

TÍTULO:

TAXA DE DETECÇÃO E PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES POSITIVAS AO PET-CT COM 68Ga-PSMA EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA

AUTORES: Keren Hapuck Hibner Tavares, Adelanir Antônio Barroso, Denise Ferreira Rodrigues, Helton Malta Braga, Lucas Dias Cândido

Instituição: AXIAL MEDICINA DIAGNÓSTICA

Endereço: Rua Juvenal de Melo Senra, 800- Belvedere, Belo Horizonte- MG, 30320-660

Autor principal: Keren Hapuck Hibner Tavares

E-mail: kerenhibner@gmail.com

Profissão: Médica

Formação: Residente do terceiro ano de medicina nuclear, Nuclear Medcenter, Belo Horizonte- Minas Gerais, Brasil.

RESUMO:

OBJETIVO: Avaliar a taxa de detecção e o padrão de distribuição das lesões positivas ao PET-CT com 68Ga-PSMA em pacientes com adenocarcinoma de próstata. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Análise retrospectiva de 72 exames de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, que realizaram PET-CT com 68Ga-PSMA. Os pacientes foram distribuídos em grupos de acordo com os valores do PSA, a indicação do exame e pelo padrão de distribuição das lesões relacionadas ao adenocarcinoma de próstata. **RESULTADOS:** A taxa de detecção foi de 76,38%, estando associada ao aumento do PSA. Na avaliação da recidiva bioquímica a taxa de detecção foi de 69,1% e no estadiamento foram detectadas lesões a distância em 50% dos pacientes. **CONCLUSÃO:** Esta casuística apresenta resultados semelhantes ao encontrado na literatura, demonstrando a alta taxa de detecção de lesões possivelmente relacionadas ao câncer de próstata, nos seus diversos cenários, inclusive no estadiamento de pacientes de alto risco.

Palavras-chave: CÂNCER DE PRÓSTATA, PET-CT, 68Ga-PSMA, PSA, RECIDIVA BIOQUÍMICA, ESTADIAMENTO.

ABSTRACT:

OBJECTIVE: To evaluate the detection rate and distribution pattern of positive lesions in patients with prostate adenocarcinoma in 68Ga-PSMA PET-CT. **MATERIALS AND METHODS:** Retrospective analysis of 72 exams of patients diagnosed with prostate adenocarcinoma, who underwent PET-CT with 68Ga-PSMA. Patients were divided into groups according to PSA values, indication of the exam and by pattern of distribution of lesions related to prostate adenocarcinoma. **RESULTS:** The detection rate was 76.38%, being associated with an increase in PSA. In the evaluation of biochemical recurrence, the detection rate was 69.1% and in staging, distant lesions were detected in 50% of the patients. **CONCLUSION:** This series presents results similar to those found in the literature, demonstrating high detection rate of lesions possibly related to prostate cancer, in its various scenarios, including staging high-risk patients.

Keywords: PROSTATE CANCER, PET-CT, 68Ga-PSMA, PSA, BIOCHEMICAL RECURRENCE, STAGING.

INTRODUÇÃO:

O câncer de próstata é a neoplasias mais prevalente no sexo masculino. No Brasil a incidência estimada para o ano de 2020 foi de 65840 novos casos, sendo quase 30% de todas as neoplasias diagnosticadas nesse período e responsável por 13,1% da mortalidade por câncer, ficando em segundo lugar abaixo apenas das neoplasia de traquéia, brônquios e pulmões (1).

Desde sua introdução na prática clínica em 2011 até os dias de hoje, o PET-CT com 68Ga-PSMA se tornou o principal método de escolha para avaliação do câncer próstata na recidiva bioquímica e tendo um grande impacto clínico quanto menor os níveis séricos de PSA. (2) O guideline da Associação Européia de Urologia (EAU) recomenda o uso do método para os pacientes que já realizaram a prostatectomia radical com PSA a partir de 0,2. (3)

O estadiamento inicial em paciente com adenocarcinoma de próstata de alto risco ainda não foi recomendado em guidelines porém alguns estudos já demonstram uma maior sensibilidade em relação aos métodos convencionais, como cintilografia óssea, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, porém o impacto clínico ainda não foi comprovado. (4 e 5) Além disso o PET-CT com 68Ga-PSMA é fundamental para avaliação dos pacientes em estágio tardio do adenocarcinoma de próstata candidatos a radioisotopoterapia com 177Lutécio-PSMA. (6)

O objetivo deste estudo retrospectivo é avaliar a taxa de detecção e o padrão de distribuição das lesões positivas ao PET-CT com 68Ga-PSMA em pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata e verificar se os achados estão de acordo com estudos já validados.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Foram realizados 74 exames de PET-CT com Ga68-PSMA, no período de agosto de 2020 à julho de 2021, todos os pacientes do sexo masculino e com diagnóstico de câncer de próstata. Dois pacientes foram excluídos da amostra por não terem sido encontrados os valores dos níveis séricos do antígeno prostático específico (PSA). A avaliação quanto ao tempo de duplicação do PSA e o escore de Gleason não foi possível de ser realizada por falta de informações fornecidas pelos pacientes e/ou médicos solicitantes. Todos os exames foram avaliados por dois médicos, sendo um médico nuclear e outro radiologista e todas as lesões positivas foram atribuídas a uma localização anatômica.

Os exames de PET-CT 68Ga-PSMA foram realizados após administração endovenosa de 68Ga-PSMA, dose de 0,05 à 0,06 mCi/Kg (Dose mínima 2,7 mCi e máxima 5,4 mCi), e posteriormente foram obtidas as imagens em equipamento dedicado de tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada (PET-CT) Siemens biograph 6, desde a raiz das coxas até o crânio. Foram realizados cortes tomográficos computadorizados em aparelho tomográfico multidetectores de 16 canais através de aquisição sequencial e volumétrica no plano axial, foram realizadas reconstruções multiplanares e tridimensionais e sobreposição (Fusão) das imagens moleculares (PET) e anatômicas (CT). O uso do contraste iodado para a tomografia computadorizada (TC) ficou a critério do médico radiologista que definiu se haveria contra-indicação ou não ao uso. As imagens moleculares (PET) foram realizadas após 60 minutos da administração do radiotraçador (68Ga-PSMA), o tempo de cada bed foi de 2 a 4 minutos. Em alguns casos específicos foi solicitado que imagens tardias (até 3 horas após a administração) dedicadas fossem realizadas para melhor avaliação de alguma área de interesse. Todos os pacientes foram orientados sobre os cuidados de radioproteção conforme direcionados nos protocolos da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

Para cada paciente, as características clínicas e patológicas foram relatadas, sua associação com a captação patológica de Ga68-PSMA investigada e registrada as taxas de detecção que foram determinadas de acordo com o nível de PSA.

Os pacientes foram distribuídos em 04 grupos de acordo com os valores do PSA, e assim realizadas as análises quanto à indicação do exame (recidiva bioquímica e estadiamento) e pelo padrão de distribuição das lesões relacionadas ao adenocarcinoma de próstata.

RESULTADOS:

Foram incluídos 72 exames de PET-CT com 68Ga-PSMA, a idade média dos casos relacionados ao câncer prostático foi 68 anos (variação: 44 a 89 anos). Todos os pacientes foram submetidos à entrevista e tiveram as indicações do PET, os resultados dos exames laboratoriais, citológicos e de imagens avaliados e coletados.

Todos os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, sendo que 58 (80,55%) pacientes constavam no cenário de algum tratamento prévio e 14 (19,45%) ainda não tinham se submetido a nenhum tratamento.

O exame PET-CT com 68Ga-PSMA apresentou diferentes indicações, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1: Indicações clínicas para o PET-CT com 68Ga-PSMA

Indicação do PET-CT 68Ga-PSMA	Número de pacientes	Porcentagem de pacientes
Recidiva Bioquímica	53	73,61%
Estadiamento	14	19,44%
Pré-avaliação 177Lu-PSMA *	2	2,77%
Outros**	3	4,14%

*177 Lutécio- PSMA: Terapia radionuclídica.**Outros: 1 paciente- sintomas clínicos obstrutivos; 1 paciente- avaliar resposta terapêutica após hormonioterapia e 1 paciente- nódulo pulmonar inespecífico em outro método de imagem.

A avaliação quanto aos níveis de PSA apresentaram grande variação sendo o menor valor do PSA: 0,04 ng/mL e o maior PSA>300 nm/dL, desta forma os 72 pacientes foram divididos em 04 grupos, de acordo com os níveis do PSA apresentado:

-Grupo 1: PSA menor que 0,5 ng/mL (17 pacientes - 23,61%).

Média do PSA de 0,26 ng/mL (variação:0,04 - 0,49 ng/mL), sendo que estudos foram positivos em 9 (52,94%) pacientes e negativos em 08 (47,09%) pacientes;

-Grupo 2: PSA entre 0,5 - 1,0 ng/mL (12 pacientes - 16,66%).

Média do PSA de 0,73 ng/mL (variação:0,45 - 1,0 ng/mL), apresentou estudos positivos em 6 (50%) pacientes e negativos em 6 (50%) pacientes;

- Grupo 3: PSA entre 1,0 e 2,0 ng/mL (10 pacientes - 13,88%).

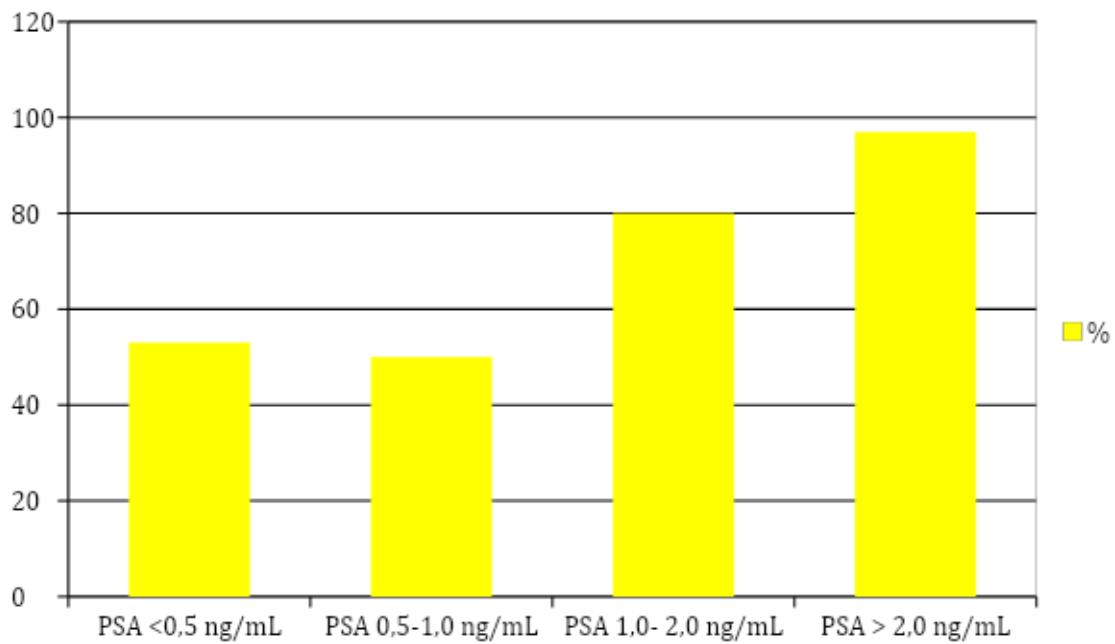
Média do PSA de 1,68 ng/dL (variação:1,21 - 1,95 ng/mL), revelaram estudos positivos em 8 (80%) pacientes e negativos em 2 (20%) dos pacientes;

- Grupo 4: PSA maior 2,0 ng/mL (33 pacientes- 45,85%).

O PSA apresentou variação de 2,39 à >300 ng/mL, e os estudos com PSMA foram positivos em 32 (96,96%) pacientes e negativo em 01 (3,04%) paciente.

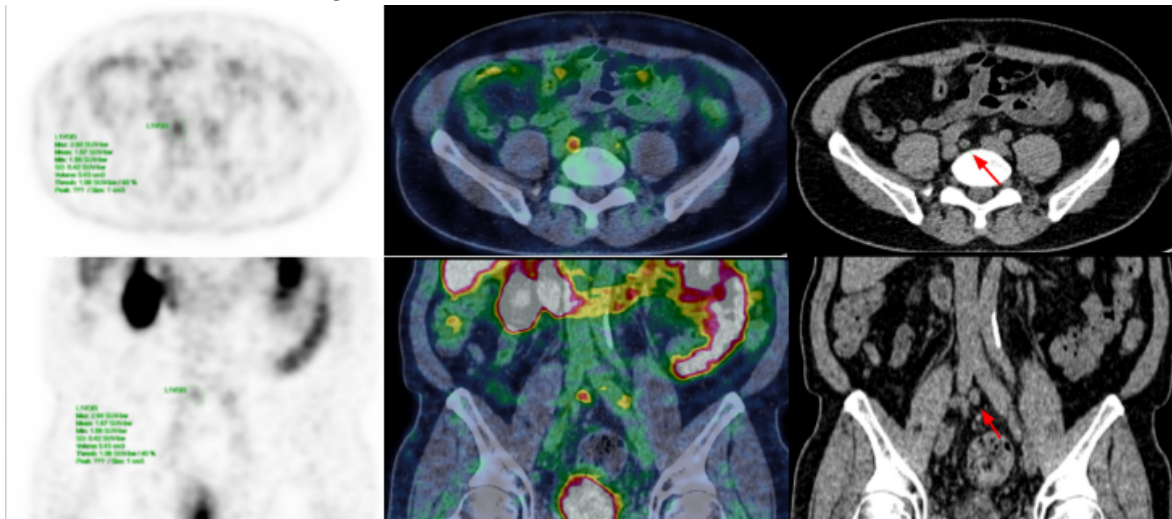
Os níveis de PSA estão bastante associados com a expressão molecular do PSMA, sendo que quanto maior o PSA maior a probabilidade de resultados positivos, chegando a mais de 95% nos valores acima de 2,0 ng/mL. O gráfico 1 relata os resultados positivos ao PET-CT com Ga-68 PSMA em relação aos níveis do PSA, o que pode influenciar e muito no manejo clínico, tal como prognóstico destes pacientes.(7)

Gráfico 1: Taxa de detecção do PET-CT com 68Ga-PSMA associado aos níveis do PSA



Com uma taxa de detecção maior que 53% e 96% em níveis de PSA menor que 0,5 ng/mL e acima de 2,0 ng/mL, respectivamente, este método demonstra superioridade a outras modalidades de imagem, além de oferecer potencial auxílio na definição de possíveis tratamentos. Os grupos PSA entre 0,5- 1,0 ng/mL: taxa de detecção de 50% e no grupo com PSA entre 1,0 e 2,0 com a taxa de detecção de 80%.

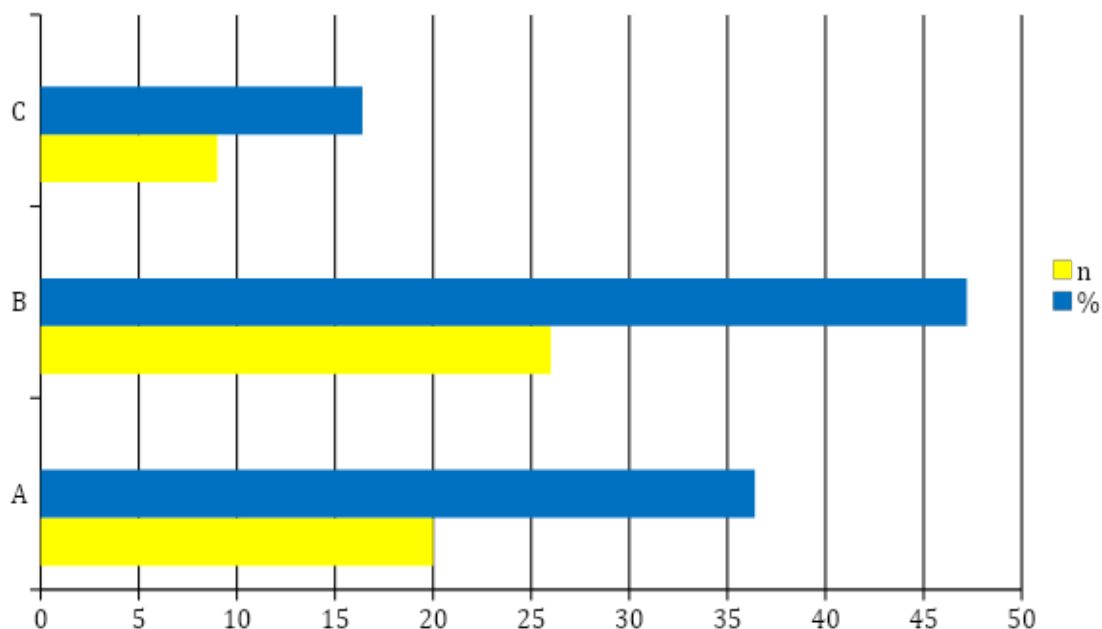
Figura 1: PET-CT com 68Ga-PSMA revela lesão com hiperexpressão molecular do radiotraçador em linfonodo



O paciente, 63 anos, realizou prostatectomia radical em 2017, apresentou o menor valor do PSA nesta amostra, 0,04 ng/mL, e pertencida ao cenário de recidiva bioquímica, com curva discretamente ascendente do PSA e revela hiperexpressão molecular pelo PSMA, em linfonodo infracentimétrico de aspecto levemente globoso na cadeia ilíaca comum direita, sugestivo de comprometimento pela neoplasia prostática à distância.

Destacamos ainda que do total de 55 (76,38%) pacientes que apresentaram estudos positivos ao exame PET-CT com 68Ga-PSMA, o padrão de distribuição anatômica das lesões foi bastante diversificado, e podemos melhor compreender no gráfico 2.

Gráfico 2: Distribuição anatômica das lesões positivas



Padrão de distribuição anatômico das lesões positivas ao PET-CT com 68Ga-PSMA conforme as localizações: A: Somente lesões local e/ou regional (n:20- 36,4% dos pacientes); B: Locais e/ou regionais mais à distância (n:26- 47,2% dos pacientes) e C: Somente à distância (n:09- 16,41% dos pacientes).

Podemos ainda subdividir as áreas que apresentaram hiperexpressão molecular pelo radiofármaco 68Ga-PSMA, conforme os níveis do PSA, e encontramos:

- Grupo 1) PSA menor 0,5 ng/mL: dos 9 pacientes com estudo positivo 2 (22,2%) pacientes apresentaram apenas lesões local e/ou regional; 4 (44,5%) pacientes lesões local e/ou regional mais à distância e 3 (33,3%) pacientes somente lesões à distância;

- Grupo 2) PSA entre 0,5- 1,0 ng/mL: dos 6 pacientes com estudo positivo, 2 (33,33%) pacientes apresentaram apenas lesões local e/ou regional, 2 (33,33%) pacientes lesões local e/ou regional mais à distância e 2 (33,33%) pacientes lesões somente à distância;

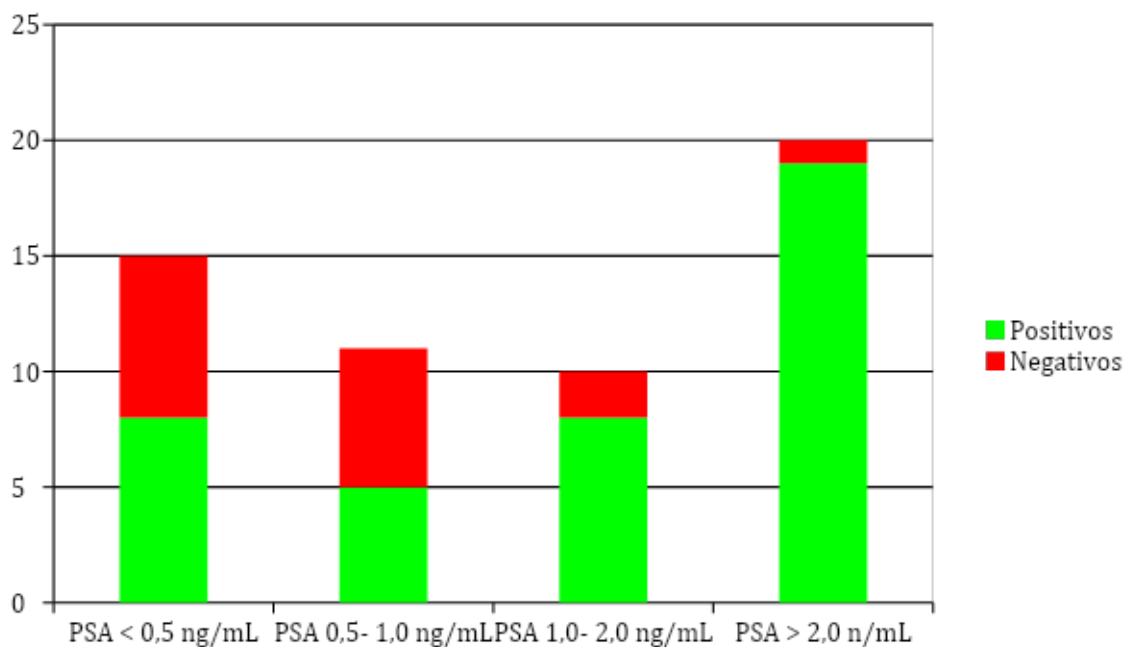
Grupo 3) PSA entre 1,0- 2,0 ng/mL: dos 8 pacientes com estudo positivo, 3 (37,5%) pacientes apresentaram lesões apenas local e/ou regional, 4 (50%) pacientes lesões local e/ou regional mais à distância e 1 (12,5%) paciente somente lesões à distância.

Grupo 4) PSA maior 2,0 ng/mL: dos 32 pacientes com estudo positivo, 13 (40,62%) apresentaram lesões local e/ou regional, 16 (50%) pacientes lesões local e/ou regional mais à distância e 3 (9,38%) pacientes somente lesões à distância.

O PET-CT com 68Ga- PSMA tem a sua principal indicação na constatação de recorrências em pacientes no cenário de recidiva bioquímica, e nesta amostra, 53 (73,61%), encontravam a indicação clínica de recidiva bioquímica, e destes 37 (69,81%) pacientes apresentaram expressão molecular positiva ao 68Ga-PSMA, correspondentes a comprometimento neoplásico secundário.

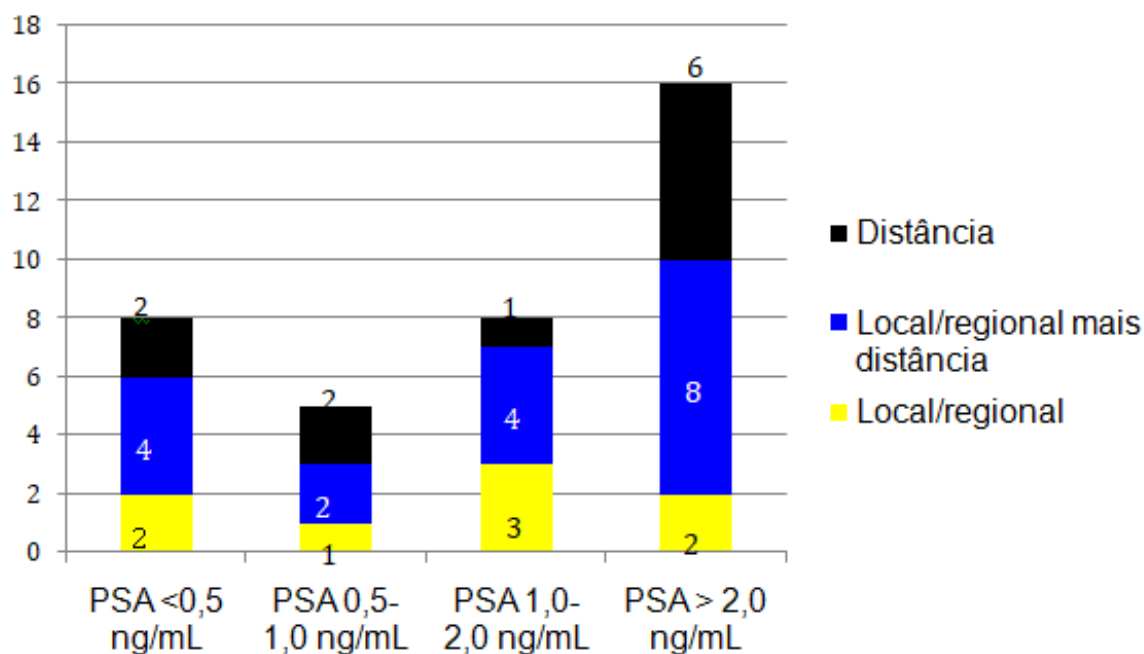
Os gráficos 3 e 4 mostram as estatísticas dos estudos positivos e negativos no cenário de recidivas bioquímicas dos grupos que foram divididos de acordo com os níveis do PSA e a distribuição anatômica das lesões positivas ao PET-CT com 68Ga-PSMA.

Gráfico 3: Taxa de detecção em pacientes com indicação de recidiva bioquímica



Pacientes que apresentaram estudos positivos e negativos ao PET-CT com 68Ga-PSMA no cenário de indicação clínica de recidiva bioquímica. PSA <0,5 ng/ml: positivos (n=8/ 53,3%) e negativos (n=7/ 46,7%); PSA entre 0,5-1,0 mg/mL: positivos (n= 5/ 45,45%) e negativos (n=6/ 54,55%); PSA entre 1,0- 2,0 ng/mL: positivos (n=8/ 80%) e negativos (n=2/ 20%); PSA > 2,0 ng/mL: positivos (n=16/ 94,11%) e negativo (n=1/ 5,89%).

Gráfico 4: Lesões positivas no grupo de recidiva bioquímica



Distribuição anatômica das lesões positivas ao estudo com PET-CT com 68Ga-PSMA nos pacientes com indicação clínica de cenário de recidiva bioquímica, de acordo com os níveis de PSA, observa-se que lesões local/regional representam 21,62%, lesões local/regional mais à distância 48,65% e somente à distância 29,73%.

Com relação ao grupo de pacientes que tiveram a indicação clínica de realização do PET-CT com 68Ga-PSMA no cenário de estadiamento (não foi realizado nenhum tratamento prévio), foram avaliados 14 (19,45%) pacientes, sendo 1 (7,15%) paciente pertencente ao grupo de PSA entre 0,5 - 1,0 ng/mL que foi evidenciado somente lesões local e regional, e os outros 13 (92,85%) pacientes PSA maior que 2,0 ng/mL, 6 (46,15%) pacientes revelaram somente lesões local e/ou regional e 7 (53,85%) pacientes apresentaram somente lesões à distância.

O PET-CT com 68Ga-PSMA é um exame que tem agregado significativamente a sensibilidade e principalmente a especificidade na detecção de lesões do câncer de próstata seja local, regional e até mesmo metastático, além de existir como um facilitador em realizar uma “varredura” de corpo inteiro, pode permitir o planejamento terapêutico com a radioisotopoterapia, abrindo portas para a teranóstica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O presente estudo evidenciou uma taxa de detecção de lesões relacionadas ao adenocarcinoma de próstata de 76,38%, estando associada ao aumento dos

níveis do PSA e chegando a 96,96% nos pacientes com PSA maior que 2 ng/mL. Na avaliação da recidiva bioquímica a taxa de detecção foi de 69,1% e no estadiamento foram detectadas lesões a distância em 50% dos pacientes. Esta casuística apresenta resultados semelhantes ao encontrado na literatura (7 e 8), demonstrando a alta taxa de detecção de lesões possivelmente relacionadas ao câncer de próstata nos seus diversos cenários, inclusive no estadiamento de pacientes de alto risco. Entretanto, o impacto na decisão clínica e na sobrevida global não está no escopo deste trabalho e ainda necessitam de maiores estudos.

REFERÊNCIAS:

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.
2. Afshar-Oromiech A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, ET AL. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate câncer: biodistribution in humans and evaluation of tumour lesions. *Eur J Nuck Med Mol Imaging*. 2013;40:486-95.
3. Mottet N, Confor P, van den Berg RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, et al. EAU- ESTRO-SIOG guidelines on prostate câncer, EAU Guidelines. Edn, presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
4. Bois F, Noirot C, Dietemann S, Mainta I, Zilli T, Garibotto V, et al. *Original Article* [68Ga]Ga-PSMA-11 in prostate cancer: a comprehensive review. 2020. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. /ISSN:2160 8407/ajnm0120161.
5. Matthias E, Ken H, Jeremie C, Boris H, Frederik G, Markus H, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. 2018. *J Nucl Med*; ISBN 59:469–478.
6. Andrea K, Miyahira PhD, Kenneth J. Pienta MD, John W. Babich PhD, Neil H. Bander MD, et al. Meeting report from the Prostate Cancer Foundation PSMA theranostics state of the science meeting. 2020. *The Prostate Wiley Journal*. DOI: 10. 1002/pros.24056.
7. Afshar-Oromieh A, Cunha M, Wagner J, Haberkorn U, Debus1 N, & Weber5 W, et al. Performance of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after prostatectomy—a multi-centre evaluation of 2533 patients. 2021. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.

8. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer A, Ruffani A, Haller B. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. 2015. Journal of Nuclear Medicine. 56 (5) 668-674.
9. Cardet R, Hofman M, Segard T, Yim J, Williams S, Francis R, et al. Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial. 2020. Elsevier B.V. European Association of Urology.0302-2838.European Urology. 508-547.
10. Afshar-Oromiech A, Avtzi E, Giesel F, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, ET AL. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Imaging.2015;42:197-209.
11. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer-update diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol.2020;44(4):403-17.