



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**REGINA PAULA SOARES DIEGO**

APLICAÇÃO DO RADIOFÁRMACO  $^{68}\text{GA-PSMA-11}$  PET/CT NO  
ESTADIAMENTO E DIAGNOSTICO DE RECIDIVA BIOQUIMICA DE CANCER  
DE PROSTATA.

**FORTALEZA**

**2023**

**REGINA PAULA SOARES DIEGO**

APLICAÇÃO DO RADIOFÁRMACO  $^{68}\text{GA-PSMA-11}$  PET/CT NO  
ESTADIAMENTO E DIAGNOSTICO DE RECIDIVA BIOQUIMICA DE CANCER  
DE PROSTATA.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Biologia para a saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gandhi Rádis Baptista.

**FORTALEZA**

**2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

D559a Diego, Regina Paula Soares.  
Aplicação do radiofármaco 68GA-PSMA-11 PET/CT no estadiamento e diagnóstico de recidiva bioquímica de câncer de próstata. / Regina Paula Soares Diego. – 2023.  
54 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Prof. Dr. Gandhi Rádis Baptista.

1. PET CT. 2. Biomarcador de Câncer. 3. Gálio. 4. Câncer de Próstata. 5. Recidiva. I. Título.  
CDD 615

---

APLICAÇÃO DO RADIOFÁRMACO  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT NO  
ESTADIAMENTO E DIAGNOSTICO DE RECIDIVA BIOQUIMICA DE CANCER  
DE PROSTATA.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 05/05/2023.

Banca examinadora:

Dr. Gandhi Rádís Baptista

Dra. Ana Paula Soares Gondim

Dr. José Daniel Vieira de Castro

Dr. Joelan Angelo de Lucena Santos

Dra. Poliane Angelo de Lucena Santos

Suplentes:

Dra. Marta Maria de França Fonteles

Dr. Howard Lopes Ribeiro Júnior

## **AGRADECIMENTOS**

A autora agradece às instituições que forneceram auxílio estrutural ou financeiro para realização do meu projeto de doutorado : à Universidade Federal do Ceará (UFC) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) ; à Clínica Omnimagem Millenium Diagnóstico por Imagem Traçados e Terapia, que forneceu o suporte clínico e tecnológico para o desenvolvimento deste trabalho. Ainda incluo o registro de minha gratidão ao professor orientador Dr. Gandhi Radis Baptista por todo apoio recebido durante o curso do doutorado, pelas constantes revisões, ensinamentos, apoio para participações em eventos, simpósios e congressos além do fundamental auxílio para êxito nas publicações realizadas.

## RESUMO

Este estudo teve por objetivo verificar o desempenho da aplicação de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) utilizando o radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11) no diagnóstico da recidiva bioquímica do câncer de próstata por meio da coleta de dados de exames de oitenta pacientes, com idade média de 68,26 anos, que receberam o radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 por via intravenosa com posterior aquisição de imagens. Do total de pacientes admitidos no serviço de diagnóstico por imagem, 70 % haviam realizado prostatectomia radical (PR) prévia. A média de idade dos pacientes que apresentaram diagnóstico positivo foi de 68,85 anos ; já para os indivíduos com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT negativo foi de 64,91 anos. Dentre os pacientes submetidos ao exame de PET-CT PSMA, 87,5% (70 pacientes) buscaram reestadiamento relacionado à recorrência bioquímica do doença (os outros 10 pacientes buscavam diagnóstico inicial). Os achados demonstraram que em 85 % dos casos (68 pacientes) houve acúmulo anormal do radiotraçador. Em relação aos achados descritos, os resultados demonstraram que 32,35 % dos pacientes com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT positivo apresentaram concentração anormal do radiofármaco na próstata, 10,29 % em leito prostático, 61,76 % demonstraram linfonodos comprometidos, 2,94 % apresentaram doença em vesículas seminais, 4,41 % em bexiga e 26,47 % dos pacientes são portadores de metástases ósseas. Os níveis séricos de PSA apresentados pelos pacientes que realizaram PET-CT PSMA eram abaixo de 1,0 ng/ml em 27,5 % dos casos; entre 1,0 e 2,99 ng/ml em 28,75 % dos casos; entre 3,0 e 6,99 ng/ml em 12,50 % dos casos; entre 7,0 e 10,99 ng/ml em 12,50 % dos casos e superior a 11,0 ng/ml em 11,25% dos casos. A maioria das imagens de PET/CT do estudo indicou presença do CP, apesar do nível sérico de PSA relativamente baixo na maioria dos casos. Através deste estudo foi possível concluir que a técnica exhibe vantagens, demonstrando alta sensibilidade na detecção de pequenas lesões, mesmo sob baixos níveis séricos de PSA, principalmente no que diz respeito a metástases linfonodais e ósseas. Os resultados revelam ainda a popularização da técnica, sugerindo o aumento de sua credibilidade perante a comunidade médica e evidenciando cobertura considerável do procedimento pelos planos de saúde (1/3 dos procedimentos realizados), demonstrando consolidação gradual da técnica como método diagnóstico na detecção do câncer de próstata, principalmente em estágios iniciais de recidiva bioquímica.

## **ABSTRACT**

This study aimed to verify the performance of the application of positron emission computed tomography (PET/CT) using the radiopharmaceutical <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC (<sup>68</sup>Ga-PSMA-11) in the diagnosis of biochemical recurrence of prostate cancer through from the collection of data from examinations of eighty patients, with a mean age of 68.26 years, who received the radiopharmaceutical <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 intravenously with subsequent acquisition of images. Of the total number of patients admitted to the diagnostic imaging service, 70% had undergone prior radical prostatectomy (RP). The mean age of patients who presented a positive diagnosis was 68.85 years; for individuals with negative <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT it was 64.91 years. Among the patients submitted to the PSMA PET-CT scan, 87.5% (70 patients) sought restaging related to the biochemical recurrence of the disease (the other 10 patients sought an initial diagnosis). The findings showed that in 85% of the cases (68 patients) there was abnormal accumulation of the radiotracer. Regarding the described findings, the results showed that 32.35% of the patients with positive <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT showed abnormal concentration of the radiopharmaceutical in the prostate, 10.29% in the prostatic bed, 61.76% had compromised lymph nodes, 2.94% had disease in the seminal vesicles, 4.41% in the bladder and 26.47% of the patients had bone metastases. Serum PSA levels presented by patients who underwent PET-CT PSMA were below 1.0 ng/ml in 27.5% of cases; between 1.0 and 2.99 ng/ml in 28.75% of cases; between 3.0 and 6.99 ng/ml in 12.50% of cases; between 7.0 and 10.99 ng/ml in 12.50% of cases and greater than 11.0 ng/ml in 11.25% of cases. Most of the PET/CT images in the study indicated the presence of CP, despite the relatively low serum PSA level in most cases. Through this study, it was possible to conclude that the technique has advantages, demonstrating high sensitivity in the detection of small lesions, even under low serum levels of PSA, mainly with regard to lymph node and bone metastases. The results also reveal the popularization of the technique, suggesting an increase in its credibility in the medical community and showing considerable coverage of the procedure by health plans (1/3 of the procedures performed), demonstrating the gradual consolidation of the technique as a diagnostic method in the detection of cancer. prostate cancer, especially in the early stages of biochemical recurrence.

**Keywords:** PET CT; peptide; cancer biomarker; prostate cancer; recurrence; Gallium.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>07</b>
<b>1.1</b>	<b>CÂNCER DE PRÓSTATA</b> .....	<b>07</b>
<b>1.2</b>	<b>MEDICINA NUCLEAR E PET-CT</b> .....	<b>09</b>
<b>1.3</b>	<b>O RADIOFÁRMACO BASEADO NO ANTÍGENO DE MEMBRANA ESPECÍFICO DA PRÓSTATA (PSMA)</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4</b>	<b>O EXAME DE PET-CT PSMA</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5</b>	<b>ASPECTOS HISTÓRICOS DO PET-CT E PERSPECTIVAS DO PET- CT PSMA</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>DESENHO DO ESTUDO</b> .....	<b>26</b>
<b>4.2</b>	<b>LOCAL DA PESQUISA</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3</b>	<b>POPULAÇÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>4.4</b>	<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>4.5</b>	<b>COLETA DE DADOS</b> .....	<b>28</b>
<b>4.6</b>	<b>PLANO DE ANÁLISE</b> .....	<b>28</b>
<b>4.7</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>29</b>
<b>4.8</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>42</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>50</b>
<b>9.1</b>	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO</b> .....	<b>50</b>
<b>9.2</b>	<b>APÊNDICE B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO</b> .....	<b>51</b>
<b>9.3</b>	<b>APÊNDICE C – DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA</b> .....	<b>52</b>
<b>9.4</b>	<b>APÊNDICE D – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL</b> .....	<b>53</b>
<b>9.5</b>	<b>APÊNDICE E – TERMO DE COMPROMISSO</b> .....	<b>54</b>



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 CÂNCER DE PRÓSTATA

O CP é o segundo mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma). A próstata é uma glândula localizada na pelve masculina. O estudo intitulado “Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil 2020-2022”, promovido pelo Instituto do Câncer (INCA), calcula que para cada ano ocorram, no total, aproximadamente 625 mil casos novos de câncer (450 mil, sem considerar os casos de câncer de pele não melanoma). Este estudo demonstra que no Brasil, o câncer de pele não melanoma permanece como o mais incidente na população (177 mil casos novos), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), traqueia, brônquio e pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). A estimativa mundial do ano de 2018 apontou que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer (17 milhões sem contar os casos de câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de óbitos (9,5 milhões excluindo os cânceres de pele não melanoma). O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo (2,1 milhões) seguido pelo câncer de mama (cerca de 2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão) (INCA, 2020).

A suspeita de CP aumenta com um exame de toque retal anormal, um valor elevado de antígeno prostático específico da próstata (PSA) sérico, ou ambos. No entanto, o PSA é específico de órgãos, não específico de CP, e pode estar aumentado em pacientes com doenças benignas (ou seja, prostatite ou hiperplasia benigna da próstata). Conseqüentemente, a avaliação histopatológica tecidual das biópsias de próstata é necessária para confirmar o diagnóstico e estimar sua agressividade, classificada pelo Escore de Gleason. No entanto, as biópsias da próstata são vulneráveis a erros de amostragem, levando a resultados falso-negativos e avaliação tumoral potencialmente imprecisa. Portanto, as diretrizes internacionais atuais recomendam a ressonância magnética multiparamétrica em pacientes com PSA elevado antes da biópsia da próstata, permitindo a biópsia direcionada de lesões radiológicas suspeitas. Além disso, a RM fornece informações essenciais para o estadiamento local e o planejamento do tratamento curativo, como a prostatectomia radical ou a radioterapia. Recentemente, o uso de PET-CT PSMA para o estadiamento inicial de pacientes com CP de alto risco

também tem sido reconhecido com base nos resultados de diversos estudos prospectivos (LUINING, 2022).

O Adenocarcinoma de próstata é a neoplasia mais frequente em homens e cerca da metade dos indivíduos do sexo masculino com mais de 70 anos irão desenvolver a doença. É a segunda causa de morte oncológica. O diagnóstico do câncer de próstata está bem estabelecido e tem como base a determinação do Antígeno Específico Prostático (PSA), toque retal, ultrassonografia transretal e biópsia prostática. O diagnóstico da doença extra-glandular, comprometimento linfonodal e disseminação metastática óssea permitem optar por tratamento radical (prostatectomia ou radioterapia) ou decidir por uma terapia sistêmica. A taxa de recorrência bioquímica pós prostatectomia é de 20-50% em 10 anos e pós radioterapia é de 30-40%. Não obstante, é necessário a realização de vários procedimentos para diagnosticar e determinar o estadiamento da doença, que definirá a nova estratégia terapêutica a ser traçada para estes pacientes. Por estes motivos foi desenvolvido o radiofármaco baseado no PSMA, proteína da membrana celular que aumenta sua expressão de forma significativa em células prostáticas em comparação com sua expressão em outros tecidos (rins, intestino delgado e glândulas salivares). O aumento da expressão de PSMA está presente em vários tumores, mas sua concentração é mais elevada no CP. Quase todos os Adenocarcinomas de próstata demonstram expressão de PSMA na maioria das lesões, tanto primárias como metastáticas (GARZÓN, 2017).

O PSMA é uma glicoproteína não solúvel que é expressa na superfície das células endoteliais. Alguns estudos teorizam que o PSMA tem um papel fisiopatológico na carcinogênese, em particular no que diz respeito à regulação do folato e à neovascularização tumor-específica. Específico para o câncer de próstata, o PSMA é encontrado em mais de 90% das células do CP em taxas de expressão que são 100-1000 vezes maiores do que os níveis fisiológicos, especialmente em cânceres de grau mais alto. Assim, o PSMA agora tem sido alvo de avanços diagnósticos por imagem e terapêuticos (ONG, 2022).

Novas modalidades de imagem têm tido um impacto significativo na forma como o CP pode ser caracterizado. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA PET-CT) é uma dessas modalidades que é cada vez mais utilizada. Estudos demonstraram que o PSMA PET-CT é mais preciso do que a imagem convencional (TC e Cintilografia Óssea) ao estadiar

o CP. No entanto, o verdadeiro impacto clínico dessa nova modalidade em múltiplos estágios da via diagnóstica para CP ainda está sendo investigado (ONG, 2022).

## 1.2 MEDICINA NUCLEAR E PET-CT

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que utiliza fontes de radionuclídeos para fins diagnósticos e terapêuticos de forma segura, através de métodos não invasivos (SBMN, 2016). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), radiofármacos são preparações farmacêuticas compostas por um ou mais radionuclídeos destinados à utilização em diagnóstico e terapia (BRASIL, 2009). Os radiofármacos não possuem ação farmacológica e podem ser definidos simplesmente como substratos (substâncias orgânicas ou inorgânicas, partículas, biomoléculas – anticorpos, proteínas – ou células sanguíneas) que funcionam como vetor, com certa especificidade, por algum órgão ou por uma função fisiológica e/ou fisiopatológica e que, ligados quimicamente a um radioisótopo, podem ser utilizados para fins diagnósticos e terapêuticos. Sua aplicação diferencia-se por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade da radiação emitida. (FUNARI, 2013).

Os Perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos radiofármacos são ditados pelo radionuclídeo e, na maioria dos casos, por outros grupos funcionais como compostos orgânicos, peptídeos, anticorpos, partículas e células (DECRISTOFORO, 2012). Os Radioisótopos são produzidos em reatores nucleares ou cíclotrons. Devido a meia vida curta de alguns radioisótopos, geradores são empregados, onde um radionuclídeo de meia vida curta (radionuclídeo « filho ») é obtido a partir do decaimento de um radionuclídeo « pai » de meia vida longa (OLIVEIRA, 2006).

O emprego no diagnóstico por imagem representa um grande avanço no cuidado com pacientes, visto que são minimamente invasivos e tem afinidade por órgãos específicos. Dados apontam importante desempenho do PET em diagnóstico e prognóstico, complementando ou substituindo métodos já estabelecidos. O diferencial desta tecnologia é que a decomposição de pósitrons oferece avaliação de parâmetros metabólicos e fisiopatológicos *in vivo*, diferenciando-se de outros métodos de imagem que efetuam avaliações morfológicas (KATZ, 2013). Atualmente os equipamentos de PET são acoplados a tomógrafos com objetivo de permitir registro simultâneo

anatômico e metabólico. Estes sistemas de equipamentos híbridos são denominados PET-CT (SAHA, 2003).

Pósitrons são elétrons expulsos do núcleo, carregados positivamente, que percorrem curtas distâncias até colidir com elétrons presentes no meio, sofrendo aniquilação gerando dois fótons de 511 KeV em trajetórias opostas (POWSNER e POWSNER, 2006). Radiofármacos emissores de pósitrons com baixa energia proporcionam melhores imagens, pois a resolução no PET está associada à distância que o pósitron percorre até a aniquilação e este evento é proporcional à energia que a partícula  $\beta^+$  (MeV) carrega ao liberar-se do radioisótopo. Os radioisótopos emissores de pósitrons mais utilizados na medicina nuclear (Tabela 1) são Carbono 11, Nitrogênio 13, Oxigênio 15, Flúor 18, Gálio 68 e Rubídio 82 (THRALL, 2015).

TABELA 1. RADIOISOTOPOS EMISSORES DE POSITRONS : CARACTERISTICAS FISICAS.

Radioisótopo	Meia Vida (min)	Energia do Pósitron (MeV)	Alcance Máximo Linear (mm)	Alcance Médio Linear (mm)	Método de Produção
<sup>11</sup> C	20	0,96	5	0,3	Cíclotron
<sup>13</sup> N	10	1,19	5,4	1,4	Cíclotron
<sup>15</sup> O	2	1,72	8,2	1,5	Cíclotron
<sup>18</sup> F	110	0,64	2,4	0,2	Cíclotron
<sup>68</sup> Ga	68	1,89	9,1	1,9	Gerador <sup>68</sup> Ge
<sup>82</sup> Rb	1,3	3,35	15,6	2,6	Gerador <sup>82</sup> Sr

Fonte: ZIESSMAN, H. A. Medicina Nuclear. 4 ed. Elsevier Saunders, 2015.

### 1.3 O RADIOFÁRMACO BASEADO NO ANTIGENO DE MEMBRANA ESPECIFICO DA PRÓSTATA (PSMA)

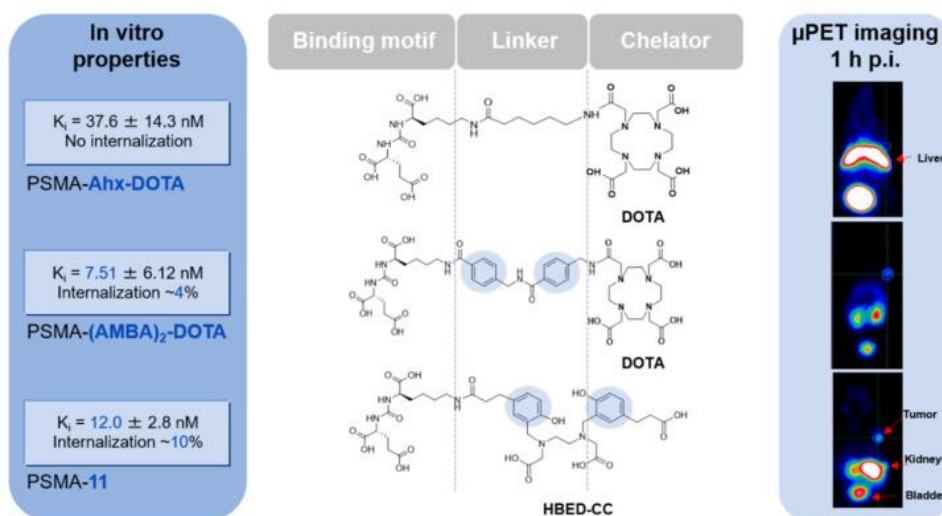
Atualmente, os radiotraçadores que têm como alvo o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) são usados para realização de tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico do câncer de próstata. Em 1º de dezembro de 2020, quase 10 anos após sua descoberta, o radiofármaco <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como o primeiro radiofármaco marcado com <sup>68</sup>Ga para imagens PET-CT PSMA para detecção do câncer de próstata (CP). O PSMA é expresso como uma proteína transmembranar tipo II na superfície das células cancerígenas da próstata, tem expressão baixa a moderada no tecido saudável e as

células normais da próstata mostram os níveis de expressão de fundo mais altos no corpo humano. O PSMA também é conhecido como glutamato carboxipeptidase II (GCPII) ou folato hidrolase 1 (FOLH1), indicando a função metaloenzimática que hidrolisa glutamatos terminados em carboxi em, por exemplo, moléculas de folato poliglutamado e outras estruturas. Devido ao fato de que as células normais da próstata e as células cancerígenas da próstata expressam os níveis mais altos de PSMA no organismo, o perfil de expressão geral é altamente favorável e torna os inibidores de PSMA de baixo peso molecular adequados para o diagnóstico e terapia do CP (HENNRICH, 2021).

A agressividade do CP está associada a uma correlação da expressão de PSMA e outros fatores. Tem havido um nível significativo de pesquisas neste campo e os primeiros inibidores de PSMA para aplicações em medicina nuclear têm sido extensivamente explorados por muitos anos. O desenvolvimento de agentes de imagem PET tem se concentrado principalmente em inibidores de pequenas moléculas de PSMA à base de ureia, como o composto  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. O processo de descoberta do PSMA-11 enfatiza claramente as características complexas do sítio de ligação do PSMA, exigindo interações lipofílicas definidas dentro do funil de flanqueamento do sítio ativo do PSMA (figura 1). Tem sido demonstrado que porções aromáticas na região de ligação de inibidores de PSMA à base de ureia podem alterar drasticamente as propriedades de internalização e, conseqüentemente, a absorção tumoral. Como o ácido *N, N'*-bis[2-hidroxi-5 (carboxietil) benzil] etilenodiamina- *N, N'*-diacético (HBED-CC) exibe duas porções aromáticas, ele é introduzido como um ligante e quelante na fórmula (HENNRICH, 2021).

O HBED-CC atua simultaneamente como quelante de radiometal para a incorporação de  $^{68}\text{Ga}$  e como uma porção funcional que desencadeia a internalização e a captação pelo tumor. Em outras palavras, o PSMA-11 representa um exemplo único de radiofármacos marcados com radiometal, consistindo apenas no farmacóforo enquanto ainda é capaz de complexar  $^{68}\text{Ga}$ . A complexação do radionuclídeo gálio-68 é conseguida pelo quelante acíclico bifuncional HBED-CC (ácido *N, N'*-bis[2-hidroxi-5-(carboxietil)benzil] etilenodiamina- *N, N'*-diacético), quelante hexadentado com geometria octaédrica. Nesse complexo, o gálio-68 é coordenado a dois átomos de nitrogênio, dois grupos hidroxila e dois grupos carboxílicos. O grupo [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-HBED-

CC está ligado ao peptidomimético afim de PSMA Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx). A Figura 2 mostra a estrutura de [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 (HENNRICH, 2021).



Fonte : HENNRICH, 2021.

Figura 1. As propriedades farmacocinéticas e de ligação dos inibidores à base de ureia direcionados ao PSMA marcado com  $^{68}\text{Ga}$  são claramente afetadas pela composição exata do ligante e pela presença de porções aromáticas. Caso o ligante seja inteiramente alifático (PSMA-Ahx-DOTA), a afinidade e a internalização são baixas ou perdidas, respectivamente, e o marcador está localizado principalmente no fígado sem qualquer sinal detectável no tumor. Ao introduzir frações aromáticas na região do ligante representada por PSMA-(AMBA) 2-DOTA, o composto apresenta melhor afinidade e passa a apresentar internalização significativa do traçador na célula tumoral, resultando em uma captação tumoral visível e um perfil farmacocinético alterado. Uma das características únicas do PSMA-11 é que o quelante HBED-CC assume esses requisitos funcionais por suas porções aromáticas e, portanto, interage bem com o bolso de ligação, resultando em um desempenho in vivo promissor de toda a molécula (HENNRICH, 2021).

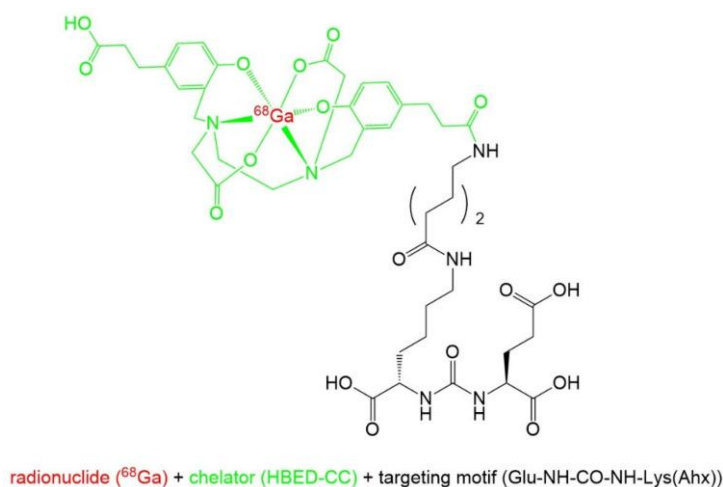


Figura 2. Estrutura química de [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 (HENNRICH, 2021).

#### 1.4 O EXAME DE PET-CT PSMA

A maioria dos pacientes com suspeita de recidiva de câncer de próstata realizam, em geral, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de abdome e pelve, além de cintilografia óssea, como indicado nos principais *guidelines* de CP (ONG, 2022). Os resultados destes exames geralmente são negativos ou inconclusivos, apesar da ressonância magnética multiparamétrica ser, até então, o melhor método diagnóstico para avaliação de recidiva local e locorregional (TSENG, 2021 ; HÖVELS, 2008). Dadas estas circunstâncias, o exame de Tomografia Por Emissão de Pósitrons com PSMA-Gálio 68 (PET-CT PSMA-Ga<sup>68</sup>) se apresenta como uma nova e mais sensível modalidade de investigação diagnóstica do câncer de próstata (WANG, 2020 ; JADVAR, 2013).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) como modalidades para avaliação de metástase do CP muitas vezes não detectam micrometástases. A Tomografia por Emissão de pósitrons (PET/CT) com análogos de colina já foi empregada, porém, sua especificidade é limitada na diferenciação entre lesões benignas e malignas intra-prostáticas e sua menor sensibilidade a baixas elevações de Antígeno Específico da Próstata (PSA) foi descrita (MORIGI, 2015 ; EVANGELISTA, 2013). A introdução de novas modalidades de imagem como o <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT parece aumentar a taxa de detecção de câncer de próstata, oferecendo potencial para substituir o atual padrão de aquisição de imagens, se confirmada a superioridade do método por estudos prospectivos (MAURER, 2016).

A experiência com <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT tem sugerido que o novo traçador é um ótimo método de controle que pode detectar recidivas e metástases de CP com resultados significativamente melhores quando comparado com PET/CT baseado em colina (AFSHAR-OROMIEH, 2014). No entanto, as mais significativas vantagens que o <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT vem demonstrando são sensibilidade na detecção de lesões, mesmo sob baixos níveis de PSA, e detecção de pequenas metástases em ganglios linfáticos, estruturas ósseas e fígado (DAVIES, 2021; PERERA, 2020; AFSHAR-OROMIEH, 2014).

Perera et al. (2020) demonstraram em seu estudo que a taxa de detecção agrupada de CP foi de quase 46% em pacientes com recidiva bioquímica (RB) em uma faixa de PSA de 0,2 a 0,49 ng / Ml. A proporção agrupada de achados de PET/CT

PSMA que levaram a mudanças de manejo foram de 54% na metanálise de Han Sangwon *et al.* (2018).

No estudo realizado por Davies *et al.* (2021), onde setenta homens foram submetidos ao PET-CT PSMA, com idade média de 67 anos e média do PSA de 0,48 ng/ml, a doença ávida por PSMA foi observada em 56% (39/70) dos pacientes. O plano de manejo pré-exame foi alterado após a varredura em 43% (30/70) dos pacientes. As alterações de manejo foram significativamente mais comuns em pacientes com níveis basais mais altos de PSA ( $PSA \geq 2$  ng/ml,  $p = 0,01$ ). Ainda, 18/36 (50%) dos pacientes tiveram seu manejo alterado após a realização do exame. Este estudo contribui para o crescente conjunto de evidências que apoiam a utilidade clínica da imagem PET-CT PSMA no tratamento de pacientes com RB após a terapia definitiva.

A positividade do PET-CT PSMA-Ga<sup>68</sup> aumenta de acordo com o estágio da doença e expressividade do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) que, geralmente, cursam com níveis mais elevados de antígeno prostático específico (PSA). Vários estudos abordaram o impacto clínico do PET-CT PSMA na avaliação do CP para estadiamento primário, RB e planejamento de terapias. Recidiva bioquímica é o termo utilizado quando ocorre elevação dos níveis sanguíneos de Antígeno Específico Prostático (PSA) após o paciente com câncer de próstata ter sido submetido a cirurgia ou a radioterapia (ONG, 2022, TSENG, 2021; BARBOSA, 2018; LENZO, 2018; FENDLER, 2017; QUEIROZ, 2016; MORIGI, 2015). Além dos agentes de PSMA precursores empregados para obtenção de imagens PET, como o <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, outras sondas com capacidade teranóstica foram desenvolvidas (LUINING, 2022; MACHULKIN, 2016).

O estudo de PET-CT se fundamenta na detecção de alterações metabólicas em tecidos biológicos. No que diz respeito às células oncológicas, alterações displásicas, metaplásicas e estruturais ocorrem posteriormente às alterações do metabolismo, tornando esta modalidade uma ferramenta importante na detecção precoce da doença, destacando-se dentre as demais técnicas de diagnóstico por imagem que evidenciam basicamente alterações morfoestruturais (ANAND, 2011). O PSMA, glicoproteína transmembranar tipo II com domínio intra e extracelular, superexpressa em células no câncer de próstata, possui uma localização transmembranar e a capacidade de internalização após a ligação de ligantes, tornando-a um alvo favorável para geração de imagens (WANG, 2020; BOUCHELOUCHE, 2016).



Um dos primeiros agentes desenvolvidos e lançados, o Ga<sup>68</sup> PSMA-HBED-CC ou PSMA-11, tornou-se rapidamente um dos radiotraçadores mais utilizados em aquisições de exames de PET-CT PSMA-Ga<sup>68</sup> (FAROLFI, 2019). No geral, os resultados obtidos através do emprego do exame de PSMA-PET/CT tem modificado o planejamento terapêutico na maioria dos casos (TSENG, 2021 ; MORIGI, 2015).

## **1.5 ASPECTOS HISTORICOS DO PET-CT E PERSPECTIVAS DO PET-CT PSMA**

Os exames de PET-CT no Brasil tem uma história relativamente recente e localizada, baseada fundamentalmente no marcador tumoral análogo da glicose, o radiofármaco <sup>18</sup>F-fluordesoxiglicose ou <sup>18</sup>F-FDG. Sua produção comercial iniciou no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) localizado na Universidade de São Paulo (USP), há aproximadamente 15 anos, e sua utilização ficou praticamente restrita a esta região devido ao tempo de meia-vida de aproximadamente 110 minutos. Somente a partir de 2006, o governo federal permitiu que instituições privadas realizassem produção de radiofármacos, o que possibilitou a chegada do radiofármaco e do exame aos demais Estados, bem como desenvolvimento de outros radiofármacos que possuem dificuldades logísticas, como o <sup>11</sup>C-colina que possui meia-vida de 20,4 minutos (BRASIL, 2006).

Na Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT) realiza-se injeção endovenosa de substâncias marcadas, chamadas de radiofármacos, no paciente. O radiofármaco mais amplamente utilizado é a fluordesoxiglicose (FDG) marcada com flúor 18 (F<sup>18</sup>). O FDG-F<sup>18</sup> concentra-se em áreas onde existe tumor, em decorrência de aumento do metabolismo glicolítico celular. Após a injeção, é realizado rastreamento em todo corpo do paciente, utilizando um equipamento de PET/CT, adquirindo imagens e localizando possíveis áreas anômalas de concentração do radiofármaco (THRALL, 2015).

Apesar da larga disponibilidade do <sup>18</sup>F-FDG e de sua aplicabilidade para diversos tipos de câncer, por ser um marcador de metabolismo da glicose, sua utilidade para avaliação de neoplasias prostáticas é muito restrita devido ao crescimento normalmente lento desta e por sua excreção urinária. Quando a neoplasia está confinada

à próstata, pode ocorrer falso-positivos devido ao marcador ter captação aumentada também na hiperplasia benigna e em infecções ou inflamações (JADVAR, 2011).

O advento do PET empregou o uso de vários radiotraçadores, como FDG-F<sup>18</sup>, <sup>11</sup>C-Acetato, <sup>18</sup>F-Colina e <sup>11</sup>C-Colina para imagens de câncer de próstata. A avidéz pelo FDG no câncer de próstata é mínima, variável e pode ser um achado incidental na doença benigna. Não houve alteração significativa entre próstata normal, hiperplasia benigna e câncer de próstata em valores máximos de SUV com PET baseado em <sup>11</sup>C, indicando que o acetato de <sup>11</sup>C não é um marcador sensível para a detecção de câncer de próstata. Isso ocorre porque a idade causa acumulação fisiológica de acetato <sup>11</sup>C e, portanto, é necessária uma interpretação cuidadosa das imagens. Além disso, a absorção de acetato <sup>11</sup>C também está presente em outros tecidos, como fígado, coração e bexiga, sendo deste modo inespecífico para o câncer de próstata. Estes problemas levaram ao desenvolvimento de biomarcadores de superfície mais específicos para o câncer de próstata. O PSMA é uma peptidase e comparado com a próstata saudável, em quase todos os carcinomas de próstata a expressão de PSMA é 10-80 vezes maior, indicando que tem um papel importante na carcinogênese. Outros estudos mostraram que o PSMA é necessário para a angiogênese e aumenta a neovasculatura de outros tumores sólidos. (KALLUR, 2017).

O PET/CT com fluordesoxiglicose – F18 (FDG-F18), apesar de ser utilizado para avaliação pré e pós-tratamento de tumores, no CP os resultados alcançados não eram animadores. Isto começa a mudar com o advento de um novo <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. Esse novo radiofármaco baseia-se na presença de uma proteína na superfície das células do câncer de próstata, o PSMA, e esta proteína é encontrada tanto no tumor localizado na próstata quanto nos focos de metástase (SANTANA, 2018). A determinação do envolvimento tumoral de linfonodos regionais em pacientes com CP é de importância fundamental para o bom planejamento do tratamento. O PET/CT a base de colina e FDG-F<sup>18</sup> proporcionam baixa sensibilidade na detecção de metástases linfonodais nos pacientes com câncer de próstata (EVANGELISTA, 2013).

O metabolismo da colina não está aumentado em um número considerável de casos de câncer de próstata, enquanto que o antígeno de membrana específico prostático (PSMA) é sobre-expresso na maioria destes casos. Portanto, um ligante PSMA marcado com <sup>68</sup>Ga pode demonstrar-se superior em comparação com traçadores de colina, obtendo um alto desempenho diagnóstico (AFSHAR-OROMIEH, 2014).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) como modalidades padrão para a avaliação dos linfonodos em pacientes com CP permitem avaliação com base no tamanho e na forma linfonodal e desta forma, as micrometástases muitas vezes não são detectadas. A introdução de novas modalidades de imagem como  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT demonstram aumentar a taxa de detecção de metástases linfonodais de CP (TSENG, 2021 ; DAVIES, 2021 ; WANG, 2020 ; HIJAZI, 2015).

Em pacientes com CP de risco moderado a alto, o estadiamento pré-operatório de linfonodos com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT provou ser superior às imagens adquiridas através da TC e RM. Assim, o  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT tem potencial para substituir o atual padrão de aquisição de imagens para esta indicação, se confirmada esta superioridade do método por estudos prospectivos (MAURER, 2016).

Embora ainda não se tenha consolidado o papel dos exames de PET-CT PSMA- $^{68}\text{Ga}$  no estadiamento inicial do câncer de próstata, algumas publicações demonstram sua superioridade em relação aos exames realizados para esse fim. Por decorrência de esta técnica ser bastante nova, restrita a poucos centros de diagnóstico por imagem e apresentar um custo considerável, o PET/CT com PSMA- $^{68}\text{Ga}$  tem enfrentado algumas dificuldades para seu estabelecimento na prática clínica, nos serviços de oncologia. Mesmo assim, muitos trabalhos já puderam demonstrar sua excelente acurácia na localização da RB do câncer prostático e promoção de mudança da conduta nestes casos (MATTIOLLI, 2018; PRADO JR, 2018).

PET-CT PSMA- $^{68}\text{Ga}$  pode causar mudanças consideráveis no estadiamento do câncer de próstata, bem como no manejo, em comparação com o estadiamento convencional (DAVIES, 2021). Os achados do estudo conduzido por Donswijk *et al.* (2020) apoiam a substituição de cintilografias ósseas e tomografias computadorizadas, por exemplo, pelo PET-CT PSMA- $^{68}\text{Ga}$  no estadiamento do CP primário.

A principal indicação clínica do exame de PET-CT PSMA- $^{68}\text{Ga}$  é a avaliação de recidiva da doença, evidenciada através do aumento dos níveis de PSA séricos (HAMED, 2018). A determinação locorregional da doença é de extrema importância na decisão da conduta terapêutica e além disso, o exame de PET-CT PSMA- $^{68}\text{Ga}$  pode proporcionar aos pacientes com resultados positivos, não responsivos aos tratamentos convencionais, auxílio na indicação terapêutica de novos tratamentos como, por exemplo,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 ou  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA, técnica com alguns resultados já publicados (LUINING, 2022 ; PRADO JR, 2018).

Em 2015 foi publicado o primeiro estudo prospectivo avaliando o PSMA-PET/CT em pacientes com câncer de próstata que apresentaram recidiva bioquímica após o tratamento local. Pesquisadores australianos avaliaram o uso do PSMA-PET/CT em 38 pacientes com câncer de próstata que apresentaram recidiva bioquímica, a maioria após cirurgia. Os principais achados deste primeiro estudo de PET/CT utilizando Gálio 68 – PSMA foram animadores. Em pacientes com PSA menor que 0,5 ng/ml observou-se que 50% dos exames mostraram-se positivos e no grupo de pacientes com o PSA entre 0,5- 2,0 ng/ml, os resultados positivos compreenderam 71% dos casos. No geral, o PSMA-PET/CT teve desempenho superior a outro radiofármaco utilizado, o fluormetilcolina – F<sup>18</sup> e os resultados obtidos através do emprego do exame de PSMA-PET/CT modificou o planejamento terapêutico em 63% dos casos (MORIGI, 2015).

Segundo Ferdinandus *et al.*, a determinação da localização da doença, o estadiamento do câncer de próstata através do exame de PET-CT PSMA, traduziu-se em mudanças de manejo em mais da metade dos pacientes com recorrência bioquímica de câncer de próstata. Mais do que o dobro de testes diagnósticos foram evitados do que desencadeados após a aquisição das imagens de PET-CT PSMA (FERDINANDUS, 2020).

Para pacientes com CP primário e bioquimicamente recorrente, a detecção precoce da lesão e sua localização é fundamental para o manejo clínico e múltiplas modalidades de imagem podem ser aplicadas para avaliar os pacientes. As recentes diretrizes da Associação Europeia de Urologia (EAU) recomendam dois ou mais métodos de imagem para rastrear o CP primário em pacientes de alto risco. Para pacientes com RB, os métodos de imagem são recomendados para aqueles com antígeno prostático específico (PSA) sérico > 10 ng/ml ou tempo de duplicação do PSA < 6 meses. No entanto, o desempenho diagnóstico desses métodos convencionais de imagem é limitado na detecção de metástases linfonodais, envolvimento ósseo e lesões agressivas (WANG, 2020).

Para melhorar a precisão diagnóstica e escolher um plano de tratamento adequado, é imperativo encontrar métodos de imagem mais avançados para detectar a metástase do CP primário e da RB precoce. O PSMA é uma enzima de superfície ligada à membrana expressa na região apical das células da próstata. O PSMA é superexpresso na membrana celular do CP e aumenta com a agressividade tumoral, metástase e recorrência. Desta forma, o PSMA pode ser um potencial alvo de imagem

para o câncer de próstata. Como um método de imagem molecular de corpo inteiro, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) desempenha um papel importante no estadiamento de malignidades, detectando recorrência e avaliando a resposta ao tratamento. Uma meta-análise inicial revelou que o PET/CT PSMA melhorou a sensibilidade, a especificidade e a acurácia diagnóstica no CP, mesmo em níveis muito baixos de PSA sérico (WANG, 2020).

Afshar-Oromieh *et al.* Estabeleceram um estudo para comparação entre PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -fluorometilcolina e o novo método de imagem PET com traçador PSMA marcado com  $^{68}\text{Ga}$  no diagnóstico de câncer de próstata recorrente. A experiência com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT sugere que o novo traçador é um ótimo método de controle que pode detectar recidivas e metástases de câncer de próstata com resultados significativamente melhores quando comparado com PET/CT com base em colina. No entanto, as mais significativas vantagens de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT são a sensibilidade na detecção de lesões, mesmo sob baixos níveis de PSA e detecção de pequenas metástases em ganglios linfáticos, metástases ósseas e fígado (AFSHAR-OROMIEH, 2014).

Kabasakal *et al.* Avaliaram o valor diagnóstico do PSMA – PET/CT em 28 pacientes com câncer de próstata e o valor da imagem precoce da pelve, onde as imagens de PSMA-PET/CT foram obtidas aos 5 e 60 minutos após a injeção do radiofármaco, constatou alta concentração de radiotraçador em 77% dos casos no local do tumor primário. As metástases em linfonodos foram detectadas em 36% dos casos e as metástases ósseas foram detectadas em 25% dos pacientes, demonstrando que a imagem de PET/CT-PSMA pode representar uma modalidade valiosa para avaliação do câncer de próstata primário com potencial para detecção de metástases à distância (KABASAKAL, 2015).

Estudos mais recentes, como de Mattioli *et al.* (2018), demonstram que cerca de 64% dos pacientes pesquisados apresentaram casos positivos de recidiva de câncer de próstata através do exame de PET-CT PSMA- $\text{Ga}^{68}$ , quando esses apresentavam uma elevação dos níveis de PSA e resultados negativos em outros métodos de imagem. Em estudo proposto por Prado Jr *et al.* (2018), foram investigados mais de 50 pacientes submetidos a técnicas convencionais de radiodiagnóstico como TC e/ou RM abdominal e pélvica, além da cintilografia óssea, todos com resultados negativos. As imagens adquiridas através do método PET-CT PSMA- $\text{Ga}^{68}$  demonstraram 75,9% de casos positivos para recidiva de câncer de próstata. Eiber *et al.* (2015) relatam resultados

positivos em 67% dos casos para pacientes com valores de PSA menores que 1,0 ng/ml, demonstrando a alta sensibilidade do método mesmo sob baixos níveis de PSA sérico.

A experiência até o momento com PET PSMA-Ga<sup>68</sup> demonstra que o estadiamento primário através do método é significativamente mais sensível em pacientes com CP de alto risco e que a combinação com RM multiparamétrica pélvica atinge o maior impacto no gerenciamento de pacientes (VIRGOLINI, 2018).

A RB é um fator de risco independente nos resultados de sobrevida após prostatectomia radical (PR) e radioterapia (RT) para câncer de próstata localizado. A RB após a terapia definitiva é comum, especialmente na doença de alto risco, e pode afetar mais de 50% dos pacientes em longo prazo. Com o uso ampliado de novos radioligantes baseados no PSMA para identificar a localização do CP através do PET-CT, o tratamento de recorrência bioquímica está mudando rapidamente para abordagens mais personalizadas e direcionadas. Embora um grande corpo de evidências retrospectivas esteja disponível sugerindo que <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 tem alta precisão, estudos prospectivos que incluem verificação histológica são raros. A dificuldade em obter confirmação patológica de lesões PSMA-PET positivas está relacionada à alta taxa de positividade em doenças com carga de doença relativamente baixas e aos desafios na amostragem de lesões pequenas e de difícil acesso. Comparado com a histopatologia, o <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT PSMA fornece um alto valor preditivo positivo (VPP) para identificar bioquimicamente o CP recorrente loco-regionalmente e em metástases distantes. A taxa de detecção do escaneamento aumenta com o nível de PSA e taxas de detecção mais altas são observadas com o aumento da carga geral da doença (ABGHARI-GERST, 2022).

O estudo prospectivo multicêntrico de Abghari-Gerst *et al.* (2022), contando com 2005 pacientes portadores de recidiva bioquímica pós tratamento, confirmou que <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT é uma modalidade precisa e eficaz para identificar recidiva bioquímica de câncer de próstata. Os dados indicam um padrão de doença recorrente específico para abordagens de terapia inicial e intervalos de PSA. Metade de todos os exames realizados com níveis de PSA abaixo de 0,5 ng/ml tiveram resultados positivos, abrindo portas para abordagens de terapia focal direcionada ao PSMA, em um ponto inicial da recorrência da doença. Embora o conhecimento da localização da doença seja de grande importância para o planejamento de radioterapia de resgate, resta saber se a terapia focal guiada por imagens de <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT PSMA na recorrência

bioquímica de câncer de próstata pode melhorar os resultados (ABGHARI-GERST, 2022).

As metástases ósseas são uma complicação frequente do câncer, ocorrendo em até 30% dos pacientes com CP. A presença de metástases ósseas em pacientes com CP tem um efeito considerável não apenas na morbidade, incluindo complicações como dor, fraturas patológicas, incapacidade, compressão da medula espinhal ou da raiz nervosa e infiltração da medula, mas também na mortalidade, pois, ao contrário das mortes por muitos outros tipos de câncer e mortes por CP são frequentemente devidos à doença óssea avançada. A detecção precoce de metástases ósseas é, portanto, fundamental para o estadiamento preciso, a escolha de estratégias de tratamento ideais e o monitoramento terapêutico (SCHMIDKONZ, 2019).

Nos últimos anos, a imagem molecular híbrida usando inibidores de moléculas pequenas visando o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) é cada vez mais usada para estadiamento e reestadiamento do câncer de próstata. Atualmente, a avaliação da resposta no câncer de próstata é baseada nas alterações dos níveis séricos do antígeno prostático específico (PSA) e na avaliação da tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) usando os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) e outros parâmetros de resultados clínicos. Entretanto, nas metástases ósseas, os critérios revisados do RECIST 1.1 são de uso limitado, uma vez que as metástases osteoblásticas, o tipo mais comum em pacientes com câncer de próstata, são consideradas imensuráveis. A avaliação quantitativa de metástases ósseas usando  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT (demonstrando a captação de PSMA na lesão esclerótica representando a presença de células tumorais vitais) pode se tornar um método importante para determinar a resposta terapêutica ou a progressão da doença esquelética em pacientes com câncer de próstata, utilizando-se as medições dos valores padrão de absorção (SUV) de lesões (SCHMIDKONZ, 2019).

O objetivo do estudo conduzido por SCHMIDKONZ *et al.* (2019) foi comparar os achados do PET  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 com os achados da Tomografia Computadorizada diagnóstica, incluindo todas as lesões ósseas no campo de visão (*field of view* – FOV) para o cálculo dos parâmetros volumétricos quantitativos do tumor, bem como comparar os achados do PET com avaliações bioquímicas em um pequeno grupo de pacientes submetidos a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET em dois momentos para avaliação da resposta terapêutica. Os resultados sugerem que  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT pode ser uma

ferramenta valiosa para a detecção e acompanhamento de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata metastático. Os parâmetros volumétricos quantitativos derivados de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET demonstraram uma correlação altamente significativa com alterações dos níveis séricos de PSA durante o curso da terapia. Em comparação com a tomografia computadorizada totalmente diagnóstica, uma proporção significativamente maior de metástases ósseas foi detectada em  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET (SCHMIDKONZ, 2019).

Uma metanálise recente de dados principalmente retrospectivos mostrou que o PET-CT PSMA tem uma alta especificidade (99%) e sensibilidade relativamente alta (75%) por lesão. O mesmo estudo também encontrou taxas de positividade baixas quando os níveis séricos de antígeno prostático específico (PSA) eram inferiores a 1 ng/ml (PERERA, 2020). Além disso, o valor preditivo positivo da PSMA PET-CT provavelmente será menor em homens com lesões solitárias, especialmente nas costelas (FRANZESE, 2021). A utilidade clínica do PSMA PET-CT é, portanto, uma questão clínica importante para estudos em andamento, à medida que o PSMA PET-CT se torna mais disponível para uso global.

Atualmente, apenas alguns poucos centros no Brasil realizam o PSMA-PET/CT. Muito ainda temos que aprender a respeito desse novo radiofármaco e suas implicações no CP. Os resultados iniciais, contudo, são animadores e muitos especialistas acreditam que o PET-CT PSMA será cada vez mais utilizado e difundido.

Embora o PET-CT PSMA tenha sido investigado principalmente na literatura como PET/CT, também há um interesse considerável em investigar o papel do PET/MRI. Em comparação com a PET/CT, PET/MRI pode proporcionar um melhor contraste dos tecidos moles, e várias técnicas funcionais são úteis para diferenciar achados pouco claros em várias regiões, como a pelve e os ossos. Além disso, a PET/MRI envolve exposição reduzida à radiação em comparação com a PET/CT. PET/MRI pode ter vantagens promissoras no diagnóstico e avaliação do CP (WANG, 2020).

O PSMA é considerado o antígeno alvo dos radiofármacos para aquisição de imagens de PET/CT no contexto do câncer de próstata. Apesar do nome, o PSMA não é específico do tecido maligno da próstata e pode ser expresso em outros tecidos e tipos de câncer, incluindo o câncer de tireoide. O achado anormal detectado em exames radiológicos, que não foi o motivo da solicitação médica, é chamado de incidentaloma,



uma alteração de significado incerto, que aumenta de frequência à medida que o método de imagem se torna mais avançado. Incidentaloma da tireoide (IT) não é incomum, assim como o risco de malignidade, e é frequentemente identificado com ultrassom (US) e menos comumente com TC, RM e 18F-fluorodesoxiglicose (PET/CT com 18F-FDG). Em relação ao PET/CT, há uma taxa considerável de incidentaloma, tornando-se fundamental a correta interpretação desses achados. Assim, dependendo da suspeita de malignidade com base nas características de imagem e contexto clínico, esses achados devem ser avaliados cuidadosamente para orientar a decisão terapêutica (Godê, 2022).

O estudo desenvolvido por Godê *et al.* teve como objetivo verificar a prevalência de IT em PET/CT PSMA e analisar seu risco de malignidade por meio de uma revisão sistemática e meta-análise. Nele, trezentos e oitenta e quatro resumos foram revisados em bancos de dados eletrônicos e referências bibliográficas, incluindo 5 estudos contendo 8.422 pacientes para análise qualitativa e quantitativa. PSMA PET/CT identificou 96 IT (1,3%), dos quais 6 eram malignos. Apenas três estudos descrevem o padrão de captação de IT. A prevalência de IT com padrão focal foi de 67,6%, enquanto o risco de malignidade apenas em lesões focais foi de 9,0%. O IT raramente é detectado no PET/CT PSMA e o risco de malignidade pode atingir valores consideráveis em lesões com padrão focal. Portanto, é importante o acompanhamento e a investigação clínica adequada das lesões com captação focal de PSMA na tireoide (Godê, 2022).

O Fluoreto-18F é um dos radiofármacos disponíveis no Brasil, produzido em ciclotron, com maior afinidade para o esqueleto, pois apresenta rápida e intensa absorção em áreas de remodelação óssea, semelhante ao radiofármaco MDP-Tc99m (metileno difosfonato) utilizado na cintilografia óssea. O mesmo apresenta mínima ligação com proteínas séricas e rápido clearance após concentração óssea, assim como eliminação pelos rins e meia-vida aproximada de 109,8 minutos. O mesmo foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 1972. A indicação clínica para uso do radiofármaco trata-se da localização e determinação da extensão de metástases ósseas (estadiamento, reestadiamento, avaliação de resposta terapêutica, investigação de dor óssea) (HOGG, 2016).

A localização precisa de metástases ósseas torna-se fundamental em pacientes oncológicos para determinar terapias, avaliação de resposta terapêuticas e ocasionalmente auxiliar na determinação do leito de biópsia para confirmação histológica, especialmente em lesões solitárias. Além da performance superior na

detecção de metástases ósseas em comparação a cintilografia óssea, o PET/CT fluoreto-18F apresenta redução significativa do tempo de injeção e realização das imagens, que na cintilografia leva em torno de 3-4 horas, para 30-60 minutos com. A tomografia de baixa dose realizada durante o exame pode auxiliar na diferenciação entre alterações benignas e malignas. O PET/CT Fluoreto-18F em pacientes com câncer de próstata de alto risco apresenta sensibilidade e especificidade de 100%. Em estudos em que o mesmo é comparado com a cintilografia óssea em todos os subtipos tumorais a sensibilidade é de 100%, especificidade de 88%, valor preditivo positivo 84% e valor preditivo negativo 100%. O alto valor preditivo negativo do PET/CT Fluoreto-18F pode ser uma ferramenta importante na tomada de conduta em pacientes com câncer de próstata de alto risco e com aumento do antígeno prostático específico (PSA). Uma das desvantagens do PET/CT Fluoreto-18F é a tendência de concentração do radiofármaco em achados falso-positivos, como alterações degenerativas, que podem ser melhor avaliadas com as imagens acopladas a tomografia computadorizada (HOGG, 2016).

O PSMA-1007-18F é um radiotraçador desenvolvido para procedimento diagnóstico de câncer de próstata por tomografia de emissão de pósitrons. Por ser marcado com o radionuclídeo flúor-18, que possui energia de pósitrons baixa, oferece melhor qualidade de imagem, e a meia-vida física de 110 minutos permite o transporte para centros de medicina nuclear mais distantes, sendo estas algumas vantagens em relação ao radiofármaco PSMA-11 marcado com gálio-68. Além disso, o PSMA-1007-18F é eliminado principalmente pela via hepatobiliar, apresentando quase nenhuma atividade pela via urinária, proporcionando condições ideais para a detecção de lesões focais da próstata. Os ensaios de biodistribuição e de farmacocinética corroboraram resultados da literatura referentes à ligação específica do radiofármaco pelo PSMA, demonstrando captação elevada em órgãos que expressam essa glicoproteína (SANTOS, 2022).

## **2. JUSTIFICATIVA**

O emprego da técnica de Tomografia Por Emissão de Pósitrons (PET) associado a utilização do radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, segundo alguns autores, tem desempenho superior a outros radiofármacos menos específicos para o câncer de próstata. Estudos desenvolvidos a partir de 2015 no exterior demonstram possível identificação de lesões,

mesmo sob baixos níveis de antígeno prostático específico (PSA), além da detecção de pequenas metástases. Desta forma, a técnica  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT tem exibido, de acordo com alguns trabalhos, resultados mais relevantes quando comparados aos resultados obtidos através de métodos como ressonância magnética, tomografia computadorizada e PET-CT com uso de radiofármacos a base de Fluordesoxiglicose-Flúor<sup>18</sup> e Colina. No entanto, pesquisas relacionadas a técnica PET/CT e ao novo radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 são escassas no Brasil, apesar de importantíssimas para aprovação do radiofármaco pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e inclusão da modalidade diagnóstica do Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) visando disponibilização da técnica e acesso da população acometida pelo câncer de próstata a esta tecnologia através da obrigatoriedade da cobertura do procedimento pelas operadoras de planos de saúde.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

O presente estudo teve por objetivo localizar a causa da recidiva bioquímica, ao longo de quatro anos, em pacientes encaminhados e submetidos ao exame de PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 em um serviço privado de medicina nuclear localizado na cidade de Fortaleza, Ceará, investigando o desempenho do radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 na detecção do câncer de próstata e suas metástases.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

3.2.1 Determinar o percentual de pacientes encaminhados ao serviço de medicina nuclear com suspeita de câncer de próstata com diagnóstico de câncer de próstata confirmado através do emprego da técnica de PET/CT com PSMA-Ga<sup>68</sup>.

3.2.2 Verificar o percentual de pacientes encaminhados ao serviço de medicina nuclear com suspeita de recidiva de câncer de próstata, com recidiva confirmada através do método de PET/CT com PSMA-Ga<sup>68</sup>.

3.2.3 Avaliar a localização das lesões detectadas pelo radiotraçador  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA de acordo com seus sítios anatômicos, incluindo próstata, vesículas seminais, ossos e linfonodos.

3.2.4 Correlacionar os níveis séricos de PSA com os resultados encontrados no exame PET/CT com PSMA- $\text{Ga}^{68}$ .

3.2.5 Rastrear as formas de financiamento empregadas nos exames de PET-CT PSMA- $\text{Ga}^{68}$  realizados.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

O presente estudo se caracteriza como um levantamento exploratório retrospectivo e prospectivo descritivo com abordagem quantitativa, uma vez que reúne dados sobre os resultados verificados em análise de imagens e laudos de exames  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT de pacientes submetidos ao exame de Tomografia por Emissão de Pósitrons para diagnóstico e estadiamento do CP.

A pesquisa exploratória ocorre quando a investigação encontra-se na fase preliminar e tem como finalidade proporcionar mais informações sobre o assunto que pretende-se explorar, possibilitando sua definição e delineamento, orientação e fixação de objetivos, formulação de hipóteses ou ainda descoberta de um novo enfoque acerca do mesmo. Assume, em geral, as formas de pesquisas bibliográficas e estudo de casos (PRODANOV, 2013).

O Método Quantitativo é aquele que baseia-se em dados mensuráveis das variáveis, procurando verificar e explicar sua existência, relação ou influência sobre outra variável. Quando uma pesquisa se vale desse tipo de método, ela busca analisar a frequência de ocorrência para medir a veracidade do objeto da investigação. O método utiliza ainda técnicas específicas de mensuração e faz uso de cálculos de média e proporções, elaboração de índices e escalas, procedimentos estatísticos. Esse caminho de investigação exige um número significativo de participantes para que se possa produzir dados. A pesquisa quantitativa procura estabelecer uma regra, um princípio, algo que reflita a uniformidade do fenômeno ou parte dele, preocupando-se com o que é

comum à maioria das situações. A pesquisa quantitativa é adequada para a regularidade de um fenômeno e não as suas possíveis exceções (FONSECA, 2012).

## **4.2. LOCAL DA PESQUISA**

Esta pesquisa foi desenvolvida dentro do serviço de medicina nuclear (MN) da clínica Omnimagem, situada na cidade de Fortaleza – Ceará, serviço este pioneiro na implantação do método diagnóstico  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT no estado do Ceará. As imagens do exame são adquiridas após administração de radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 utilizado como traçador e posterior submissão do paciente a isolamento, permanecendo em repouso por 60 minutos. Para este procedimento, utilizamos equipamento de PET-CT Marca Philips Modelo Gemini 16 Power devidamente calibrado e aprovado para uso clínico.

## **4.3 POPULAÇÃO**

A população da pesquisa foi composta pelos pacientes submetidos ao exame de PET-CT utilizando como traçador o  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 para pesquisa de CP, no período de janeiro de 2018 até julho de 2021, encaminhados ao serviço de MN do referido serviço localizado em Fortaleza, Ceará. A amostra compreendeu casos de pacientes com suspeita de CP, recidiva de CP ou ainda pacientes sob monitoramento de resposta-tratamento do câncer de próstata que foram submetidos ao exame de PET-CT com uso do radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

## **4.4 CRITERIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

### **4.4.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO**

4.4.1.1 Ser paciente encaminhado ao serviço de MN da Clínica Omnimagem para realização de exame de PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 sob suspeita de diagnóstico inicial de CP, recidiva da doença (elevação dos níveis séricos de PSA) ou estar em monitoramento da resposta-tratamento para o CP.

4.4.1.2 Ter sido encaminhado ao serviço de diagnóstico por imagem entre janeiro de

2018 e julho de 2021, além de concordar em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### **4.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSÃO**

4.4.2.1 Pacientes que não atenderem aos critérios de inclusão do estudo ou não concordarem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### **4.5 COLETA DE DADOS**

O instrumento utilizado para coleta de dados foi o banco de dados Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens PACS (Picture Archiving and Communication System) da clínica Omnimagem, através do qual recuperamos as imagens dos pacientes submetidos ao exame de PET-CT utilizando radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 durante o período de janeiro de 2018 até julho de 2021. Analisamos as imagens adquiridas e também os laudos emitidos pelo serviço de medicina nuclear da Clínica, analisando os achados mais relevantes, ao mesmo passo que realizamos, de forma adjunta, coleta de dados sócio-demográficos e estatísticos, avaliação de prontuários médicos e de exames prévios disponibilizados pelo paciente.

#### **4.6 PLANO DE ANALISE**

Na análise estatística dos estudos serão utilizados: o teste do qui-quadrado e o teste “t” de Student não pareado (dados paramétricos), e em alguns experimentos, dependendo de sua natureza, será utilizado o software Pad Prism versão 5.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Os valores obtidos para cada grupo foram expressos em média  $\pm$  e.p.m., sendo considerados significantes quando apresentarem um valor de  $p < 0,05$ .

As variáveis utilizadas no estudo foram: Idade do Paciente; Nível de PSA Sanguíneo; Data de Diagnóstico da Doença; Prostatectomia Radical Prévia ou Não; Pesquisa de Recidiva Bioquímica ou Diagnóstico Inicial; PET-CT Positivo ou Negativo; Regiões Anatômicas Acometidas pela Doença (CA de Próstata); Modalidade de Financiamento do Exame: Particular ou Convênio.

#### 4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no projeto se comprometem individual e coletivamente a utilizar os dados provenientes dessa pesquisa apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados (Brasil, 2012). O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará sob número de registro CAAE 47854719.9.0000.5054 na Plataforma Brasil, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS do Ministério da Saúde, considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos. Todos os participantes foram devidamente informados sobre os objetivos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para tornarem-se elegíveis e compõem o grupo de pacientes participantes deste estudo. Todos foram devidamente informados sobre os objetivos do estudo, importância da sua participação e o caráter confidencial das informações.

Portanto, foi aplicado o TCLE para todos os casos de pacientes estudados na pesquisa intitulada: “ Aplicação do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT no Estadiamento e Diagnóstico de Recidiva Bioquímica de Câncer de Próstata », preservando a privacidade dos dados e realizando divulgação das informações coletadas somente de forma anônima, sem adição de riscos aos participantes de pesquisas ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos (APÊNDICE A ).

#### 4.8 METODOLOGIA

Foram utilizados nesta pesquisa um gerador/plataforma de Gálio 68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) marca ITG (Isotope Technologies Garching GmbH) e kit de soluções / peptídeo PROSTAPET RPH PHARMA para síntese do radiofármaco [ $^{68}\text{Ga}$ ] PSMA-HBED-CC . O Gerador de radionuclídeo gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) é formado a partir de uma coluna de sílica, sem adição de metais, de germânio-68 ( $^{68}\text{Ge}$ ). Trata-se de uma fonte contínua do radionuclídeo, com vida útil de 12 meses, para uso na preparação de radiofármacos para fins diagnósticos

em PET (Figura 3). O eluato não é próprio para uso humano antes da complexação com o radiofármaco específico.

Após a marcação do radiofármaco, o teste de análise cromatográfica com placa de sílica gel 60 de 6,5 cm de comprimento e 1,0 cm de largura foi realizado adicionando-se 2 a 3 gotas do radiofármaco na linha de aplicação da placa que foi acondicionada em uma cuba cromatográfica com tampa contendo e acetato de amônio 1 M. Aguardou-se que o solvente migrasse até a linha superior da placa. Posteriormente, esta placa de sílica foi cortada na metade, seguindo as orientações preconizadas em manual de protocolo para controle de qualidade RPHPHARMA. A Pureza Radioquímica da amostra foi calculada conforme a fórmula  $\text{ATIVIDADE DA FRAÇÃO INFERIOR} / (\text{ATIVIDADE DA FRAÇÃO SUPERIOR} + \text{INFERIOR}) \times 100$ , com valor adotado como referência  $\geq 95\%$  para aprovação no controle de qualidade.

O equipamento utilizado para escaneamento dos pacientes foi um PET/CT Philips, modelo Gemini 16 canais. As imagens foram pós-processadas e avaliadas na estação de trabalho Philips, modelo Extended Brilliance Workspace e computador Apple Macintosh com software Osirix MD.

Os 80 pacientes encaminhados ao serviço, com média de idade de 68,26 anos, foram agendados e posteriormente admitidos sob jejum de duas horas. Os pacientes foram entrevistados e preparados para recebimento de injeção intravenosa do radiofármaco [ $^{68}\text{Ga}$ ] PSMA-HBED-CC, sendo a atividade média administrada por paciente igual a 5 mCi (0,05 mCi/kg), correspondendo a 2-3 ml. A injeção do radiofármaco foi seguida por lavagem intravenosa com solução salina 0,9% estéril, conforme preconizado. Após administração do radiofármaco, os pacientes foram mantidos em repouso por uma hora, e posteriormente, foram posicionados para aquisição de imagens segundo o protocolo padrão de exames PET/CT.

O equipamento de PET-CT realiza reconstrução de imagens baseando-se em contagem de eventos de coincidência randômica e realiza correção de atenuação destas imagens baseando-se nas informações coletadas através da tomografia computadorizada (TC). A TC foi realizada utilizando um protocolo de baixa dosagem (120 kV, 100 mA). O tempo de aquisição por frame (*bed position*) foi de 3 minutos e imagens tardias das regiões abdominal e pélvica foram adquiridas após administração de 4 ml de furosemida, que ocorreu após a finalização da primeira etapa do exame, com novo repouso por 40 minutos e hidratação com água, visando eliminação do radiofármaco



acumulado dentro da bexiga urinária mediante micção. Posteriormente, os prontuários médicos dos pacientes, as imagens do PET-CT PSMA-Ga<sup>68</sup> e seus respectivos laudos foram analisados, visando a integração e levantamento dos dados de interesse diagnóstico. A avaliação médica das imagens de PET-CT PSMA-Ga<sup>68</sup> foi realizada por médico nuclear com título de especialista e é baseada na análise dos sítios de captação do radiofármaco [<sup>68</sup>Ga] PSMA-HBED-CC. A quantificação das áreas de hiper captação é realizada através de medidas que expressam as ligações do radiofármaco aos sítios existentes no antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), superexpressos no câncer de próstata. A medida utilizada nestas avaliações foi o Standard Uptake Value Máximo (SUVmax), levando-se em consideração ainda a comparação com o plano de atividade de fundo de cada paciente (background).



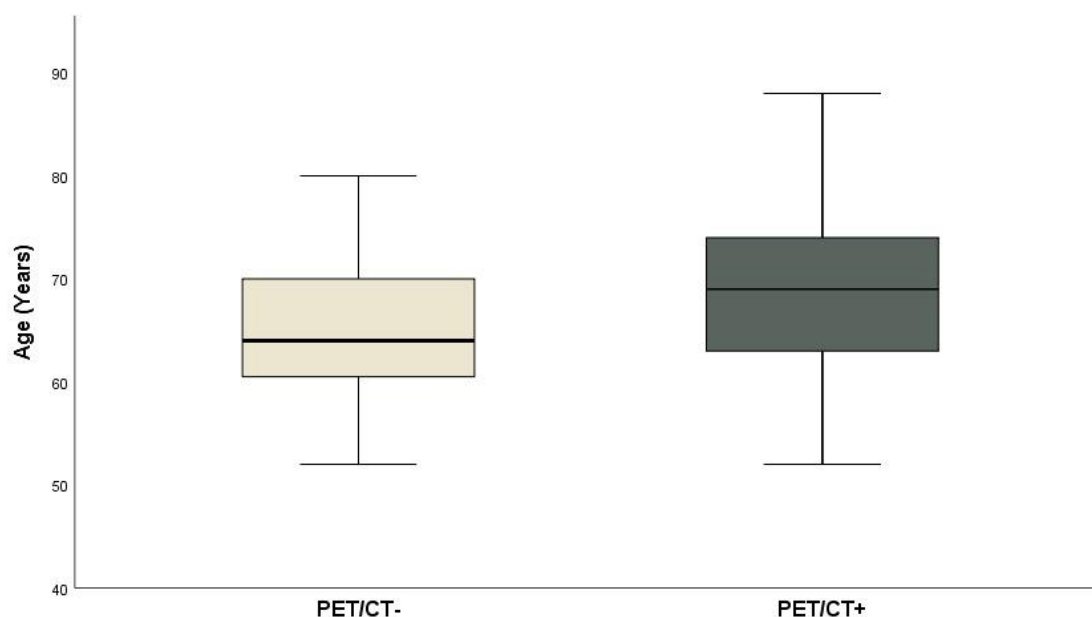
Figura 3. Gerador de Gálio 68.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 MEDIA DE IDADE DOS PACIENTES E NIVEL DE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO.

A média de idade dos pacientes que apresentaram diagnóstico positivo foi de 68,85 anos, já para os indivíduos com <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT negativo foi de 64,91 anos (Figura 4). O valor mínimo de Antígeno Prostático Específico (PSA) observado foi de

0,17 ng/ml e o valor máximo de 66,6 ng/ml, sendo a média do valor de PSA entre pacientes com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT positivo de 2,68 ng/ml, com valor mínimo de 0,26 ng/ml, conforme resumido na Tabela 2 que demonstra os intervalos de níveis séricos de PSA e o número de pacientes em cada grupo. A média da dosagem de PSA entre pacientes com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT negativo foi de 0,34 ng/ml.



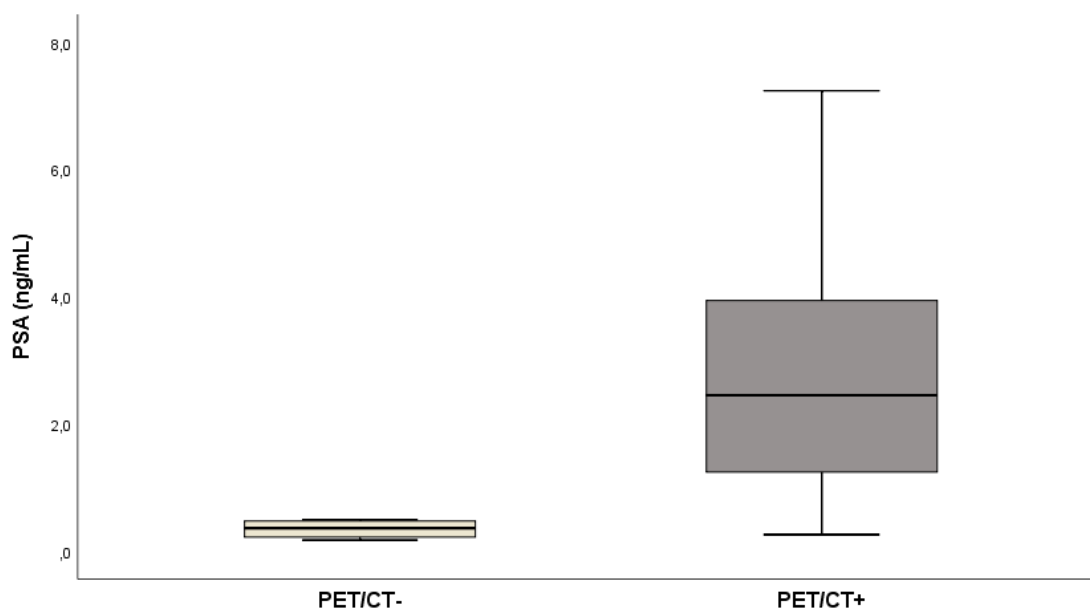
**Figura 4:** Média de idade dos pacientes com resultado de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT Positivo *versus* Média de Idade dos pacientes com resultado de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT Negativo.

**TABELA 2: RELAÇÃO ENTRE PACIENTES EXAMINADOS E SEUS RESPECTIVOS NÍVEIS SÉRICOS DE ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA).**

Nível de PSA (ng/ml)	Número de Pacientes	Percentual de pacientes na amostra (%)
Abaixo de 1,0	22	27,50
Entre 1,0 e 2,99	23	28,75
Entre 3,0 e 6,99	10	12,50
Entre 7,0 e 10,99	10	12,50
Superior a 11,0	09	11,25
Não informado	06	07,50

## 5.2 RESULTADO DOS EXAMES DE $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT.

Os achados demonstraram que em 85 % dos casos (68 pacientes) houve acúmulo anormal do radiotraçador nas regiões anatômicas descritas na Tabela 2, de acordo com as imagens de PET/CT que foram indicativas de diagnóstico de câncer de próstata, apesar do nível sérico de PSA relativamente baixo na maioria dos casos (Figura 5).



**Figura 5:** Níveis de PSA sanguíneo de indivíduos  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT positivos *versus*  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT negativos para Câncer de Próstata, verificados através do emprego da técnica do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT.

## 5.3 ÍNDICES DE REESTADIAMENTO, PROSTATECTOMIA PREVIA E DOENÇA INTRA-GLANDULAR.

Dentre os pacientes examinados, 87,5% (70 pacientes) buscaram reestadiamento relacionado à recorrência bioquímica do doença (os demais pacientes buscavam diagnóstico inicial), e 70% (56 pacientes) tinham uma prostatectomia radical (PR) prévia. Entre os pacientes sem PR prévia, 95,83% tinham detecção de doença intraglandular. As Figuras 6 a 9 são imagens  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT representativas de dois pacientes diagnosticados com câncer de próstata recorrente (recidiva bioquímica).

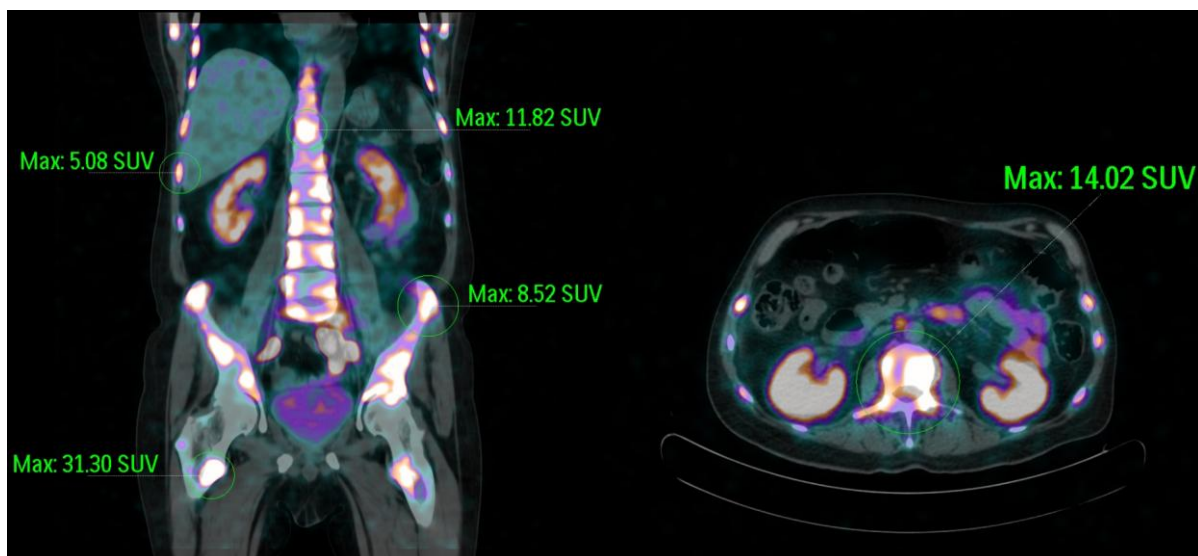
As Figuras 6 a 8 são do mesmo paciente, examinado para reestadiamento, após 45 dias de tratamento quimioterápico.

#### **5.4 PRINCIPAIS ACHADOS DESCRITOS NAS IMAGENS DE <sup>68</sup>GA-PSMA-11 PET/CT.**

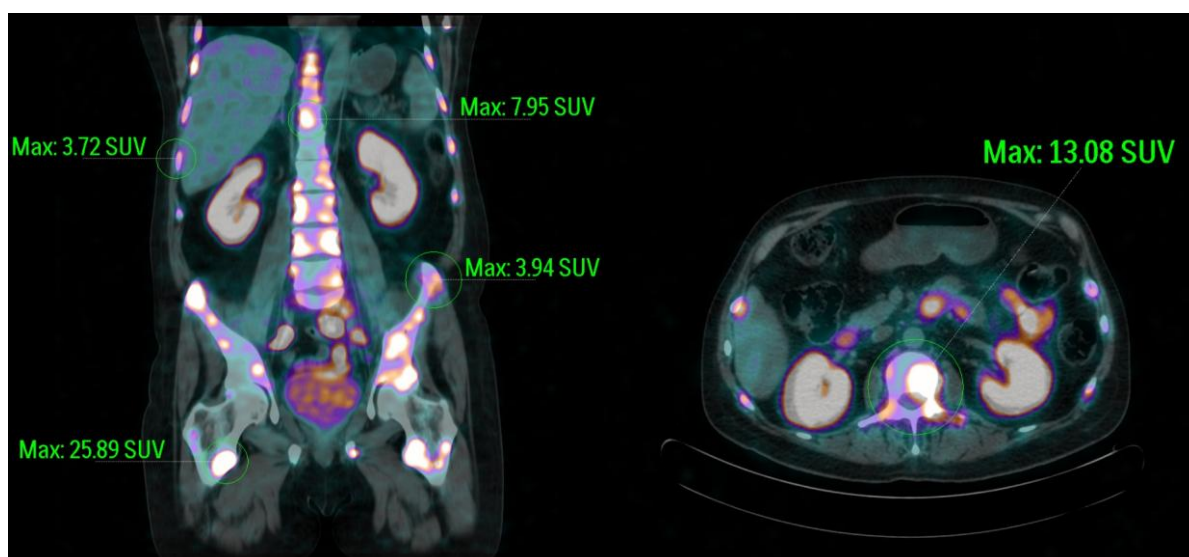
Em relação aos achados descritos, os resultados demonstraram que 32,35 % dos pacientes com <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT positivo apresentaram concentração anormal do radiofármaco na próstata, 10,29 % em leito prostático, 61,76 % demonstraram linfonodos comprometidos, 2,94 % apresentaram doença em vesículas seminais, 4,41 % em bexiga e 26,47 % dos pacientes são portadores de metástases ósseas (Tabela 3).

**TABELA 3: Sítios Anatômicos de Hipercaptação do Radiofármaco <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 Correlacionados a Detecção de Câncer de Próstata e Percentual de Acometimento Observado através do Estudo.**

<b>Sítio anatômico das lesões evidenciadas</b>	<b>Número de pacientes que apresentaram hipercaptação</b>	<b>Percentual de pacientes com resultado positivo (%)</b>
Leito Prostático	07	10,29
Próstata	22	32,35
Linfonodos	42	61,76
Ossos	18	26,47
Vesícula Seminal	02	02,94
Bexiga	03	04,41

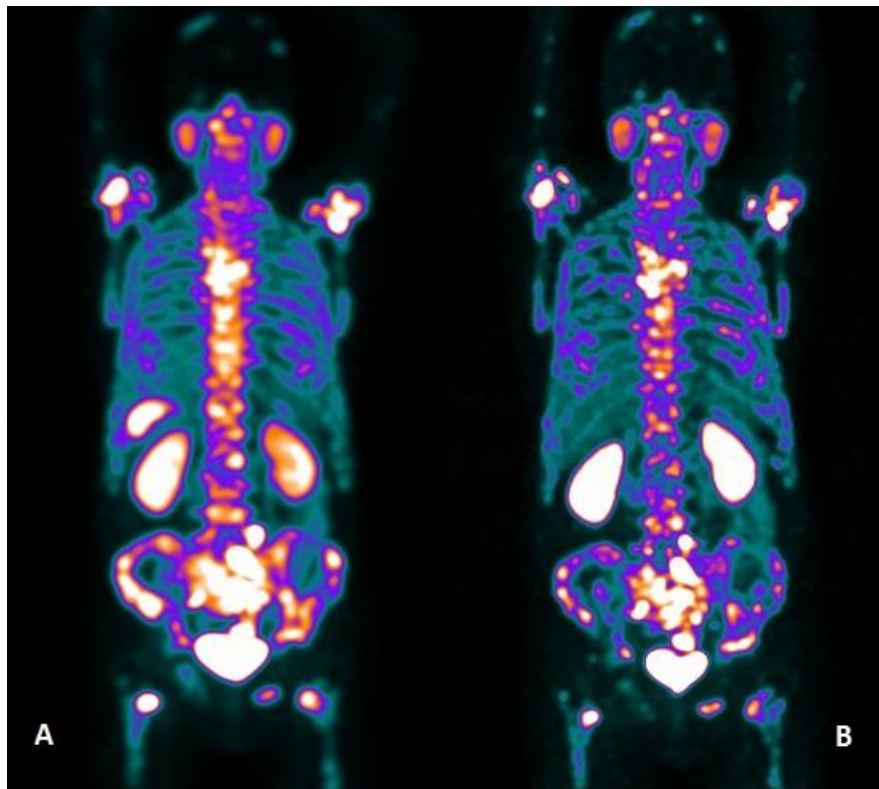


**Figura 6:** Imagens  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT com medidas de SUV de um paciente de 63 anos com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata pouco diferenciado, com prostatectomia radical prévia, tratado com terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia e Xofigo® (Cloreto de Rádio 223), PSA 35,1 ng/ml. A indicação do exame  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT foi para reestadiamento de câncer de Próstata. A imagem  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT demonstra inúmeras áreas anatômicas com acúmulo anormal do radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

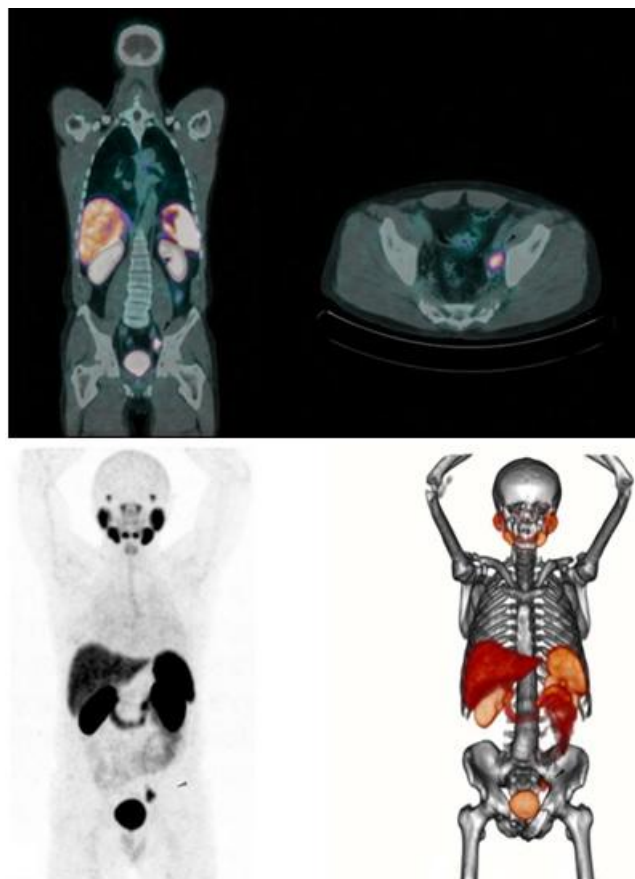


**Figura 7:** Imagens  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT com medidas de SUV de um paciente de 63 anos com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata pouco diferenciado, com prostatectomia radical prévia, tratado com terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia e Xofigo® (Cloreto de Rádio 223). Estudo prévio de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT em 04/10/2018 evidenciando inúmeras áreas de aumento anormal da atividade do radiofármaco (Figura 3). Realização de novo exame em 19/11/2018 para reestadiamento, após novo

tratamento quimioterápico, demonstrando redução do número de lesões e da intensidade de captação na maioria das alterações descritas.



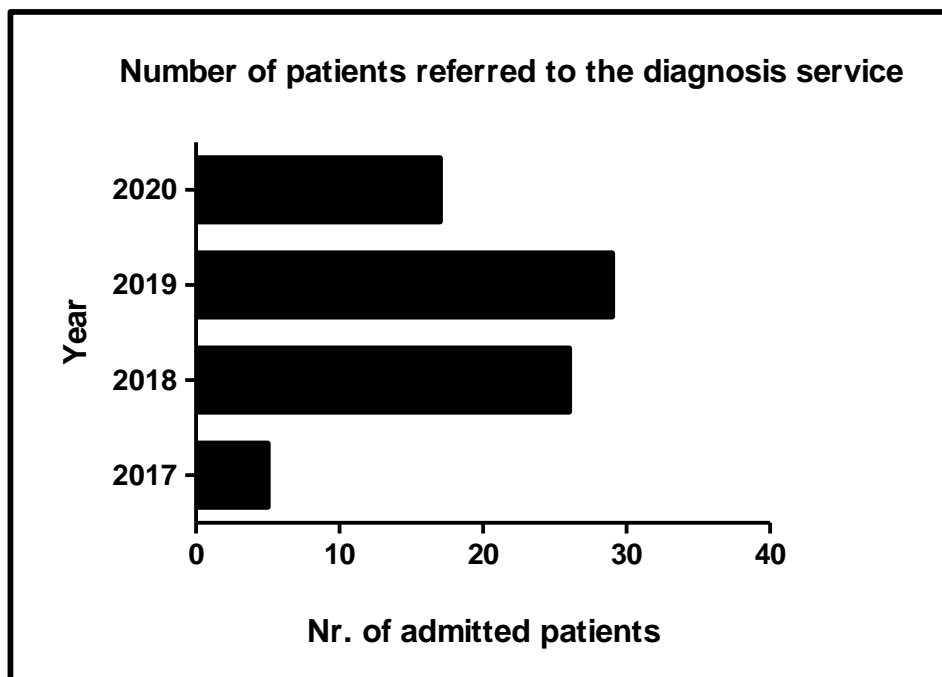
**Figura 8:** Imagens  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT em MIP 3D de um paciente de 63 anos com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata pouco diferenciado, com prostatectomia radical prévia, tratado com terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia e Xofigo® (Cloreto de Rádio 223). Estudo prévio de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT em 04/10/2018 (A) evidenciando inúmeras áreas de aumento anormal da atividade do radiofármaco e realização de novo exame em 19/11/2018 (B) para reestadiamento, após novo tratamento quimioterápico, demonstrando redução do número de lesões e da intensidade de captação na maioria das alterações descritas.



**Figura 9:** Imagens  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT de um paciente de 57 anos, diagnóstico de câncer de próstata em 2009, previamente submetido a prostatectomia radical, PSA 2,72 ng/ml. Exame para reestadiamento. Estudo de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT evidenciando aumento anormal da concentração do traçador em linfonodo da cadeia ilíaca externa esquerda, junto à bifurcação dos vasos ilíacos à esquerda (ponta da seta).

### 5.5 NUMERO DE PACIENTES ENCAMINHADOS AO SERVIÇO PARA REALIZAÇÃO DE PET/CT PSMA GA<sup>68</sup>.

Ao longo do estudo foi possível observar um aumento do número de solicitações médicas relacionadas ao método quando comparados os anos de 2018 e 2019 (Figura 10), apontando um aumento de 11,54 % no número de pacientes encaminhados ao serviço de medicina nuclear para realização do procedimento diagnóstico, refletindo o reconhecimento do método pela classe médica local. Em virtude da pandemia COVID-19 instalada no início de 2020, os números de solicitações de exames e a procura pelo serviço diminuiu consideravelmente em 2020 e 2021, reflexo do isolamento social imposto pelas autoridades sanitárias e governamentais.



**Figura 10:** Número de pacientes encaminhados ao serviço de medicina nuclear para realização de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT durante o ano de 2018 *versus* o ano de 2019.

## 6. DISCUSSÃO

Apesar da disponibilidade da Fluordesoxiglicose marcada com Flúor 18 (FDG- $\text{F}^{18}$ ) e aplicabilidade para diversos tipos de câncer, sua utilidade para avaliação de neoplasias prostáticas é restrita devido ao crescimento lento desta doença (JADVAR, 2011). A Tomografia por Emissão de pósitrons (PET/CT) com análogos de Colina foi empregada mas sua especificidade é limitada na diferenciação entre lesões benignas e malignas intra-prostáticas e sua menor sensibilidade a baixas elevações de PSA foi descrita (MORIGI, 2015; EVANGELISTA, 2013). Por estes motivos, desenvolveram-se radiofármacos baseados no Antígeno de Membrana Específico Prostático (PSMA), proteína de membrana celular que aumenta sua expressão de forma significativa em células prostáticas em comparação com sua expressão em outros tecidos (rins, intestino delgado e glândulas salivares). O aumento da expressão de PSMA está presente em vários tumores, mas sua concentração é mais elevada no câncer de próstata e metástases. Portanto, um ligante PSMA marcado com Gálio 68 ( $\text{Ga}^{68}$ ) pode ser superior que traçadores a base de colina, obtendo um alto desempenho diagnóstico (KALLUR, 2017; GARZÓN, 2017;).



A tomografia computadorizada e a ressonância magnética como modalidades para a avaliação de metástase muitas vezes não detectam micrometástases. A introdução de novas modalidades de imagem como  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT parece aumentar a taxa de detecção de câncer de próstata, oferecendo potencial para substituir o atual padrão de aquisição de imagens, se confirmada esta superioridade do método por estudos prospectivos (MAURER, 2016).

A experiência com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT tem sugerido que o novo traçador é um ótimo método de controle que pode detectar recidivas e metástases de câncer de próstata com resultados significativamente melhores quando comparado com PET/CT com base em colina. No entanto, as mais significativas vantagens que o  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT vem demonstrando são sensibilidade na detecção de lesões, mesmo sob baixos níveis de PSA, e detecção de pequenas metástases em ganglios linfáticos, estruturas ósseas e fígado ((DAVIES, 2021; PERERA, 2020; AFSHAR-OROMIEH, 2014).

No geral, os resultados obtidos através do emprego do exame de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT tem modificado o planejamento terapêutico na maioria dos casos (ABGHARI-GERST, 2022 ; TSENG, 2021 ; WANG, 2020 ; MORIGI, 2015). No Brasil, este novo radiofármaco vem sendo utilizado desde 2017, sob caráter experimental, por alguns centros de medicina nuclear cadastrados pelo país. É essencial que sejam realizados estudos brasileiros que demonstrem o desempenho e resultados obtidos através do emprego do método, visando a aprovação do uso do radiofármaco pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que haja inclusão do exame no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS) proporcionando, desta forma, o acesso dos pacientes ao PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 através de cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

A expressão do PSMA é mais acentuada, cerca de 10 a 80 vezes mais, nos tumores de próstata quando comparado a um tecido prostático normal ou hiperplásico, demonstrando um papel importante deste antígeno na carcinogênese. Portanto, o uso do PSMA marcado com o radionuclídeo Gálio 68 é uma abordagem bastante útil para o diagnóstico e prognóstico do câncer de próstata através do emprego do PET/CT (ONG, 2022 ; LENZO, 2018).

Através deste estudo foi possível observar que a vantagem mais significativa deste exame é a alta sensibilidade na detecção de pequenas lesões, mesmo sob baixos níveis séricos de PSA (cerca de 27,5 % dos pacientes participantes apresentavam níveis de

PSA abaixo de 1,0 ng/dl), principalmente no que diz respeito a metástases linfonodais e ósseas.

Com média de idade de aproximadamente 68,85 anos, dentre os pacientes participantes deste trabalho com resultados de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT positivos para câncer de próstata (85 %), cerca de 87,5 % foram encaminhados sob suspeita de recidiva bioquímica pós-tratamento, percentual também observado na literatura.

Nota-se ainda que, quanto maior o valor do PSA, maior o índice de positividade dos exames e, geralmente, maior o volume de doença encontrado. O exame de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT, 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 próstata, principalmente para os casos de câncer de próstata já tratados que apresentam elevação dos níveis de PSA (MACHULKIN, 2016). Dos pacientes admitidos, 70 % já haviam sido submetidos a prostatectomia prévia e os resultados desta pesquisa demonstraram que 95,83 % dos pacientes sem realização deste procedimento apresentaram captação intra-glandular, demonstrando altas taxas de recidiva da doença.

A maioria dos pacientes admitidos já haviam realizado TC e/ou RM abdominal e pélvica, além de cintilografia óssea, exatamente como preconizado nos *guidelines* para câncer de próstata, porém, com resultados negativos ou inconclusivos, considerando que a RM multiparamétrica é atualmente o padrão ouro para averiguação de recidiva local e locorregional (LUINING, 2022 ; MACHULKIN, 2016; HÖVELS, 2008).

Apesar do procedimento ser considerado oneroso e a referida técnica não estar contemplada no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS), aproximadamente 1/3 dos exames de PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (35%) foram financiados por empresas prestadoras de serviços em saúde, demonstrando consolidação gradual da técnica como método diagnóstico na detecção do câncer de próstata, principalmente em estágios iniciais de recidiva bioquímica, promovendo economia de recursos destinados aos demais métodos diagnósticos menos específicos e com menor êxito na detecção da doença.

O aumento do número de solicitações de exames de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT, quando comparados os anos de 2018 e 2019, demonstra a popularização da técnica e aumento de sua credibilidade perante a comunidade médica. A análise referente às solicitações médicas para realização de exames de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT durante os anos de 2020 e 2021 foi extremamente prejudicada, uma vez que houve considerável

redução da assistência médica que, sem dúvida, refletiram a pandemia de SARS-Cov-2 que ocasionou a restrição da consultas eletivas e exames clínicos presenciais.

## 7. CONCLUSÃO

Dentre os 80 pacientes submetidos ao exame de PET-CT PSMA, 87,5% (70 pacientes) buscaram reestadiamento relacionado à recorrência bioquímica do doença (os demais pacientes buscavam diagnóstico inicial).

Os achados demonstraram que em 85 % dos casos (68 pacientes) houve acúmulo anormal do radiotraçador. Em relação aos achados descritos, os resultados demonstraram que 32,35 % dos pacientes com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT positivo apresentaram concentração anormal do radiofármaco na próstata, 10,29 % em leito prostático, 61,76 % demonstraram linfonodos comprometidos, 2,94 % apresentaram doença em vesículas seminais, 4,41 % em bexiga e 26,47 % dos pacientes são portadores de metástases ósseas.

Os níveis séricos de PSA apresentados pelos pacientes que realizaram PET-CT PSMA eram abaixo de 1,0 ng/ml em 27,5 % dos casos; entre 1,0 e 2,99 ng/ml em 28,75 % dos casos; entre 3,0 e 6,99 ng/ml em 12,50 % dos casos; entre 7,0 e 10,99 ng/ml em 12,50 % dos casos e superior a 11,0 ng/ml em 11,25% dos casos. A maioria das imagens de PET/CT dos pacientes participantes do estudo indicou de presença do CP, apesar do nível sérico de PSA relativamente baixo na maioria dos casos.

Através deste estudo foi possível concluir que a técnica exhibe vantagens, demonstrando alta sensibilidade na detecção de pequenas lesões, mesmo sob baixos níveis séricos de PSA, principalmente no que diz respeito a metástases linfonodais e ósseas.

Os resultados obtidos ao longo da pesquisa revelam ainda a popularização da técnica, sugerindo o aumento de sua credibilidade perante a comunidade médica, evidenciando cobertura considerável do procedimento, apesar de oneroso, pelos planos de saúde (1/3 dos procedimentos realizados), demonstrando consolidação gradual da técnica como método diagnóstico na detecção do câncer de próstata, principalmente em estágios iniciais de recidiva bioquímica. A experiência desenvolvida, através do emprego da técnica PET-CT PSMA-Ga<sup>68</sup>, tem se mostrado satisfatória, encorajadora e gratificante, frutos do pioneirismo e vanguarda dentro da medicina nuclear brasileira.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABGHARI-GERST , M. ; ARMSTRONG, WR. ; NGUYEN, K. ; CALAIS, J. ; CZERNIN, J. ; LIN, D. ; JARIWALA, N. ; RODNICK, M. ; HOPE, T.A. ; HEARN, J. ; MONTGOMERY, J.S. ; ALVA, A. ; REICHERT, Z.R. ; SPRATT, D.E. ; JOHNSON, T.D. ; SCOTT, P.J.H. ; PIERT, M. A Comprehensive Assessment of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET in Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from a Prospective Multicenter Study on 2,005 Patients. **J Nucl Med**, v. 63, n. 4, p. 567-572, Apr. 2022.
2. ANAND, S.S.; SINGH, H.; DASH, A.K. Clinical Applications of PET and PET-CT. **Medical Journal, Armed Forces India**, v.65, n.4, p.353-8, 2011.
3. AFSHAR-OROMIEH, A.; ZECHMANN, C. M.; MALCHER, A.; EDER, M.; EISENHUT, M.; LINHART, H. G.; HOLLAND-LETZ, T.; HADASCHIK, B. A.; GIESEL, F. L.; DEBUS, J.; HABERKORN, U. Comparison of PET imaging with a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand and <sup>18</sup>F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 41, p.11–20, 2014.
4. BARBOSA, F.G.; QUEIROZ, M.A.; NUNES, R.F.; MARIN, J.F.G.; BUCHPIGUEL, C.A.; CERRI, G.G. Clinical perspectives of PSMA PET/MRI for prostate cancer. **Clinics**, v. 73, n. Suppl. 1, p.586, 2018.
5. BOUCHELOUCHE, K.; TURKBEY, B.; CHOYKE, P.L. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. **Seminars in Nuclear Medicine**, v.46, n.6, p.522-535, 2016.
6. BRASIL. Resolução RDC 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre Requisitos Mínimos para Registro de Radiofármacos no país Visando Garantir a Qualidade, Segurança e Eficácia destes medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ccf4de0046b43087bed1fe2e64280806/Resol-RDC-64-09.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em: 18 jan 2016.
7. BRASIL. Emenda Constitucional n°49, de 8 de fevereiro de 2006. Brasil; 2006.

8. DAVIES, A.; FOO, M.; GAN, C.L.  $^{68}\text{Ga}$ -prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT as a clinical decision-making tool in biochemically recurrent prostate cancer. **Asia-Pac J Clin Oncol**, v.18, n. 5 , p.204-210, Oct, 2021.
9. DECRISTOFORO, C. Gallium-68- a new opportunity for PET available from a long shelf-life generator - automation and applications. **Curr Radiopharm.**, v.5, p. 212-20, 2012.
10. DONSWIJK, M.L.; VAN LEEUWEN, P.J.; VEGT, E.; CHEUNG, Z.; HEIJMINK, S.W.T.P.J.; VAN DER POEL, H.G.; STOKKEL, M.P.M. Clinical impact of PSMA PET/CT in primary prostate cancer compared to conventional nodal and distant staging: a retrospective single center study. **BMC Cancer**. v. 20, n.1, p. 723, Aug, 2020.
11. EIBER, M.; MAURER, T.; SOUVATZOGLOU, M.; BEER, A.J.; RUFFANI, A.; HALLER, B.; GRANER, F.P.; KÜBLER, H.; HABERKORN, U.; EISENHUT, M.; WESTER, H.J.; GSCHWEND, J.E.; SCHWAIGER, M. Evaluation of hybrid  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. **J. Nucl. Med**, v. 56, p. 668–674, 2015.
12. EVANGELISTA, L.; GUTTILLA, A.; ZATTONI, F.; MUZZIO, P. C.; ZATTONI, F. Utility of Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Lymph Node Involvement Identification in Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. **European Urology**, v. 63, p. 1040–1048, 2013.
13. FAROLFI, A.; CECI, F.; CASTELLUCCI, P.; GRAZIANI, T.; SIEPE, G.; LAMBERTINI, A.; SCHIAVINA, R.; LODI, F.; MORGANTI, A.G.; FANTI, S.  $^{68}\text{Ga}$ -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. **European journal of nuclear medicine and molecular Imaging**, v. 46, n. 1, p.11-19, Jan, 2019.

14. FENDLER, W.P.; EIBER, M.; BEHESHTI, M.; BOMANJI, J.; CECI, F.; CHO, S. ; GIESEL, F.; HABERKORN, U.; HOPE, T.A.; KOPKA, K.; KRAUSE, B.J.; MOTTAGHY, F.M.; SCHÖDER, H.; SUNDERLAND, J.; WAN, S.; WESTER, H.J.; FANTI, S.; HERRMANN, K.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for PC imaging: version 1.0. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging**, v. 44, p. 1014–1024, 2017.
15. FERDINANDUS, J., FENDLER, W.P.; CALAIS, J.; EIBER, M.; FLAVELL, R.R.; MISHOE, A.; FENG, F.Y.; NGUYEN, H.G.; REITER, R.E.; RETTIG, M.B.; GARTMANN, J.; SMITH, R.; SMALL, E.J.; SLAVIK, R.; CARROLL, P.R.; HERRMANN, K.; CZERNIN, J.; HOPE, T.A. 800 - Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET on the management of biochemically recurrent prostate cancer in a prospective single-arm clinical trial. **European Urology Open Science**, v. 19, n. 2, p. 1215-1216, 2020.
16. FRANZESE, E.; FALCO, S.D.; LATERZA, M.M.; MONTELLA, L.; FACCHINI, S.; LIGUORI, C.; COPPOLA, P.; DIESSA, Y.; BERRETTA, M.; PISCONTI, S.; TRAMA, F.; FERRO, M.; CROCETTO, F.; FASANO, M.; BUONERBA, C.; FACCHINI, G. The use of  $^{68}\text{Ga}$  prostate-specific membrane antigen PET-CT in prostate cancer: diagnostic challenges and therapeutic opportunities. **Future Sci**, v. 7, n. 6, p.705, Apr, 2021.
17. FUNARI, M.B.G.; NOGUEIRA, S.A.; SILVA, E.F.; GUERRA, E.G. **Manuais de Especialização Albert Einstein**: Princípios básicos de diagnóstico por imagem. Editora Manole, 2013.
18. GARZÓN, J. R. G.; TORRESB, M. A.; DELGADO-BOLTONC, R.; CECID, F.; RUIZE, S. A.; RINCÓN, J. O.; ARÓZTEGUIG, A. P. C.; VELLOSOH, M.J.G.; VICENTEIY, A. M. G. La PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en el cáncer de próstata. **Rev Esp Med Nucl Imagen Mol**, v. 37, n. 2, p.130-138, mar.-abr, 2018.
19. GODE, K.K.S., MOURATO, F.A., SALES, A.F.F., ALMEIDA FILHO, P.J., BRANDÃO, S.C.S, WICHERT-ANA, L. Thyroid incidentalomas in PSMA PET/CT: a

systematic review and meta-analysis. **Clinical and Translational Imaging**, v. 11 , p. 263–269, 2022.

20. HAMED, M.A.G.; BASHA, M.A.A.; AHMED, H.; OBAYA, A.A.; AFIFI, A.H.M.; ABDELBARY, E.H.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in Patients with Rising Prostatic-Specific Antigen After Definitive Treatment of Prostate Cancer: Detection Efficacy and Diagnostic accuracy. **Acad Radiol**, v. 26, n. 4, p.450-460, Apr, 2019.

21. HAN, S.; WOO, S.; KIM, Y.J.; SUH, C.H. Impact of  $(^{68}\text{Ga})$ -PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Eur.Urol**, v. 74, n. 2, p. 179–190, 2018.

22. HENNRICH, U.; EDER, M. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved  $^{68}\text{Ga}$ -Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 8, p.713, Jul, 2021.

23. HIJAZI, S.; MELLER, B.; LEITSMANN, C.; STRAUSS, A.; MELLER, J.; RITTER, C. O.; LOTZ, J.; SCHILDHAUS, H. U.; TROJAN, L.; SAHLMANN, C. O. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. **The Prostate**, v. 75, p. 1934–1940, 2015.

24. KULSHRESTHA, R.K.; VINJAMURI, S.; ENGLAND, A.; NIGHTINGALE, J.; HOGG, P. The Role of  $^{18}\text{F}$ -Sodium Fluoride PET/CT Bone Scans in the Diagnosis of Metastatic Bone Disease from Breast and Prostate Cancer. **J Nucl Med Technol**. v. 44, n. 4, p. 217-222, Dec, 2016.

25. HÖVELS, A.M. ; HEESAKKERS, R.A. ; ADANG, E.M. ; JAGER, G.J. ; STRUM, S.; HOOGEVEEN, Y.L. ; SEVERENS, J.L. ; BARENTSZ, J.O. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. **Clin Radiol**, v. 63, n.4, p. 387-95, Apr, 2008.

26. INCA. **Instituto Nacional do Câncer**. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil 2020-2022, 4 de fevereiro de 2020. Disponível em:

<<http://www.inca.gov.br/imprensa/inca-lanca-estimativas-de-casos-novos-de-cancer-para-o-trienio-2020-2022>.

27. JADVAR, H. Molecular imaging of prostate cancer with PET. **J. Nucl. Med**, v. 54 n.10, p.1685–1688, Oct, 2013.

28. JADVAR, H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. **J Nucl Med**, v. 52, n.1, p. 81–89, Jan, 2011.

29. KABASAKAL, L.; DEMIRCI, E.; OCAK, M.; AKYEL, R.; NEMATYAZAR, J.; AYGUN, A.; HALAC, M.; TALAT, Z.; ARAMAN, A. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a <sup>68</sup>Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. **Nucl Med Commun**, v. 36, n. 6, p. 582-587, Jun, 2015.

30. KALLUR, K. G.; RAMACHANDRA, P.G.; RAJKUMAR, K.; SWAMY, S. S.; DESAI, I.; RAO, R. M.; PATIL, S. G.; SRIDHAR, P. S.; MADHUSUDHAN, N.; KRISHNAPPA, R. S.; BHADRASETTY, V.; KUMARA, H. M; SANTHOSH, S.D.; AJAIKUMAR, B. S. Clinical Utility of Gallium-68 PSMA PET/CT Scan for Prostate Cancer. **Indian J Nucl Med**, v.32, p. 110-117, 2017.

31. KATZ, A.; CHAMMAS, R.; FILHO, V.O.; NOVIS, Y.S.; **Tratado de Oncologia**. São Paulo, SP. Atheneu, 2013.

32. LENZO, N.; MEYRICK, D.; TURNER, J. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. **Diagnostics**, v.8, n.1, p.16, 2018.

33. LUINING, W.I.; CYSOUW, M.C.F.; MEIJER, D.; HENDRIKSE, N.H.; BOELLAARD, R.; VIS, A.N.; OPREA-LAGER, D.E. Targeting PSMA Revolutionizes the Role of Nuclear Medicine in Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. **Cancers**, v.14, p.1169, 2022.

34. MACHULKIN, A.E.; IVANENKOV, Y.A.; ALADINSKAYA, A.V.; VESELOV, M.S.; ALADINSKIY, V.A.; BELOGLAZKINA, E.K.; KOTELIANSKY, V.E.;



SHAKHBAZYAN, A.G.; SANDULENKO, Y.B.; MAJOUGA, A.G. Small-molecule PSMA ligands. Current state, SAR and perspectives. **J Drug Target**, v. 24, n. 8, p. 679-693, Sep, 2016.

35. MATTIOLLI, A.B.; SANTOS, A.; VICENTE, A.; QUEIROZ, M.; BASTOS, D.; HERCHENHORN, D.; SROUGI, M.; PEIXOTO, F.A.; MORIKAWA, L.; SILVA, J.L.F.; ETCHEBEHERE, E. Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT on treatment of patients with recurrent / metastatic high-risk prostate cancer - a multicenter study. **International Braz. J. Urol.** v.44, n.5, p. 892-99, 2018.

36. MAURER, T.; GSCHWEND, J. E.; RAUSCHER, I.; SOUVATZOGLOU, M.; HALLER, B.; WEIRICH, G.; WESTER, H.J.; HECK, M.; KÜBLER, H.; BEER, A. J.; SCHWAIGER, M.; EIBER, M. Diagnostic Efficacy of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. **The Journal of Urology**, v.195, n. 5, p. 1436–1443, May, 2016. .

37. MORIGI, J.J.; STRICKER, P.D.; VAN LEEUWEN, P.J.; TANG, R.; HO, B.; NGUYEN, Q.; HRUBY, G.; FOGARTY, G.; JAGAVKAR, R.; KNEEBONE, A.; HICKEY, A.; FANTI, S.; TARLINTON, L.; EMMETT, L. Prospective Comparison of  $^{18}\text{F}$ -Fluoromethylcholine Versus  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. **J Nucl Med**, v. 56, n.8, p.1185-1190, Aug, 2015.

38. OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, p.151-165, 2006.

39. ONG, S.; PASCOE, C.; KELLY, B.D.; BALLOK, Z.; WEBB, D.; BOLTON, D.; OLIVEIRA, D.; SENGUPTA, S.; OLIVEIRA, P.; LAWRENTSCHUK, N. PSMA PET-CT Imaging Predicts Treatment Progression in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer – A Prospective Study of Men with 3 Year Follow Up. **Cancers**, v. 14, p. 2717, 2022.

40. PERERA, M.; PAPA, N.; ROBERTS, M.; WILLIAMS, M.; UDOVICICH, C.; VELA, I.; CHRISTIDIS, D.; BOLTON, D.; HOFMAN, M.S.; LAWRENTSCHUK, N.; MURPHY, D.G. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate câncer - updated diagnostic utility, sensitivity, specificity and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: A systematic review and meta-analysis. **Eur.Urol**, v.77, p.403–417, 2020.
41. POWSNER, R. A.; POWSNER, E. R. **Essential Nuclear Medicine Physics**. 2 ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2006.
42. PRADO JR., L.M.; MARINO, F.M.; BARRA, R.; PRADO, L.F.M.; BARRA SOBRINHO, A. Experiência de um ano com PET/CT (68Ga-PSMA): aplicações e resultados na recidiva bioquímica do câncer prostático. **Radiol Bras**, v.51, n.3, p. 151-155, Mai-Jun, 2018.
43. QUEIROZ, M.A.; VIANA, P.; SANTOS, A.; BASTOS, D.; ETCHEBEHERE, E.; CERRI, G. . Clinical Impact of 68Ga-PSMA PET/CT in a Patient with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. **Clinical Nuclear Medicine**, v. 41, n. 9, p.417-419, Sep, 2016.
44. SAHA, G. B. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. 5 ed. New York, NY, Springer, 2003.
45. SANTANA, J.A.M.; SANTANA, S.M.M.; BRITO, R.M. **O exame de PET PSMA-Gálio<sup>68</sup>**: Uma Ferramenta de Esperança na Luta Contra o Câncer de Próstata, 2ª Edição. 2018.
46. SANTOS, C. S. F. **Estudos de adequação da radiomarcção do PSMA-1007 com flúor-18 - Validação da metodologia analítica e avaliação pré-clínica no diagnóstico de câncer de próstata**. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear - Aplicações) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

47. SBMN. **Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear**. Disponível em : <[http://www.sbm.org.br/site/medicina\\_nuclear](http://www.sbm.org.br/site/medicina_nuclear)>. Acesso em: 26 jan 2016.

48. SCHMIDKONZ, C.; CORDES, M.; GOETZ, T.I.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT derived quantitative volumetric tumor parameters for classification and evaluation of therapeutic response of bone metastases in prostate cancer patients. **Ann Nucl Med**, v. 33 , p. 766–775, 2019.

49. THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. **Nuclear Medicine: The requisites in radiology**. 3 ed. Philadelphia, PA, Elsevier Mosby, 2015.

50. TSENG, J.; YU, K.; LIU, F.; YANG,L.; HONG, J.; YEN, T.; PANG,S.; WANG, L. Comparison between  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT and multiparametric magnetic resonance imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer following robot-assisted radical prostatectomy. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 120, n. 1, p. 688-696, 2021.

51. VIRGOLINI, I.; DECRISTOFORO, C.; HAUG, A.; FANTI, S.; UPRIMNY, C. Current status of theranostics in prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v.45, p.471–495, Mar, 2018.

52. WANG, R.; SHEN, G.; YANG, R.; MA, X.; TIAN, R.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/MRI for the diagnosis of primary and biochemically recurrent prostate cancer: A meta-analysis, **European Journal of Radiology**, v. 130, p. 109131, Sep, 2020.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PESQUISA: TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRONS UTILIZANDO RADIOFÁRMACO GALIO-68 - PSMA PARA DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA-TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA NO ESTADO DO CEARÁ.**

As informações contidas nesta folha, fornecidas por REGINA PAULA SOARES DIEGO têm por objetivo firmar acordo escrito com o voluntário para participação da pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que ele será submetido.

- 1) **Natureza da pesquisa:** Esta pesquisa tem como finalidades: ESTUDO DE CASOS CLÍNICOS DE PACIENTES SUBMETIDOS AO EXAME DE PET-CT/PSMA-GALIO 68 NO ESTADO DO CEARÁ PARA DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA-TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA.
- 2) **Participantes da pesquisa:** PACIENTES ADMITIDOS NO SERVIÇO DE MEDICINA NUCLEAR DA CLÍNICA OMNIMAGEM PARA REALIZAÇÃO DE EXAME DE PET-CT UTILIZANDO PSMA-GALIO 68 ENTRE OS ANOS DE 2017 E 2021.
- 3) **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo você fornecerá dados colhidos durante a entrevista médica e informações observadas nas imagens adquiridas durante o exame de PET-CT. Você tem liberdade de se recusar a participar e ainda de se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para você. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do coordenador do projeto e, se necessário, por meio do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.
- 4) **Sobre as coletas ou entrevistas:** AS ENTREVISTAS E AQUISIÇÕES DE IMAGENS DE PET-CT SERÃO REALIZADAS NO SETOR DE MEDICINA NUCLEAR DA CLÍNICA OMNIMAGEM, SITUADA NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ.
- 5) **Protocolo experimental:** O protocolo experimental será desenvolvido na Clínica Omnimagem, tanto a marcação do radiofármaco quanto o protocolo de aquisição de imagens no equipamento de PET-CT.
- 6) **Riscos e desconforto:** Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - Brasília - DF. NÃO EXISTEM RISCOS OU QUALQUER DESCONFORTO GERADO DURANTE A PESQUISA.
- 7) **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os dados do voluntário serão identificados com um código, e não com o nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.
- 8) **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes que deve acrescentar elementos importantes a literatura, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.
- 9) **Pagamento:** Você não terá nenhum tipo de despesa ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela participação.
- 10) **Liberdade de recuar ou retirar o consentimento:** Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalidades.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

#### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, após a leitura e compreensão destas informações, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

OBS: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Fortaleza, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

Assinatura do Voluntário: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Contatos: REGINA PAULA SOARES DIEGO – SETOR DE MEDICINA NUCLEAR DA CLÍNICA OMNIMAGEM – FORTALEZA/CE (81) 3455-5586. ATENÇÃO:

Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

## APÊNDICE B - TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CLÍNICA OMNIMAGEM

### DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, Dr. JOSÉ DANIEL VIEIRA DE CASTRO, diretor clínico da CLÍNICA OMNIMAGEM, fiel depositário dos prontuários médicos dos pacientes, autorizo o(a) pesquisador(a) REGINA PAULA SOARES DIEGO a colher dados dos prontuários para fins de seu estudo: "TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS UTILIZANDO RADIOFÁRMACO GÁLIO-68 - PSMA PARA DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA-TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA NO ESTADO DO CEARÁ".

Fortaleza, 25 de maio de 2021.

  
\_\_\_\_\_  
DR. JOSÉ DANIEL VIEIRA DE CASTRO  
DIRETOR CLÍNICO - CLÍNICA OMNIMAGEM

## APÊNDICE C - DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CLÍNICA OMNIMAGEM

### DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA

Declaramos, para os devidos fins, que concordamos em participar do projeto de pesquisa intitulado "TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS UTILIZANDO RADIOFÁRMACO GÁLIO-68 - PSMA PARA DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA-TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA NO ESTADO DO CEARÁ." que tem como pesquisador principal, REGINA PAULA SOARES DIEGO e que desenvolveremos o projeto supracitado de acordo com preceitos éticos de pesquisa, pautados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Fortaleza, 25 de maio de 2021.

  
REGINA PAULA SOARES DIEGO  
PESQUISADORA PRINCIPAL

  
PROFESSOR DR. GANDHI RADIS BAPTISTA  
ORIENTADOR

Gandhi Radis Baptista, Dr.  
Professor Associado  
Instituto de Ciências do Mar  
Universidade Federal do Ceará

## APÊNDICE D - AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL À REALIZAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CLÍNICA OMNIMAGEM

### AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL À REALIZAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA

Declaro, para fins de comprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará-CEP/UFC/PROPESQ, que a CLÍNICA OMNIMAGEM dispõe de toda infraestrutura necessária para realização da pesquisa intitulada "TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS UTILIZANDO RADIOFÁRMACO GÁLIO-68 - PSMA PARA DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA-TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA NO ESTADO DO CEARÁ," a ser realizada pelo pesquisador REGINA PAULA SOARES DIEGO.

Fortaleza, 25 de maio de 2021.

  
Dr. JOSÉ DANIEL VIEIRA DE CASTRO  
DIRETOR CLÍNICO - CLÍNICA OMNIMAGEM



## APÊNDICE E - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ


CLÍNICA OMNIMAGEM

### TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Os pesquisadores do projeto de pesquisa intitulado "TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS UTILIZANDO RADIOFÁRMACO GÁLIO-68 - PSMA PARA DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA-TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA NO ESTADO DO CEARÁ." comprometem-se a preservar a privacidade dos dados de IMAGENS MÉDICAS E LAUDOS, concordam e assumem a responsabilidade de que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. Comprometem-se, ainda, a fazer a divulgação das informações coletadas somente de forma anônima e que a coleta de dados da pesquisa somente será iniciada após aprovação do sistema CEP/CONEP.

Salientamos, outrossim, estarmos cientes dos preceitos éticos da pesquisa, pautados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Fortaleza, 25 de maio de 2021.

  
REGINA PAULA SOARES DIEGO  
PESQUISADORA PRINCIPAL