

Experiência de um ano com PET/CT ⁶⁸Ga-PSMA: aplicações e resultados na recidiva bioquímica do câncer prostático

One-year experience with ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: applications and results in biochemical recurrence of prostate cancer

Luciano Monteiro Prado Júnior¹, Fiorella Menegatti Marino², Renato Barra³, Leonardo Fonseca Monteiro do Prado⁴, Alaor Barra Sobrinho⁵

Prado Jr LM, Marino FM, Barra R, Prado LFM, Barra Sobrinho A. Experiência de um ano com PET/CT (⁶⁸Ga-PSMA): aplicações e resultados na recidiva bioquímica do câncer prostático. Radiol Bras. 2018 Mai/Jun;51(3):151-155.

Resumo **Objetivo:** Mostrar a experiência inicial de exames de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA em uma clínica brasileira durante um ano. **Materiais e Métodos:** No período de um ano foram realizados 96 exames de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, sendo 85 relacionados ao câncer de próstata e 11 relacionados ao câncer de rim, com o envolvimento de 90 pacientes. **Resultados:** Tanto no câncer prostático como no câncer renal, a principal indicação clínica foi suspeita de recidiva durante acompanhamento (65,8% e 63,0%, respectivamente). Nos casos de câncer de próstata, os exames foram positivos em 38,5% com o antígeno específico da próstata (PSA) menor que 0,5 ng/mL, em 71,0% com o PSA entre 0,5 e 0,99, em 85,7% com o PSA entre 1,0 e 1,99, e em 92,6% com o PSA maior que 1,99. **Conclusão:** O exame de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, embora seja uma técnica de aplicação clínica recente e de custo elevado, é uma ferramenta bastante promissora no manuseio clínico de pacientes com câncer de rim e de próstata, principalmente para os casos de câncer de próstata já tratados e que apresentam elevação do PSA. **Unitermos:** Câncer de próstata; Câncer de rim; PET/CT; ⁶⁸Ga-PSMA.

Abstract **Objective:** To show the initial (first-year) experience with ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT at a clinic in Brazil. **Materials and Methods:** Over a one-year period, 96 examinations with ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT (85 related to prostate cancer and 11 related to kidney cancer) were performed in 90 patients. **Results:** In the prostate and kidney cancer patients alike, the main clinical indication for ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT was suspicion of recurrence during follow-up (in 65.8% and 63.0% of the cases, respectively). Among the prostate cancer patients, 38.5% of those with a prostate specific antigen (PSA) < 0.5 ng/mL tested positive for recurrence on ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, compared with 71.0% of those with a PSA of 0.5–0.99, 85.7% of those with a PSA of 1.0–1.99, and 92.6% of those with a PSA > 1.99. **Conclusion:** Although ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT is a technique that has only recently been applied in clinical settings, despite its high cost, ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT shows great promise as a tool in the clinical management of patients with kidney and prostate cancer, especially in those with prostate cancer whose PSA levels are elevated even after treatment. **Keywords:** Prostate cancer; Kidney cancer; PET/CT; ⁶⁸Ga-PSMA.

INTRODUÇÃO

O exame de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA apresenta-se como uma nova modalidade de investigação diagnóstica em oncologia, principalmente nos pacientes com câncer de próstata⁽¹⁾. Entretanto, casos já foram publicados em cân-

cer de tireoide⁽²⁾, mama⁽³⁾, rim^(4,5), entre outros⁽⁶⁾. Embora o processo fisiológico para essa aplicação tenha sido descrito há alguns anos⁽⁶⁾, recentemente surgiram trabalhos na literatura, principalmente europeia, validando sua aplicação. No Brasil, os primeiros exames foram realizados em 2015. Ao se completar um ano desde a implantação deste exame em nosso serviço, procuramos estudar e apresentar nossa experiência com este novo método diagnóstico.

O objetivo deste trabalho é mostrar, de uma forma retrospectiva, a experiência de um ano após a introdução do exame de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA em nosso serviço e verificar se os resultados estão de acordo com as principais publicações da literatura mundial.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizados 96 exames no período de 7 de outubro de 2015 a 6 de outubro de 2016, sendo 85 deles relacionados ao câncer de próstata e 11 ao câncer de rim, num

Trabalho realizado no Imagens Médicas de Brasília (IMEB), Brasília, DF, Brasil.

1. Especialista em Medicina Nuclear, Médico Assistente Responsável pelo PET/CT do Imagens Médicas de Brasília (IMEB), Brasília, DF, Brasil.

2. Doutoranda em Neurociências na Universidade de Brasília (UnB), Médica Assistente do PET/CT do Imagens Médicas de Brasília (IMEB), Brasília, DF, Brasil.

3. Mestre, Médico Assistente do PET/CT do Imagens Médicas de Brasília (IMEB), Brasília, DF, Brasil.

4. Especialista em Medicina Nuclear, Médico Assistente do PET/CT do Imagens Médicas de Brasília (IMEB), Brasília, DF, Brasil.

5. Especialista em Medicina Nuclear, Diretor Médico do Imagens Médicas de Brasília (IMEB), Brasília, DF, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Luciano Monteiro Prado Júnior. IMEB – Centro Clínico Sul. SQS 715, Torre 2, Sala 210. Brasília, DF, Brasil, 70390-907. E-mail: luciano@imeb.com.br.

Recebido para publicação em 9/1/2017. Aceito, após revisão, em 1/6/2017.

total de 90 pacientes (4 mulheres e 86 homens). A idade média dos casos relacionados ao câncer prostático foi 61,5 anos (variação: 42 a 94 anos) e relacionados ao câncer renal foi 59,4 anos (variação: 21 a 72 anos). Todos os pacientes foram entrevistados previamente, durante a orientação sobre o exame, e nesta ocasião se colhia a anuência do paciente, por meio de termo de consentimento, e ainda se discutia a indicação com o médico solicitante.

Os pacientes foram divididos em quatro grupos distintos quanto ao objetivo do estudo: 1 – pacientes encaminhados para realização do exame com o intuito de diagnóstico, por exemplo, quando o antígeno específico da próstata (PSA) estava elevado, sem biópsia prévia, ou quando havia um nódulo renal a esclarecer; 2 – pacientes com o diagnóstico já definido e que necessitavam estadiar a doença; 3 – pacientes em tratamento com finalidade de avaliação da resposta terapêutica; 4 – pacientes com a doença já tratada com suspeita de recidiva, ou seja, um reestadiamento.

Os exames foram realizados em aparelho de PET/CT Discovery 710 (GE Healthcare; Little Chalfont, Reino Unido) com tomógrafo de 128 canais. O protocolo foi definido pelos quatro médicos nucleares responsáveis pelos laudos de PET/CT e baseados em protocolos já citados em outras publicações, todos com no mínimo quatro anos de experiência com laudos de PET/CT com ¹⁸FDG, sendo a confecção dos laudos feita por pelo menos dois médicos (um médico nuclear e um radiologista). A dose administrada em cada paciente foi cerca de 1,85 MBq (0,05 mCi/kg). O uso do contraste para a tomografia computadorizada (TC) ficou a critério do médico responsável, tendo sido utilizado na maioria dos estudos, caso não houvesse contraindicação. A TC foi realizada com protocolo de baixa dose (120 kV, 30 mA). A primeira imagem, que compreendia uma varredura da cabeça até a raiz da coxa, realizou-se entre 45 e 60 minutos após a injeção do radiotraçador. Caso não houvesse contraindicação, em seguida administrava-se diurético intravenoso e complementava-se com uma imagem tardia da(s) área(s) de interesse, principalmente da pelve. O tempo por *bed position* foi 2,5 a 4 minutos, dependendo do peso do paciente.

RESULTADOS

Foram realizados 96 exames, dos quais 85 estavam relacionados ao câncer de próstata e 11 ao câncer de rim. Dos 85 exames relacionados ao câncer de próstata (81 pacientes), 56 foram realizados em pacientes previamente tratados e que permaneciam com suspeita de recidiva devido ao aumento do PSA; 17 pacientes apresentavam diagnóstico recente da doença e se submeteram ao estudo na tentativa de melhorar o estadiamento; 7 pacientes não tinham diagnóstico ainda definido, mas apresentavam forte suspeita clínica, principalmente pela elevação do PSA; e 5 estudos foram realizados em pacientes que já tinham feito a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA previamente (4 em nosso

serviço e 1 em serviço externo) e retornaram para avaliação de resposta da terapia. Dos 11 exames relacionados ao câncer renal (9 pacientes), 7 estavam em acompanhamento e com suspeita de recidiva – destes, 1 repetiu o estudo cerca de 6 meses após, a título de acompanhamento, e outro para avaliação de resposta ao tratamento; 1 para avaliação de resposta sem ter realizado PET prévia; e 1 paciente para definição diagnóstica, pois apresentava um nódulo renal com linfonodomegalia abdominal.

Para os pacientes que realizaram o estudo com a indicação de recidiva bioquímica (56 pacientes), 2 foram excluídos de nossa análise por não terem trazido o valor do PSA, portanto, apenas os demais 54 puderam ser avaliados quanto ao nível do PSA, que variou de 0,02 a 39,0 ng/mL, assim distribuídos: 0,02 a 0,49: 13 pacientes; 0,50 a 0,99: 7 pacientes; 1,00 a 1,99: 7 pacientes; valores maiores que 1,99: 27 pacientes. Os achados dos exames de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, conforme o valor do PSA de cada paciente, estão apresentados na Tabela 1. Estes pacientes já haviam realizado TC e/ou ressonância magnética da pelve e abdome, e cintilografia óssea, como indicado nos principais *guidelines* de câncer de próstata, previamente à realização da PET com ⁶⁸Ga-PSMA, e os resultados eram negativos ou inconclusivos, haja vista que a ressonância magnética multiparamétrica é até então o melhor método diagnóstico para avaliação de recidiva local e locoregional⁽⁷⁾. Nota-se, então, que quanto maior o valor do PSA, maior o índice de positividade dos exames e, geralmente, maior o volume de doença encontrado. Podemos comprovar estes achados relacionando a positividade dos estudos com a faixa do PSA: para valores de 0,02 a 0,49, tivemos 38,5% de positividade; para valores de 0,50 a 0,99, 71,0% de positividade; para valores de 1,00 a 1,99, 85,7% de positividade; e para valores acima de 1,99, 92,6% de positividade.

A avaliação quanto ao tempo de duplicação do PSA e ao escore de Gleason não foi possível de ser realizada, pois boa parte destas informações não foi bem esclarecida pelo paciente ou pelo médico assistente.

Quanto aos tratamentos realizados previamente ao exame, verificamos que: 26 haviam se submetido apenas a prostatectomia; 7, a radioterapia; 6, a prostatectomia e radioterapia; 6, a prostatectomia, radioterapia e bloqueio hormonal; 4, a braquiterapia; 2, a radioterapia e bloqueio hormonal; 2, a prostatectomia, bloqueio hormonal e quimioterapia; e 1, a prostatectomia, quimioterapia e radioterapia. Portanto, 41 (76,0%) pacientes haviam realizado prostatectomia.

A maior parte dos pacientes está em acompanhamento, e em alguns casos a confirmação histológica foi realizada com a ressecção da lesão, como no caso de um paciente de 54 anos com diagnóstico de câncer de próstata há 6 anos, Gleason 6 (3 + 3), tratado com braquiterapia, últimos valores de PSA de 0,20 ng/mL há 2 anos, 0,68 há 1 ano, 1,05 há 3 meses e 1,35 atual, cintilografia óssea, TC de tórax e abdome, realizadas recentemente, normais. O estudo com

Tabela 1—Relação dos achados de imagem com o valor do PSA de cada paciente.

PSA (ng/mL)	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA
0,02	Negativo
0,18	Negativo
0,19	Linfonodo ilíaco interno esquerdo
0,19	Negativo
0,22	Linfonodos abdominais
0,30	Negativo
0,31	Negativo
0,32	Loja prostática
0,34	Negativo
0,34	Negativo
0,36	Linfonodo pré-sacral
0,39	Negativo
0,40	Metástase hepática e óssea
0,56	Negativo
0,57	Negativo
0,68	Linfonodos pélvicos e abdominais
0,70	Loja prostática + linfonodos pélvicos
0,75	Nódulos retovesicais
0,96	Linfonodo pélvico
0,99	Linfonodo pélvico + arco costal
1,02	Metástase óssea
1,06	Recidiva na bexiga
1,09	Próstata
1,35	Linfonodos pélvicos
1,41	Linfonodos mediastinais e abdominais
1,65	Negativo
1,73	Vesícula seminal e linfonodo obturatório
2,09	Loja prostática
2,70	Loja prostática
2,84	Região obturatória
2,90	Próstata
3,00	Próstata
3,18	Próstata
3,23	Vesícula seminal
3,30	Loja prostática e linfonodos abdominais
3,61	Negativo
3,80	Feixe vasculonervoso
4,35	Próstata e feixe vasculonervoso
4,61	Negativo
4,61	Linfonodos abdominais
5,56	Metástase óssea/linfonodal/pulmonar
5,70	Metástase óssea
6,70	Linfonodos pélvicos e abdominais
6,77	Próstata e vesícula seminal
7,00	Linfonodos abdominais
8,71	Loja prostática, pulmão e osso
11,6	Metástase óssea
13,0	Linfonodos mediastinais, abdominais e pélvicos
13,4	Linfonodo inguinal
13,8	Próstata
15,0	Linfonodos abdominais
15,0	Metástase óssea
24,3	Metástase hepática/peritônio/linfonodos torácicos e abdominais
39,0	Múltiplas lesões ósseas, linfonodos torácicos, abdominais, pelve e ureteres

PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA mostrou hiperconcentração do radiofármaco em linfonodos pélvicos, obturatório e ilíaco externo esquerdos, que, após ressecados, foram confirmados como metastáticos (Figura 1).

Boa parte dos pacientes não teve a confirmação histopatológica dos achados positivos do exame de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, portanto, não podemos ter certeza que são verdadeiramente positivos, sendo a indicação de fazer essa confirmação definida pelo médico assistente e baseada na anamnese do paciente. A evolução clínica vai poder indicar a real positividade dos estudos.

DISCUSSÃO

A principal indicação para realização de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA em nosso serviço foi suspeita de recidiva após tratamento, em 58,3% dos casos (56/96), também a principal indicação deste exame encontrada na literatura. Dos pacientes com câncer de próstata, a maioria (76,0%) havia se submetido a prostatectomia no início do tratamento. A positividade dos nossos exames em relação ao nível de PSA foi semelhante à de outros trabalhos⁽⁸⁻¹⁰⁾, estando inclusive superior aos estudos com colina (¹¹C-colina e ¹⁸F-fluorometilcolina)^(11,12) e com fluciclovina-18F (anti-1-amino-3-[¹⁸F]fluorociclobutano-1-ácido carboxílico)⁽¹³⁾.

Na confrontação da PET com ⁶⁸Ga-PSMA com outros métodos diagnósticos realizados previamente e que estavam negativos ou inconclusivos, nós achamos que a comparação com o nosso exame não seria adequada, pois estes exames foram realizados em diversos serviços, com aparelhos de diferentes técnicas e usando protocolos distintos.

A definição do local da recidiva da doença é de singular importância na tomada de conduta de pacientes. Além disso, o exame de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA pode oferecer para os pacientes com estudo positivo e múltiplas metástases, não responsivos aos tratamentos convencionais, a possibilidade de um novo tratamento^(14,15) usando ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ou ²²⁵Ac-PSMA, uma técnica segura, eficiente e que já vem tendo seus resultados publicados nos últimos dois anos.

Embora ainda não se tenha definido muito bem o papel dos exames de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA no estadiamento do câncer de próstata, algumas publicações já mostraram sua superioridade em relação aos exames rotineiramente realizados para esse fim, como é o caso da cintilografia óssea⁽¹⁶⁾, que, raramente, acrescenta alguma informação para os pacientes que realizam PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, além do que estudos recentes já sugerem que é uma boa indicação em pacientes de alto risco, ou seja, Gleason maior ou igual a 7 (4 + 3) e PSA maior que 10 ng/mL⁽¹⁷⁾. Em nossa casuística, 17 (17,7%) exames foram realizados para esse fim, no entanto, somente durante o seguimento destes pacientes e com publicações futuras poderemos mensurar melhor o real valor nestes casos.

As demais aplicações pelas quais os pacientes se submeteram ao estudo de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA em nosso

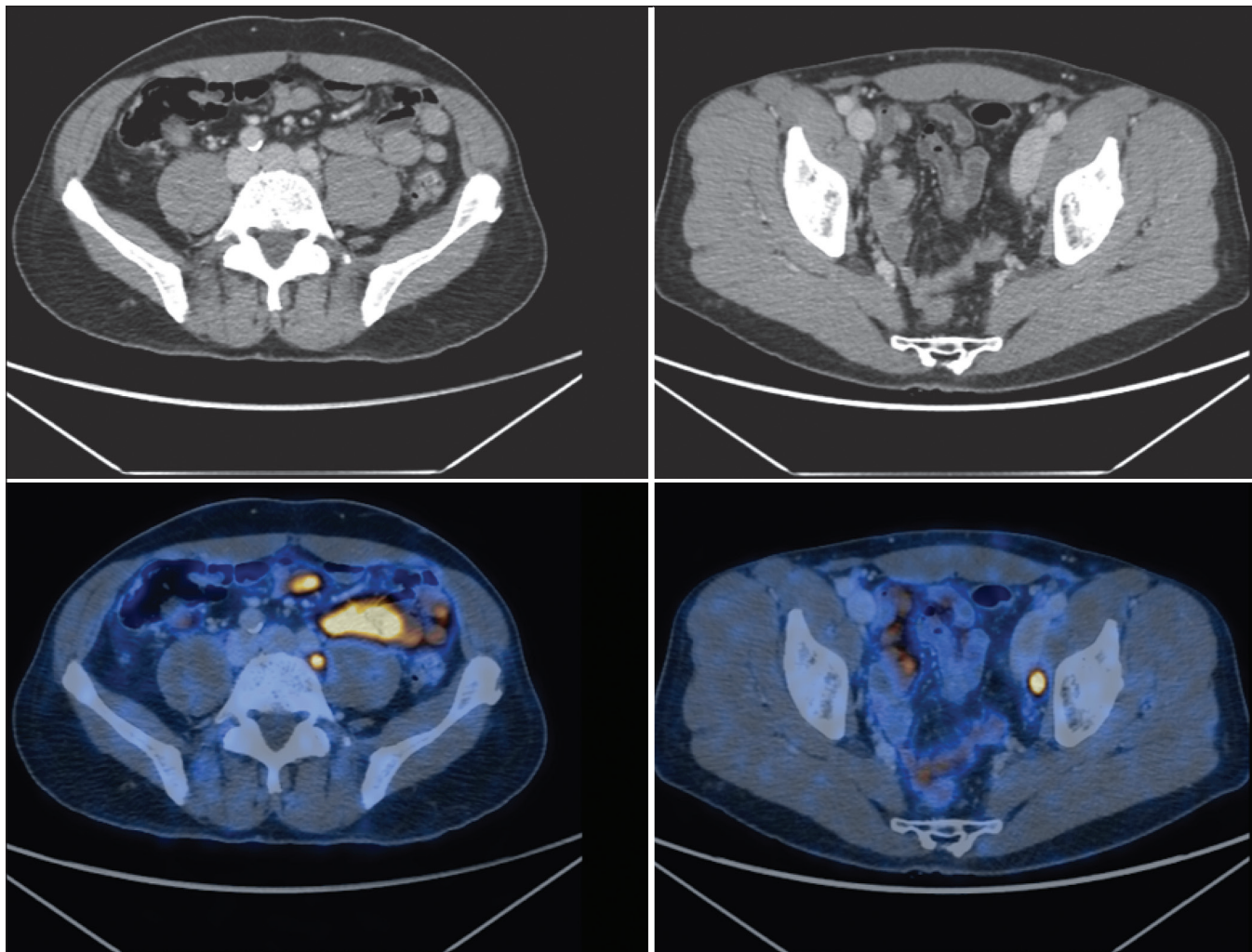


Figura 1. PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA mostrando hiperconcentração do radiofármaco em linfonodos pélvicos, obturatório e íliaco externo esquerdos, confirmados como metastáticos.

serviço também precisarão de melhor definição no futuro, embora algumas publicações com poucos casos já tenham sido apresentadas, por exemplo, para avaliação de resposta no câncer de rim e próstata^(18,19), na suspeita de recidiva em câncer renal⁽⁴⁾, mapeamento da extensão da doença na próstata⁽²⁰⁾, entre outras.

CONCLUSÃO

Por ser técnica bastante nova no mundo (ainda não inclusa nos principais *guidelines* de oncologia), ser restrita a poucos centros de diagnóstico por imagem e ter custo um pouco elevado, a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA tem enfrentado algumas dificuldades para se estabelecer na prática clínica, de forma rotineira, nos serviços de oncologia. Mesmo assim, muitos trabalhos já puderam demonstrar sua excelente acurácia na localização da recidiva do câncer prostático e na mudança de conduta nesses casos⁽⁸⁻¹¹⁾, com resultados semelhantes aos apresentados na nossa casuística. Entretanto, o impacto na sobrevida global desses pacientes só poderá ser definido futuramente, haja vista a precocidade da realização dessa técnica no mundo.

Outras aplicações ainda necessitarão de maiores estudos, mas já se percebe, em determinados contextos clínicos, que no estadiamento do câncer de próstata^(16,17) e na suspeita de recidiva do câncer renal⁽⁴⁾, este método pode auxiliar o oncologista, quando bem aplicado.

Os resultados iniciais com a aplicação da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA em nosso serviço têm sido bastante satisfatórios e animadores.

REFERÊNCIAS

1. Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer with PET. *J Nucl Med.* 2013;54:1685-8.
2. Verburg FA, Krohn T, Heinzl A, et al. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [⁶⁸Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1622-3.
3. Sathekge M, Modiselle M, Vorster M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42:1482-3.
4. Demirci E, Ocak M, Kabasakal L, et al. (⁶⁸Ga)PSMA PET/CT imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1461-2.
5. Prado Jr L, Marino F, Barra R, et al. PET/CT com ⁶⁸Gálio PSMA utilizado em câncer renal de células claras. [Tema livre]. 46ª Jornada Paulista de Radiologia; 2016 Apr 28-May 1; São Paulo, SP, Brasil.

6. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3:81–5.
7. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63:387–95.
8. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (⁶⁸Ga)-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:197–209.
9. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56:668–74.
10. Verbur A, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(⁶⁸Ga)]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.
11. 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.
12. Colombié M, Campion L, Bailly C, et al. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1784–93.
13. Odewole OA, Tade FI, Nieh PT, et al. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[(¹⁸F)]ACBC PET/CT: comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1773–83.
14. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (¹⁷⁷)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant meta-static prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res.* 2015;5:114.
15. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, et al. Response and tolerability of a single dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med.* 2016;57:1334–8.
16. 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.
17. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:941–9.
18. 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.
19. Ceci F, Castellucci P, Nanni C, et al. PET/CT imaging for evaluating response to therapy in castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:2103–4.
20. Rahbar K, Weckesser M, Huss S, et al. Correlation of intraprostatic tumor extent with ⁶⁸Ga-PSMA distribution in patients with prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:563–7.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.