b>                | Câncer de Próstata                             |
| <b>CNEN</b>               | Comissão Nacional de Energia Nuclear           |
| <b>CO</b>                 | Cintilografia Óssea                            |
| <b>CT</b>                 | Tomografia Computadorizada                     |
| <b>DCE</b>                | Realce Dinâmico pelo Contraste                 |
| <b>DWI</b>                | imagens Pesadas em Difusão                     |
| <b>EAU</b>                | Associação Europeia de Urologia                |
| <b>EBW</b>                | Extended Brilliance Workspace                  |
| <b>EG</b>                 | Escore de Gleason                              |
| <b>FDA</b>                | Food and Drug Administration                   |
| <b>FOLH1</b>              | FolatoHidrolase 1                              |
| <b>FOV</b>                | Field Of View                                  |
| <b>G</b>                  | Gleason  |
| <b>HFX</b>                | Hipofracionamento                              |
| <b>HIFU</b>               | Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade       |
| <b>HT</b>                 | Hormonioterapia                                |
| <b>IMRT</b>               | Radioterapia com Intensidade Modulada por Dose |
| <b>IPEN</b>               | Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares |
| <b>ISUP</b>               | Sociedade Internacional de Patologia Urológica |
| <b>LNDP</b>               | Linfadenectomia Pélvica                        |

|                |  |
|----------------|--|
| <b>LNDPe</b>   | Linfadenectomia Pélvica Estendida                  |
| <b>OMS</b>     | Organização Mundial da Saúde                       |
| <b>PET</b>     | Tomografia por Emissão de Pósitrons                |
| <b>PI-RADS</b> | Imagem de Próstata - Sistema de Relatórios e Dados |
| <b>PSA</b>     | Antígeno Prostático Específico                     |
| <b>PSAdt</b>   | Tempo de Duplicação do PSA                         |
| <b>PSMA</b>    | Antígeno Prostático Específico da Próstata         |
| <b>RB</b>      | Recidiva Bioquímica                                |
| <b>RMmp</b>    | Ressonância Magnética Multiparamétrica             |
| <b>RNM</b>     | Ressonância Nuclear Magnética                      |
| <b>RT</b>      | Radioterapia                                       |
| <b>RTHFX</b>   | Radioterapia Hipofracionada                        |
| <b>RTU</b>     | Ressecção Transuretral                             |
| <b>RX</b>      | Raio-X   |
| <b>SBU</b>     | Sociedade Brasileira de Urologia                   |
| <b>SUV</b>     | Valor Padrão de Captação                           |
| <b>T2W</b>     | Imagens Ponderadas em T2                           |
| <b>TPA</b>     | Terapia de Privação de Andrógeno                   |
| <b>TR</b>      | Toque Retal  |
| <b>TRUS-Bx</b> | Biópsia Guiada por Ultrassom Transretal            |
| <b>USG</b>     | Ultrassonografia                                   |
| <b>USTR</b>    | Ultrassonografia Transretal                        |

# ÍNDICE

|          |  |          |
|----------|--|----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | <b>1</b> |
| 1.1      | Câncer da Próstata.....  | 1        |
| 1.2      | Tipos Histológicos .....   | 2        |
| 1.3      | Rastreamento do Câncer de Próstata .....   | 3        |
| 1.4      | Diagnóstico.....   | 7        |
| 1.4.1    | PI-RADS.....   | 8        |
| 1.5      | Biópsia da Próstata .....  | 11       |
| 1.6      | Classificação de Risco .....   | 12       |
| 1.6.1    | Escore de Gleason.....   | 12       |
| 1.6.2    | Classificação TNM.....   | 13       |
| 1.6.3    | PSA .....  | 14       |
| 1.7      | Tratamentos .....  | 16       |
| 1.7.1    | Observação e Vigilância Ativa .....  | 16       |
| 1.7.2    | Prostatectomia Radical.....  | 17       |
| 1.7.3    | Linfadenectomia Pélvica.....   | 20       |
| 1.7.4    | Radioterapia .....   | 21       |
| 1.7.5    | Braquiterapia .....  | 22       |
| 1.7.6    | Opções Terapêuticas Alternativas para Tratamento Local.....                                  | 23       |
| 1.7.7    | Tratamento do Câncer de Próstata Recidivado, Metastático e Resistente à Castração .....      | 23       |
| 1.8      | Métodos Convencionais Utilizados no Reestadiamento de Pacientes com Câncer de Próstata ..... | 24       |
| 1.8.1    | Ultrassonografia (USG) .....   | 24       |
| 1.8.2    | Cintilografia Óssea (CO).....  | 25       |
| 1.8.3    | Tomografia Computadorizada (TC).....   | 26       |
| 1.8.4    | Ressonância Magnética (RM) .....   | 27       |
| 1.9      | Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia Computadorizada (PET/CT) .....                | 28       |
| 1.9.1    | PET-CT com <sup>18</sup> F-Fluoreto de Sódio (NaF) .....                                     | 28       |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 1.9.2    | PET/CT com Fluorocolina.....  | 29        |
| 1.9.3    | PET/CT com Antígeno de Membrana Específico da Próstata<br>(PSMA)..... | 30        |
| <b>2</b> | <b>JUSTIFICATIVA.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVO .....</b>   | <b>36</b> |
| <b>4</b> | <b>MATERIAL E METODOLOGIA.....</b>                                    | <b>37</b> |
| 4.1      | Desenho do Estudo .....   | 37        |
| 4.2      | População do Estudo .....   | 37        |
| 4.3      | Critérios de Inclusão.....  | 38        |
| 4.4      | Aspectos Éticos .....   | 38        |
| 4.5      | Metodologia .....   | 39        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS .....</b>   | <b>43</b> |
| 5.1      | Caracterização da Amostra .....                                       | 43        |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>  | <b>51</b> |
| 6.1      | Ilustrações dos Casos .....   | 66        |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>  | <b>73</b> |
| <b>8</b> | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                               | <b>74</b> |

## **ANEXOS**

**Anexo 1** Carta de tomada de conhecimento do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP em relação à mudança de projeto Departamental para Mestrado.

**Anexo 2** Carta de tomada de conhecimento do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP em relação à mudança do título do projeto.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CÂNCER DA PRÓSTATA

O câncer da próstata (CaP) é considerado o segundo tipo de câncer mais comum nos homens no mundo (BRAY et al. 2018).

Foi estimado que 1,3 milhões de homens, em todo o mundo, foram diagnosticados com CaP em 2018, correspondendo a 7,1% de todas as neoplasias diagnosticadas em ambos os sexos e a 13,5% das neoplasias diagnosticadas nos homens (BRAY et al. 2018).

Com uma estimativa de 359.000 mortes em 2018, o CaP é a quinta maior causa mundial de morte por câncer nos homens (BRAY et al. 2018).

Na população brasileira, o CaP é o segundo mais comum (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma) e estimativas para o ano de 2018, apontam para 68.220 novos casos, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA)(Ministério da Saúde 2019).

Excluindo-se os tumores de pele não-melanoma, o CaP é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do Brasil, correspondendo à uma taxa de 31,7% do total dos quatorze cânceres mais incidentes do país (Ministério da Saúde 2019).

Além da idade e da origem afro-americana, uma história familiar de CaP é um fator de risco bem estabelecido. Quando um parente de primeiro grau tem CaP, o risco de se desenvolver a doença é dobrado. Além disso,

este risco pode aumentar 5 a 11 vezes, caso dois ou mais parentes de primeira linha apresentem esta neoplasia (HEMMINKI 2012).

Cerca de 9% dos homens com CaP têm uma doença verdadeiramente hereditária, que está associada a um início de 6 a 7 anos antes dos casos esporádicos, mas não apresenta outras diferenças. Uma exceção a isso são os portadores da mutação no gene BRCA, que parecem ter risco de desenvolver precocemente o CaP e apresentar um desfecho mais agressivo, com recidiva e progressão para doença metastática letal mais precoces (CASTRO et al. 2013; BANCROFT et al. 2014).

## **1.2 TIPOS HISTOLÓGICOS**

Aproximadamente 95% dos CaP são adenocarcinomas e a maioria deles é do subtipo “acinar usual” (BEG et al. 2018).

As características histopatológicas principais utilizadas para o diagnóstico do CaP incluem a arquitetura anormal ou padrão de glândulas, perda da camada de células basais e a atipia nuclear (BEG et al. 2018).

Outros subtipos mais raros incluem as variantes acinares e as variantes não-acinares (HUMPHREY 2012).

### 1.3 RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

O principal objetivo dos testes de rastreamento é reduzir o risco de morrer pela doença, além de tentar melhorar a qualidade de vida da pessoa no futuro devido à prevenção da doença localmente avançada ou metastática.

No caso do CaP, o rastreamento ainda apresenta muitas divergências dentro da comunidade médica, como demonstrado pelos diferentes *guidelines* da Associação Urológica Americana (AUA) e da Associação Europeia de Urologia (EAU) (CARTER et al. 2013; MOTTET et al. 2017).

O rastreamento pode ser realizado por um dos três métodos: em massa (realizado em larga escala em uma população inteira); seletiva (realizado em populações de alto risco) ou oportunista (realizado como parte de uma consulta médica).

Um teste diagnóstico tenta identificar a doença na presença dos sintomas, enquanto a triagem é oferecida em indivíduos livres de sintomas.

A presença de sintomas do trato urinário inferior é comum em homens mais velhos, está associada à obstrução benigna da próstata e não é considerada como um aumento do risco de CaP (JONES et al. 2010).

Sendo assim, os testes de rastreamento incluem o exame de toque retal (TR), o teste sanguíneo do antígeno prostático específico (PSA) e a biópsia guiada por ultrassonografia transretal (USTR), se houver suspeita de CaP.

Em 2010, uma revisão da Cochrane incluiu cinco estudos para uma meta-análise, sendo que três desses cinco estudos tinham alto risco de viés

e dois estudos (o *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* - ERSPC, realizado na Europa e o *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial* - PLCO, realizado nos Estados Unidos) tinham baixo risco de viés, mas apresentam resultados conflitantes quanto ao benefício dessa intervenção na mortalidade por CaP.

O estudo ERSPC relatou redução significativa na mortalidade específica por câncer da próstata com razão de risco (RR) de 0,84, intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,73 a 0,95, enquanto o estudo PLCO concluiu que o rastreamento não produziu nenhum benefício significativo (RR 1,15, IC 95%, 0,86 - 1,54).

Já a análise entre os cinco estudos incluídos não indicou nenhuma diferença estatisticamente significativa na mortalidade específica por câncer de próstata entre os homens que fizeram exames de prevenção e aqueles que não fizeram (grupo controle) (RR 1,00, IC 95%, 0,86 - 1,17) e está associada a um alto grau de sobrediagnóstico, tratamento e danos relacionados à triagem (ANDRIOLE et al. 2012; SCHRÖDER et al. 2014; STEWART et al. 2017).

Um limiar de PSA comum para biópsia tem sido superior a 3,0 ng/mL, um ponto de corte associado a um valor preditivo positivo de cerca de 30% em homens com 50 anos ou mais, e um valor preditivo negativo de cerca de 85% em homens com idade mediana de 69 anos, na data da biópsia (HAYES e BARRY 2014).

A Associação Americana Urológica apresentou em 2013, recomendações para a detecção precoce do CaP. Este documento foi

posteriormente revisado em 2015 e 2018, com literatura adicional incorporada ao relatório original (CARTER et al. 2013).

- 1 Não realizar o rastreamento em homens com menos de 40 anos;
- 2 Para homens entre 40 e 54 anos, o rastreamento de rotina não deve ser realizado a menos que eles não apresentem alto risco de CaP. Estes riscos incluem homens afro-americanos; e aqueles com história familiar de adenocarcinomas metastáticos ou letais (próstata, mama, ovário, pâncreas), abrangendo várias gerações, afetando vários parentes de primeiro grau e que se desenvolveu em idades mais jovens.
- 3 Para homens entre 55 e 69 anos a decisão de submeter-se a uma triagem de PSA envolve avaliar os benefícios da redução da taxa de câncer de próstata metastático e a prevenção da morte por câncer de próstata, contra os potenciais danos conhecidos associados à triagem e ao tratamento.
- 4 Para tentar reduzir os possíveis danos associados ao rastreamento, um intervalo de 2 anos ou mais é preferível do que o rastreamento anual, naqueles homens que decidiram serem submetidos aos testes.
- 5 Não é recomendado o rastreamento de rotina em homens com 70 anos ou mais ou qualquer homem com expectativa de vida menor que 10 a 15 anos.

Também em 2013, a Associação Européia de Urologia apresentou as seguintes recomendações para detecção precoce do CaP (MOTTET et al. 2017):

- 1 Realizar o rastreamento em homens de alto risco somente após informá-los sobre os potenciais riscos e benefícios dos testes e tratamentos subsequentes;
- 2 Rastreamento apenas em homens com expectativa de vida maior que 10 anos;
- 3 Sugerir o teste de PSA em homens com alto risco (>50 anos, >45 anos e história familiar de CaP ou >45 anos e afroamericanos);
- 4 Seguimento a cada 2 anos em homens com alto risco inicial de CaP e a cada 8 anos naqueles com baixo risco inicial de CaP.

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) em 2017 apresentou as seguintes recomendações:

- 1 Homens a partir de 50 anos devem procurar um profissional especializado, para avaliação individualizada;
- 2 Aqueles da raça negra ou com parentes de primeiro grau com câncer de próstata devem começar o rastreamento aos 45 anos;
- 3 O rastreamento deverá ser realizado após ampla discussão de riscos e potenciais benefícios;
- 4 Após os 75 anos, o rastreamento poderá ser realizado apenas para aqueles homens com expectativa de vida acima de 10 anos.

## 1.4 DIAGNÓSTICO

O CaP usualmente é suspeito quando o TR está alterado e/ou o valor do PSA está elevado, e o diagnóstico definitivo é histopatológico (MOTTET et al. 2017).

No entanto, o teste de PSA tem baixa especificidade e, muitas vezes, produz resultados falso-positivos, que contribuem para a ansiedade do paciente e aumentam os custos e potenciais complicações associadas a biópsias desnecessárias (CARROLL et al. 2017).

Técnicas adicionais usadas com testes de PSA têm o potencial de refinar a seleção de pacientes para biópsias, diminuir biópsias desnecessárias, reduzir a detecção excessiva e aumentar a especificidade da biópsia, sem perder um número substancial de tipos mais agressivos (CARROLL et al. 2017).

A ressonância magnética multiparamétrica (RMmp) associada à classificação PI-RADS é utilizada antes da realização da biópsia com a finalidade de detectar o CaP clinicamente significativo, reduzindo biópsias desnecessárias (POKORNY et al. 2014; TURKB EY et al. 2016).

A RMmp é uma combinação de imagens ponderadas em T2 (T2W), Difusão (DWI) e contraste dinâmico (DCE) e é uma ferramenta precisa na detecção de câncer de próstata clinicamente significativo.

### 1.4.1 PI-RADS

A introdução da classificação PI-RADS para a ressonância magnética da próstata em 2012 levou a aquisições, interpretações e relatos mais padronizados da ressonância magnética da próstata (BARENTSZ et al. 2012). Desde então, esse sistema de classificação foi revisado e simplificado em 2015 (PI-RADS versão 2) e ainda está evoluindo, com base na análise de dados da RMmp da próstata. A categoria de avaliação do PI-RADS versão 2 determina a probabilidade de câncer de próstata clinicamente significativo, que é definido como um tumor com um escore de Gleason de 7 ou mais, e está resumida a seguir de acordo com a *American College of Radiology* e a Sociedade Europeia de Urorradiologia (WEINREB et al. 2016):

#### Anatomia Zonal

Zona de Transição (ZT): envolve a uretra prostática. Esta zona aumenta em homens idosos, resultando em hiperplasia benigna da próstata.

Zona Central (ZC): encontra-se na base da próstata atrás da zona de transição e envolve o ducto ejaculatório esquerdo e direito.

Zona Periférica (ZP): está situada no lado posterior e lateral da próstata.

O mapa setorial utilizado na versão 2 do PI-RADS emprega 39 setores (12 na base, 12 na porção média, 12 no ápice da próstata, 2 vesículas seminais e 1 esfíncter uretral).

### Categorias de avaliação do PI-RADS

A atribuição de uma categoria de avaliação do PI-RADS para cada lesão é baseada no escore das sequências T2W, DWI / ADC e DCE, de acordo com a anatomia zonal.

Zona Periférica (ZP): A zona periférica situa-se no lado posterior e lateral da próstata, circundando a zona de transição. Para a ZP, o DWI / ADC é a principal sequência determinante (técnica dominante) para atribuir a categoria de avaliação do PI-RADS. Como a sequência dominante para a avaliação do PI-RADS na zona periférica é diferente da zona de transição, a identificação da localização zonal de uma lesão é essencial.

Zona de Transição (ZT): Para a ZT, a imagem T2W é a principal sequência determinante (técnica dominante) para atribuir a categoria de avaliação do PI-RADS.

PI-RADS na ZT: Na ZT, uma lesão equivocada (categoria 3 do PI-RADS) é atribuída à categoria 4 do PI-RADS se o DWI corresponder à categoria 5 (marcadamente intensa acima de 1,5 cm). A lesão permanece atribuída à categoria 3 do PI-RADS se o DWI corresponder à categoria 4 do DWI (marcadamente intensa, mas inferior a 1,5 cm) ou inferior.

Sendo assim, as categorias de avaliação da versão 2 do PI-RADS ficaram assim estabelecidas:

PI-RADS 1 - Muito baixo (é altamente improvável que o câncer clinicamente significativo esteja presente)

PIRADS 2 - Baixo (é improvável que o câncer clinicamente significativo esteja presente)

PIRADS 3 - Intermediário (a presença de câncer clinicamente significativo é equivocada)

PIRADS 4 - Alto (é provável que o câncer clinicamente significativo esteja presente)

PIRADS 5 - Muito alto (é altamente provável que o câncer clinicamente significativo esteja presente)

Uma revisão sistemática de 12 artigos detectou que o CaP clinicamente significativo, utilizando-se a RMmp, variou de 44% a 87% em homens que nunca haviam sido submetidos a uma biópsia e em homens com biópsias negativas prévias usando a biópsia de próstata ou patologia definitiva de uma amostra de prostatectomia radical como o padrão de referência. O valor preditivo negativo para exclusão de doença significativa variou de 63% a 98% (FÜTTERER et al. 2015).

Além disso, uma revisão sistemática e metanálise comparou e avaliou que a biópsia dirigida por imagens de ressonância magnética (RM-Bx) pode melhorar a precisão diagnóstica na detecção significativa de câncer de próstata em comparação com a biópsia guiada por ultrassom transretal (TRUS-Bx) padrão em homens com suspeita clínica de câncer de próstata. A RM-Bx teve uma maior taxa de detecção de câncer de próstata significativo e uma menor taxa de detecção de câncer de próstata insignificante em comparação ao TRUS-Bx (SCHROOTS et al. 2015)

## 1.5 BIÓPSIA DA PRÓSTATA

A biópsia guiada por ultrassonografia usando uma agulha 18G com um bloqueio anestésico periprostático e coletando 12 fragmentos é atualmente o método padrão no diagnóstico do CaP. A biópsia é normalmente bem tolerada e com baixo risco de complicações maiores. No entanto, complicações menores, como dor e sangramento são frequentes e as complicações infecciosas aumentaram ao longo do tempo (LOEB et al. 2013).

A partir do estabelecimento da RM como método com altas taxas de detecção tumoral, novas tecnologias surgiram com o intuito de utilizar estas informações para aprimorar o diagnóstico da neoplasia de próstata. E a biópsia de próstata guiada por RM é a de maior aplicabilidade (OBERLIN et al. 2016).

Existem basicamente três métodos para realizar uma biópsia guiada por RM. O primeiro é a biópsia *in bore*, ou seja, dentro do aparelho da ressonância. O segundo é a fusão cognitiva com ultrassonografia (US), quando o radiologista avalia as imagens de RM antes de realizar a US e procura amostrar a topografia provável da lesão durante a biópsia convencional transretal. O terceiro consiste na fusão verdadeira com RM: um hardware acoplado ao equipamento de US realiza, de forma automatizada e em tempo real, a fusão das imagens de US com imagens de RM previamente adquiridas. Essa modalidade apresenta, hoje, a melhor relação de custo/efetividade para tal finalidade (OBERLIN et al. 2016).

## **1.6 CLASSIFICAÇÃO DE RISCO**

De acordo com os guidelines em câncer de próstata da Associação Europeia de Urologia, a estratificação de risco proposta por D'AMICO et al. (1999) utiliza critérios como o escore de Gleason, estadiamento clínico TNM de 2009 e a dosagem de PSA, categorizando os pacientes de acordo com o risco de recidiva bioquímica após tratamento local. Sendo assim, os pacientes podem ser classificados em baixo, intermediário ou alto risco de apresentar recidiva bioquímica, conforme especificado na Tabela 1 (MOTTET et al. 2017).

### **1.6.1 Escore de Gleason**

O sistema de graduação de Gleason (G) continua a ser o sistema fundamental para determinar a diferenciação tumoral e um dos fatores prognósticos mais significativos para o CaP apesar do avanço continuado na compreensão clínica e molecular dessa patologia (GLEASON 1966).

O sistema evoluiu ao longo dos anos para melhorar sua variabilidade interobservador, ajustar-se à nossa melhor compreensão da biologia da doença e adaptar-se às mudanças no manejo clínico da doença. Em 2005, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) realizou uma reunião de consenso para atualizar o sistema de graduação de Gleason para a prática contemporânea (EPSTEIN et al. 2005). Em 2014, foi reconhecido que havia necessidade de modificações adicionais e foi adotado o conceito de graduar os grupos de pacientes com CaP de 1 a 5, além de diferenciar os pacientes com escore de Gleason 7 em (3 + 4) ou (4 + 3) (EPSTEIN et al. 2016).

O sistema foi originalmente dividido histopatologicamente em notas que variavam de 1 a 5. O grau 1 correspondia ao tumor mais bem diferenciado, com o câncer se assemelhando às glândulas normais e o grau 5 significando que o tumor era menos diferenciado, perdendo toda a formação das glândulas originais.

O escore de Gleason é então definido como a soma dos dois padrões de classificação mais comuns (primário e secundário). Se o tumor tiver apenas um padrão, então esse padrão / grau é incluído duas vezes (por exemplo, um tumor com apenas padrão 3 recebe uma pontuação de  $3 + 3 = 6$ ).

### **1.6.2 Classificação Tumor, Nódulo, Metástase (TNM) - 7ª edição da “Union Internationale Contre le Cancer” (UICC)**

#### T - Tumor Primário

- TX Tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Nenhuma evidência de tumor primário
- T1 Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem
  - T1a Achado histológico incidental de tumor em 5% ou menos de tecido ressecado
  - T1b Achado histológico incidental de tumor em mais de 5% dos tecidos ressecados
  - T1c Tumor identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido ao antígeno específico da próstata elevado [PSA])
- T2 Tumor que é palpável e confinado dentro da próstata
  - T2a O tumor envolve metade de um lobo ou menos
  - T2b O tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não de ambos os lobos
  - T2c O tumor envolve ambos os lobos
- T3 O tumor se estende através da cápsula prostática
  - T3a Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
  - T3b O tumor invade a (s) vesícula (s) seminal

T4 O tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos levantadores e / ou parede pélvica

N - Linfonodos Regionais (pélvicos)

NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Nenhuma metástase linfonodal regional

N1 Metástase linfonodal regional

M - Metástase à distância

M0 Nenhuma metástase à distância

M1 Metástase à distância

M1a Linfonodo (s) não regional (is)

M1b Ossos

M1c Outros sítios

### **1.6.3 PSA**

O teste de PSA foi originalmente aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1986 para monitorar a progressão do CaP em homens que já haviam sido diagnosticados com a doença. Em 1994, o FDA aprovou o uso do teste PSA em conjunto com um digital exame retal (DRE) para testar homens assintomáticos com suspeita de CaP (National Cancer Institute-NCI 2012).

O PSA é uma glicoproteína produzida quase exclusivamente pelas células epiteliais prostáticas podendo estar alterado em outras afecções como hipertrofia benigna da próstata, prostatites e/ou traumas (BARRY 2001).

A sensibilidade e especificidade do PSA variam de acordo com o ponto de corte. Se utilizarmos o corte 2,5 ng/dl há aumento da sensibilidade, mas com perda de especificidade. Ao utilizar o corte de 4,0 há perda da

sensibilidade e melhora da especificidade, apesar de manter baixa razão de verossimilhança (SBU).

O PSA faz parte do rastreamento e diagnóstico dos pacientes e auxilia na identificação precoce do tumor que apresenta maior potencial de agressividade, permitindo que o tratamento específico seja oportuno, necessário e com baixa taxa de morbidade, além de aumentar a expectativa de vida com qualidade (ANKERST et al. 2013).

**Tabela 1** - Critérios utilizados para estratificação de risco de recidiva bioquímica após 10 anos de tratamento inicial nos pacientes com câncer de próstata.

|                           | Risco Baixo  | Risco Intermediário        | Risco Alto     | Risco Alto          |
|---------------------------|--------------|----------------------------|----------------|---------------------|
| <i>Estadio Clínico</i>    | Até cT2a e,  | cT2b ou,                   | cT2c ou,       | cT3-4 ou N+         |
| <i>Escore de Gleason</i>  | Até 6 e,     | 7 ou,                      | Acima de 7 ou, | Qualquer            |
| <i>PSA sérico (ng/mL)</i> | Abaixo de 10 | Acima de 10 e abaixo de 20 | Acima de 20    | Qualquer            |
| <i>Definição</i>          | Localizado   |                            |                | Localmente Avançado |

Fonte: D'AMICO et. al. (1999).

**Tabela 2** - Dados que mostram a correspondência entre o Escore de Gleason tradicional e o Escore de Gleason modificado

| Escore final de Gleason na biópsia | Grupo Prognóstico da ISUP | 5 anos livre de Progressão Bioquímica (%) |
|------------------------------------|---------------------------|---|
| ≤ 6 (3+3)                          | 1                         | 97,50%                                    |
| 7 (3+4)                            | 2                         | 93,10%                                    |
| 7 (4+3)                            | 3                         | 78,10%                                    |
| 8                                  | 4                         | 63,60%                                    |
| 9 ou 10                            | 5                         | 48,90%                                    |

Fonte: EPSTEIN et al. (2016).

## 1.7 TRATAMENTOS

As decisões sobre a melhor conduta a ser tomada devem ser discutidas entre o paciente e uma equipe multidisciplinar, e após uma análise dos benefícios e efeitos colaterais que cada modalidade terapêutica pode proporcionar (MOTTET et al. 2017).

### 1.7.1 Observação e Vigilância Ativa

A observação visa monitorar o curso do câncer de próstata com a expectativa de fornecer terapia paliativa quando os sintomas se desenvolvem ou uma mudança no exame ou os resultados do PSA sugerem que os sintomas são iminentes. O objetivo da observação é manter a qualidade de vida evitando o tratamento não-curativo quando o câncer de próstata não for capaz de causar mortalidade ou morbidade significativa. A principal vantagem da observação é evitar possíveis efeitos colaterais da terapia definitiva desnecessária ou da terapia de privação de andrógeno (TPA) (CARROLL et al. 2017).

A vigilância ativa representa uma terapia adequada para pacientes que também podem receber uma abordagem curativa. Esses pacientes com CaP (de muito baixo risco) não são inicialmente tratados, mas são acompanhados e tratados com uma intenção curativa se progressão ou a ameaça de progressão ocorre durante o acompanhamento (HEIDENREICH et al. 2014).

As avaliações durante a conduta observacional não são pré-definidas e ocorrem nos pacientes com expectativa de vida < 10 anos, podendo ser

aplicada nos pacientes em qualquer estágio do CaP. No caso da vigilância ativa, as avaliações são realizadas em pacientes com expectativa de vida > 10 anos com CaP de baixo risco através do toque retal, dosagens do PSA, biópsias e RMmp (MOTTET et al. 2017).

WILT et al. (2012) conduziram um estudo com 731 pacientes (*Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial - PIVOT*) e mostraram que a prostatectomia radical não reduziu a mortalidade por todas as causas ou pelo CaP, quando comparada à observação, em pelo menos 12 anos de acompanhamento. Os achados foram mais robustos entre homens com um valor de PSA de 10 ng/ml ou menos e tumores de baixo risco.

### **1.7.2 Prostatectomia Radical**

Atualmente, a prostatectomia radical (PR) tem sido o único tratamento para o CaP localizado em estágio inicial (em sua maioria T2) que demonstrou um benefício de sobrevida específica do câncer, quando comparado ao tratamento conservador, em um estudo prospectivo randomizado com 695 homens durante 29 anos de acompanhamento (*Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4 - SPCG4*) realizado na Suécia também na era pré-rastreamento com PSA e que incluiu somente 5% de pacientes diagnosticados pela elevação do PSA, não mostrou diferença significativa na mortalidade global após 12 anos entre os braços prostatectomia radical e observação (33% versus 40%, respectivamente); porém, uma análise de subgrupo evidenciou uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade global em favor da prostatectomia radical nos homens com até 65

anos de idade (22% versus 40%). A mortalidade específica por câncer em todo grupo também foi menor no grupo prostatectomizado (12,5% versus 18%). Metástase à distância e progressão local foram igualmente menores no grupo dos pacientes submetidos à prostatectomia radical. Em contrapartida, os pacientes tratados cirurgicamente tiveram mais eventos adversos relacionados ao tratamento, principalmente relacionados com a continência urinária e função sexual (BILL-AXELSON et al. 2018).

Os resultados mais recentes após 15 nos deste estudo foram recentemente atualizados e demonstraram significativamente que a mortalidade no grupo de pacientes submetidos à prostatectomia radical foi 11,7% menor do que no grupo de pacientes cuja condição foi gerenciada pela vigilância ativa (IC 95%, 5,2-18,2). Em média, os homens que foram operados viviam 2,9 anos a mais do que os homens que receberam tratamento apenas após o início dos sintomas. No entanto, os autores observaram que o número de anos extras obtidos é uma medida bruta e que as conclusões para a prática clínica dependerão do risco de base do paciente, que pode ser mais bem estimado à medida que os métodos diagnósticos se desenvolvem (BILL-AXELSON et al. 2018).

Alguns pacientes com risco alto ou muito alto ainda podem se beneficiar da prostatectomia radical. Em uma análise de 842 homens com escores de Gleason de 8 a 10 submetidos à prostatectomia radical, os preditores de desfecho desfavorável incluíram nível de PSA acima de 10 ng/mL, estágio clínico T2b ou superior, escore de Gleason 9 ou 10, maior número de fragmentos da biópsia com câncer de alto grau e mais de 50% de

envolvimento dos fragmentos. Pacientes sem essas características apresentaram maior sobrevida livre de recidiva bioquímica e doença-específica de 10 anos após prostatectomia radical, em comparação àqueles com achados desfavoráveis (31% vs 4% e 75% vs 52 %, respectivamente) (MOHLER et al. 2014).

De fato, a estratificação de risco baseada nas características individuais da doença é fundamental para planejar a extensão da preservação dos feixes neurovasculares, que está associada à melhora da recuperação da função erétil, bem como para decidir se será realizada a dissecação de linfonodos pélvicos e qual seria sua extensão (DELL'OGGIO et al. 2019).

A PR com preservação dos nervos representa a abordagem de escolha em todos os homens com função erétil normal e doença confinada ao órgão, melhorando a qualidade de vida sem comprometer o resultado oncológico. Por outro lado, pacientes com alto risco de doença extracapsular, como qualquer cT2c ou cT3 ou qualquer G > 7 são contraindicações usuais (MOTTET et al. 2017).

A prostatectomia radical é uma opção de resgate para pacientes com recidiva bioquímica após a RT primária, mas a morbidade (incontinência, disfunção erétil e contratura do colo da bexiga) permanece significativamente maior do que quando a prostatectomia radical é usada como terapia inicial. A sobrevida global em 10 anos e específica para câncer variou de 54% a 89% e 70% a 83%, respectivamente (MOHLER et al. 2014).

### 1.7.3 Linfadenectomia Pélvica (LNDP)

A decisão de se realizar a LNDP deve ser guiada pela probabilidade de metástases linfonodais. BRIGANTI et al. (2012) descreveram um normograma pré-operatório que avaliou a necessidade de se realizar uma LNDP estendida (LNDPe). Este cálculo é realizado utilizando-se variáveis como o PSA, o estágio clínico e as biópsias primária e secundária de Gleason, bem como a porcentagem de núcleos positivos na amostra. Deste modo, um resultado final  $> 5\%$  é uma indicação para se realizar a LNDPe.

Uma LNDPe inclui a remoção de todo tecido nodular de uma área delimitada pela veia íliaca externa anteriormente, a parede lateral pélvica lateralmente, a parede da bexiga medialmente, o assoalho da pelve posteriormente, o ligamento de Cooper distalmente e a artéria íliaca interna proximalmente. A remoção de mais linfonodos usando a técnica estendida tem sido associada a um aumento da probabilidade de encontrar metástases linfonodais, proporcionando assim um melhor estadiamento histopatológico, porém apresenta conseqüentemente maiores taxas de complicações como as linfocelas (JOSLYN e KONETY 2006; MASTERSON et al. 2006).

De acordo com uma meta-análise de 2006, a TPA neoadjuvante antes da PR não apresenta sobrevida global significativa (KUMAR et al. 2006). No entanto, em homens com CaP e acometimento linfonodal, a TPA imediatamente após a PR conseguiu alcançar uma taxa de 80% em 10 anos na sobrevida câncer-específica (MESSING et al. 2006).

#### 1.7.4 Radioterapia

Nas últimas décadas, as técnicas de radioterapia (RT) evoluíram para permitir que doses mais altas de radiação sejam administradas com segurança. A RT conformada tridimensional (RTC-3D) utiliza *software* de computador para integrar imagens anatômicas de tomografia computadorizada (TC) na posição em que o paciente realizará o tratamento, o que permite administrar doses mais altas com menor risco de efeitos tardios. Atualmente a RT com intensidade modulada por dose (RT-IMRT), com ou sem RT guiada por imagem, é o padrão-ouro para o tratamento de RT por feixe externo (RTFE) porque está associada a menos complicações quando comparada à RTC-3D (SWISHER-MCCLURE et al. 2014).

A RTFE é comumente usada para tratar o câncer de próstata localizado. Os esquemas convencionais utilizam 1,8 a 2 Gy por tratamento, administrados durante 5 dias por semana por mais de 8 a 9 semanas (40 a 45 tratamentos), para doses totais que variam entre 70 a 81 Gy (SWISHER-MCCLURE et al. 2014).

O modelo biológico sugere que o CaP pode ser mais sensível a uma dose mais alta por fração, resultando na investigação do hipofracionamento (HFX) na doença localizada. Um estudo comparou os desfechos em pacientes com CaP com risco intermediário que realizaram RT convencional (RTC) ou RTHFX e não demonstrou inferioridade na RTHFX em relação à sobrevida livre de doença, toxicidade e em termos de controle bioquímico, quando comparada à RTC (DEARNALEY et al. 2016).

O estudo RTOG 0415, também não demonstrou inferioridade na RTHFX em relação à sobrevida livre de doença e controle bioquímico, mas evidenciou aumento da toxicidade (LEE et al. 2016), assim como o estudo HYPRO, que demonstrou aumento da toxicidade urinária tardia principalmente em pacientes que já apresentavam sintomas urinários prévios (INCROCCI et al. 2016).

Sendo assim, a RTHFX permite que o paciente seja submetido a menos tratamentos, aumentando a aderência e reduzindo os custos para o sistema de saúde, mas exige garantia de qualidade meticulosa, excelente orientação de imagem e atenção às restrições de dose dos órgãos em risco para minimizar o risco de toxicidade em longo prazo.

#### **1.7.5 Braquiterapia**

A braquiterapia de baixa dose usa sementes radioativas permanentes implantadas na próstata e é uma opção para aqueles pacientes com doença de baixo risco e nos casos selecionados com doença de risco intermediário (baixo volume de G7: 3+4), volume da próstata  $< 50 \text{ cm}^3$  e um Escore Internacional de Sintomas da Próstata menor ou igual a 12 (MOTTET et al. 2017).

A vantagem da braquiterapia de baixa dose é que o tratamento é completado em 1 dia com pouco tempo perdido das atividades normais. Em pacientes apropriados, as taxas de controle do câncer parecem comparáveis à prostatectomia (mais de 90%) para tumores de baixo risco em seguimento de médio prazo (MERRICK et al. 2004). Além disso, o risco de incontinência

é mínimo em pacientes sem ressecção transuretral anterior da próstata (RTU), e a função erétil é preservada em curto prazo. As desvantagens da braquiterapia incluem a necessidade de anestesia geral e o risco de retenção urinária. Os sintomas de irritação miccional podem persistir até 1 ano após a implantação (RAMSAY et al. 2015).

A braquiterapia de alta dose usa uma fonte radioativa temporariamente introduzida na próstata para fornecer radiação. A braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) pode ser administrada em frações únicas ou múltiplas e é frequentemente combinada com RTFE pelo menos 45 Gy como método de escalonamento de dose em CaP intermediário ou de alto risco (MOTTET et al. 2017).

#### **1.7.6 Opções Terapêuticas Alternativas para Tratamento Local**

Algumas técnicas têm sido recentemente desenvolvidas com o objetivo fazer a ablação de tumores focais preservando a neurovascularização, o esfíncter e a uretra. A crioterapia e o ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) ainda são considerados para pacientes de baixo risco. Estas opções devem ser bem avaliadas nos pacientes com expectativa de vida maior que 10 anos (RAMSAY et al. 2015).

#### **1.7.7 Tratamento do Câncer de Próstata Recidivado, Metastático e Resistente à Castração**

Após a PR, a recorrência bioquímica (RB) é definida por dois valores consecutivos de elevação do PSA > 0,2 ng/ml. Após a RT, a definição de falha

do PSA pelo Grupo de Oncologia de Radioterapia (RTOG) e a Sociedade Americana de Radiação Oncológica de Phoenix é definido como qualquer aumento de PSA maior ou igual a 2 ng/ml do valor do PSA nadir, independentemente da concentração sérica do nadir. É importante ressaltar que os pacientes com recorrência de PSA após PR ou RT primária têm diferentes riscos de mortalidade CaP-específica subsequentes. Para ambos os grupos, entretanto, homens com tempo de duplicação de PSA (PSAdt) <3 meses, estágio T3b ou superior, escore de Gleason 8-10 e tempo para RB <3 anos representam um subgrupo com alto risco de desenvolver metástases e morrer de CaP (CORNFORD et al. 2017).

Os métodos de imagens são úteis no estadiamento e na detecção de metástases e recidiva do CaP. Imagens anatômicas incluem a ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM). As técnicas funcionais incluem a cintilografia óssea (CO), tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT) e a ressonância magnética multiparamétrica (RMmp) (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2019).

## **1.8 MÉTODOS DE IMAGENS CONVENCIONAIS UTILIZADOS NO REESTADIAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA**

### **1.8.1 Ultrassonografia (USG)**

Além de fornecer informações anatômicas pode avaliar o fluxo vascular utilizando-se o ultrassom Doppler. A ultrassonografia endorretal é utilizada

para guiar biópsias transretais da próstata e pode ser considerada nos pacientes com recorrência após PR (NCCN 2019).

### **1.8.2 Cintilografia Óssea (CO)**

É indicada na avaliação inicial de pacientes com alto risco de metástases ósseas (T1 e PSA  $\geq$  20; T2 e PSA  $\geq$  10; Gleason  $\geq$  8 ou T3 /T4) ou em qualquer estágio da doença com sintomas sugestivos de doença metastática óssea (CORNFORD et al. 2017).

O estudo ósseo pode também ser considerado na avaliação de pacientes após PR quando não ocorre a queda do PSA para níveis indetectáveis, ou quando o PSA é indetectável após a PR, mas apresenta elevação detectável em duas ou mais avaliações subsequentes (MOTTET et al. 2017).

A cintilografia óssea pode ser considerada ainda na avaliação de pacientes com elevação do PSA ou TR positivo após RT, caso o paciente seja candidato para terapia local adicional ou terapia sistêmica (MOTTET et al. 2017).

As CO conseguem diagnosticar menos do que 5% das metástases ósseas em pacientes com PSA menores que 7 ng/ml, porém se um paciente tem dor óssea, uma CO deve ser considerada independentemente do nível sérico de PSA (BRIGANTI et al. 2010).

A CO com  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP é considerada método custo-efetivo e amplamente disponível e aceito na comunidade médica para detecção de lesões ósseas metastáticas, especialmente as osteoblásticas, características

desse tipo de câncer. Contudo, sabe-se que sua sensibilidade para detecção de lesões intramedulares é limitada e sua especificidade de forma geral é reduzida, de forma que outros métodos complementares de imagem são frequentemente necessários para confirmação diagnóstica dos achados (SHEN et al. 2014).

### **1.8.3 Tomografia Computadorizada (TC)**

A TC proporciona um alto nível de detalhe anatômico e pode detectar a doença extracapsular extensa, doença metastática nodal e/ou doença metastática visceral, porém, geralmente, não é suficiente para a avaliação da glândula prostática (BRIGANTI et al. 2012).

Pode ser realizada com ou sem contraste oral e intravenoso para estadiamento inicial em pacientes selecionados (T3 ou T4; Pacientes T1 ou T2 e probabilidade de envolvimento linfonodal > 10% pelo nomograma) (BRIGANTI et al. 2012).

A TC, assim como a cintilografia óssea, pode ser considerada na avaliação de pacientes após PR quando não ocorre a queda do PSA para níveis indetectáveis, ou quando o PSA é indetectável após a PR, mas apresenta elevação detectável em 2 ou mais avaliações subsequentes; ou após a RT quando há elevação do PSA ou TR positivo, caso o paciente seja candidato para terapia local adicional ou terapia sistêmica (BRIGANTI et al. 2012).

#### 1.8.4 Ressonância Magnética (RM)

A RM é um método de imagem que não envolve radiação ionizante e permite a obtenção de imagens com alta resolução com excelente contraste de partes moles e pode ser realizada com ou sem a administração de material de contraste intravenoso (HÖVELS et al. 2008).

O meio de contraste utilizado é derivado de quelato de gadolínio, que tem perfil imunoalergênico inferior aos dos meios de contraste iodados. Todavia, pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica, é necessário tomar cuidado na utilização de agentes derivados de gadolínio em pacientes com função renal reduzida (i.e., *clearance* de creatinina < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (HÖVELS et al. 2008).

Em comparação com o TR, USTR e TC, a RM demonstra maior acurácia para a avaliação da doença uni ou bilobar (T2), extensão extraprostática e envolvimento das vesículas seminais (T3), assim como a avaliação de estruturas adjacentes (T4) (NCCN 2019).

As técnicas de RM padrão podem ser consideradas para a avaliação inicial de pacientes de alto risco (T3 ou T4) ou em pacientes com doença nos estágios T1 ou T2 com probabilidade de comprometimento dos linfonodos maior que 10%, mas nestes casos o nível de evidência é baixo (NCCN 2019).

A RM pode ser também considerada em pacientes após PR quando o PSA não reduzir a níveis indetectáveis ou quando o PSA indetectável torna-se detectável ou após a RT quando há aumento do PSA ou um TR anormal caso o paciente seja candidato para terapia local adicional (NCCN 2019).

Avanços recentes combinam técnicas funcionais com as sequências anatômicas já estabelecidas, resultando num protocolo de sequências multiparamétricas (mp) (MERTAN et al. 2016).

As imagens pesadas em T2 constituem a espinha dorsal da imagem prostática na RM, provendo detalhes anatômicos e mostrando lesões suspeitas com alta resolução espacial. Dentre as sequências funcionais, as imagens pesadas em difusão (DWI), a avaliação do realce dinâmico pelo contraste (DCE - *dynamic contrast enhancement*, ou estudos de permeabilidade) e a avaliação por espectroscopia de prótons são parte dos estudos clínicos rotineiros (MERTAN et al. 2016).

Por outro lado, a RMmp tem se mostrado equivalente à TC na avaliação de linfonodos pélvicos. Uma meta-análise realizada por HÖVELS et al. (2008) com 24 estudos, na avaliação de recorrência linfonodal, evidenciou sensibilidade e especificidade de 42% e 82%, respectivamente, para a TC e de 39% e 82%, respectivamente, para a RM.

## **1.9 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS/ TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (PET/CT)**

### **1.9.1 PET-CT com <sup>18</sup>F-Fluoreto de Sódio (NaF)**

Apresenta sensibilidade superior à da cintilografia óssea, além da melhor resolução espacial da imagem e possibilidade de análise anatômica corrigida, porém sua especificidade ainda é considerada limitada, o que pode dificultar a diferenciação entre metástase e lesão óssea benigna em

alguns casos. Em contrapartida, os estudos com ligantes de antígeno de membrana específicos, como o PSMA (*Prostate-Specific Membrane Antigen*), vêm emergindo como importante modalidade de imagem diagnóstica (HARMON et al. 2018).

### **1.9.2 PET/CT com Fluorocolina**

Embora a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) à base de colina possa ser utilizada para detectar possíveis linfonodos acometidos, há estudos que relatam baixa sensibilidade e especificidade, especialmente em níveis baixos de PSA e altas pontuações do escore de Gleason. Isto é particularmente importante, pois a radioterapia de resgate é mais eficaz em pacientes com um PSA menor que 1 ng/mL (MORIGI et al. 2015; RAMSAY et al. 2015; FAROLFI et al. 2019).

Além disso, a taxa de detecção de PET com colina é menor em pacientes com duplicação do PSA com tempo > 3 meses, durante a terapia de privação de andrógeno e podem apresentar resultados falsos positivos em condições inflamatórias e atividade do intestino delgado (RAMSAY et al. 2015).

Sendo assim, o desenvolvimento de novos métodos de imagiologia foi exigido e, neste contexto, o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) vem recebendo recentemente maior atenção.

### **1.9.3 PET/CT com Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA)**

O PSMA é uma proteína transmembrana do tipo II, primeiramente descrita em 1993 (ISRAELI et al. 1993). O gene PSMA (FOLH1) está localizado no braço curto do cromossomo 11. O PSMA é expresso na região apical das células prostáticas, o epitélio ao redor dos ductos prostáticos e alterações displásicas na próstata resultam na expressão de PSMA na superfície luminal dos ductos prostáticos. Os aumentos do estágio e grau do câncer de próstata resultam em maior expressão de PSMA na membrana celular e uma eventual progressão para o câncer de próstata avançado e resistência à castração, corresponde a mais aumentos na expressão do PSMA. A expressão de PSMA nas membranas celulares do CaP é de 100 a 1000 vezes maior que nas células normais (VELIKYAN 2013).

A formação das imagens no PET/CT depende da produção artificial de núclídeos que geralmente é realizada por ciclotrons. Contudo, o isótopo Gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) é obtido a partir de um sistema gerador de Germânio-68 ( $^{68}\text{Ge}$ ) /  $^{68}\text{Ga}$  o qual é simples de usar e relativamente de baixo custo (VELIKYAN 2013).

O  $^{68}\text{Ge}$  decai por captura eletrônica com meia-vida de aproximadamente 271 dias e como produto obtém-se o  $^{68}\text{Ga}$  cuja meia-vida é de 68 minutos e decai por emissão de pósitrons (RADIOISOTOPES 2010).

Os geradores podem ser eluídos repetidamente durante o dia devido ao equilíbrio secular entre o núclídeo pai e filho. Cinquenta por cento da atividade máxima disponível de  $^{68}\text{Ga}$  pode ser obtida a cada hora consecutiva

e a cada quatro horas acumuladas fornece mais de 94% desta (VELIKYAN 2013).

Devido à meia-vida elevada do elemento pai, este gerador pode ser disponibilizado para hospitais e clínicas médicas, com utilização média de 1 ano dependendo da atividade inicial. O radionuclídeo filho é eluído utilizando-se solução de ácido clorídrico (HCl) diluída em aproximadamente 0,5 a 1,5 molar (RADIOISOTOPES 2010).

O  $^{68}\text{Ga}$  tem demonstrado a sua aplicabilidade para a marcação de compostos pequenos, tanto macromoléculas biológicas bem como nano e micro partículas promovendo o crescimento no campo do PET (HÖVELS et al. 2008), pois a atividade enzimática do PSMA permite sua internalização para a célula, fornecendo um alvo específico para imagem e tratamento no CaP (RAMSAY et al. 2015).

O estudo de PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (PET-PSMA) vem se consagrando no cenário atual, seja para estadiamento ou reestadiamento de tumores de próstata, tanto para identificação de sítio primário quanto para detecção de metástases linfonodais locorregionais e à distância, ósseas e viscerais, com acurácia elevada (MAURER et al. 2016).

Sua alta sensibilidade confere aplicação especial nos casos de recidiva bioquímica pós-tratamento, já que outros métodos frequentemente não são capazes de identificar sítios de doença em atividade (VELIKYAN 2013).

Apesar da alta sensibilidade e especificidade para esta patologia, o aumento da captação de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA também pode ocorrer em estruturas normais, lesões benignas e outros tumores malignos, já sendo descrito na

literatura forte expressão de PSMA na neovascularização do tumor de diferentes subtipos de câncer epitelial sólido e diferentes tumores malignos de partes moles, além de outras patologias benignas e gânglios simpáticos (SHEIKHBAHAEI et al. 2017).

Em relação a metástases ósseas, a aquisição das imagens de corpo inteiro permite a avaliação de todo o arcabouço ósseo, possibilitando a correlação anatômica e a identificação de potencial atividade neoplásica intramedular óssea, conferindo maiores sensibilidade e especificidade do que a cintilografia óssea (PYKA et al. 2016). Tal método propicia, ainda, o adequado controle evolutivo das lesões através da mensuração do Standardized Uptake Value (SUV), com potencial de impacto no manejo terapêutico dos pacientes (SCHWARZENBÖCK et al. 2016).

Também pode ser utilizado para a seleção adequada dos grupos de pacientes que irão se beneficiar de novas modalidades terapêuticas, como o tratamento radioisotópico específico para metástases ósseas com cloreto de  $^{223}\text{Ra}$  (AHMADZADEHFAR et al. 2017), além de tratamentos PSMA-específicos com Lutécio-177 (emissor de partículas beta) e Actínio-225 (emissor de partículas alfa) (KRATOCHWIL et al. 2017).

A taxa de detecção do PET-PSMA e seu impacto no manejo dos pacientes têm sido relatados em vários estudos. A maioria dos estudos compreende uma população heterogênea de pacientes, com diferentes estratificações de riscos iniciais, incluindo-se diferentes escores de Gleason e uma ampla faixa de níveis de PSA inicial (AFSHAR-OROMIEH et al. 2017; CECI et al. 2019; MÜLLER et al. 2019).

Levando-se em consideração os casos discutidos nas reuniões de tumor board do departamento de urologia do A.C.Camargo Cancer Center e sabendo-se do potencial benefício do tratamento direcionado da recidiva oligometastática detectada pela geração anterior de estudos de imagem (OST et al. 2015), decidimos incluir apenas os pacientes com RB classificados inicialmente como risco inicial baixo ou intermediário pela classificação de D'Amico; escores de Gleason menores ou iguais a 7 (grupos prognósticos 1 a 3 da ISUP) e sem sinais de doença localmente avançada, acometimento linfonodal e metástases à distância, para avaliar o impacto do PET-PSMA no planejamento terapêutico desse grupo específico de pacientes.

## 2 JUSTIFICATIVA

O estudo de PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA na avaliação de pacientes com CaP de alto risco com recidiva bioquímica já apresenta resultados significativos para o seu uso. Por outro lado, pacientes com riscos baixo e intermediário permanecem sem grandes evidências do impacto deste método diagnóstico na mudança de conduta e no conseqüente benefício do tratamento proposto. Tendo em vista esta falta de informações específicas, somam-se as seguintes considerações:

- a A atual casuística e necessidade diagnóstica acurada e constante imposta pelo seguimento e tratamento dos nossos pacientes com CaP;
- b A existência da análise pregressa de dados epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos, laboratoriais e imagiológicos de pacientes submetidos ao estudo de PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA na nossa instituição no período de 2017 e 2018;
- c A introdução do conceito e prática do “Tumor Board” (reunião para análise multidisciplinar de manejo e conduta de pacientes dentro de um Cancer Center);
- d O crescente aumento do atendimento ambulatorial a pacientes com diagnóstico de CaP de baixo e intermediário riscos e à melhora sistemática e permanente da atualização do corpo clínico no conhecimento da patologia em questão.

Assim, estes pressupostos foram pilares fundamentais para o desenho e execução do estudo visando a compreensão da utilização diagnóstica do PET-PSMA em pacientes com CaP de riscos baixo ou intermediário com recidiva bioquímica, a fim de determinar o impacto no manejo dos pacientes e na mudança da conduta, e os efeitos contributivos no apoio decisório com o advento desta nova tecnologia em nossa instituição oncológica especializada.

### **3 OBJETIVO**

Avaliar o impacto do uso clínico do PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA na recorrência bioquímica de pacientes com CaP de risco inicial baixo ou intermediário.

## **4 MATERIAL E METODOLOGIA**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo retrospectivo, unicêntrico, desenvolvido no Setor de Medicina Nuclear do Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

### **4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 360 pacientes particulares com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata com recorrência bioquímica durante os meses de setembro de 2017 e novembro de 2018, que haviam sido submetidos ao estudo de PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA no A.C.Camargo Cancer Center. Dos 360 pacientes iniciais, 64 foram excluídos por estarem realizando o estudo com a finalidade de estadiamento inicial do CaP. Dos 296 pacientes restantes que estavam reestadiamento, foram excluídos outros 116 pacientes pelo fato de estarem realizando seguimento clínico em outras instituições. Além disso, mais 123 foram excluídos do estudo por estarem classificados como alto risco inicial pelos critérios de D'Amico ou por não estarem em um cenário de recidiva bioquímica. Deste modo, restaram e foram incluídos na pesquisa 57 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata de risco inicial baixo ou intermediário pelos critérios de D'Amico, com recorrência bioquímica e submetidos ao PET-PSMA

no A.C.Camargo Cancer Center, durante os meses de setembro de 2017 e novembro de 2018.

#### **4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- ✓ Pacientes com diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma da próstata de risco inicial baixo ou intermediário pelos critérios de D'AMICO et al. (1999)
- ✓ Pacientes que estavam em um cenário de recorrência bioquímica após os tratamentos iniciais;
- ✓ Pacientes que foram submetidos ao estudo de PET-PSMA entre setembro de 2017 e novembro de 2018;
- ✓ Pacientes que estivessem exclusivamente em seguimento terapêutico no A.C.Camargo Cancer Center.

#### **4.4 ASPECTOS ÉTICOS**

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente sob o número de protocolo 2260/16, sendo iniciado apenas após a completa aprovação (Anexo 1). O projeto inicial foi submetido a uma mudança de título e esta mudança foi devidamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente (Anexo 2). Além

disso, foi dispensada a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos pacientes por se tratar de um estudo retrospectivo.

#### **4.5 METODOLOGIA**

Todos os pacientes realizaram o estudo em um PET/CT Philips Gemini TF 64W Time Of Flight série 7258 após 60 minutos da injeção de 0,077 mCi/kg (aproximadamente 4 a 5 mCi) de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA. Nenhum paciente submetido ao estudo apresentou qualquer tipo de reação adversa durante ou após a injeção venosa do radiofármaco. Os pacientes permaneceram em repouso em uma poltrona confortável durante o período de captação e as imagens de aquisição do PET/CT foram realizadas aproximadamente 60 minutos após a injeção venosa do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA.

Foram realizadas duas aquisições, a primeira centrada na pelve, com maior resolução, e posteriormente, uma de corpo inteiro para avaliação das demais estruturas. Os pacientes foram posicionados na mesa do aparelho de PET/CT em decúbito dorsal com os membros superiores abaixados ao lado do corpo.

✓ Parâmetros de Aquisição do CT na Pelve:

Espessura: 2,0 mm

Incremento: - 1,0 mm

mAs/corte: 250

KV: 120

FOV: 600

Filtro: Sharp

Janela C: 60

Janela W: 360

Matriz: 512

Pitch: 0,798

Tempo de Rotação: 0,5 segundo

Colimação: 64 x 0,625

✓ Parâmetros de Aquisição PET na Pelve:

FOV: 576

Bed Positions: 4

Tempo por Bed: 2 minutos

✓ Parâmetros de Aquisição do CT no Corpo Inteiro:

Espessura: 5,0 mm

Incremento: 5,0 mm

mAs/corte: 150

KV: 120

mAs/corte: 150

FOV: 600

Filtro: Standard

Janela C: 35

Janela W: 350

Matriz: 512

Pitch: 0,829

Tempo de Rotação: 0,5 segundo

Colimação: 64 x 0,625

✓ Parâmetros de Aquisição PET no Corpo Inteiro:

FOV: 576

Bed Positions: máximo de 22

Tempo por Bed: 30 segundos do 1º ao 7º

60 segundos do 8º ao 21º

15 segundos no 22º

As imagens foram reconstruídas na estação de trabalho *Extended Brilliance Workspace* (EBW) e posteriormente interpretadas.

Através das imagens arquivadas destes 57 pacientes determinaram-se as captações anormais das lesões detectadas pelo  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA nos diversos segmentos corporais e interpretadas como sítios locorregionais e/ou metastáticos.

Como forma de avaliar quantitativamente estas lesões, foram realizadas quantificações dos maiores valores de SUV para cada lesão.

Foram utilizados apenas os radiofármacos fornecidos e produzidos pelo Instituto de Pesquisas Energética e Nucleares (IPEN) - Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) para esta finalidade.

Em alguns casos os exames de imagem foram interpretados e registrados em relatórios específicos exclusivamente por um médico nuclear especialista em PET/CT pela Associação Médica Brasileira (AMB) com 25 anos de experiência. Em outros casos, um médico nuclear especialista em PET/CT pela AMB, com 5 anos de experiência, interpretou inicialmente as imagens e, posteriormente as mesmas imagens foram interpretadas pelo médico mais experiente e, somente então, os dados foram registrados em relatórios específicos.

A interpretação das imagens obtidas por ambos os métodos foi realizada a partir da identificação do paciente e conhecimento da sua história clínica evolutiva e dos resultados dos exames a serem comparados.

Os inventários destes achados foram registrados em planilhas próprias e distintas com dados do paciente, motivo do pedido do estudo, positividade do estudo, localizações topográficas das lesões, Gleason, PSA na data do estudo, terapias realizadas e condutas planejadas após o PET-PSMA. Estes dados obtidos das planilhas foram apresentados em tabelas descritivas.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Todos os 57 homens apresentavam diagnóstico de adenocarcinoma da próstata e completaram o exame sem eventos adversos, sendo que 29 (50,87%) apresentaram PET-PSMA positivo e 28 (49,12%) tiveram um resultado negativo. A idade dos pacientes variou entre 47 e 86 anos, com média de 67 anos (desvio padrão de 7,7 anos) e mediana de 69 anos. O escore de Gleason foi de 6 (3+3) em 12/57 (21,05%) pacientes e Gleason 7 em 45/57 (78,95%) pacientes, sendo que, em 23/57 (40,35%) pacientes foi (3+4) e em 22/57 (38,59%) pacientes foi (4+3).

Estes dados estão demonstrados na Tabela 3 a seguir:

**Tabela 3** - Dados descritivos do total de pacientes que realizaram PET-PSMA.

| PET-PSMA POSITIVOS E NEGATIVOS (n = 57) | Quantidade de pacientes | Porcentagem em relação aos Positivos e Negativos (n = 57) | Gleason 6 (3+3) | Gleason 7 (3+4) | Gleason 7 (4+3) |
|---|-------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>PSA na época do exame (ng/mL):</b>   |                         |   |                 |                 |                 |
| < 1,0                                   | 27                      | 47,36%  | 2               | 12              | 13              |
| ≥ 1,0 e < 2                             | 8                       | 14,03%  | 1               | 3               | 4               |
| ≥ 2 e < 4,0                             | 14                      | 24,56%  | 6               | 6               | 2               |
| ≥ 4,0 e < 10                            | 7                       | 12,28%  | 2               | 2               | 3               |
| ≥ 10                                    | 1                       | 1,75%   | 1               | 0               | 0               |

Nos pacientes com PET-PSMA negativo (28/57 - 49,12%), quando consideramos a faixa de PSA até 2,0, o número de pacientes correspondeu a 24/28 (85,71%). Ao considerar a faixa de PSA < 1,0 foram observados 19/28 pacientes (67,85%) com estudo negativo, sendo que 1/19 (5,26%) foi classificado como Gleason 6, 10/19 (52,63%) foram Gleason 7 (3+4) e 8/19 (42,1%) foram Gleason 7 (4+3).

Em relação à motivação para solicitação do exame, o PET-PSMA dos pacientes negativos havia sido indicado para 10/28 (35,71%) pacientes com doubling time < 6 meses e para 13/28 (46,42) pacientes com doubling time > 6 meses.

Outras motivações para a realização do PET-PSMA que apresentaram resultados negativos foram a queda inadequada do PSA após a PR (4/28 pacientes - 14,28%) e elevação do PSA logo após a RT (1/28 paciente - 3,57%).

Estes dados estão demonstrados na Tabela 4 a seguir:

**Tabela 4** - Dados descritivos dos pacientes que apresentaram PET-PSMA negativo.

| <b>PET-PSMA NEGATIVOS<br/>(n = 28)</b>  | <b>Quantidade<br/>de pacientes</b> | <b>Porcentagem<br/>em relação aos<br/>Negativos<br/>(n=28)</b> | <b>Porcentagem<br/>em relação<br/>aos Positivos<br/>e Negativos (n<br/>= 57)</b> | <b>Gleason<br/>6 (3+3)</b> | <b>Gleason<br/>7 (3+4)</b> | <b>Gleason<br/>7 (4+3)</b> |
|---|------------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Motivos para solicitar PET-PSMA:</b> |                                    |  |  |                            |                            |                            |
| Doubling time < 6 meses                 | 10                                 | 35,71%   | 17,54%   |                            |                            |                            |
| Doubling time > 6 meses                 | 13                                 | 46,42%   | 22,80%   |                            |                            |                            |
| Sem queda adequada do PSA após PR       | 4                                  | 14,28%   | 7,01%  |                            |                            |                            |
| Elevação PSA pós RT                     | 1                                  | 3,57%  | 1,75%  |                            |                            |                            |
| <b>PSA na época do exame (ng/mL):</b>   |                                    |  |  |                            |                            |                            |
| < 1,0                                   | 19                                 | 67,85%   | 33,33%   | 1                          | 10                         | 8                          |
| ≥ 1,0 e < 2                             | 5                                  | 17,85%   | 8,77%  | 1                          | 2                          | 2                          |
| ≥ 2 e < 4,0                             | 3                                  | 10,71%   | 5,26%  | 1                          | 1                          | 1                          |
| ≥ 4,0 e < 10                            | 1                                  | 3,57%  | 1,75%  | 1                          | 0                          | 0                          |
| ≥ 10                                    | 0                                  | 0  | 0  | 0                          | 0                          | 0                          |
| <b>Conduta pós PET-PSMA</b>             |                                    |  |  |                            |                            |                            |
| Seguimento                              | 13                                 | 46,42%   | 22,80%   |                            |                            |                            |
| RT + HT                                 | 8                                  | 28,57%   | 14,03%   |                            |                            |                            |
| RT isolada                              | 4                                  | 14,28%   | 7,01%  |                            |                            |                            |
| HT isolada                              | 3                                  | 10,71%   | 5,26%  |                            |                            |                            |

Os pacientes com PET-PSMA positivo (29 pacientes) estão demonstrados na Tabela 5 a seguir:

**Tabela 5** - Dados descritivos dos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo.

| <b>PET-PSMA POSITIVOS<br/>(n = 29)</b> | <b>Quantidade<br/>de<br/>pacientes</b> | <b>Porcentagem em relação<br/>ao Total de positivos<br/>(n = 29)</b> | <b>Porcentagem em relação<br/>ao TOTAL<br/>(Positivos e Negativos)<br/>(n = 57)</b> |
|--|--|--|---|
| <b>PSA na época do exame (ng/mL):</b>  |  |  |   |
| <b>&lt; 1,0</b>                        | 8                                      | 27,58%   | 14,03%  |
| <b>≥ 1,0 e &lt; 2</b>                  | 3                                      | 10,34%   | 5,26%   |
| <b>≥ 2 e &lt; 4,0</b>                  | 12                                     | 41,37%   | 21,05%  |
| <b>≥ 4,0 e &lt; 10</b>                 | 5                                      | 17,24%   | 8,77%   |
| <b>≥ 10</b>                            | 1                                      | 3,44%  | 1,75%   |

Eles foram separados em dois grupos, o primeiro deles incluiu apenas pacientes que apresentavam sinais de lesões localizadas (restritas à próstata ou à loja prostática) (13 pacientes - 44,82%) e o segundo era composto por pacientes que apresentavam sinais de lesões locorregionais pélvicas (incluindo-se as vesículas seminais e os linfonodos regionais) e/ou à distância (linfonodos abdominais, ossos, fígado e pulmões) (16 pacientes - 55,17%).

Dos pacientes com lesões localizadas, 3/13 (23%) pacientes apresentavam PSA < 1,0 e Gleason 7 (4+3); 6/13 (46,1%) pacientes estavam na faixa de PSA entre ≥ 1,0 e < 4,0 (3 eram G6, 2 eram G7 (3+4) e 1 era G7 (4+3)); e os outros 4/13 (30,7%) pacientes apresentavam PSA > 4,0 (2 eram G6, 1 era G7 (3+4) e 1 era G7 (4+3)).

Em relação à motivação para a realização do exame, a indicação do estudo para a grande maioria dos pacientes com lesões localizadas foi o doubling time > 6 meses (10/13 pacientes - 76,92%). Para 2/13 (15,38%) pacientes foi o doubling time < 6 meses (10%) e para 1/13 (7,69%) deles foi a elevação do PSA logo após RT de resgate.

Dos pacientes com lesões locorregionais e/ou à distância, 5/16 (31,25%) pacientes apresentavam PSA < 1,0 na data do exame, sendo que 1 deles era G6, 2 eram G7 (3+4) e 2 eram G7 (4+3); 8/16 (50%) pacientes estavam na faixa de PSA entre  $\geq 1,0$  e < 4,0 (1 era G7 (3+4) e 2 eram G7 (4+3)); e apenas 3/16 (18,75%) pacientes apresentavam PSA entre  $\geq 4,0$  e < 10,0 (17,6%) (1 era G7 (3+4) e 2 eram G7 (4+3)).

Em relação à motivação para a realização do exame, ao contrário dos pacientes com apenas lesões localizadas, a maioria apresentava doubling time < 6 meses (9/16 pacientes - 56,25%); 6/16 (37,5%) pacientes tiveram doubling time > 6 meses e 1/16 (6,25%) deles apresentava queda inadequada do PSA após a PR.

A definição da ausência de lesão ou do local da recidiva da doença é de singular importância na tomada de conduta dos pacientes e, por isso, também analisamos as condutas tomadas para os pacientes após a realização do PET-PSMA. Deste modo, identificamos que, após apresentarem PET-PSMA negativo (28 pacientes), a conduta definida para 13/28 (46,42%) deles foi seguimento com dosagem do PSA. Em outros 12/28 (42,85%) pacientes foi indicada a radioterapia com ou sem hormonioterapia associada, e a hormonioterapia isolada foi iniciada em 3/28 (10,71%) pacientes.

Nos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo localizado (13/29) as condutas tomadas foram a RT (com ou sem HT concomitante) para 5/13 (38,4%); a HT isolada para 2/13 (15,3%), sendo que ambos já haviam recebido RT como tratamento inicial; a HIFU foi realizada em 3/13 (23%); 1/13

foi submetido à PR (7,6%); e 1/13 paciente (7,6%) está em seguimento com PSA.

Os dados dos pacientes com PET-PSMA positivo e lesões localizadas estão detalhados na Tabela 6 a seguir:

**Tabela 6** - Dados descritivos dos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo com lesões localizadas.

| <i>PET-PSMA nos pacientes que apresentaram lesões localizadas (n = 13)</i> | <i>Quantidade (n)</i> | <i>Porcentagem em relação aos positivos localizados (n = 13)</i> | <i>Porcentagem em relação ao Total de positivos (n = 29)</i> | <i>Porcentagem em relação ao TOTAL (Positivos e Negativos) (n = 57)</i> | <i>Gleason 6 (3+3)</i> | <i>Gleason 7 (3+4)</i> | <i>Gleason 7 (4+3)</i> |
|--|-----------------------|--|--|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Motivos para solicitar PET-PSMA:</b>                                    |                       |  |  |   |                        |                        |                        |
| Doubling time < 6 meses  | 2                     | 15,38%   | 6,89%  | 3,50%   |                        |                        |                        |
| Doubling time > 6 meses  | 10                    | 76,92%   | 34,48%   | 17,54%  |                        |                        |                        |
| Elevação PSA pós RT  | 1                     | 7,69%  | 3,44%  | 1,75%   |                        |                        |                        |
| <b>PSA na época do exame (ng/mL):</b>                                      |                       |  |  |   |                        |                        |                        |
| < 1,0  | 3                     | 23,07%   | 10,34%   | 5,26%   | 0                      | 0                      | 3                      |
| ≥ 1,0 e < 2  | 1                     | 7,69%  | 3,44%  | 1,75%   | 0                      | 0                      | 1                      |
| ≥ 2 e < 4,0  | 5                     | 38,46%   | 17,24%   | 8,77%   | 3                      | 2                      | 0                      |
| ≥ 4,0 e < 10   | 3                     | 23,07%   | 10,34%   | 5,26%   | 1                      | 1                      | 1                      |
| ≥ 10   | 1                     | 7,69%  | 3,44%  | 1,75%   | 1                      | 0                      | 0                      |
| <b>Condutas pós PET-PSMA:</b>  |                       |  |  |   |                        |                        |                        |
| RT   | 5                     | 38,46%   | 17,24%   | 8,77%   |                        |                        |                        |
| HT   | 2                     | 15,38%   | 6,89%  | 3,50%   |                        |                        |                        |
| Prostatectomia Radical   | 1                     | 7,69%  | 3,44%  | 1,75%   |                        |                        |                        |
| Biópsia  | 1*                    | 7,69%  | 3,44%  | 1,75%   |                        |                        |                        |
| HIFU (com ou sem RTU)  | 3*                    | 23,07%   | 10,34%   | 5,26%   |                        |                        |                        |
| Seguimento   | 1                     | 7,69%  | 3,44%  | 1,75%   |                        |                        |                        |
| Sem dados disponíveis  | 1                     | 7,69%  | 3,44%  | 1,75%   |                        |                        |                        |

\* 1 paciente foi submetido à HIFU + RTU após biópsia da próstata negativa

Já nos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo com lesão locorregional / à distância (16/29), os tratamentos e condutas propostas foram a RT (com ou sem HT concomitante) em 6/16 (37,5%) deles; a HT isolada ocorreu em 7/16 (43,75%); Enzalutamida foi prescrita para 1/16 (6,25%) paciente; biópsia da próstata foi realizada em 1/16 (6,25%) paciente; e em 2/16 (33,3%) deles o PET-PSMA evidenciou concentrações anômalas no ramo púbico esquerdo, que foram posteriormente biopsiadas.

Os dados dos pacientes com PET-PSMA positivo e lesões localizadas estão detalhados na Tabela 7 a seguir:

**Tabela 7** - Dados descritivos dos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo com lesões locorregionais e/ou à distância.

| <i>PET-PSMA nos pacientes que apresentaram lesões locorregionais e/ou à distância (n = 16)</i> | <i>Quantidade de pacientes</i> | <i>Porcentagem em relação aos positivos locorregionais e/ou à distância (n = 16)</i> | <i>Porcentagem em relação ao Total de positivos (n = 29)</i> | <i>Porcentagem em relação ao TOTAL (Positivos + Negativos) (n = 57)</i> | <i>Gleason 6 (3+3)</i> | <i>Gleason 7 (3+4)</i> | <i>Gleason 7 (4+3)</i> |
|--|--------------------------------|--|--|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Motivos para solicitar PET-PSMA:</b>  |                                |  |  |   |                        |                        |                        |
| Doubling time < 6 meses  | 9                              | 56,25%   | 31,03%   | 15,78%  |                        |                        |                        |
| Doubling time > 6 meses  | 6                              | 37,50%   | 20,68%   | 10,52%  |                        |                        |                        |
| Sem queda adequada do PSA após PR  | 1                              | 6,25%  | 3,44%  | 1,75%   |                        |                        |                        |
| <b>PSA na época do exame (ng/mL):</b>  |                                |  |  |   |                        |                        |                        |
| < 1,0  | 5                              | 31,25%   | 17,24%   | 8,77%   | 1                      | 2                      | 2                      |
| ≥ 1,0 e < 2  | 2                              | 12,50%   | 6,89%  | 3,50%   | 0                      | 1                      | 1                      |
| ≥ 2 e < 4,0  | 6                              | 37,50%   | 20,68%   | 10,52%  | 2                      | 3                      | 1                      |
| ≥ 4,0 e < 10   | 3                              | 18,75%   | 10,34%   | 5,26%   | 0                      | 1                      | 2                      |
| ≥ 10   | 0                              | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%   | 0                      | 0                      | 0                      |
| <b>Condutas pós PET-PSMA:</b>  |                                |  |  |   |                        |                        |                        |
| RT   | 6*                             |  |  |   |                        |                        |                        |
| HT   | 7                              |  |  |   |                        |                        |                        |
| Biópsia da próstata  | 1**                            |  |  |   |                        |                        |                        |
| Biópsia óssea  | 2*                             |  |  |   |                        |                        |                        |
| RTU  | 1**                            |  |  |   |                        |                        |                        |
| Linfadenectomia pélvica  | 1                              |  |  |   |                        |                        |                        |
| Seguimento   | 1*                             |  |  |   |                        |                        |                        |

\* 1 paciente foi submetido à RT na loja prostática após biópsia do osso púbico negativa para metástase.

\* 1 paciente está em seguimento após biópsia negativa do sacro; Ele foi diagnosticado com outro tumor primário do pâncreas

\*\* 1 paciente foi submetido à RTU após biópsia da próstata negativa.

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo procuramos avaliar o impacto do uso diagnóstico do PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (PET-PSMA) em pacientes com CaP classificados especificamente como baixo ou intermediário riscos iniciais e com recidiva bioquímica pós-terapêutica (57 pacientes). A maior parte dos estudos com este tema na literatura, até hoje, analisaram pacientes com recidiva bioquímica com diferentes classificações de risco inicial e avaliaram algumas variáveis como o valor do PSA na data do exame e o doubling time do PSA após tratamento inicial (CECI et al. 2015; EIBER et al. 2015; VERBURG et al. 2016; VAN LEEUWEN et al. 2016; AFSHAR-OROMIEH et al. 2017; EMMETT et al. 2017; ALBISINNI et al. 2017; CALAIS et al. 2018; FAROLFI et al. 2019; CECI et al. 2019; BASHIR et al. 2019).

A nossa coorte não foi homogênea do ponto de vista dos tratamentos iniciais aos quais os pacientes foram submetidos antes de realizarem o PET-PSMA. Os diferentes tipos de tratamento primário do CaP foram prostatectomia radical (PR) (aberta, por videolaparoscopia ou robótica), radioterapia (RT), *High-Intensity Focused Ultrasound* (HIFU), hormonioterapia (HT) e braquiterapia. Esta é uma representação da situação da vida real, também avaliada por alguns autores, em que a cada dia, as escolhas clínicas são aplicadas a uma coorte heterogênea de pacientes (CECI et al. 2015; VERBURG et al. 2016; AFSHAR-OROMIEH et al. 2017; EMMETT et al. 2017; ALBISINNI et al. 2017; BASHIR et al. 2019; CECI et al. 2019).

Do total de pacientes avaliados, 28 apresentaram PET-PSMA negativo (49,12%). Este valor é maior do que os valores apresentados por alguns autores, onde a porcentagem de estudos negativos variou entre 10% e 39% (AFSHAR-OROMIEH et al. 2015; CECI et al. 2015; VAN LEEUWEN et al. 2016; ALBISINNI et al. 2017; BASHIR et al. 2019). Esta diferença pode ser explicada pelo fato de eles terem investigado pacientes com diferentes classificações de risco inicial, notadamente os de alto risco.

Uma exceção foi apresentada por FAROLFI et al. (2019), na qual 65% dos pacientes obtiveram resultados negativos de PET-PSMA. Neste estudo, porém, foram investigados apenas aqueles com diagnóstico de recorrência bioquímica após prostatectomia radical e com PSA < 0,5 ng/mL na data do exame.

Assim como no nosso estudo, AFSHAR-OROMIEH et al. (2017) analisaram variáveis como o PSA na data do exame e os escores de Gleason. Eles investigaram 1007 pacientes e observaram que dos 206 pacientes que apresentaram PET-PSMA negativo, 127 deles (61%) apresentavam PSA  $\leq$  1,0 e este número subiu para 161 pacientes (78%) quando consideraram a faixa de PSA  $\leq$  2,0. Estes valores são similares aos por nós encontrados, uma vez que, 19/28 (67,85%) dos nossos pacientes com PET-PSMA negativo apresentavam PSA < 1,0 e 24/28 (85,71%) apresentavam PSA < 2,0.

Em relação ao escore de Gleason (G), AFSHAR-OROMIEH et al. (2017) evidenciaram que 4 pacientes eram G5, 11 eram G6, 21 eram G7 (3+4) e 24 eram G7 (4+3), sendo que os demais pacientes eram G>7 ou os dados não foram obtidos. Na nossa casuística pudemos identificar que dos pacientes

com PET-PSMA negativo e PSA < 1,0, 1/19 (5,26%) era G6, 10/19 (52,63%) eram G7 (3+4) e 8/19 (42,1%) eram G7 (4+3) e dos pacientes com PSA entre 1,0 e < 2,0, 1/5 (20%) era G6, 2/5 (40%) eram G7 (3+4) e outros 2/5 (40%) eram G7 (4+3).

No nosso estudo, apenas em 1/57 (1,75%) paciente o valor do PSA estava entre a faixa de 4,0 e < 10 e seu escore de Gleason era 6. Algumas razões para resultados negativos de PET-PSMA apesar da elevação progressiva do PSA podem ser a desdiferenciação do tumor, o tamanho da lesão menor que a resolução espacial do equipamento PET e tumores próximos da bexiga.

A importância de um PET-PSMA negativo foi destacada recentemente por EMMETT et al. (2017), que mostraram altas taxas de resposta ao PSA quando estes pacientes foram submetidos à RT (23/27 - 86%). Os critérios utilizados para definir a resposta precoce ao tratamento foram PSA < 0,1 ng/mL ou redução de mais de 50% no valor do PSA após a RT e estão baseados em dados que demonstram que um nadir de PSA menor que 0,1 ng/mL após a RT têm implicações prognósticas (BARTKOWIAK et al. 2016).

Estes resultados permitem inferir que a doença estaria restrita à pelve, notadamente na região do leito da prostatectomia onde a atividade da urina radioativa pode prejudicar a análise. Além disso, dos pacientes negativos que não receberam tratamento, 22/34 (65%) apresentaram elevação do PSA e 12/34 (35%) tiveram manutenção ou redução do PSA (EMMETT et al. 2017).

Outro estudo recente realizado por BASHIR et al. (2019), com 28 pacientes que apresentaram recorrência bioquímica após tratamento inicial,

detectou que dos 11 em que o resultado do PET-PSMA foi negativo, 3/11 foram submetidos à RT na loja prostática e 8/11 iniciaram seguimento com PSA. Os pacientes que receberam o tratamento apresentaram redução do PSA, enquanto que os que estavam em seguimento, apresentaram elevação do PSA.

A fim de avaliarmos o potencial impacto do resultado negativo de um PET-PSMA na nossa instituição, analisamos também as condutas definidas para estes pacientes e os valores de PSA até doze meses depois da conduta. Nós observamos que, nos pacientes cuja conduta foi seguimento (13/28), os valores do PSA aumentaram em 7/13 (53,84%) e permaneceram sem variações significativas em 5/13 (38,46%); em 1/13 paciente não conseguimos obter o valor do PSA pós terapêutico.

A conduta definida para 12/28 (42,85%) pacientes foi a RT de resgate, com ou sem HT concomitante. Um desses pacientes optou por realizar a RT em outra instituição e, por isso, não obtivemos os valores do seu PSA pós terapêutico. Dos 11 pacientes restantes que foram submetidos à RT, uma redução significativa do PSA (redução > 50%) foi observada em 10/11 deles (91%) e em apenas 1/11 (9,0%) foi observada manutenção do valor do seu PSA, que permaneceu estável até a última análise por nós realizada.

A HT isolada foi realizada em 3/28 (10,71%) pacientes. Em 2/28 (7,14%) pacientes em HT isolada os valores do PSA vêm aumentando; um deles já havia sido submetido à RT de resgate previamente. No paciente restante, 1/28 (3,57%), houve redução do PSA após a HT e ele também já havia sido submetido à RT de resgate anteriormente.

Com estes resultados similares aos de EMMETT et al. (2017) e BASHIR et al. (2019), pudemos inferir que a extensão local da doença recidivada pode ser subestimada quando um PET-PSMA é negativo e que a RT de resgate nestes casos pode ser uma boa ferramenta terapêutica, podendo promover uma redução significativa do PSA nestes pacientes com RB. Isto evidencia a importância de um PET-PSMA pré terapêutico, onde a ausência de lesões permite um tratamento localizado e eficaz para aqueles pacientes que ainda não tenham sido submetidos à RT.

Além disso, a RT parece ser mais efetiva nos pacientes com PSA baixo após a RB, conforme evidenciado em uma revisão sistemática realizada por KING et al. 2012. Eles verificaram que houve uma redução média de 2,6% na sobrevida livre de recidiva para cada incremento de 0,1 ng/mL no valor do PSA no momento da RT (IC95%; 2,2-3,1).

Baseando-se nestes dados, observamos que 22/41 (53,65%) dos nossos pacientes analisados, incluindo-se apenas os com PET-PSMA negativo e os positivos apenas com lesão localizada, apresentavam PSA < 1,0 na época do exame e poderiam talvez se beneficiar de um tratamento radioterápico de resgate precoce.

No nosso estudo, analisamos também os pacientes que apresentaram resultados positivos de PET-PSMA e obtivemos uma taxa de detecção de 50,87% (29/57 positivos). Esta taxa foi semelhante à de alguns estudos que avaliaram pacientes com PSA baixo na data do exame, sendo que FAROLFI et al. (2019) observaram uma taxa de detecção global de 34,4%, VAN LEEUWEN et al. (2016) de 54% e AFAQ et al. (2018) de 47%. Por outro lado,

BASHIR et al. 2019 evidenciaram uma taxa de detecção global de 61% em uma análise de 28 pacientes com PSA < 0,5.

Quando a taxa de detecção foi analisada em conjunto com o PSA dos pacientes na data do exame, observou-se uma variação de 44% a 72,7% para aqueles que apresentavam PSA < 1,0 (AFSHAR-OROMIEH et al. 2015; CECI et al. 2015; EMMETT et al. 2017; BASHIR et al. 2019). Estes resultados foram superiores aos por nós obtidos (8/57 - 14,03%), que se assemelharam mais com os apresentados por (AFAQ et al. 2018), com uma taxa de 15,8% em pacientes com PSA até 0,5. Nossa maior taxa de detecção ficou na faixa de PSA entre > 2 e ≤ 4,0, na qual 12/57 (20,33%) dos pacientes foram positivos.

Uma análise multivariada com 864 pacientes utilizando o escore de Gleason foi realizada por AFSHAR-OROMIEH et al. (2017) e eles verificaram que 234 pacientes (27%) com PET-PSMA positivo eram classificados com Gleason ≤ 7, destes, 49/234 eram G6, 85/234 eram G7 (3+4) e 85/234 eram G7 (4+3). VERBURG et al. (2016) observaram que de 129 pacientes, 101/129 apresentavam alguma captação anômala e, destes, 76/129 eram classificados como Gleason ≤ 7. Em ambos os estudos o escore de Gleason não se correlacionou significativamente em relação a uma maior probabilidade de se obter um resultado positivo do PET-PSMA, o que contrasta com os dados publicados por EIBER et al. 2015 onde os pacientes com G ≤ 7 apresentaram uma taxa de detecção estatisticamente significativa menor do que os pacientes com G > 7.

Na nossa casuística, apesar de termos selecionado apenas pacientes com Gleason ≤ 7, pudemos extrair alguns dados interessantes pois dos 29

pacientes positivos analisados, 8 (27,58%) eram G6, 10 (34,48%) eram G7 (3+4) e 11 (37,93%) eram G7 (4+3).

A doença era localizada em 5/29 (17,24%) dos pacientes com G6, em 3/29 (10,34%) dos (3+4) e em 5/29 (17,24%) dos (4+3); e a doença foi considerada locorregional e/ou à distância em 3/29 (10,34%) dos pacientes com G6, em 8/29 (27,58%) dos (3+4) e em 6/29 (20,68%) dos (4+3).

No geral, em comparação aos estudos citados anteriormente, observamos que o número de pacientes positivos foi maior nos Gleason 7 do que nos Gleason 6 porém, dentro o grupo G7, a maioria dos pacientes (3+4) apresentava lesões locorregionais e/ou à distância e os (4+3) apresentavam, em sua maioria, lesões localizadas exclusivas. Isso talvez possa ser explicado pelo fato de a maioria dos pacientes (4+3) terem sido submetidos à PR como tratamento inicial, enquanto que os (3+4) foram principalmente tratados com RT, HT, HIFU e braquiterapia.

Em relação ao PSA<sub>dt</sub> antes da realização do PET-PSMA, AFSHAR-OROMIEH et al. 2015 e AFAQ et al. 2018 não obtiveram resultados significativos quanto ao tempo de duplicação do PSA e um resultado positivo de PET-PSMA, porém na maioria dos pacientes avaliados por eles não foi possível obter estes dados, chegando a 60% dos pacientes de AFSHAR-OROMIEH et al. (2017). No entanto, outros estudos com uma coorte menor de pacientes identificaram que um PSA<sub>dt</sub> menor que 6 meses apresentava probabilidade maior de um resultado positivo de PET-PSMA (CECI et al. 2015; EIBER et al. 2015; VERBURG et al. 2016).

Os resultados obtidos por VERBURG et al. (2016) mostraram que 54 de 87 (62%) pacientes positivos tinham um PSA<sub>dt</sub> < 6 meses. Além disso, quando analisaram separadamente os locais de recidiva e metástases (lesão local, linfonodos pélvicos, linfonodos extra-pélvicos e metástases à distância), o maior número de pacientes positivos sempre apresentou PSA<sub>dt</sub> < 6 meses.

Analisando nossos dados, vimos que o número de pacientes positivos com PSA<sub>dt</sub> < 6 meses e > 6 meses eram de 11/29 (37,93%) e 16/29 (55,17%), respectivamente, o que parecia ir contra os resultados de VERBURG et al. (2016).

Porém, quando fizemos uma subdivisão quanto ao local de recidiva, pudemos observar que em 2/13 (15,3%) dos nossos pacientes com recidiva localizada, o PSA<sub>dt</sub> foi < 6 meses e em 10/13 (76,9%) deles o PSA<sub>dt</sub> foi > 6 meses. Por outro lado, nos pacientes que apresentavam lesões locorregionais e/ou à distância, 9/16 (56,25%) dos pacientes apresentaram PSA<sub>dt</sub> < 6 meses e 6/16 (37,5%) apresentavam PSA<sub>dt</sub> > 6 meses.

Isso sugere que, apesar de um PSA<sub>dt</sub> maior ou menor que 6 meses não apresentarem diferenças em um grupo de pacientes com PET-PSMA positivo, ele pode ter alguma influência sobre um subgrupo de pacientes quando se analisam os locais específicos da recidiva do CaP.

As condutas e tratamentos propostos para os pacientes com PET-PSMA positivo também foram analisadas no nosso estudo.

Nos pacientes que apresentaram apenas lesões localizadas (13/29), a RT (com ou sem HT concomitante) foi indicada para 5/13 (38,4%); a HT isolada para 2/13 (15,8%) (sendo que ambos já haviam recebido RT como

tratamento inicial); a HIFU foi realizada em 3/13 (23%); 1/13 foi submetido à PR (7,6%) e foi reclassificado como Gleason 9 (4+5); e 1/13 paciente (7,6%) está em seguimento com PSA, este paciente já havia sido submetido à RT como tratamento inicial. Em apenas 1/13 paciente não foi possível obter a conduta terapêutica.

Dos 5 pacientes submetidos à RT de resgate, todos apresentaram redução > 50% no valor do PSA, assim como os que receberam HT e os que foram submetidos à HIFU ou PR. Já no paciente em seguimento, tem sido observada manutenção do seu PSA, até a última avaliação por nós realizada.

Nos pacientes que apresentaram lesões locorregionais e/ou à distância a análise foi um pouco mais detalhada, pois os classificamos como oligometastáticos ou polimetastáticos. Na literatura, a oligometástase não tem uma definição padronizada e os autores utilizam critérios como a quantidade de lesões observadas e os sítios onde se localizam as lesões (ALMAGHRABI et al. 2012; SUPIOT et al. 2015; OST et al. 2018; LECOUVET et al. 2018).

No nosso estudo utilizamos o mesmo critério adotado por LECOUVET et al. (2018), o qual as oligometástases foram definidas como a presença de três ou menos lesões, independentemente dos sítios envolvidos.

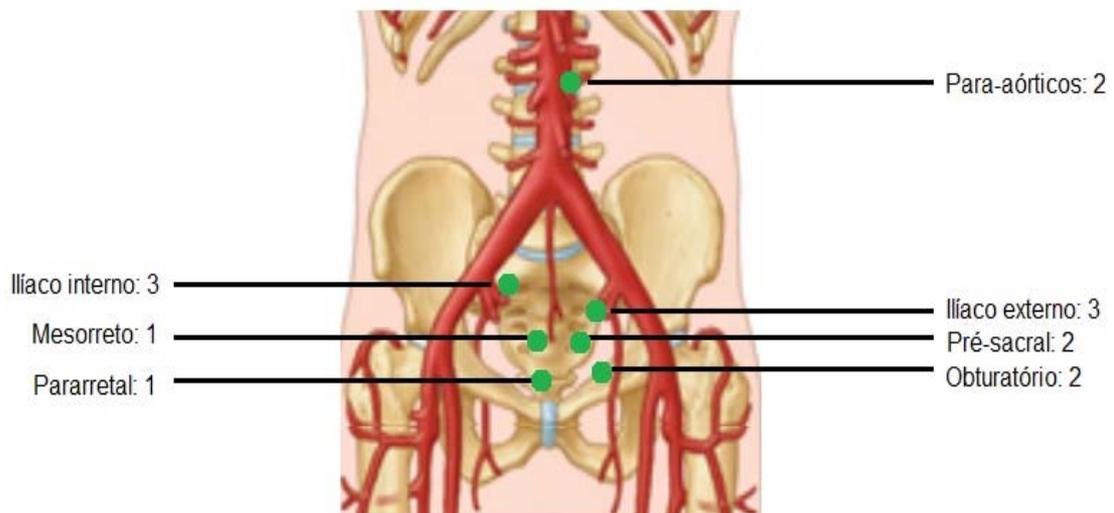
Pacientes oligometastáticos podem ter uma taxa de sobrevida superior (SINGH et al. 2004; ABDOLLAH et al. 2015) e podem se beneficiar de um tratamento direcionado para as metástases, e apresentando um retardo na progressão clínica e um adiamento de um tratamento sistêmico (OST et al. 2016; BERNARD et al. 2016), ou seja, um método de imagem pré terapêutico com alta acurácia é crucial na estratégia de resgate desses pacientes.

Na nossa casuística, dos pacientes com lesões locorregionais e/ou à distância, 14/16 foram considerados oligometastáticos e 2/16 polimetastáticos e, assim como alguns autores (VAN LEEUWEN et al. 2016; AFSHAR-OROMIEH et al. 2017; AFAQ et al. 2018; BASHIR et al. 2019; FAROLFI et al. 2019), registramos os locais das lesões observadas pelo PET-PSMA e eles também identificaram que a maioria dos pacientes apresentavam lesões pélvicas exclusivas seguidas pelos sítios extrapélvicos ósseos.

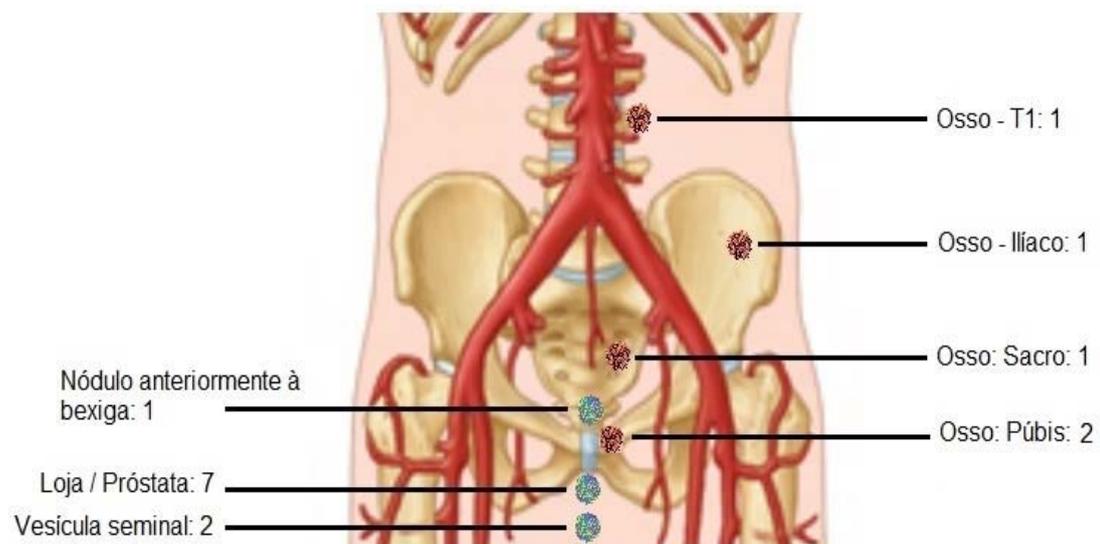
Estes dados estão detalhados na Tabela 8 e nas Figuras 1 e 2 a seguir:

**Tabela 8** - Dados descritivos dos locais das lesões individuais nos pacientes com PET-PSMA positivo e lesões locorregionais e/ou à distância.

| Locais das Lesões nos pacientes com Lesões Locorregionais / À Distância | Quantidade Individual de Pacientes (n) de Acordo com Sua Classificação |                      |
|---|--|----------------------|
|   | Oligometastáticos (n)  | Polimetastáticos (n) |
| <i>Próstata / Loja Prostática</i>                                       | 7  | 0                    |
| <i>LND Obturatório</i>  | 2  | 0                    |
| <i>LND Ilíaco Interno</i>   | 2  | 2                    |
| <i>LND Ilíaco Externo</i>   | 2  | 1                    |
| <i>LND Pré-Sacral</i>   | 1  | 1                    |
| <i>LND Mesorretal</i>   | 1  | 0                    |
| <i>LND Pararretal</i>   | 1  | 0                    |
| <i>Formação Nodular Pélvica</i>   | 1  | 0                    |
| <i>Vesícula Seminal</i>   | 2  | 0                    |
| <i>LND Abdominais Para-aórticos</i>                                     | 0  | 2                    |
| <i>Osso – Sacro</i>   | 1  | 0                    |
| <i>Ossso - Ramo Púbico</i>  | 2  | 0                    |
| <i>Osso – Ilíaco</i>  | 1  | 0                    |
| <i>Osso – Vértebra</i>  | 1  | 0                    |



**Figura 1** - Quantidade de pacientes e localização das cadeias linfonodais identificadas pelo PET-PSMA.



**Figura 2** - Quantidade de pacientes e localização das lesões locais pélvicas e ósseas identificadas pelo PET-PSMA.

Os tratamentos e condutas propostas para estes pacientes (16/29), foram a RT (com ou sem HT concomitante) para 6/16 (37,5%) deles e todos foram considerados oligometastáticos. Um destes 6 pacientes foi submetido à RT na loja prostática somente após uma biópsia negativa do púbis, onde uma concentração do radioindicador foi evidenciada ao PET-PSMA. Outro paciente também apresentou uma área focal de concentração anômala no púbis, considerada de potencial atividade neoplásica por ser blástica; porém a conduta definida foi RT na loja prostática com HT concomitante e seu PSA permanece  $< 0,003$ , o que pode significar um achado ósseo falso positivo. O PSA de todos os pacientes submetidos à RT apresentou redução significativa após o tratamento.

Um dado interessante que obtivemos foi também relatado por BASHIR et al. 2019 e demonstra que nenhum paciente previamente tratado com RT apresentou recidiva localizada.

A HT isolada ocorreu em 7/16 (43,75%), sendo que 2/16 (12,5%) fizeram uso de abiraterona. Dos pacientes que receberam abiraterona, um deles era polimetastático em inúmeros linfonodos abdominais e, após 12 meses realizou outro PET-PSMA para avaliação de resposta, em que o resultado foi negativo e o seu PSA era  $< 0,003$  (Figura 4). O outro paciente em uso de abiraterona era oligometastático com uma lesão localizada e uma lesão óssea na vértebra T1; ele também apresentou redução do PSA após o tratamento. Enzalutamida foi prescrita para 1/16 (6,25%) paciente polimetastático que já havia recebido RT como tratamento de resgate e que apresentava linfonodos abdominais positivos ao PET-PSMA atual. Este

paciente também realizou posteriormente um novo PET-PSMA para avaliação de resposta ao tratamento e o resultado, desta vez, foi negativo. Todos os 4/16 (25%) demais pacientes que fizeram tratamento hormonal eram oligometastáticos e também apresentaram redução do PSA.

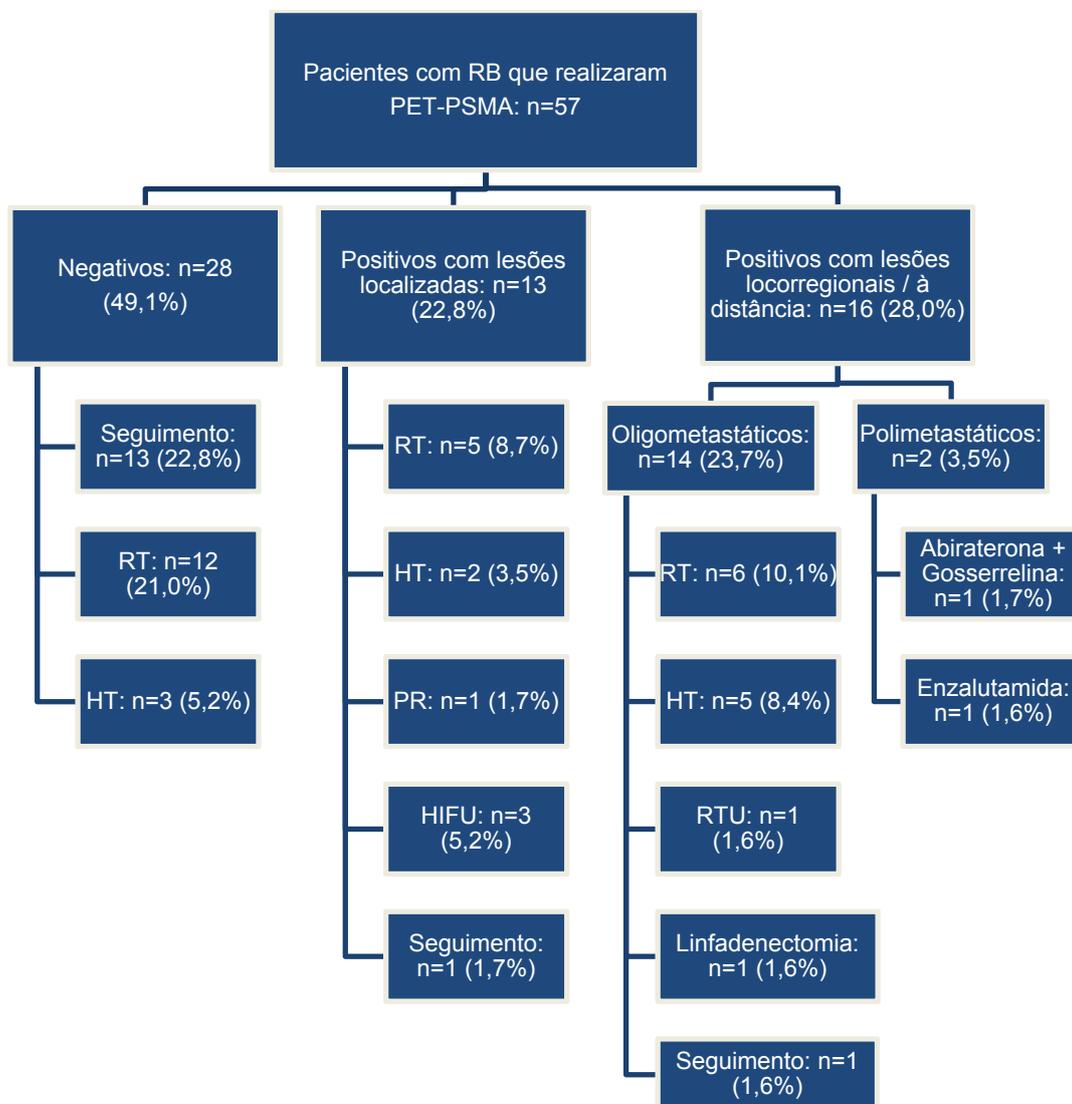
Em 1/16 (6,25%) paciente uma biópsia da próstata foi realizada e o resultado histopatológico foi negativo para neoplasia, porém observamos que seu PSA continuou a aumentar, o que indicou a realização de uma RTU e, que por sua vez, possibilitou amostras com evidências de CaP G9 (4+5).

Em 2/16 (12,5%) pacientes o PET-PSMA evidenciou concentrações anômalas ósseas (sacro e púbis); estas áreas foram biopsiadas e os resultados foram negativos para metástases. Um destes pacientes vem apresentando elevação do PSA, porém ele não recebeu tratamento específico para o CaP, uma vez que, iniciou reestadiamento por um câncer de pâncreas previamente diagnosticado e tratado. Já o outro paciente foi submetido à RT exclusiva na loja prostática, onde o PET-PSMA também apresentava concentração anômala, e seu PSA vem apresentando redução significativa.

Apenas 1/16 paciente (6,25%) foi submetido à linfadenectomia de resgate. O estudo de PET-PSMA foi positivo para 3 linfonodos (1 pararretal à direita, 1 obturatório à direita e 1 ilíaco interno à direita). Foram dissecados 16 linfonodos sendo que 1 deles foi positivo para metástase pela análise histopatológica.

O PSA deste paciente apresentou redução significativa e permaneceu estável até a última análise por nós realizada.

A Figura 3 a seguir resume em um fluxograma as condutas definidas para cada paciente de acordo com o resultado do seu PET-PSMA:



**Figura 3** - Fluxograma ilustrando os resultados obtidos pelos pacientes que realizaram PET-PSMA e as condutas tomadas após o exame. RB = recidiva bioquímica; RT = radioterapia; HT = hormonioterapia; PR = prostatectomia radical; HIFU = ultrassom focalizado de alta intensidade; RTU = ressecção transuretral.

Em linhas gerais, avaliando as condutas propostas para todos os pacientes (PET-PSMA negativos e positivos) observamos que em 37/40 (92,5%) dos que foram submetidos a algum tipo de tratamento houve redução significativa do PSA. Além disso, uma resposta bioquímica satisfatória também foi evidenciada em 21/22 (95,4%) pacientes submetidos a algum tipo de RT de resgate.

Estes resultados relacionados à RT também foram observados por BLUEMEL et al. (2016). Neste estudo eles avaliaram o impacto do PET-PSMA antes do planejamento radioterapêutico em pacientes previamente tratados com PR e com atual RB. Os pacientes selecionados apresentavam diferentes EG inicial, PSA pré RT, estágio patológico tumoral e classificação de risco de D'Amico. Eles observaram uma redução significativa do PSA em 95,3% no seguimento de pacientes submetidos à RT após a realização do PET-PSMA.

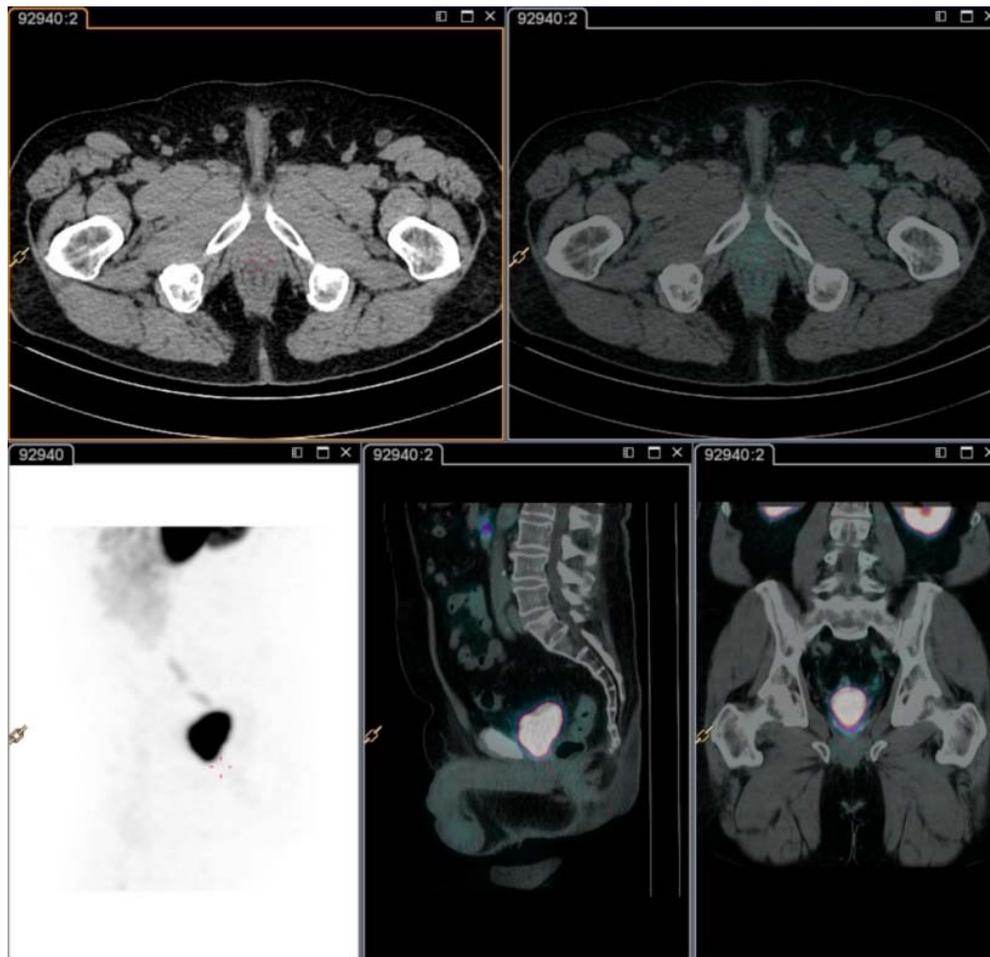
Estes dados demonstram o impacto clínico do PET-PSMA pré terapêutico na seleção da abordagem mais adequada para cada paciente, seja para aqueles com um exame negativo ou positivo. Atualmente, o surgimento de estratégias de tratamento individualizadas visa substituir o uso de terapias sistêmicas, no tratamento de todos os pacientes com doença metastática. Deste modo, o PET-PSMA pré terapêutico é uma ferramenta muito útil, podendo evitar os vários efeitos colaterais posteriores e direcionando o tratamento para cada lesão específica.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. O desenho de estudo retrospectivo não nos permitiu uma coleta padronizada de muitos dados. Outro ponto limitante foi a observação dos estudos por apenas 2 médicos

nucleares, sendo que em alguns casos apenas 1 observou o estudo. Nossa coorte de pacientes foi homogênea apenas do ponto de vista do risco inicial dos pacientes com CaP, os demais parâmetros analisados estavam inseridos em um cenário clínico real da nossa rotina. Além disso, não obtivemos os resultados histopatológicos na maioria dos pacientes que apresentaram PET-PSMA positivo. Neste caso, no entanto, a alta sensibilidade e especificidade do PET-PSMA têm sido amplamente descritas (VELIKYAN 2013), dando maior credibilidade aos achados do estudo.

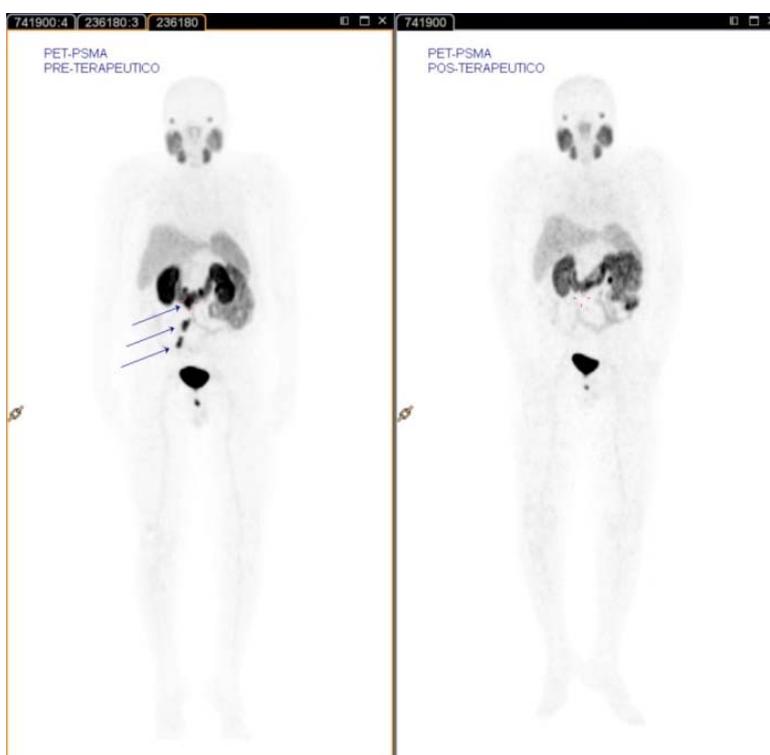
## **6.1 ILUSTRAÇÕES DOS CASOS**

**Paciente 1:** EASN, 68 anos, CaP Gleason 7 (3+4), PSA de 0,38 ao exame. Apresentou estudo negativo de PET-PSMA e permaneceu em seguimento clínico. O seu PSA está em elevação.

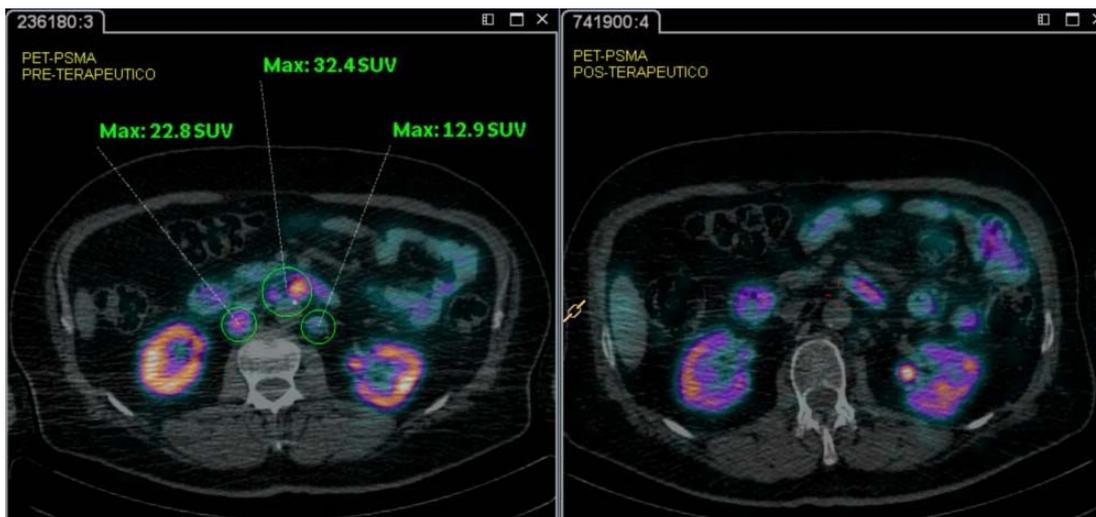


**Figura 4** - Corte axial da TC de baixa dose (superior à esquerda), da imagem metabólica (inferior à esquerda) e dos cortes axial, sagital e coronal da fusão de PET/CT não demonstrando sinais de concentração anômala do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA na loja prostática.

**Paciente 2:** JGMF, 68 anos, CaP Gleason 7 (4+3), PSA de 9,64, DT < 6 meses. Apresentou estudo positivo de PET-PSMA em linfonodos abdominais (Figuras 5 e 6 à esquerda) e posteriormente recebeu Abiraterona. Depois de 11 meses foi submetido a um novo estudo para avaliação de resposta ao tratamento. Seu PSA era < 0,003 e o resultado do PET-PSMA foi negativo (Figuras 5 e 6 à direita).

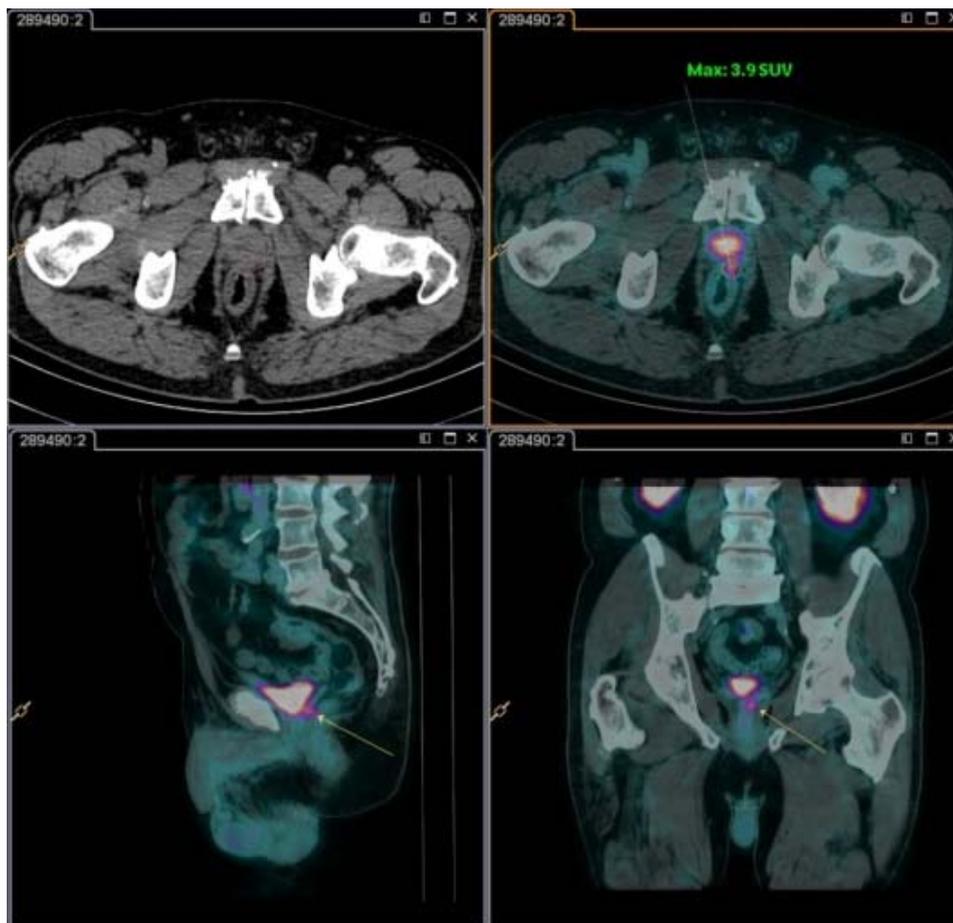


**Figura 5** - Imagens metabólicas demonstrando a presença de concentração anômala do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA em linfonodos abdominais no estudo pré-terapêutico (setas) e não mais os observando no estudo pós terapêutico.

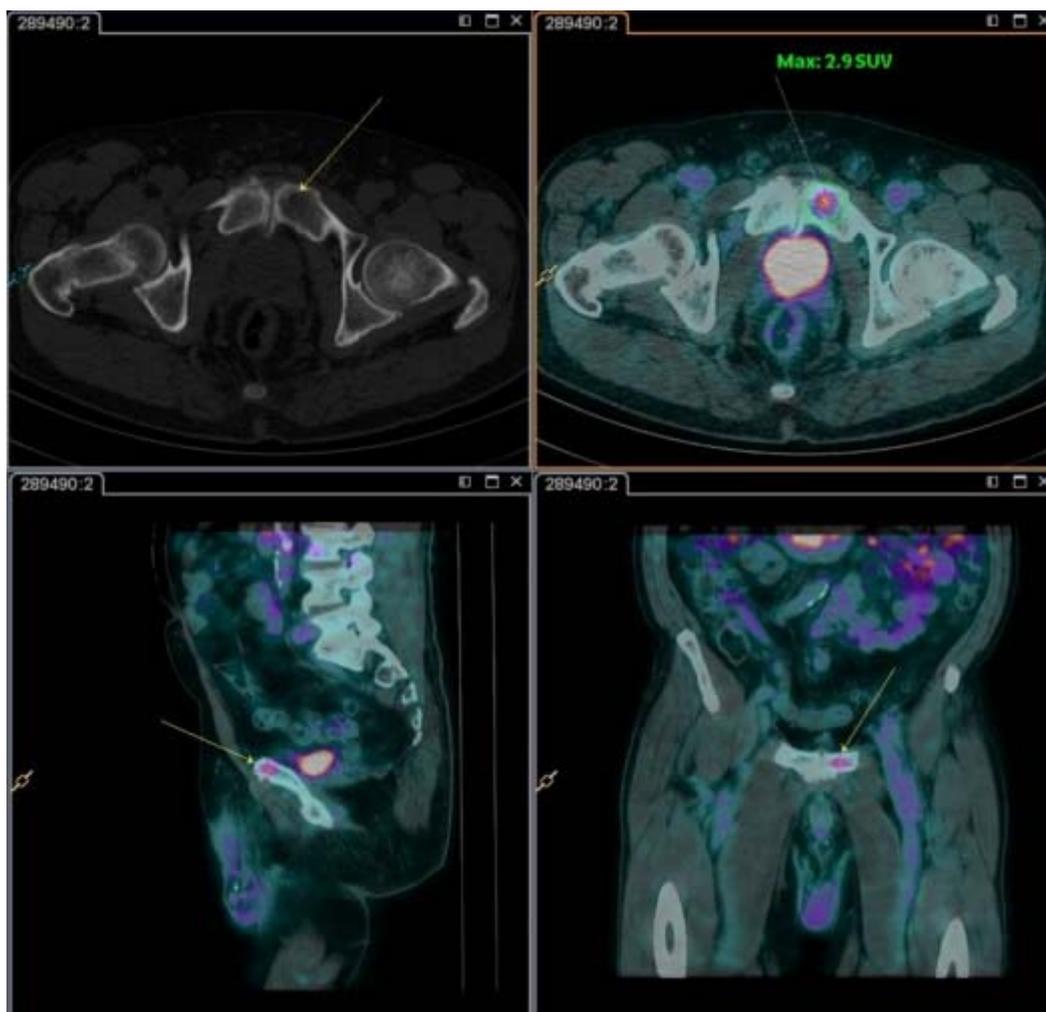


**Figura 6** - Cortes axiais da fusão de PET/CT demonstrando lesões em linfonodos abdominais com seus respectivos SUVs no estudo pré-terapêutico e não mais os observando no estudo pós terapêutico.

**Paciente 3:** PRS, 76 anos, CaP Gleason 7 (4+3), sem queda adequada do PSA após a PR e PSA de 0,3 na data do exame. Apresentou estudo positivo de PET-PSMA na loja prostática à esquerda com SUV de 3,9 (Figura 7) e no ramo púbico esquerdo com SUV de 2,9. A biópsia do púbis foi negativa para metástase e o paciente recebeu RT de resgate na loja prostática. O valor do seu PSA apresentou redução significativa.

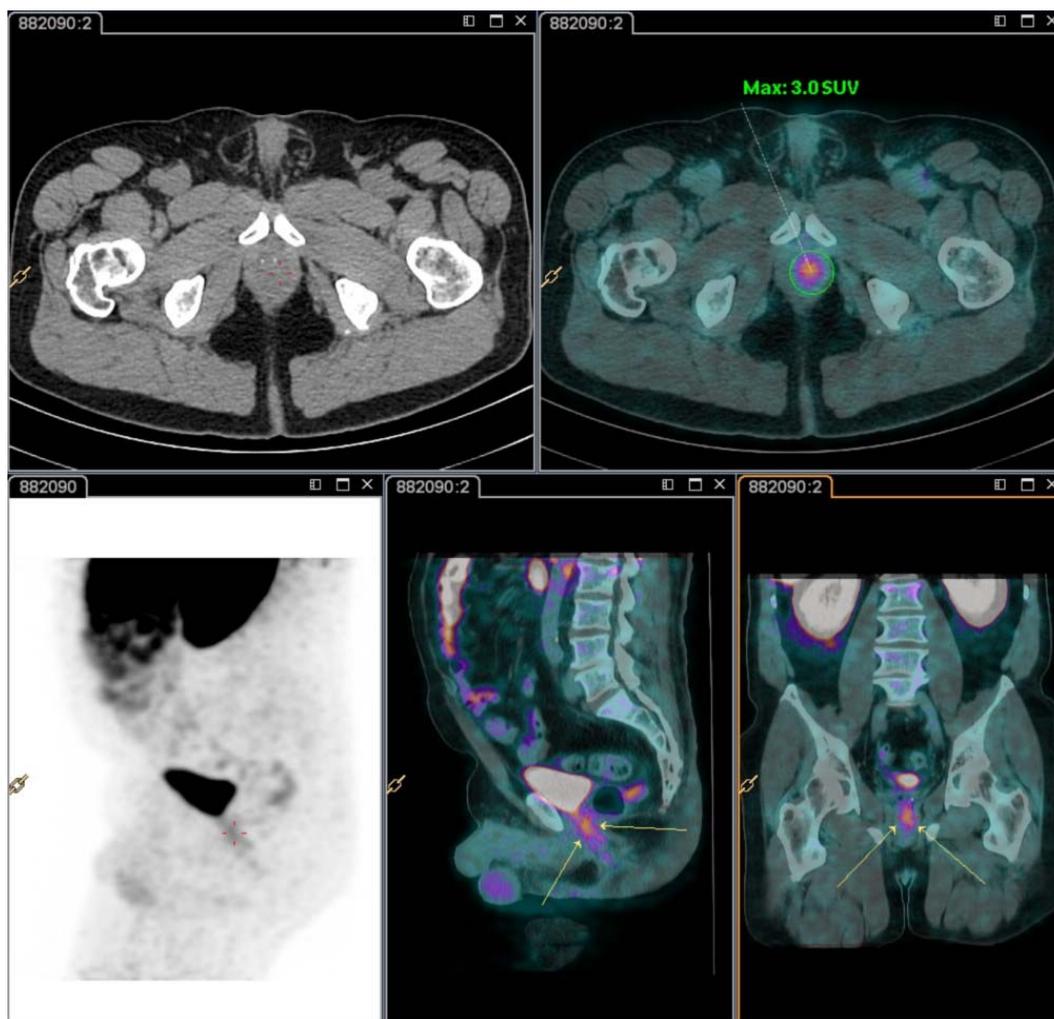


**Figura 7** - Corte axial da TC de baixa dose (superior à esquerda), e dos cortes axial, sagital e coronal da fusão de PET/CT demonstrando sinais de concentração anômala do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA na loja prostática (setas) com SUV de 3,9.



**Figura 8** - Corte axial da TC de baixa dose (superior à esquerda), e dos cortes axial, sagital e coronal da fusão de PET/CT demonstrando sinais de concentração anômala do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA no púbis esquerdo (setas) com SUV de 2,9.

**Paciente 4:** REE, 71 anos, CaP Gleason 7 (4+3), PSA de 0,34 ao exame. Apresentou estudo positivo de PET-PSMA na loja prostática com SUV de 3,0. Foi submetido à RT de resgate na loja prostática e apresentou redução significativa do PSA.



**Figura 9** - Corte axial da TC de baixa dose (superior à esquerda), da imagem metabólica (inferior à esquerda) e dos cortes axial, sagital e coronal da fusão de PET/CT demonstrando sinais de concentração anômala do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA na loja prostática (setas) com SUV de 3,0.

## 7 CONCLUSÃO

O PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA se mostrou ferramenta útil na avaliação da recorrência bioquímica dos pacientes com câncer de próstata de risco inicial baixo ou intermediário.

A RT realizada em pacientes com resultado negativo do PET-PSMA, apresentou redução significativa dos valores do PSA em comparação aos pacientes que não foram submetidos a este tratamento.

Além disso, um PET-PSMA positivo permitiu identificar com mais precisão aqueles pacientes que se beneficiaram de uma radioterapia pélvica de resgate para controle local da doença e aqueles que apresentaram resposta satisfatória ao tratamento sistêmico direcionado especificamente para as demais lesões metastáticas.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdollah F, Briganti A, Montorsi F, et al. Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy. **Eur Urol** 2015; 67:839-49.

Afaq A, Alahmed S, Chen S-H, et al. Impact of 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT on prostate cancer management. **J Nucl Med** 2018; 59:89-92.

Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, 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.

Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2017; 44:1258-68.

Ahmadzadehfar H, Azgomi K, Hauser S, et al. 68Ga-PSMA-11 PET as a Gatekeeper for the Treatment of Metastatic Prostate Cancer with 223Ra: Proof of Concept. **J Nucl Med** 2017; 58:438-44.

Albisinni S, Artigas C, Aoun F, et al. Clinical impact of 68 Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis . **BJU Int** 2017; 120:197-203.

Almaghrabi MY, Supiot S, Paris F, Mahé M-A, Rio E. Stereotactic body radiation therapy for abdominal oligometastases: a biological and clinical review. **Radiat Oncol** 2012; 7:126.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. **J Natl Cancer Inst** 2012; 104:125-32.

Ankerst DP, Till C, Boeck A, et al. The impact of prostate volume, number of biopsy cores and American urological association symptom score on the sensitivity of cancer detection using the prostate cancer prevention trial risk calculator. **J Urol** 2013; 190:70-6.

Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. **Eur Urol** 2014; 66:489-99.

Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. **Eur Radiol** 2012; 22:746-57.

Barry MJ. Prostate-Specific-Antigen Testing for Early Diagnosis of Prostate Cancer. **N Engl J Med** 2001; 344:1373-7.

Bartkowiak D, Bottke D, Thamm R, Siegmann A, Hinkelbein W, Wiegel T. The PSA-response to salvage radiotherapy after radical prostatectomy correlates with freedom from progression and overall survival. **Radiother Oncol** 2016; 118:131-5.

Bashir U, Tree A, Mayer E, et al. Impact of Ga-68-PSMA PET/CT on management in prostate cancer patients with very early biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2019; 46:901-7.

Beg S, Khani F, Robinson BD. Pathology of prostate cancer. In: Robinson BD, Mosquera JM, Ro JY, Divatia M, editors. **Precision mole pathology of prostate cancer**. New York: Springer; 2018. p.37-56.

Bernard B, Gershman B, Karnes RJ, Sweeney CJ, Vapiwala N. Approach to Oligometastatic Prostate Cancer. **Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet** 2016; 35:119-29.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. **N Engl J Med** 2018; 379:2319-29.

Bluemel C, Linke F, Herrmann K, et al. Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. **EJNMMI Res** 2016; 6:78.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin** 2018; 68:394-424.

Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. **Eur Urol** 2010; 57:551-8.

Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. **Eur Urol** 2012a; 61:480-7.

Calais J, Czernin J, Cao M, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. **J Nucl Med** 2018; 59:230-7.

Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. **J Natl Compr Cancer Netw** 2017; 14:509-19.

Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. **J Urol** 2013; 190:419-26.

Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. **J Clin Oncol** 2013; 31:1748-57.

Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA Mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. **Eur Urol** 2015; 68:186-93.

Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2015; 42:1284-94.

Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2019; 46:31-9.

Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, 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.

D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **J Clin Oncol** 1999; 17:168-72.

Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. **Lancet Oncol** 2016; 17:1047-60.

Dell'Oglio P, Stabile A, Dias BH, et al. Impact of multiparametric MRI and MRI-targeted biopsy on pre-therapeutic risk assessment in prostate cancer patients candidate for radical prostatectomy. **World J Urol** 2019; 37:221-34.

Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. **J Nucl Med** 2015; 56:668-74.

Emmett L, Van Leeuwen PJ, Nandurkar R, et al. Treatment outcomes from <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-informed salvage radiation treatment in men with rising PSA after radical prostatectomy: prognostic value of a negative PSMA PET. **J Nucl Med** 2017; 58:1972-6.

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. **Am J Surg Pathol** 2005; 29:1228-42.

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, 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** 2016a; 40:244-52.

Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the gleason score. **Eur Urol** 2016b; 69:428-35.

Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2019; 46:11-9.

Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? a systematic review of the literature. **Eur Urol** 2015; 68:1045-53.

Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. **Cancer Chemother Rep** 1966; 50:125-8.

Harmon SA, Bergvall E, Mena E, et al. A Prospective comparison of 18f-sodium fluoride PET/CT and PSMA-Targeted 18F-DCFBC PET/CT in metastatic prostate cancer. **J Nucl Med** 2018; 59:1665-71.

Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. **JAMA** 2014; 311:1143-9.

Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. **Eur Urol** 2014; 65:124-37.

Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. **World J Urol** 2012; 30:143-8.

Hövels AM, Heesakkers RAM, 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; 63:387-95.

Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. **Histopathology** 2012; 60:59-74.

Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2016; 17:1061-9.

Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. **Cancer Res** 1993; 53:227-30.

Jones C, Hill J, Chapple C, Guideline Development Group. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. **BMJ** 2010; 340:c2354.

Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. **Urology** 2006; 68:121-5.

King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2012; 84:104-11.

Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. **J Nucl Med** 2017; 58:1624-31.

Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. **Cochrane database Syst Rev** 2006; CD006019.

Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, et al. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. **Lancet Oncol** 2018; 19:e534-e45.

Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. **J Clin Oncol** 2016; 34:2325-32.

Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. **Eur Urol** 2013; 64:876-92.

Masterson TA, Bianco FJ, Vickers AJ, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. **J Urol** 2006; 175:1320-4; discussion 1324-5.

Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. **Nat Rev Urol** 2016; 13:226-35.

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Adamovich E. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. **Urology** 2004; 64:754-9.

Mertan F V., Greer MD, Borofsky S, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of recurrent prostate cancer. **Top Magn Reson Imaging** 2016; 25:139-47.

Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. **Lancet Oncol** 2006; 7:472-9.

Ministério da Saúde. **Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma de próstata**. Disponível em: <<http://conitec.gov.br>>. Acesso em: [1 nov. 2019].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer-INCA. **Tipos de câncer: câncer de próstata**. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2zA4aqS>>. [2019 jul 14].

Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 2.2014. **J Natl Compr Canc Netw** 2014; 12:686-718.

Morigi JJ, Stricker PD, Van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. **J Nucl Med** 2015; 56:1185-90.

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. **Eur Urol** 2017; 71:618-29.

Müller J, Ferraro DA, Muehlemaier UJ, et al. Clinical impact of 68Ga-PSMA-11 PET on patient management and outcome, including all patients referred for an increase in PSA level during the first year after its clinical introduction. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2019; 46:889-900.

[NCI] National Cancer Institute. **Prostate-Specific Antigen (PSA) Test**. Available from: <<https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet#what-is-the-psa-test>> [1 nov. 2019]

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **Prostate cancer**. Version 4.219-August 19, 2019. Available from: <URL:<https://bit.ly/2kxXjIC>> [2019 set 13]

Oberlin DT, Casalino DD, Miller FH, et al. Diagnostic value of guided biopsies: fusion and cognitive-registration magnetic resonance imaging versus conventional ultrasound biopsy of the prostate. **Urology** 2016; 92:75–9.

Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. **Eur Urol** 2015; 67:852-63.

Ost P, Jereczek-Fossa BA, As N VAN, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. **Eur Urol** 2016; 69:9-12.

Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II Trial. **J Clin Oncol** 2018a; 36:446-53.

Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. **BJU Int** 2013; 111:753-60.

Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. **Eur Urol** 2014; 66:22-9.

Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2016; 43:2114-21.

Radioisotopes I. Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators : 68Ge, 82Sr, 90Sr and 188W. **IAEA Radioisot Radiopharm Ser.** 2010; 15.

Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess** 2015; 19:1-490.

Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. **Eur Urol** 2015; 68:438-50.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. **Lancet (London, England)** 2014; 384:2027-35.

Schwarzenböck SM, Eiber M, Kundt G, et al. Prospective evaluation of [11C]Choline PET/CT in therapy response assessment of standardized docetaxel first-line chemotherapy in patients with advanced castration

refractory prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2016; 43:2105-13.

Sheikhabaei S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, et al. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2017; 44:2117–2136.

Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. **Skeletal Radiol** 2014; 43:1503-13.

Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 58:3-10.

[SBU] Sociedade Brasileira de Urologia. **Nota Oficial 2017 - Rastreamento do Câncer de Próstata**. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2EB3XpC>>. [2019 abr 12].

Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. **Semin Oncol** 2017; 44:47-56.

Supiot S, Rio E, Pacteau V, Mauboussin M-H, Campion L, Pein F. OLIGOPELVIS - GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. **BMC Cancer** 2015; 15:646.

Swisher-McClure S, Mitra N, Woo K, Smaldone M, Uzzo R, Bekelman JE. Increasing use of dose-escalated external beam radiation therapy for men with nonmetastatic prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2014; 89:103-12.

Turkbey B, Brown AM, Sankineni S, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL. Multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the evaluation of prostate cancer. **CA Cancer J Clin** 2016; 66:326-36.

Van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. **BJU Int** 2016; 117:732-9.

Velikyan I. Prospective of <sup>68</sup>Ga-radiopharmaceutical development. **Theranostics** 2013; 4:47-80.

Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2016; 43:397-403.

Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. **Eur Urol** 2016; 69:16-40.

Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. **N Engl J Med** 2012; 367:203-13.

**Anexo 1** - Carta de tomada de conhecimento do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP em relação à mudança de projeto Departamental para Mestrado.



**A.C. Camargo Cancer Center**  
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 13 de fevereiro de 2019.

Ao  
**Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima**

**Ref. Projeto de Pesquisa nº. 2260/16**  
**“Avaliação do uso clínico do PET/CT com 68Ga-PSMA em pacientes com câncer da próstata recidivado ou de alto risco inicial em comparação aos métodos convencionais.”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **12/02/2019**, **tomaram conhecimento** do seguinte documento:

- Mudança de projeto Departamental para Mestrado do aluno André Marcondes Braga Ribeiro, carta datada de 31 de janeiro de 2019.

Atenciosamente,

**Dra. Sandra Caires Serrano**  
**1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

**Anexo 2** - Carta de tomada de conhecimento do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP em relação à mudança do título do projeto.



COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP

São Paulo, 09 de outubro de 2019.

Ao  
**Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima**  
Aluno: **André Marcondes Braga Ribeiro (Mestrado)**

**Ref.: Projeto de Pesquisa n°. 2260/16**  
**“Avaliação do uso clínico do PET/CT com 68Ga-PSMA na recorrência bioquímica no câncer de próstata de risco inicial baixo ou intermediário.”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de **08/10/2019**, **tomaram conhecimento e aprovaram** os seguintes documentos:

- Mudança de título de: *“Avaliação do uso clínico do PET/CT com 68Ga-PSMA em pacientes com câncer da próstata recidivado ou de alto risco inicial em comparação aos métodos convencionais”* para: *“Avaliação do uso clínico do PET/CT com 68Ga-PSMA na recorrência bioquímica no câncer de próstata de risco inicial baixo ou intermediário.”*;
- Nova folha de rosto datada de 26 de agosto de 2019.

Atenciosamente,

  
**Dra. Sandra Caires Serrano**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa