



Papel da PET-PSMA no Cancro da Próstata – Relevância no Diagnóstico, Estadiamento e Seguimento

Gonçalo Bastos Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Ricardo Godinho de Andrade

janeiro de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Gonçalo Bastos Silva, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43106 de/o Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27 /01 /2025

Resumo

Introdução: O cancro da próstata (CaP) é uma das neoplasias mais prevalentes no sexo masculino e uma das principais causas de morte por cancro nesta população. O antigénio de membrana prostático específico (PSMA) apresenta especificidade para as células do CaP, pelo que tem merecido um papel de destaque na comunidade científica. A PET-PSMA apresenta elevada precisão diagnóstica nos diversos estadios do CaP. A sua utilização na recidiva bioquímica (BCR) é o exemplo mais evidente, apresentando elevadas sensibilidade e especificidade, mesmo para valores de antigénio prostático específico (PSA) baixos, comparativamente com os métodos convencionais. Apesar dos resultados promissores nas diversas fases do CaP, os métodos convencionais permanecem o *gold-standard*, sendo que a sua utilização apenas está contemplada nas *guidelines* da *European Association of Urology* (EAU) para a BCR.

Objetivos: O objetivo deste trabalho passa por compreender qual a relevância da PET-PSMA nas diversas fases do cancro da próstata (nomeadamente o diagnóstico, estadiamento, acompanhamento, seguimento e tratamento), quais as suas vantagens e desvantagens relativamente aos métodos convencionais e em que patamar se encontra a comunidade científica relativamente a este tema.

Metodologia: A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados *PubMed*, entre agosto de 2023 e agosto de 2024, incluiu artigos em língua inglesa, com limitação temporal de 10 anos (2014-2024). Após uma análise detalhada dos artigos selecionados inicialmente, foram escolhidos os mais relevantes para o tema. Foi realizada uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e incluídas na dissertação.

Discussão e conclusões: A PET-PSMA evidenciou capacidade superior à ressonância magnética multiparamétrica (RMNmp) na deteção de lesões primárias e secundárias, com menores taxas de falsos positivos e maior precisão diagnóstica. No estadiamento ganglionar e na deteção de metástases à distância, a PET-PSMA superou os métodos convencionais, como a tomografia computadorizada (CT) e a cintigrafia óssea, mesmo em condições de baixos valores de PSA, onde os métodos convencionais podem negligenciar a doença metastática. No entanto, a utilização deste método está apenas validada e introduzida nas *guidelines* da EAU para a deteção de recidiva na BCR.

Torna-se, desta forma, essencial a manutenção da investigação nesta área, tendo em conta a superior capacidade evidenciada pela PET-PSMA até ao momento.

Palavras-chave

Cancro da Próstata; Diagnóstico; Rastreo; Estadiamento; Tratamento; Seguimento
PET/CT PSMA.

Abstract

Introduction: Prostate cancer (CaP) is one of the most prevalent malignancies in males and a leading cause of cancer-related death in this population. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) shows specificity for CaP cells, earning a prominent role in the scientific community. PET-PSMA demonstrates high diagnostic accuracy across various stages of prostate cancer. Its use in biochemical recurrence (BCR) is the most evident example, showing high sensitivity and specificity, even at low prostate-specific antigen (PSA) levels, compared to conventional methods. Despite promising results across the different stages of CaP, its use is only included in the European Urological Association (EAU) guidelines for BCR, while conventional methods remain the gold standard.

Objectives: The aim of this work is to understand the relevance of PET-PSMA across different stages of prostate cancer: diagnosis, staging, monitoring, follow-up, and treatment. It also seeks to evaluate its advantages and disadvantages compared to conventional methods and assess the current scientific community's stance on the subject.

Methodology: The literature review was conducted using the PubMed database, from August 2023 to August 2024, including English-language articles within a 10-year time frame (2014-2024). After a detailed analysis of the initially selected articles, the most relevant ones for the topic were chosen. A thorough review of the references in these articles was also conducted to ensure that other pertinent publications could be easily found and included in the dissertation.

Discussion and conclusions: PET-PSMA demonstrated superior capability to multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in detecting primary and secondary lesions, with lower false-positive rates and greater diagnostic accuracy. In nodal staging and detection of distant metastases, PET-PSMA outperformed conventional methods, such as computed tomography (CT) and bone scintigraphy, even in low PSA conditions, where conventional methods may overlook metastatic disease. However, the use of this method is currently only validated and included in the European Urological Association (EAU) guidelines for recurrence detection in BCR. Thus, continued research in this area is essential, given the superior capability PET-PSMA has demonstrated so far.

Keywords

Prostate Cancer; Diagnosis; Screening; Staging; Treatment; Follow-up; PET/CT PSMA.

Índice

Resumo	v
Palavras-Chave	vi
Abstract	ix
Keywords	x
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Metodologia	3
Capítulo 3. Cancro da Próstata – Considerações Gerais	5
3.1. Epidemiologia	5
3.2. Fatores de Risco	5
3.3. Diagnóstico e Rastreio	6
3.4. Estadiamento	8
3.5. Tratamento	9
Capítulo 4. PET/CT com PSMA	13
4.1. Relevância da PET-PSMA no diagnóstico/estadiamento	15
4.1.1. Avaliação da extensão local (T) e comparação com outros métodos	15
4.1.2. Avaliação da extensão nodal (N) e comparação com outros métodos	17
4.1.3. Avaliação de metástases à distância (M) e comparação com outros métodos	19
4.2. Relevância da PET-PSMA no acompanhamento/seguimento	20
4.2.1. Detecção de recidiva	20
4.2.2. Avaliação da resposta ao tratamento	23
4.3. Relevância da PET-PSMA no tratamento	23
Capítulo 5. Discussão e conclusões	27
Referências Bibliográficas	31

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura Molecular do PSMA.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – *International Society of Urological Pathology 2014 grade (group) system.*

Tabela 2 – Grupos de risco para a recorrência bioquímica na doença localizada e localmente avançada.

Tabela 3 – Definição de vigilância ativa e *watchful waiting*.

Lista de Acrónimos

AR	Recetor de Androgénios
ARPI	Inibidores da Via de Recetores de Androgénios
BCR	Recidiva Bioquímica
CaP	Cancro da Próstata
CT	Tomografia Computorizada
DGS	Direção Geral de Saúde
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GS	<i>Score</i> de Gleason
HPB	Hiperplasia Benigna da Próstata
IMC	Índice de Massa Corporal
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
LH	Hormona Luteinizante
LHRH	Hormona de Libertação de Hormona Luteinizante
LPa	Linfadenectomia Pélvica Alargada
LUTS	Sintomas do Trato Urinário Inferior
mCRPC	Cancro da Próstata Resistente à Castração
mHSPC	Cancro da Próstata Hormonossensível
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
PET	Tomografia Emissora de Positrões
PSA	Antigénio Prostático Específico
PSMA	Antigénio de Membrana Prostático Específico
RMN	Ressonância Magnética
RMNmp	Ressonância Magnética multiparamétrica
RUA	Retenção Urinária Aguda
SG	Sobrevida Global Média
SLP	Sobrevida Média Livre de Progressão
SUV	Valor Convencional de Absorção
TPA	Terapia de Privação Androgénica
WW	<i>Watchful Waiting</i>

1. Introdução

O cancro da próstata é um dos tipos de cancro mais prevalente no sexo masculino, sendo a quinta causa de morte por cancro nesta população. (1) A incidência é superior nos países desenvolvidos devido à melhoria das técnicas de rastreio e do acesso a cuidados de saúde. (2) É uma patologia que afeta principalmente indivíduos com mais de 65 anos, variando de acordo com a raça e a etnia, afetando maioritariamente indivíduos de raça negra. (3)

O PSMA é um antigénio de superfície expresso no tecido prostático, apresentando valores cerca de 100 a 1000 vezes superiores no cancro da próstata. (4) Desde a descoberta do PSMA como um marcador com especificidade para as células do cancro da próstata, os radiomarcadores com afinidade para o PSMA, como o gálio-68 e o lutécio-77, têm merecido papel de destaque. (5)

A PET-PSMA apresenta elevada precisão diagnóstica na maioria dos estadios do cancro da próstata, sendo a recidiva bioquímica o exemplo mais evidente da sua utilização, onde as altas sensibilidade e especificidade do método, mesmo para valores de PSA baixos, comparativamente com os métodos convencionais, conduziram a que fosse introduzida nas *guidelines* da *European Urological Association* para a caracterização da BCR em pacientes submetidos a tratamento radical. (5, 6)

Apesar dos resultados promissores que a aplicação da PET-PSMA tem apresentado nos diversos estadios do cancro da próstata, a sua utilização ainda não é contemplada nas *guidelines* internacionais, onde os métodos convencionais ainda permanecem o *gold-standard*. No entanto, vários estudos têm sido realizados com objetivo de compreender a aplicabilidade da PET-PSMA para além da BCR, desde o diagnóstico primário e estadiamento inicial, até à doença metastática avançada ou o tratamento do cancro da próstata. (7)

Assim, os objetivos da presente dissertação passam por compreender qual a relevância da PET-PSMA nas diversas fases do cancro da próstata: diagnóstico, estadiamento, acompanhamento, seguimento e tratamento; quais as suas vantagens e desvantagens relativamente aos métodos convencionais; e em que patamar se encontra a comunidade científica relativamente a este tema.

2. Metodologia

Para a concretização desta dissertação, a pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados *Pubmed* entre agosto de 2023 e setembro de 2024.

A pesquisa foi conduzida na língua inglesa, utilizando principalmente os seguintes termos: “*prostate cancer*”, “*diagnosis*”, “*screening*”, “*staging*”, “*treatment*”, “*follow-up*” e “*PET/CT PSMA*”. Estabeleceu-se uma limitação temporal para artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024).

Inicialmente, os artigos encontrados foram selecionados com base no seu título e resumo. Posteriormente, foi analisado o seu conteúdo integral e pertinência relativamente aos tópicos definidos no índice desta dissertação, tendo sido possível a eleição dos artigos mais relevantes para este trabalho.

Procedeu-se a uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e incluídas na dissertação.

3. Cancro da Próstata – Considerações Gerais

3.1. Epidemiologia

Segundo dados da GLOBOCAN (2020), o cancro da próstata é a segunda causa mais comum de cancro entre os indivíduos do sexo masculino e é a quinta causa de morte por cancro em homens. A incidência é superior em países desenvolvidos como a Austrália, Estados Unidos da América ou países da Europa, sendo que a mortalidade segue o curso contrário, sendo superior nos países menos desenvolvidos. (1) Estas variações podem dever-se ao subdiagnóstico, diferenças nos métodos de rastreio e disparidades no acesso a cuidados de saúde. (2)

Em 2020, foram diagnosticados cerca de 1,4 milhões de novos casos de CaP, dos quais 34% atribuídos à Europa. (1)

O CaP é uma patologia que ocorre maioritariamente em indivíduos idosos, sendo que, cerca de 60% dos casos diagnosticados, ocorrem em indivíduos com mais de 65 anos. (2)

A incidência de CaP também varia de acordo com a etnia e raça, sendo que indivíduos de raça negra apresentam taxas de incidência superiores comparativamente a indivíduos caucasianos. (3)

De acordo com dados da GLOBOCAN (2020), cerca de 375 mil mortes foram atribuídas ao CaP, com cerca de 29% dos casos a ocorrerem na Europa. (1)

A nível global, prevê-se que o número de novos casos de CaP ronde os 1,7 milhões em 2030, com um número de mortes atribuídas à doença de cerca 499 mil. Este aumento, quer na taxa de incidência quer na taxa de mortalidade, deve-se ao crescimento exponencial da população associado ao aumento da expectativa de vida, com consequente aumento do número de indivíduos com 65 anos ou mais. (8)

3.2. Fatores de Risco

A etiologia do CaP, ao contrário de muitos outros cancros, permanece desconhecida e alvo de múltiplos estudos. Existem, no entanto, fatores de risco bem definidos como a idade avançada, etnia, fatores genéticos e história familiar. Outros fatores que estão associados ao CaP incluem a dieta, o excesso de peso, o sedentarismo, a inflamação, a hiperglicemia, as infeções e a exposição ambiental a químicos ou radiação ionizante. (2)

O CaP é a patologia maligna mais frequentemente diagnosticada em homens idosos e a evidência constatou que existe risco aumentado de desenvolver a doença em indivíduos caucasianos com idade superior a 50 anos e, em indivíduos de raça negra com idade superior a 40 anos, ou com história familiar de CaP. (2)

A prevalência e a incidência de CaP varia nos diferentes grupos étnicos e raciais. Existem alterações biológicas e genéticas que condicionam estas discrepâncias, contudo, não deve ser posta de parte a hipótese de que as condições socioeconómicas e o acesso a programas de rastreio podem ter um papel importante nesta variação. A maior taxa de incidência ocorre em indivíduos de raça negra, os quais também apresentam formas mais precoces e agressivas da doença. (9, 10)

A história familiar assume-se como o principal fator de risco para o desenvolvimento de CaP, com um risco acrescido de 50% comparativamente a indivíduos sem história familiar de CaP na linhagem familiar próxima. (11) Estima-se que cerca de 20% dos pacientes com CaP têm história de familiares afetados pela mesma doença. Não só pela partilha do material genético, mas também porque apresentam o mesmo padrão de exposição ambiental a agentes que podem potenciar o cancro. (2) Das diversas alterações genéticas identificadas e que se correlacionam com uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de CaP, as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são aquelas que condicionam formas clinicamente mais agressivas. (11)

Relativamente aos fatores de risco modificáveis, a dieta, o sedentarismo e a obesidade podem ter um papel essencial no desenvolvimento do CaP. Dietas ricas em gorduras saturadas, carnes vermelhas e derivados do leite associam-se a um aumento da carcinogénese. De forma inversa, o consumo de frutas e vegetais parece ter um papel protetor. A atividade física é um dos fatores mais facilmente modificáveis e que parece trazer mais benefícios na diminuição do risco de CaP. Por outro lado, a obesidade e o IMC elevado, parecem estar associados a doença mais agressiva e com diagnóstico em estadios mais avançados do desenvolvimento da doença. O tabaco e o álcool também estão associados a um aumento do risco de CaP, enquanto o consumo de café parece ter um efeito protetor. (2)

A prostatite e determinadas infeções sexualmente transmissíveis como HPV e HSV, levam à inflamação da glândula prostática e estão associadas ao desenvolvimento de CaP. (2)

Certos agentes ambientais, como inseticidas, herbicidas e outros compostos orgânicos também podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença. (2)

3.3. Diagnóstico e Rastreio

O rastreio populacional do CaP permanece como um dos temas mais controversos na urologia e não está recomendado na maioria dos países. O rastreio por determinação do PSA está associado a um aumento da taxa de diagnóstico e a um aumento dos diagnósticos em fases mais precoces da doença. No entanto, não foi observado um aumento da taxa de sobrevivência e o rastreio foi associado ao sobrediagnóstico e sobretratamento. (6)

Segundo a Direção Geral da Saúde [DGS], a prescrição e determinação do PSA para rastreio populacional estão contraindicadas, ficando reservadas para rastreio oportunístico em indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e os 75 anos. A manutenção da determinação dos níveis de PSA só deve ocorrer em indivíduos com esperança de vida superior a 10 anos, com periodicidade definida tendo em conta os resultados obtidos em determinações anteriores. (12)

O diagnóstico tardio e a falência terapêutica são os principais determinantes para o aumento da taxa de mortalidade por CaP. (11)

Não existe qualquer exame que seja específico para o diagnóstico do CaP, no entanto, as *guidelines* sugerem que o diagnóstico seja feito com recurso ao toque retal, para avaliar o tamanho da glândula e a presença de alguma anormalidade, e a determinação do PSA, considerado o *gold-standard* para o rastreio de casos suspeitos. (11) O PSA, por sua vez, é uma glicoproteína presente nas células epiteliais da próstata, no sémen e na corrente sanguínea que, mesmo não sendo exclusiva da próstata, revela alterações significativas quando os seus valores ultrapassam os 4 ng/mL, indicando a necessidade de estudos complementares. (13,14) Valores entre 4 e 10 ng/mL representam aproximadamente 25% de probabilidade de CaP, enquanto valores acima de 10 ng/mL aumentam essa probabilidade para cerca de 50%. Valores superiores a 20 ng/mL, em pacientes com diagnóstico prévio de CaP, podem indicar a presença de doença metastática. (15) Em caso de suspeita, com PSA superior a 4 ng/mL ou sinais sugestivos no toque retal, a recomendação passa pela realização de biópsia transretal guiada por ecografia. (11)

A ressonância magnética (RMN) também pode ser utilizada para gerar imagens detalhadas do tecido prostático, estabelecendo quais os locais alvo que devem ser visados na biópsia. A ressonância magnética multiparamétrica (RMNmp) pode ser realizada, sem recorrer à biópsia, em casos suspeitos em que o toque retal, os valores de PSA e a RMN são negativas. (16)

A biópsia continua a ser um dos métodos mais fiáveis para o diagnóstico de CaP. Os resultados podem variar entre positivo e negativo, de acordo com a presença ou ausência de células cancerígenas, respetivamente. Em alguns casos o resultado pode ser suspeito se forem detetadas células com características anormais, mas sem evidência de células cancerígenas. (11)

Nos últimos anos, o aparecimento de novos marcadores moleculares e a inclusão de novas técnicas de imagem, como a RMNmp e a PET-PSMA (tomografia emissora de positrões com antigénio de membrana prostática específico), vieram alterar o paradigma do rastreio, diagnóstico e tratamento do CaP. (17) De acordo com as mais recentes diretrizes, qualquer homem com risco acrescido de desenvolver CaP deve realizar uma RMN previamente à realização da biópsia, tornando o exame dirigido aos locais que

efetivamente apresentam alterações. (18) As *guidelines* afirmam que a positividade na RMN (PI-RADS ≥ 3) é critério para a realização de biópsia, ficando excluídos desta aqueles cujos resultados sejam negativos (PI-RADS ≤ 2). Desta forma, é possível diminuir as complicações que advêm da realização da biópsia, tais como LUTS (sintomas do trato urinário inferior), hematúria, disfunção erétil temporária, hematospermia, problemas hemorrágicos e RUA (retenção urinária aguda). (19)

3.4. Estadiamento

A diferenciação histológica, que é obtida através da biópsia, é classificada de acordo com o *score de Gleason* (GS), fundamental para compreender a agressividade do tumor, qual a terapêutica a adotar e qual o prognóstico da doença. O *score de Gleason* varia de 1 a 5, sendo que o grau 1 corresponde a um tumor bem diferenciado e o grau 5 ao mais indiferenciado. A *International Society of Urological Pathology* (ISUP), em 2014, aboliu os *scores* 1 e 2. (20) Na análise histopatológica são isoladas duas áreas, uma que apresenta o maior número de células tumorais e outra onde se encontram as células tumorais mais agressivas. Ambas as áreas são pontuadas e os valores somados, dando origem ao *score* final. Se apenas um padrão for encontrado, a sua pontuação é duplicada, obtendo-se o GS. (21).

A ISUP desenvolveu, em 2014, um sistema de classificação que pretende melhorar e adaptar o *score de Gleason*. A classificação ISUP possibilitou uma melhor interpretação clínica do *Gleason* 6, permitiu distinguir os graus de *Gleason* 7 (3 + 4) e 7 (4 + 3) e ainda redefinir o prognóstico dos pacientes com CaP de alto grau. (20, 22)

Tabela 1 *International Society of Urological Pathology 2014 grade (group) system*. Adaptado de Mottet et al. (6)

Score de Gleason	Grau ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ou 3+5 ou 5+3)	4
9-10 (4+5 ou 5+4 ou 5+5)	5

O estadiamento do CaP é essencial para que se possa individualizar o tratamento e pode ser definido como clínico e/ou patológico. O sistema de estadiamento mais amplamente utilizado é o TNM (tumor primário - T; gânglios linfáticos - N e metástases à distância – M). Este sistema é fundamentalmente utilizado para o estadiamento patológico com base na avaliação histopatológica do tecido, já que o estadiamento clínico é muitas vezes realizado com base em esquemas de estratificação de risco. O CaP pode ser classificado em: localizado, se circunscrito à próstata; localmente avançado, se envolver estruturas adjacentes à próstata e os gânglios linfáticos loco-regionais; e em CaP metastático, quando a doença dissemina para outras regiões e órgãos. (21)

Tabela 2 – Grupos de risco para a recorrência bioquímica na doença localizada e localmente avançada. Adaptado de Williams et al. (16)

Baixo-Risco	Risco Intermédio	Alto Risco		
PSA <10 ng/mL e GS <7 e cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL ou GS 7 (ISUP grau 2/3) ou cT2b	PSA >20 ng/mL ou GS >7 (ISUP grau 4/5) ou cT2c	qualquer valor PSA	qualquer GS cT3-4 ou cN+
Localizado			Localmente Avançado	

3.5. Tratamento

A determinação inicial do PSA, o estadiamento clínico (cTNM), o *score de Gleason*, a função urinária basal, as comorbilidades e a idade, são aspetos a ter em conta na escolha do tratamento do CaP. (22) Todas as decisões devem ser tomadas após discussão das opções de tratamento possíveis por equipa multidisciplinar, pesando sempre os benefícios e os riscos, informando o paciente e permitindo-lhe uma tomada de decisão informada acerca do curso terapêutico a seguir. (9)

Vigilância ativa, *watchful waiting* (WW), prostatectomia radical, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia, hormonoterapia e quimioterapia, são as modalidades terapêuticas utilizadas para o tratamento de CaP. (6)

Tabela 3 – Definição de vigilância ativa e *watchful waiting*. Adaptado de mottet et al. (6)

	Vigilância ativa	Watchful Waiting
Intenção terapêutica	Curativa	Paliativa
<i>Follow-up</i>	Definido	Individualizado
Seguimento	Toque retal, PSA, biópsia, RMNmp	Não predefinido
Expectativa de vida	> 10 anos	< 10 anos
Objetivo	Evitar sobretratamento sem comprometer a sobrevivência	Minimizar a toxicidade terapêutica
Estadio da doença	CaP baixo risco	Qualquer estadio

A vigilância ativa pretende reduzir o sobretratamento em pacientes com CaP de baixo risco sem comprometer as oportunidades de cura. Por outro lado, WW é uma medida conservadora em pacientes com fragilidade, em que se aguarda pelo desenvolvimento clínico e progressão da doença. Neste caso, o tratamento implementado, se necessário, é sintomático e esta é uma medida paliativa. (6)

A prostatectomia radical é um procedimento que consiste na remoção da glândula prostática, quer por via aberta quer por via laparoscópica. (23) Pacientes com menos de 70 anos com patologia restrita à próstata, uma esperança de vida superior a 10 anos, são elegíveis para a realização de prostatectomia. Também pode ser realizada uma prostatectomia de resgate em pacientes com recorrência local após radioterapia, braquiterapia ou crioterapia, e que não apresentem metástases à distância. Complicações associadas a este procedimento são a incontinência urinária, retenção urinária, disfunção sexual, fístula e dor retal. (24)

A crioterapia consiste na colocação de *crioprobos* na próstata. O procedimento é guiado por ultrassom e permite que se atinjam temperaturas de -100°C a -200°C. (25)

O uso de radiação é um dos métodos mais eficazes no tratamento do CaP. Existem duas modalidades mais comumente utilizadas, nomeadamente a radiação externa e a braquiterapia, sendo que a última consiste na colocação de fontes radioativas diretamente no tecido alvo. (26)

A terapia hormonal ou terapia de privação androgénica (TPA) é utilizada no tratamento do CaP avançado ou metastizado. Esta terapia consiste no bloqueio de produção de hormonas androgénicas. A privação de androgénios é conseguida através de orquidectomia bilateral ou castração farmacológica através da administração de análogos ou antagonistas da

hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH). (27) O análogo de LHRH estimula os recetores da hipófise elevando, inicialmente, os níveis da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo estimulante (FSH). Posteriormente, o fármaco provoca uma regulação negativa na hipófise, conduzindo, em último caso, à diminuição da LH e da FSH, com conseqüente supressão da produção de testosterona. Alguns exemplos de agonistas LHRH são a leuprolida, goserrelina, triptorrelina e histrelina. Os antagonistas atuam bloqueando os recetores hipofisários. (28)

A abiraterona é um fármaco de segunda geração que inibe a produção hormonal da suprarrenal bem como a produção androgénica pelo tumor. Associa-se à inibição irreversível da hidroxilase e liase do CYP17A, da via do recetor de androgénios (AR) e da ação da desidrogenase hidroesteroide-3 β . (29)

Segundo as *guidelines* da *European Association of Urology* (EAU), os pacientes diagnosticados com CaP metastáticos hormonossensíveis (mHSPC) devem iniciar tratamento com TPA para diminuir sintomas e impedir que existam sequelas graves, como compressão medular ou uropatia obstrutiva. Nestes casos, foi aprovado o uso concomitante de docetaxel com TPA, ficando demonstrado o seu benefício em pacientes com CaP de alto volume. (30) Recentemente, anti androgénios de segunda geração, como acetato de abiraterona e apalutamida, mostraram que o seu uso combinado com TPA e, por vezes, com docetaxel, numa terapia trimodal, aumenta a sobrevivência nos pacientes com mHSPC. (16)

O CaP metastático resistente à castração (mCRPC) define-se como a progressão bioquímica ou radiológica apesar dos níveis de testosterona inferiores a 50 ng/dL. O tratamento vai depender do volume da doença, *performance status*, comorbilidades e terapias já utilizadas. Na doença não metastática, em que há subida do PSA, sem evidência de metástases na imagem, o uso de darotulamida e apalutamida combinados com TPA está aprovado. No mCRPC, estudos demonstraram um aumento na sobrevivência com o uso de docetaxel, cabazitaxel e anti androgénios de segunda geração, como a abiraterona e a enzalutamida. Nas mutações BRCA 1 e 2, o uso de olaparib foi aprovado. (16)

4. PET/CT com PSMA

A utilização da PET (tomografia por emissão de positrões) teve início na década de 1980, introduzindo a reconstrução de imagens tomográficas que fornecem informações sobre a função do órgão. Os positrões são eletrões com carga positiva, emitidos a partir do núcleo de determinados emissores (^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N) e têm uma meia-vida curta. Os emissores de positrão são marcados com compostos específicos (como o PSMA), produzindo um radiofármaco PET. Estes radiofármacos, geralmente administrados por via intravenosa, participam em processos bioquímicos do organismo, como o metabolismo da glicose, sem causar alterações no processo. Quando o emissor decai, atingindo estabilidade, é libertado um positrão que, ao colidir com um eletrão nos tecidos, elimina-o, gerando dois raios gama com 511 keV (fotões), subsequentemente detetados pelos cristais do tomógrafo PET. (31, 32)

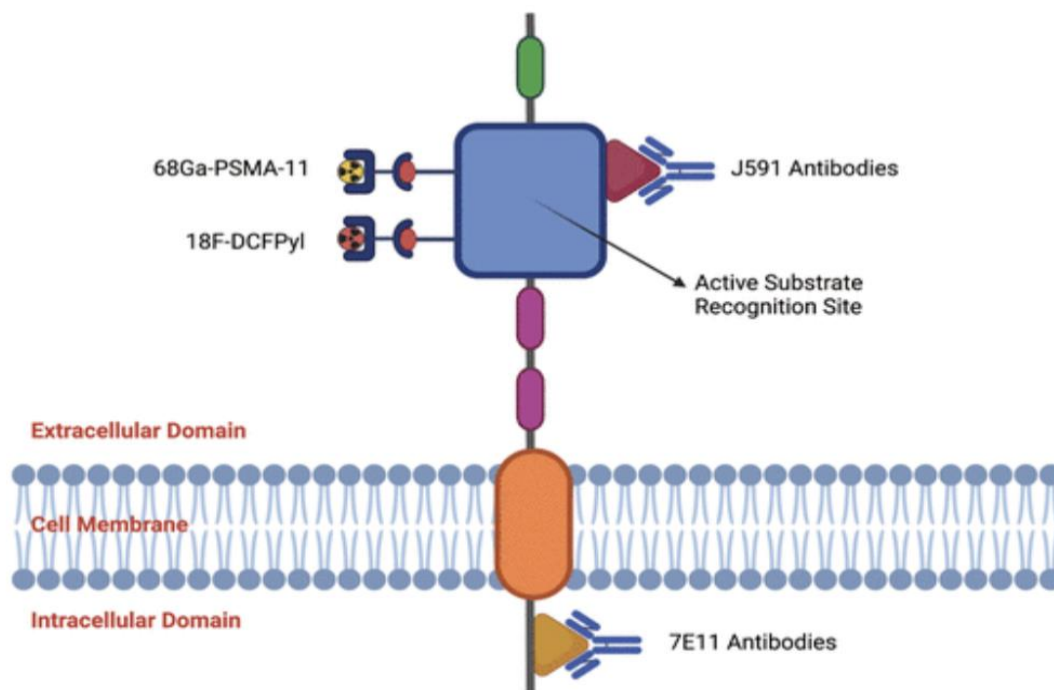
O PSMA é um antigénio de superfície expresso no tecido prostático e associado à neovascularização tumoral. Trata-se de uma glicoproteína transmembranar longa do tipo II, composta por 750 aminoácidos. Possui um domínio curto N-terminal intracelular com 19 aminoácidos, uma porção transmembranar com 24 aminoácidos e uma porção longa extracelular C-terminal com 707 aminoácidos. (31)

O PSMA localiza-se no cromossoma 11p, na região do gene da folato hidrolase (FOLH1), possuindo atividade enzimática como glutamato carboxipeptidase II e atuando no metabolismo do folato. (33)

O PSMA é expresso no tecido prostático, nas glândulas salivares e lacrimais, espaço nasal, laringe, fígado, baço, intestino, rins e nos gânglios simpáticos. (34) Pode ser encontrado em alguns tumores malignos, como glioblastoma, tiróide, mama, pulmão, cólon e tumores renais; também pode ser encontrado em tumores com características benignas, como hemangiomas, tiróide, suprarrenais e schwannomas, bem como em estados inflamatórios como a doença de Paget. (31) A expressão desta proteína no CaP é cerca de 100 a 1000 vezes superior aos seus valores normais, no entanto, ainda não está claro o motivo dessa associação (4). A hipótese atualmente aceite correlaciona-se com o papel da PSMA no metabolismo do folato, com a sua porção extracelular a hidrolisar o folato libertado pelas células do CaP, para que posteriormente possa ser utilizado para o crescimento e a proliferação celular. (33)

Tendo em conta que 95% da molécula de PSMA é extracelular, esta é facilmente acessível para a ligação com anticorpos ou outros ligandos de baixo peso molecular. Os ligandos do PSMA podem ser marcados por radionuclídeos como o gálio-68 para formar uma radiomarcador. Posteriormente, o radiomarcador dirigido ao PSMA é rapidamente

removido da corrente sanguínea para os locais de ligação ao PSMA, internalizado e acumulado nas células do CaP que expressem PSMA. (35)



Fig

ura 1. Estrutura molecular do PSMA. A molécula transmembranar consiste em 3 partes: domínio intracelular (19 aminoácidos), domínio transmembranar (24 aminoácidos) e domínio extracelular (707 aminoácidos). O domínio extracelular contém um substrato ativo (quadrado azul) que é alvo dos ligandos de PSMA, o ^{68}Ga -PSMA-11 liga-se ao epitopo extracelular do PSMA, como o anticorpo J591. Durante a ligação, ocorre um processo de internalização, que culmina na acumulação intracelular do radiomarcador. Retirado do texto de Kuppermann et al. (35)

A PET-PSMA é realizada no serviço de medicina nuclear. O radiomarcador é administrado por via endovenosa. Após a captação do marcador, que demora entre 50-100 minutos, a PET é realizada nos 20-40 minutos seguintes, dependendo do tamanho e do peso do paciente. (36)

Quanto ao perfil de segurança da PET-PSMA, não foram reportados efeitos adversos significativos atribuídos ao exame, tendo em conta a baixa dose de radiação a que os pacientes são expostos. (37)

A interpretação da PET-PSMA segue critérios *standard* (critérios PROMISE, PSMA-RADS, E-PSMA). O técnico que realiza o exame segue uma estrutura tipo TNM na leitura do exame. A captação do PSMA é analisada e comparada com as estruturas circundantes e os órgãos de referência (sangue, fígado e glândulas salivares). (35)

O SUV (valor convencional de absorção) é uma medida que permite estimar a quantidade de radiomarcador em determinado local através das imagens PET. A intensidade do sinal, usando o SUV, pode ser classificada em baixa (2-4,9), intermédia (5-10) e alta (>10).

Valores de SUV elevados (>10) em locais compatíveis com CaP na CT são altamente específicos da doença. Por outro lado, em lesões com SUV baixos (2-4,9), pode existir uma sobreposição de CaP e de outros processos inflamatórios. (35)

4.1. Relevância da PET-PSMA no diagnóstico / estadiamento

O CaP é uma patologia que pode ser bastante heterogénea no seu comportamento clínico e na resposta ao tratamento implementado. Por este motivo, e devido à sua substancial incidência a nível global, existe uma necessidade premente de melhorar as técnicas diagnósticas, estratificação do risco e as modalidades terapêuticas, com o objetivo de melhorar os resultados obtidos nos pacientes com CaP. (7)

Desde a descoberta do PSMA como um marcador específico das células do CaP, os radiofármacos com afinidade para o PSMA mereceram um papel de destaque. Os mais estudados até à data são: o ⁶⁸Ga (gálio 68), no contexto do estadiamento da doença, onde o seu papel está bem estabelecido e é recomendado, especialmente em doença de alto risco com metástases ou envolvimento ganglionar; e o ¹⁷⁷Lu (lutécio 177), cujo uso tem sido aprofundado no tratamento do CaP. (5)

A introdução da PET-PSMA foi considerada um marco devido à precisão diagnóstica apresentada na maioria dos estadios do CaP. O exemplo mais evidente é a caracterização de uma recidiva bioquímica após tratamento radical. (5)

As altas sensibilidade e especificidade do método, mesmo para níveis de PSA baixos, em comparação com outros métodos já existentes, levaram a que fosse introduzida rapidamente nas *guidelines* da EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG (*European Association of Urology- European Association of Nuclear Medicine- European Society for Radiotherapy and Oncology- European Society of Urogenital Radiology- International Society of Urological Pathology- International Society of Geriatric Oncology*) (6). A PET-PSMA apresenta um desenvolvimento promissor e sustentado em várias áreas, desde o diagnóstico primário e estadiamento inicial, até à doença metastática avançada ou tratamento do CaP e tem merecido atenção da comunidade científica, com vários estudos realizados acerca da sua aplicabilidade. (7)

4.1.1. Avaliação da extensão local (T) e comparação com outros métodos

De acordo com as *guidelines* da EAU, o estadiamento clínico do tumor primário (cT) no

CaP é unicamente baseado no toque retal, indicando que os achados encontrados nos exames de imagem realizados não são tidos em conta na obtenção do estadiamento clínico T. O estadiamento patológico do tumor primário (pT), por sua vez, é baseado nos achados da análise histopatológica que, na maioria das vezes, corresponde ao cT, exceto no estadio cT1 (não palpável no toque retal) e cT2 (tumor circunscrito à próstata). (38)

Apesar dos achados imagiológicos não serem considerados para o cT, a informação obtida através dos métodos de imagem permite obter maior conhecimento da extensão do tumor e, conseqüentemente, um melhor planeamento terapêutico. (38)

Atualmente, a RMNmp é o método de imagem utilizado para a deteção intraprostática do tumor, para a localização e para extensão local. No entanto, existem duas limitações principais atribuídas à RMNmp. A primeira prende-se com o facto de que este método de imagem falha a deteção de cerca de 35% de tumores intraprostáticos significativos (39). São várias as razões que podem causar este problema: pequeno tamanho da lesão, dificuldade na diferenciação entre hiperplasia benigna da próstata (HPB) e malignidade, artefactos de biópsias prévias, entre outros. Em segundo lugar, a RMNmp subestima a extensão dos tumores intraprostáticos, ou seja, o seu volume. (40)

Na deteção de tumores intraprostáticos, a PET-PSMA tem uma taxa de falsos negativos inferior (20%-30%) comparativamente à RMNmp (35%-40%). Berger et al. (2018), realizou um estudo onde comparou a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT à RMNmp no estadiamento da doença localizada, tendo a histopatologia do tumor como base. A PET-PSMA apresentou uma taxa de deteção superior à RMNmp, quer do tumor primário (100% vs 94%, respetivamente), quer de lesões secundárias (94% vs 55%, respetivamente). Neste estudo, a PET-PSMA também apresentou maior sensibilidade que a RMNmp na deteção da localização do tumor primário (81% vs 65%, respetivamente). (41) É também importante ter em conta que cerca de 5%-10% dos pacientes com CaP não expressam PSMA e este dado pode influenciar negativamente a taxa de deteção das lesões intraprostáticas. (38)

Para além da deteção de lesões intraprostáticas, é necessário perceber qual a relação entre o tumor e as estruturas adjacentes à próstata, como as vesículas seminais, as estruturas neurovasculares, o ápex da próstata, o colo da bexiga e o reto. Este conhecimento é essencial para perceber quais as estratégias terapêuticas a adotar. (31) Por exemplo, a distinção entre um tumor cT2 (confinado à próstata) e cT3 (com crescimento extraprostático), pode ser essencial para a realização ou não de cirurgia com preservação do plexo nervoso prostático e conseqüente manutenção da função sexual e da continência urinária. (38)

Normalmente, para a deteção de envolvimento extraprostático, usam-se achados resultantes da realização de RMNmp como protuberâncias irregulares ou disrupção da

cápsula prostática. No entanto, a RMNmp apresenta baixa sensibilidade para identificar alterações focais ou microscópicas extraprostáticas. (31)

O estudo realizado por Chen et al. (2020), demonstrou que a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT apresentou uma maior sensibilidade na deteção do envolvimento extracapsular comparativamente com RMNmp (78% vs 54%) mas não encontrou diferenças significativas entre os dois métodos na avaliação da invasão das vesículas seminais. (42)

Uma outra perspetiva que tem sido abordada em vários estudos é a utilização conjunta da PET-PSMA com RMNmp. A RMNmp apresenta maior capacidade de caracterização morfológica, tem melhor resolução espacial e é mais clara na delimitação anatómica da fossa prostática e das estruturas circundantes. (43) Por sua vez, a PET-PSMA acrescenta a informação molecular de tumores que expressam PSMA. Cada método de imagem, individualmente, tem a capacidade de detetar tumores que o outro método não conseguiria. Assim, o uso concomitante da PET-PSMA com a RMNmp tem maior sensibilidade (76%) do que qualquer um dos métodos usado isoladamente (64% e 58%, respetivamente). (43, 44)

A RMNmp tem ainda a capacidade de caracterizar a agressividade do tumor, estabelecendo uma relação entre os parâmetros da RMNmp com o *score de Gleason* e a angiogénese tumoral. (43) Da mesma forma, estudos indicaram que a acumulação de radiofármaco no tumor primário se relaciona com os valores de PSA e com o *score de Gleason*. (43,45,46) A adição destes parâmetros pode acrescentar detalhe na caracterização da agressividade do tumor e pode ser utilizada como ferramenta para guiar a biópsia, obtendo amostras dos locais mais agressivos. (46)

A adição do componente PET consegue suprimir duas falhas que são frequentemente apontadas à RMNmp. A primeira é a diminuição da capacidade de deteção da RMNmp em próstatas que foram submetidas previamente a biópsia e que apresentam artefactos resultantes desse procedimento. A segunda é a capacidade de caracterização de lesões na zona de transição, onde muitas vezes a RMNmp não consegue discernir qual a condição subjacente à lesão. (43)

4.1.2. Avaliação da extensão nodal (N) e comparação com outros métodos

De acordo com as *guidelines* atualizadas da EAU, a recomendação para a deteção de envolvimento ganglionar passa pela realização de CT abdominopélvica ou RMNmp, antes da realização de tratamento com intuito curativo. (21)

Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários nomogramas preditivos do risco de envolvimento linfático, no entanto, com uma *performance* abaixo do esperado tendo em

conta as altas taxas de recorrência bioquímica (20-50%), no período de 10 anos após o tratamento com intuito curativo. (38)

Os nomogramas mais frequentemente utilizados são os do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) e o nomograma de *Briganti*. O primeiro assenta na informação clínica pré-operatória e na informação da biópsia: idade, estadio clínico T (baseado no toque retal), PSA, *score de Gleason* e percentagem de *cores* positivos na biópsia. O nomograma de *Briganti* utiliza os mesmos parâmetros do nomograma da MSKCC mas exclui o parâmetro da idade. (38)

Através destes nomogramas é calculado o risco de envolvimento ganglionar nos pacientes com CaP. Um risco superior a 7% é utilizado para identificar quais os candidatos elegíveis para a realização de linfadenectomia pélvica alargada (LPa) durante a prostatectomia radical. Atualmente, não existe evidência de aumento da sobrevivência nos pacientes que são submetidos a LPa. (38, 47) Acrescenta-se ainda que este procedimento aumenta a morbidade associada ao tratamento do CaP, com a taxa de complicações superior a 20%. (38, 48) As complicações passam por linfedema, linfocelo, eventos tromboembólicos, lesão do ureter e lesão do nervo obturador. Tendo em conta os riscos deste procedimento e a falta de evidência no aumento da sobrevivência aquando da realização da LPa, torna-se premente a procura de opções não invasivas para a deteção de metástases ganglionares. (38)

Vários estudos investigaram o papel da PET-PSMA na deteção de metástases ganglionares no CaP primário. Um estudo de Hofman et al. (2020), comparou a PET-PSMA e a CT para a deteção de metástases ganglionares. Neste estudo, a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT apresentou resultados superiores na deteção de metástases ganglionares (92% vs 65%, respetivamente), na sensibilidade (85% vs 38%, respetivamente) e na especificidade (98% vs 91%, respetivamente), comparativamente à CT. (49)

A meta-análise de Wang et al. (2021) comparou a capacidade de deteção de metástases ganglionares da PET-PSMA com a RMNmp, mostrando que a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT apresenta uma maior sensibilidade (71% vs 40%, respetivamente) e especificidade similar (ambas com 92%). Ficou também demonstrado neste trabalho, que a PET-PSMA apresenta capacidade superior na deteção de metástases mais pequenas, com um diâmetro médio de 7mm comparando com os 11.3mm apresentados pela RMNmp. (50)

Apesar destes dados, um dos pontos que limita o uso e a eficácia da PET-PSMA na deteção de metástases ganglionares prende-se com o tamanho das mesmas. No estudo de Budaus et al. (2016), o tamanho médio das metástases ganglionares detetadas comparativamente com as não detetadas, diferiu em 9mm, levando a que cerca de 67% dos pacientes do estudo que foram identificados como negativos para envolvimento linfático, acabassem por obter resultados positivos na histopatologia. (51)

Ainda não é claro se a LPa deve ser realizada com base nos cálculos de risco dos nomogramas ou nos achados da PET-PSMA, exclusivamente. Apesar deste método de imagem se apresentar como o mais sensível e específico na deteção de metástases ganglionares, as *guidelines* de EAU afirmam que os achados decorrentes da sua utilização não devem alterar o tratamento a realizar, tendo em conta os estudos até então publicados. A maior preocupação parece prender-se com a mudança de estadiamento que pode advir da utilização da PET-PSMA, bem como o impacto que pode ter na seleção do melhor tratamento para o paciente (5, 21). A alta sensibilidade da PET-PSMA pode ter capacidade de revelar doença oculta e levar ao *upstaging* de um número substancial de pacientes (cerca de 20%), o que condiciona um aumento de pacientes com doença oligometastática ou polimetastática que deixam de ser elegíveis para a realização de tratamento curativo. (5)

Hinsenveld et al. (2020) avaliou o impacto da adição da biópsia de gânglio sentinela em pacientes com PET-PSMA negativa no estadiamento primário. Pacientes com CaP primário de médio/alto risco, com indicação para a realização de prostatectomia radical e LPa, e que não apresentaram achados sugestivos de invasão ganglionar na PET-PSMA pré-operatória, realizaram biópsia de gânglio sentinela com posterior LPa. A associação da PET-PSMA com a biópsia de gânglio sentinela apresentou uma sensibilidade de 100% para a deteção de metástases ganglionares. Para além disso, a biópsia do gânglio sentinela conseguiu detetar metástases mais pequenas, com tamanho médio de 2mm. A combinação das duas modalidades parece ser o cenário ideal, tendo em conta a alta especificidade da PET-PSMA e a elevada sensibilidade da biópsia de gânglio sentinela, no entanto, são necessários mais estudos para corroborar esta associação. (52)

4.1.3. Avaliação de metástases à distância (M) e comparação com outros métodos

Os locais mais comuns de metastização do CaP são o osso (84%), linfonodos à distância (10.6%), fígado (10.2%) e tórax (9.1%) (52). De acordo com as *guidelines* da EAU, pacientes que apresentem sintomatologia e pacientes com CaP de médio/alto risco, devem realizar uma CT/RMN de corpo inteiro e uma cintigrafia óssea, exames estes que podem ser substituídos pela PET-PSMA no estadiamento inicial de pacientes de alto risco. (21)

A incidência de metástases ósseas correlaciona-se com os valores de PSA, no entanto, estas metástases também ocorrem em pacientes com valores de PSA < 5 ng/mL. (53). Um estudo retrospectivo revelou que a PET-PSMA encontrou metástases ósseas em 13% dos pacientes do estudo que já tinham sido submetidos ao estadiamento inicial, em 20% dos pacientes com recorrência bioquímica e em 70% dos pacientes que foram submetidos a

reestadiamento de doença M1. Nestes três grupos de pacientes, foram encontradas metástases ósseas em 17,6% dos pacientes que apresentavam valores de PSA < 5 ng/mL, o que se pode traduzir num potencial benefício do uso da PET-PSMA em pacientes com baixos valores de PSA, em relação aos quais, os métodos convencionais, podem negligenciar a doença metastática. (54)

No estudo de Hofman (2020), denominado “ProPSMA”, foi determinada a eficácia diagnóstica da [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT para a deteção de metástases à distância, comparativamente com a cintigrafia óssea e a CT, concluindo-se que a primeira técnica apresentou uma eficácia diagnóstica 22% superior comparativamente aos métodos convencionais. (49)

Zacho et al. (2020) comparou a eficácia diagnóstica da PET-PSMA em relação à cintigrafia óssea na deteção de metástases ósseas em pacientes com diagnóstico recente de CaP de médio/alto risco. Um total de 112 pacientes foram incluídos no estudo. A [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT encontrou metástases ósseas em 8 dos 81 pacientes que inicialmente tinham cintigrafias ósseas negativas, detetou metástases ósseas em 20 dos 22 pacientes com resultados inconclusivos, e confirmou os resultados positivos da cintigrafia óssea em 100% dos pacientes. Por outro lado, a PET-PSMA apresentou 4 falsos positivos. (55)

Através destes dados é possível afirmar que existe uma melhoria no estadiamento primário M com a PET-PSMA comparativamente aos métodos convencionais. (38)

Ainda existem poucos estudos relativamente ao uso da PET-PSMA na deteção de metástases à distância não ósseas, pelo que não será abordado neste trabalho.

4.2. Relevância da PET-PSMA no acompanhamento / seguimento

4.2.1. Deteção de recidiva

A recidiva do CaP caracteriza-se pela elevação do nível sérico de PSA, o que dá origem ao termo recidiva bioquímica (BCR). (31) Define-se por BCR a subida do nível sérico de PSA acima de 0,4 ng/mL, após prostatectomia radical, ou uma subida absoluta de 2ng/mL no nível de PSA acima do nadir, após radioterapia. (ASTRO-Phoenix consensus definition) (21, 56) A BCR ocorre em 20%/30% dos pacientes submetidos a prostatectomia radical e em mais de 60% dos pacientes que realizam radioterapia com intuito curativo. Calcula-se que, em média, a BCR preceda o aparecimento de metástases em 8 anos. (57)

Para além da subida do PSA, é difícil a deteção precoce da recidiva do CaP, devido à ausência de sintomas, associada a uma baixa carga de doença. As estratégias de tratamento para a recidiva do CaP variam de acordo com a tipologia da mesma, ou seja, se existe envolvimento local, ganglionar ou metástases à distância, sendo que as opções de tratamento incluem terapia de resgate, terapia sistémica, vigilância ou TPA. Assim sendo, é essencial que os pacientes com BCR tenham uma correta identificação da extensão da doença, o mais precocemente possível, de forma a guiar a decisão de tratamento. (58)

As modalidades de imagem convencionais como a CT e cintigrafia óssea apresentam capacidade limitada para localizar lesões de pequeno tamanho, apresentam baixa sensibilidade para valores de PSA < 2ng/mL e apresentam dificuldades na caracterização das lesões no leito prostático após prostatectomia radical (21). Para além destes fatores, a sua capacidade para localizar metástases ganglionares e à distância é baixa. (42) Por estes motivos, a RMN tornou-se o método de eleição para deteção de recidiva local com uma sensibilidade de cerca de 75%, no entanto, a sua capacidade para a deteção de envolvimento à distância com níveis baixos de PSA é limitada. (59)

As *guidelines* atuais da EAU recomendam o uso da PET-PSMA nos estadios iniciais da BCR (PSA > 0,2ng/mL), em pacientes elegíveis para terapêutica de resgate. (21)

Vários estudos vieram comprovar a superior capacidade da PET-PSMA na deteção de BCR. Num estudo realizado por Eiber et al. (2015), 248 pacientes com BCR foram identificados. Concluiu-se que a taxa de deteção de recidiva com utilização da [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT foi de 89,5% com um PSA médio de 1,99ng/mL, e de 57,9% para valores de PSA de < 0,5ng/mL. (60) Da mesma forma, o estudo de Afshar-Oromieh et al. (2015), identificou 319 pacientes com BCR após prostatectomia radical, radioterapia, TPA ou uma combinação destes tratamentos. Concluiu-se que a taxa de deteção de BCR da [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT foi de 71% para valores de PSA entre 1,1-2,0 ng/mL, de 50% para valores de PSA entre 0,5-1,0 ng/mL, e de 47,1% para valores de PSA < 0,2 ng/mL, com uma sensibilidade de 88,1%. (61)

Na revisão da literatura realizada por Perera et al. (2016), constatou-se que em pacientes com BCR a proporção de PET-PSMA positivas aumentava com o aumento dos níveis de PSA. Para os seguintes intervalos 0-0,19; 0,2-0,49; 0,5-0,99; 1-1,99; e >2 ng/mL, a percentagem de PET-PSMA positivas foi de 33%, 45%, 59%, 75%, e 95%, respetivamente. Neste trabalho, ficou também patente que a positividade da [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT levou, em vários casos, ao reestadiamento da doença, com deteção de focos neoplásicos em vários locais onde previamente não havia sido detetado: 38% nos linfonodos pélvicos, 13% nos linfonodos extrapélvicos, 22% nos ossos e 5% em outros órgãos. (62)

A recorrência ganglionar é mais comum do que a recorrência local e nem sempre envolve apenas os linfonodos mais comuns (obturador, ilíacos externos, ilíacos internos e ilíacos comuns). Os linfonodos mesoretais são um dos locais incomuns mais frequentemente envolvidos na recidiva do CaP, com taxas de detecção de 15,8%. (63) Como foi demonstrado em alguns estudos, a PET-PSMA pode detetar metástases ganglionares em linfonodos com tamanho inferior a 5mm, o que explica a melhor sensibilidade na detecção ganglionar comparativamente com a CT ou a RMN. (60, 63)

Analisando a capacidade de disseminação sistémica do CaP para os ossos, a PET-PSMA apresenta maior capacidade de detecção de metástases ósseas comparativamente à cintigrafia óssea. No entanto, um aumento da captação de PSMA no tecido ósseo não significa inequivocamente que se trate de uma metástase do CaP. Quando a captação é baixa/moderada, a correlação com a morfologia da CT pode diminuir a existência de falsos positivos. (43)

A capacidade da PET-PSMA de detetar doença na BCR que, anteriormente, era negligenciada pelos métodos de imagem convencionais, tem impacto no planeamento terapêutico, levando a alterações nas ideias iniciais de tratamento, com a detecção de pequenas metástases ganglionares ou ósseas. (31)

Um estudo realizado por Roach et al. (2018) demonstrou que houve uma alteração no planeamento terapêutico em 62% dos casos com BCR, com a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT a detetar lesões que não eram suspeitas com os métodos de imagem convencionais: recidiva local em 27% dos pacientes, atingimento ganglionar em 39% dos pacientes e metástases à distância em 16% dos pacientes. (64)

Em outro estudo conduzido por Hope et al. (2017), foi demonstrado que a utilização da [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT teve impacto na detecção de BCR em 53% dos pacientes, levando a alterações na gestão da doença, no plano terapêutico, e evitou a realização de exames desnecessários (CT, RMN e cintigrafia óssea) e procedimentos invasivos. As alterações mais significativas documentadas foram a conversão para terapêutica dirigida em 53% dos pacientes com BCR (maioritariamente radioterapia) e a conversão para terapêutica sistémica em 10% dos pacientes (maioritariamente TPA). (65)

Assim, a PET-PSMA provou ser uma ferramenta importante, permitindo guiar os tratamentos de resgate na BCR. A EAU afirma que a PET-PSMA é a modalidade de imagem mais sensível na detecção de recorrência após prostatectomia radical, permitindo diferenciar recorrência confinada ao leito prostático, de metástases à distância, o que pode impactar no tratamento a seguir. Após radioterapia, a RMN apresentou bons resultados na detecção do local de recorrência e ao guiar as biópsias prostáticas, no entanto, dada à alta morbidade associada aos tratamentos de resgate pós-RT, os pacientes com condições para os realizarem devem sempre ser submetidos a exames suplementares, para descartar

a metastização à distância e, neste caso, a PET-PSMA parece ser o método mais sensível. (21)

4.2.2. Avaliação da resposta ao tratamento

O PSMA é sobre-expresso em CaP agressivos, mal diferenciados e metastáticos, uma característica que confere um enorme potencial para utilizar este marcador para avaliar a progressão da doença e, conseqüentemente, a resposta ao tratamento. (66) No entanto, a expressão de PSMA tem algumas particularidades, nomeadamente na relação que evidencia quando ocorre a sinalização e bloqueio do AR em pacientes que realizam terapia com TPA. A expressão de PSMA em células do CaP pode aumentar rapidamente após a inibição do AR, o que pode levar a conclusões erradas em relação à resposta do paciente ao tratamento. (67) Por outro lado, a diminuição do número de células tumorais vários meses após o início do tratamento com TPA, pode ser identificado de forma precisa com recurso à PET-PSMA, sendo que a questão que persiste é a de saber o momento em que existe uma mudança da sobre-expressão da PSMA para a sua diminuição, conseqüência da morte das células tumorais. (68)

Nas outras modalidades de tratamento como radioterapia, quimioterapia e terapia com recurso a radionuclídeos, a resposta do PSMA parece ter uma relação direta com o estadio da doença e com a resposta ao tratamento, correlacionando-se com os níveis de PSA e surgindo como um possível biomarcador de prognóstico. (43)

4.3. Relevância da PET-PSMA no tratamento

O radiofármaco marcado com lutécio-177 (^{177}Lu) denominado [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 foi aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA), em 2022, como tratamento de última linha para o mCRPC. Os pacientes com CaP elegíveis para tratamento com [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 são aqueles que apresentaram progressão da doença após tratamento com inibidores da via dos recetores de androgénios (ARPIs) ou quimioterapia com taxanos. (69)

O [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 atua ligando-se especificamente ao PSMA, posteriormente, o fármaco é internalizado nas células que expressam PSMA, o que leva à sua acumulação no citoplasma. (69-71)

A radiação emitida pelo ^{177}Lu causa danos no DNA e em outras macromoléculas, levando conseqüentemente à morte celular. O ^{177}Lu emite radiação β^- (beta menos), a qual possui uma baixa capacidade de penetração nos tecidos, percorrendo uma distância média de 0,67 mm. Esta característica do ^{177}Lu permite que a ação que desempenha tenha efeito maioritariamente nas células tumorais do local irradiado, limitando o dano às células saudáveis dos tecidos vizinhos. Estas propriedades deste radiofármaco emissor beta, tornam-no extremamente vantajoso no tratamento dirigido do CaP extensamente metastizado. (69)

O ensaio clínico realizado por Sartor et al. (2021), denominado VISION, completou a sua fase de testes clínicos do [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, o que levou a sua aprovação pela FDA e pela EMA para o tratamento do mCRPC. O ensaio clínico procurou determinar a eficácia do tratamento conjunto com [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 e os tratamentos convencionais comparativamente com o uso exclusivo de tratamentos convencionais. Os tratamentos convencionais incluídos no estudo foram os ARPIs (abiraterona e enzalutamida). Os pacientes submetidos ao tratamento com o radiofármaco apresentaram uma sobrevida global média (SG) significativamente superior aos que realizaram exclusivamente tratamento com ARPIs (15,3 meses vs 11,3 meses, respetivamente). Os pacientes tratados com o radiofármaco apresentaram uma média de sobrevida livre de progressão (SLP) superior aos que realizaram apenas o tratamento convencional (8,7 meses vs 3,4 meses, respetivamente). Um sub-estudo deste ensaio clínico procurou perceber qual a variação dos resultados obtidos no ensaio tendo em conta a expressão basal de PSMA na PET. Para pacientes no quadrante mais elevado com um $\text{SUV} > 10,2$ a SLP foi de 14,1 meses e, para pacientes no quadrante mais baixo com $\text{SUV} < 6,0$ a SLP foi de 5,8 meses. Este estudo mostra que mesmo em pacientes com baixa expressão de PSMA, o uso de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 é vantajoso comparativamente com o uso exclusivo da terapia com ARPIs. (72)

Em outro ensaio clínico, realizado por Hofman et al. (2021), denominado “TheraP”, foram selecionados pacientes previamente submetidos a tratamento prévio com docetaxel e, na maioria dos casos, com ARPIs. O estudo procurou comparar a eficácia do cabazitaxel, um dos agentes mais comumente utilizados na terapêutica subsequente ao tratamento inicial, e o [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. O primeiro marcador que procuraram analisar foi a resposta do PSA à terapêutica e foi definido como a percentagem de pacientes que atingiu uma diminuição do PSA $\geq 50\%$. As taxas de resposta foram de 66% para o [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 e de 37% para o cabazitaxel. (73)

Apesar da especificidade, da eficácia e do baixo perfil de efeitos adversos do [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, existem alguns pacientes que, inicialmente, não respondem ao fármaco.

Torna-se, assim, necessário perceber quais os mecanismos de resistência e de que forma podem condicionar a seleção dos pacientes elegíveis para a realização do tratamento. (69)

Certos parâmetros obtidos na [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT podem auxiliar na seleção dos pacientes que irão ou não responder à terapêutica. (74)

Um estudo realizado por Peters et al. (2022), conclui que a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT pode ser utilizada para prever qual a dose que será absorvida no tratamento com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, permitindo, desta forma, personalizar o tratamento de acordo com o paciente, maximizando a dose do fármaco, sem exceder o limiar que coloca em risco órgãos onde o fármaco é absorvido e metabolizado, como os rins ou o fígado. (75)

Outro aspeto a ter em conta é a variação da expressão do PSMA, que varia entre indivíduos, e mesmo no próprio indivíduo, onde a expressão desta proteína é diferente na lesão primária e nas metástases, o que condiciona as doses terapêuticas de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Paschalis et al. (2019), reportaram que cerca de 42% dos pacientes com mCSPS e cerca de 27% dos pacientes com mCRPC não expressavam PSMA nos tecidos analisados. (71) Na mesma linha de pensamento, Luckerath et al. (2018) realizaram um estudo onde comprovaram que o tratamento com ARPI's aumenta a expressão de PSMA. (76) Ao perceber esta relação sinérgica que pode existir entre o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 e os ARPI's, Rosar et al. (2020) realizaram um ensaio clínico com o intuito de perceber esta relação, utilizando a enzalutamida e o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 no tratamento do mCRPC, e os resultados foram promissores com um aumento de cerca de 50% na expressão de PSMA neste grupo de pacientes. (77)

As mutações associadas ao CaP também podem ter influência na resposta ao tratamento com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. O gene p53, para além da sua utilidade como fator prognóstico para o desenvolvimento de metástases, para a SLP e para a SG, parece ter um papel na resposta ao tratamento com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. (57) Stuparu et al (2021), no seu estudo, afirmaram que a perda da proteína p53 é um mecanismo que promove a resistência ao tratamento com o radiofármaco. (78)

Concluindo, o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 surge como uma opção terapêutica promissora no mCRPC, particularmente em pacientes tratados com ARPI's ou quimioterapia com taxanos. O radiofármaco destaca-se pela sua afinidade de atuação, dirigindo-se às células que expressam PSMA, minimizando os danos causados aos tecidos adjacentes, prolongando a SG e a SLP. A terapia combinada com ARPI's pode potenciar o efeito do [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, aumentando a expressão de PSMA, sendo também efetivo em pacientes que subexpressam esta proteína. A utilização da [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT na deteção dos focos de PSMA permite uma utilização do [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 mais

personalizada e ajustada ao paciente em questão. Apesar dos resultados promissores, ainda é necessário uma melhor compreensão dos mecanismos de resistência ao fármaco de forma a otimizar a seleção dos pacientes e de que forma se podem potenciar os benefícios desta terapêutica.

5. Discussão e conclusões

Neste trabalho de revisão, procurou-se compreender qual o papel da PET-PSMA, particularmente utilizando o radionuclídeo [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT, na gestão das diferentes fases do cancro da próstata e quais as potenciais vantagens e desvantagens deste método de imagem relativamente aos métodos convencionais.

Na fase de deteção, localização e avaliação da extensão intraprostática do CaP, a RMNmp é o método de imagem mais utilizado, no entanto, cerca de 35% dos tumores intraprostáticos significativos são negligenciados por esta técnica, apresentando dificuldade na caracterização de lesões de pequeno tamanho e na distinção entre condições benignas e malignas. (39, 40) Nos estudos que foram analisados neste trabalho, foi unânime que a PET-PSMA apresenta, comparativamente à RMNmp, menores taxas de falsos positivos, maior capacidade na deteção de lesões, tanto primárias como secundárias, e sensibilidade superior na deteção da localização do CaP, sugerindo que a PET-PSMA pode proporcionar maior precisão diagnóstica em situações onde a RMNmp é inconclusiva. (38, 41)

Em relação à caracterização da extensão extraprostática do CaP para estruturas adjacentes, como extensão extracapsular e envolvimento das vesículas seminais, a PET-PSMA apresentou maior sensibilidade na deteção de extensão extracapsular em comparação com a RMNmp, embora não tenha mostrado diferença significativa na deteção de invasão das vesículas seminais. (42) A capacidade superior da PET-PSMA pode ser um marco importante, pois permite maior precisão no estadiamento local da doença, influenciando a escolha do tratamento e possibilitando estratégias menos invasivas que preservem funções importantes, como a função sexual ou a continência urinária. (38)

Apesar da superior capacidade na deteção local do CaP que é atribuída à PET-PSMA, existem condicionantes que podem alterar estes *outcomes*, como tumores que não expressem PSMA e, neste âmbito, são necessários mais estudos que expliquem de que forma se pode contrariar esta característica tumoral (14). Para além disto, e apesar da menor capacidade de deteção de lesões da RMNmp, este método continua a ser o mais fidedigno na caracterização morfológica do tumor, devido à sua maior resolução espacial e capacidade de delimitação das estruturas peri-próstáticas. (43) Assim, e associando a caracterização funcional e maior capacidade de deteção da PET-PSMA, o uso conjunto de ambas as técnicas pode ser uma mais-valia nesta patologia, apresentando maior sensibilidade comparativamente ao uso isolado de cada uma. (43 e 44)

Na deteção de envolvimento ganglionar, a CT abdominopélvica e a RM são as ferramentas recomendadas pela EAU. Nos estudos analisados, a PET-PSMA apresentou capacidade de deteção, sensibilidade e especificidade superiores em comparação com a CT e a RMN na

caracterização do envolvimento ganglionar. Para além destes achados, percebeu-se que a PET-PSMA deteta metástases ganglionares com tamanhos inferiores aos detetados pelas técnicas convencionais. (49 - 51) Isto pode ter impacto significativo no estadiamento da doença, na escolha do tratamento, bem como na decisão de realizar linfadenectomia pélvica, ainda que, neste momento, a EAU não recomende a utilização dos achados da PET-PSMA para os fins supracitados, afirmando que são necessários mais estudos para comprovar a sua utilidade. Neste tópico, é ainda importante realçar que a combinação da PET-PSMA com a biópsia de gânglio sentinela, apresenta sensibilidade de 100% na deteção de metástases ganglionares e permite a deteção de lesões com tamanho < 2mm, no entanto, são necessários mais estudos para corroborar esta hipótese. (52)

Para a deteção de metástases à distância, o uso da CT/RMN de corpo inteiro e da cintigrafia óssea permanece como o *gold-standard*. No entanto, a EAU já recomenda a utilização da PET-PSMA para pacientes de alto risco. A PET-PSMA apresenta capacidade superior na deteção de metástases à distância comparativamente aos métodos convencionais, mesmo para valores de PSA baixos, onde muitas vezes a CT e a cintigrafia podem negligenciar a doença metastática, permitindo o reestadiamento e implementação do tratamento correto para o estadio da doença. Os estudos incluídos neste trabalho apenas abordam a metastização óssea, sendo que estudos para deteção de metástases à distância não ósseas são necessários. (38, 49, 53 - 55)

A deteção de recidiva na BCR é, atualmente, a principal aplicação da PET-PSMA na gestão do CaP, tendo sido validada e introduzida nas *guidelines* da EAU. (21) A PET-PSMA apresenta uma superior capacidade de deteção de recidiva, mesmo em condições iniciais de BCR onde os valores de PSA são baixos superando a sensibilidade da CT, que era anteriormente o principal método de deteção de recidiva. (31, 60, 61) Num dos estudos que foi abordado neste trabalho, afirmou-se que a positividade da [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT, levou ao reestadiamento da doença em vários pacientes, devido à deteção de lesões que previamente não tinham sido detetadas. (62) Esta capacidade da PET-PSMA é uma mais-valia na gestão do CaP, permitindo ajustar o tratamento às reais condições dos pacientes, evitando assim, tratamentos fúteis ou exames desnecessários. (31, 56)

A PET-PSMA também pode ser uma adição promissora na avaliação da resposta ao tratamento. Os níveis de PSMA parecem ter uma relação direta com estado da doença, permitindo através deste marcador avaliar a eficácia de determinado tratamento. Isto parece ser verdade para todos os tratamentos do CaP, com exceção da terapia com TPA, onde existe uma subida inicial da PSMA com o início do tratamento. Isto pode levar a interpretações erróneas do estado da doença, interpretado como uma falência do tratamento, quando isto parece ser uma resposta normal à terapia com TPA. (43, 66 - 68) Mais investigação é necessária no sentido de perceber de que forma se comporta o PSMA

na terapêutica com TPA e de que forma se podem interpretar os resultados da PET com o uso destes fármacos.

Por fim, a terapêutica com recurso ao PSMA parece ser uma área de importância crescente no estudo do CaP, devido aos interessantes resultados obtidos no tratamento do mCRPC. A utilização do radionuclídeo [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 foi aprovada como terapêutica de última linha para este tipo de CaP. (69) No entanto, são necessários mais estudos para compreender a sua utilidade em outros tipos de CaP e quais são os mecanismos de resistência que estão associados a este tratamento.

Em suma, apesar de apresentar resultados promissores, em todas as fases do cancro da próstata em relação aos métodos convencionais, é importante perceber que é uma técnica que ainda tem algumas limitações e, talvez por esse motivo ainda só integre as *guidelines* para a recidiva bioquímica, para o qual foi um marco de relevo. (21)

A PET-PSMA é um método extremamente sensível e específico para o diagnóstico de CaP. No entanto, a sua aplicação necessita da compreensão de múltiplos fatores que podem afetar o diagnóstico.

Os estudos analisados são muito heterogêneos no que diz respeito à distinção entre diferentes situações clínicas, para além de que existem múltiplos marcadores que podem ser utilizados, com diferentes *outcomes*, o que tem impedido que se chegue a um consenso. Os estudos futuros devem focar-se na caracterização clara da população inserida nos mesmos, bem como a clarificar e distinguir os diferentes estadios da doença onde se encontra a população, de forma a uniformizar os estudos e perceber onde claramente se pode obter benefícios com a utilização da PET-PSMA. (53)

Apesar de ser um método não invasivo e de fácil execução, necessita da colaboração dos pacientes, sendo muitas vezes necessário repetir o exame ou recorrer à sedação dos pacientes para que o exame seja corretamente realizado. (31)

Do ponto de vista clínico, está documentado que a PET-PSMA apresenta eficácia superior aos métodos convencionais, no entanto, em lesões muito pequenas < 5mm e em tumores ISUP < 3, também são apontadas falhas ao método, sendo este um ponto que deve ser estudado com mais detalhe visto que é um *handicap* que pode levar a falsos negativos. (31)

A alteração do estadio clínico baseada na eficácia da PET-PSMA permite que os tratamentos sejam adequados ao real estadio em que a doença se encontra. Os resultados mostram que existe um aumento da taxa de sobrevivência nos pacientes que foram reestadiados com PET-PSMA, no entanto, não existem estudos que demonstrem o impacto nos *outcomes* individuais de cada paciente. (31)

Referências Bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May 4;71(3):209–49.
2. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63–89.
3. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *British Journal of Cancer.* 2011 Aug 9;105(4):481–5.
4. Zhao R, Li Y, Nie L, Qin K, Zhang H, Shi H. The meta-analysis of the effect of 68Ga-PSMA-PET/CT diagnosis of prostatic cancer compared with bone scan. *Medicine.* 2021 Apr 16;100(15):e25417.
5. Gelardi F, Briganti A, Pini C, Ninatti G, Gandaglia G, Montorsi F, et al. European guidelines update on PSMA PET/CT for prostate cancer staging—snap back to reality. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023 Jul 1;50(9):2572–5.
6. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):243–62.
7. Eapen RS, Nzenza TC, Murphy DG, Hofman MS, Cooperberg M, Lawrentschuk N. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: from diagnosis to theranostics. *World J Urol.* 2019 Jul 29;37(7):1255–61.
8. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American Journal of Men’s Health.* 2018 Nov 11;12(6):1807–23.
9. Wu I, Modlin CS. Disparities in prostate cancer in African American men: What primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med.* 2012 May;79(5):313–20.
10. Hosain GMM, Sanderson M, Du XL, Chan W, Strom SS. Racial/Ethnic Differences in Predictors of PSA Screening in a Tri-Ethnic Population. *Cent Eur J Public Health.* 2011 Mar 1;19(1):30–4.
11. Sekhoacha M, Riet K, Motloun P, Gumenu L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. Vol. 27, *Molecules.* MDPI; 2022.
12. Direção-Geral da Saúde. Prescrição e determinação do antigénio específico da próstata (PSA). Norma n.º 012/2019. Lisboa: DGS; 2019 [citado em 2024 Ago 18]. Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/prescricao-e-determinacao-do-antigenio-especifico-da-prostata_psa.pdf.

13. Matshela RF, Maree JE, Belkum C van. Prevention and Detection of Prostate Cancer. *Cancer Nurs*. 2014 May;37(3):189–97.
14. Babb C, Urban M, Kielkowski D, Kellett P. Prostate Cancer in South Africa: Pathology Based National Cancer Registry Data (1986–2006) and Mortality Rates (1997–2009). *Prostate Cancer*. 2014;2014:1–9.
15. Altwaijry N, Somani S, Parkinson JA, Tate RJ, Keating P, Warzecha M, et al. Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-bearing polypropylenimine dendriplexes encoding TNF- α , TRAIL, and interleukin-12. *Drug Deliv*. 2018 Jan 1;25(1):679–89.
16. Williams IS, McVey A, Perera S, O'Brien JS, Kostos L, Chen K, et al. Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Med J Aust*. 2022 Oct 17;217(8):424–33.
17. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 10;378(19):1767–77.
18. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015 Mar 18;75(4):390–8.
19. Prando A. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. *International braz j urol*. 2010 Aug;36(4):504–17.
20. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016 Feb;40(2):244–52.
21. European Association of Urology. Arnhem: EAU. 2023. EAU Guidelines: Prostate Cancer .
22. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):428–35.
23. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011 Dec 22;480(7378):480–9.
24. Mohan R, Schellhammer PF. Treatment options for localized prostate cancer. *Am Fam Physician*. 2011 Aug 15;84(4):413–20.
25. Mouraviev V, Polascik TJ. Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006. *Curr Opin Urol*. 2006 May;16(3):152–6.

26. Potosky AL. Health Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Oct 4;92(19):1582–92.
27. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *Journal of Urology.* 2015 Dec;194(6):1537–47.
28. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):68–80.
29. Molina A, Belldegrun A. Novel Therapeutic Strategies for Castration Resistant Prostate Cancer: Inhibition of Persistent Androgen Production and Androgen Receptor Mediated Signaling. *Journal of Urology.* 2011 Mar;185(3):787–94.
30. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737–46.
31. Combes AD, Palma CA, Calopedos R, Wen L, Woo H, Fulham M, et al. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Diagnostics.* 2022 Oct 26;12(11):2594.
32. Berger A. Positron emission tomography. *BMJ.* 2003 Jun 26;326(7404):1449–1449.
33. Adnan A, Basu S. PSMA Receptor-Based PET-CT: The Basics and Current Status in Clinical and Research Applications. *Diagnostics.* 2023 Jan 3;13(1):158.
34. Rodnick ME, Sollert C, Stark D, Clark M, Katsifis A, Hockley BG, et al. Cyclotron-based production of ⁶⁸Ga, [⁶⁸Ga]GaCl₃, and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 from a liquid target. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2020 Dec 12;5(1):25.
35. Kuppermann D, Calais J, Marks LS. Imaging Prostate Cancer: Clinical Utility of Prostate-Specific Membrane Antigen. *Journal of Urology.* 2022 Apr;207(4):769–78.
36. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Jun 10;44(6):1014–24.
37. Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL, et al. Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *Journal of Nuclear Medicine.* 2022 Jan;63(1):59–68.
38. Claes P, Ahmadi Bidakhvidi N, Giesen A, Joniau S, Van Laere K, Koole M, et al. PSMA PET/CT and PET/MRI in primary staging of prostate cancer and its effect on patient management. *Clin Transl Imaging.* 2023 Aug 30;12(1):31–54.
39. Johnson DC, Raman SS, Mirak SA, Kwan L, Bajgirani AM, Hsu W, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol.* 2019 May;75(5):712–20.

40. Priester A, Natarajan S, Khoshnoodi P, Margolis DJ, Raman SS, Reiter RE, et al. Magnetic Resonance Imaging Underestimation of Prostate Cancer Geometry: Use of Patient Specific Molds to Correlate Images with Whole Mount Pathology. *Journal of Urology*. 2017 Feb;197(2):320–6.
41. Berger I, Annabattula C, Lewis J, Shetty D V., Kam J, Maclean F, et al. 68Ga-PSMA PET/CT vs. mpMRI for locoregional prostate cancer staging: correlation with final histopathology. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Jun 1;21(2):204–11.
42. Chen M, Zhang Q, Zhang C, Zhou YH, Zhao X, Fu Y, et al. Comparison of 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and multi-parametric magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of tumor extension of primary prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2020 Apr;9(2):382–90.
43. Barbosa F de G, Queiroz MA, Nunes RF, Marin JFG, Buchpiguel CA, Cerri GG. Clinical perspectives of PSMA PET/MRI for prostate cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Sep 21;73(suppl 1):e586s.
44. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):829–36.
45. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun 31;44(6):941–9.
46. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, et al. 68 Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017 Dec;58(12):1943–8.
47. Fossati N, Willemse PPM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Jul;72(1):84–109.
48. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Jul;2(7):336–42.
49. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10231):1208–16.

50. Wang X, Wen Q, Zhang H, Ji B. Head-to-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and Multiparametric MRI for Pelvic Lymph Node Staging Prior to Radical Prostatectomy in Patients With Intermediate to High-Risk Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Oct 20;11.
51. Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):393–6.
52. Hinsenveld FJ, Wit EMK, van Leeuwen PJ, Brouwer OR, Donswijk ML, Tillier CN, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT Combined with Sentinel Node Biopsy for Primary Lymph Node Staging in Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2020 Apr;61(4):540–5.
53. AR, Leitsmann C, Strauß A, Meller B, Bucerius JA, Sahlmann CO. The Role of PSMA PET/CT in the Primary Diagnosis and Follow-Up of Prostate Cancer—A Practical Clinical Review. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 26;14(15):3638.
54. Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, Armstrong WR, Williams J, Calais J. Total-Body 68 Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *Journal of Nuclear Medicine.* 2020 Mar;61(3):405–11.
55. Zacho HD, Ravn S, Afshar-Oromieh A, Fledelius J, Ejlersen JA, Petersen LJ. Added value of 68Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in patients with newly diagnosed prostate cancer and a previous 99mTc bone scintigraphy. *EJNMMI Res.* 2020 Dec 8;10(1):31.
56. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2006 Jul;65(4):965–74.
57. Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, Cerruto MA, Siracusano S. Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review. *Urol Int.* 2018;100(3):251–62.
58. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, Banks I, Briganti A, Carrio I, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e696–708.
59. Ballas LK, de Castro Abreu AL, Quinn DI. What Medical, Urologic, and Radiation Oncologists Want from Molecular Imaging of Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2016 Oct 2;57(Supplement 3):6S-12S.

60. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid 68 Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015 May;56(5):668–74.
61. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb 20;42(2):197–209.
62. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Apr;77(4):403–17.
63. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Ritter C, Lotz J, et al. See the unseen: Mesorectal lymph node metastases in prostate cancer. *Prostate*. 2016 Jun 16;76(8):776–80.
64. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018 Jan;59(1):82–8.
65. Hope TA, Aggarwal R, Chee B, Tao D, Greene KL, Cooperberg MR, et al. Impact of 68 Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017 Dec;58(12):1956–61.
66. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, et al. 68 Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017 Jan;58(1):81–4.
67. Bakht MK, Oh SW, Youn H, Cheon GJ, Kwak C, Kang KW. Influence of Androgen Deprivation Therapy on the Uptake of PSMA-Targeted Agents: Emerging Opportunities and Challenges. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Sep 6;51(3):202–11.
68. Schlenkhoff CD, Gaertner F, Essler M, Hauser S, Ahmadzadehfar H. 68Ga-Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Peptide as Marker for Androgen Deprivation Therapy Response in Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016 May;41(5):423–5.
69. Arbuznikova D, Eder M, Grosu AL, Meyer PT, Gratzke C, Zamboglou C, et al. Towards Improving the Efficacy of PSMA-Targeting Radionuclide Therapy for Late-Stage Prostate Cancer—Combination Strategies. *Curr Oncol Rep*. 2023 Nov 20;25(11):1363–74.
70. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with

Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015 Jun;56(6):914–20.

71. Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, Rodrigues DN, Gurel B, Bertan C, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 Oct;76(4):469–78.

72. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 16;385(12):1091–103.

73. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021 Feb;397(10276):797–804.

74. Simon H, Henkel D, Chiron P, Helissey C. New perspectives on metabolic imaging in the management of prostate cancer in 2022: A focus on radiolabeled PSMA-PET/CT (Review). *Mol Clin Oncol*. 2023 May 18;19(1):51.

75. Peters SMB, Hofferber R, Privé BM, de Bakker M, Gotthardt M, Janssen M, et al. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET imaging as a predictor for absorbed doses in organs at risk and small lesions in [177Lu]Lu-PSMA-617 treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Mar 8;49(4):1101–12.

76. Lückcrath K, Wei L, Fendler WP, Evans-Axelsson S, Stuparu AD, Slavik R, et al. Preclinical evaluation of PSMA expression in response to androgen receptor blockade for theranostics in prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2018 Dec 29;8(1):96.

77. Rosar F, Dewes S, Ries M, Schaefer A, Khreish F, Maus S, et al. New insights in the paradigm of upregulation of tumoral PSMA expression by androgen receptor blockade: Enzalutamide induces PSMA upregulation in castration-resistant prostate cancer even in patients having previously progressed on enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar 3;47(3):687–94.

78. Stuparu AD, Capri JR, Meyer CAL, Le TM, Evans-Axelsson SL, Current K, et al. Mechanisms of Resistance to Prostate-Specific Membrane Antigen–Targeted Radioligand Therapy in a Mouse Model of Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021 Jul 1;62(7):989–95.