



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Novas Técnicas Imagiológicas de Diagnóstico e Estadiamento do Carcinoma da Próstata

José Miguel Machado Rocha

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

Covilhã, junho de 2017

Dedicatória

Aos meus pais, irmão e avós.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Bruno Jorge Pereira, pela oportunidade de beneficiar da sua competência científica, pela exigência e disponibilidade demonstradas na elaboração desta dissertação.

Aos meus pais e irmão, pelo apoio e motivação constante.

À minha namorada, pela atenção e apoio incondicional.

Resumo

Introdução: O carcinoma da próstata é a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada no sexo masculino e a segunda causa de morte associadas a cancro no mundo ocidental. Atualmente, o diagnóstico do carcinoma da próstata é estabelecido através de uma biopsia transrectal guiada por ecografia (*gold-standard*), efetuada habitualmente após alteração do valor de PSA, toque rectal ou ecografia transrectal. Não obstante, esta sequência de diagnóstico apresenta, por vezes, significativas limitações. Assim, torna-se necessário encontrar um exame de diagnóstico que aumente a taxa de deteção da doença, que forneça informações para o seu correto estadiamento e que permita a elaboração e administração de esquemas e agentes terapêuticos.

Objetivos: Analisar a literatura sobre métodos imagiológicos inovadores e promissores para diagnóstico, estadiamento e planeamento terapêutico do carcinoma da próstata, atualmente em estudo, com potencial para remodelar a abordagem a pacientes com esta neoplasia.

Métodos: Para este estudo, foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica recorrendo sobretudo à *PubMed*, *ScienceDirect* e *ResearchGate*. Foram também consultadas as *guidelines* da *European Association of Urology* em www.uroweb.org sobre os meios de diagnóstico e estadiamento atuais do carcinoma da próstata.

Resultados: Esta revisão bibliográfica permitiu caracterizar e estabelecer uma comparação entre as técnicas imagiológicas mais promissoras para a abordagem ao carcinoma da próstata. A PET/CT com Colina e PSMA, RMN multiparamétrica e técnicas funcionais de Ecografia, demonstraram altas taxas de deteção de doença tumoral, possibilitando a classificação e o estadiamento precisos do carcinoma prostático, com impacto no desenvolvimento e administração de esquemas terapêuticos. A biopsia prostática através da fusão de RMNmp/ETR demonstrou potencial para substituir o esquema atual de biopsias sistemáticas, sendo já utilizada, pontualmente, na prática clínica.

Discussão: Com o desenvolvimento tecnológico e com o aparecimento de novos dados científicos, modalidades imagiológicas inovadoras podem assumir, num futuro próximo, um papel de relevo na abordagem de pacientes com CaP, quer a nível de diagnóstico inicial, estadiamento com identificação de metástases ganglionares e à distância, planeamento terapêutico e na avaliação do prognóstico.

Conclusão: As modalidades imagiológicas incluídas nesta revisão, prometem revolucionar a abordagem dos pacientes com CaP, em todas as fases da doença, a curto e médio prazo. Para

isto, será crucial a perpetuação da investigação científica, com integração e reflexão sobre os resultados obtidos em publicações futuras, e a realização de grandes estudos prospetivos e comparativos entre as várias técnicas imagiológicas, tendo em vista o estabelecimento de protocolos padronizados que uniformizem a avaliação e a interpretação das imagens obtidas.

Palavras-chave

Carcinoma prostático; Imagiologia; Diagnóstico; Estadiamento

Abstract

Introduction: Prostate carcinoma is the most common malignancy in men and the second cause of death by cancer in the western world. Currently, prostate carcinoma's diagnosis is achieved by transrectal ultra-sound guided biopsy (gold-standard), usually requested after an elevation of PSA levels or an abnormal digital rectal exam or transrectal ultra-sound. Nevertheless, this diagnosis sequence sometimes presents with significant limitations. Therefore, there is a need of a diagnosis modality that improves the tumor detection rates and that offers information for its accurate staging, allowing the treatment's planning and administration.

Objectives: To analyze the current literature of novel imaging modalities for diagnosis, staging and therapy planning of prostate carcinoma, with potential to revolutionize the management of this group of patients.

Methods: For this study, an extensive literature research was held, using mainly the PubMed, ScienceDirect and ResearchGate. The guidelines of the European Association of Urology were also reviewed at www.uroweb.org, for evaluation of the current methods for diagnosis and staging of prostate carcinoma.

Results: This literature review allowed the characterization and the establishment of a comparison between the most promising imaging techniques for the prostate carcinoma's management. Choline and PSMA PET/CT, multiparametric MRI and Ultra-sound based functional techniques, demonstrated high detection rates of tumor lesions, allowing a classification and an accurate staging of prostate carcinoma, with significant impact to the development of therapy schemes. Prostate multiparametric MRI/Transrectal Ultra-sound fusion biopsy showed great potential to replace the current systematic biopsies scheme and it is already used in the current clinical practice.

Discussion: Technological development and new clinical data may assign these promising imaging modalities a major role in prostate carcinoma's management, initial diagnosis, staging and identification of lymph node and distance metastasis, therapy planning and prognosis evaluation.

Conclusion: The imaging techniques presented in this review showed promising results in revolutionizing prostate carcinoma's management, in all the disease's stages. For this to happen, the perpetuation of scientific investigation with a reflection on the achieved results, and the elaboration of greater prospective and comparative studies, are crucial to create

standardized protocols to uniform the evaluation and the interpretation of the collected images.

Keywords

Prostate carcinoma; Imaging; Diagnosis; Staging

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vii
Índice	viii
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Acrónimos	xii
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Materiais e Métodos.....	2
Capítulo 3. PET/CT	3
3.1. Considerações gerais	3
3.2. PET/CT com PSMA	3
3.2.1. Fundamentos	3
3.2.2. ⁶⁸ Ga PSMA: Potencial diagnóstico	4
3.2.3. ¹⁷⁷ Lu-PSMA: Potencial terapêutico	5
3.3. PET/CT com Colina	7
3.3.1. Fundamentos	7
3.3.2. Diagnóstico de Doença Primária.....	7
3.3.3. Potencial para Estadiamento	8
3.3.4. Recorrência Bioquímica.....	9
3.4. PET/CT com Acetato	10
3.4.1. Fundamentos	10
3.4.2. Doença Primária.....	10
3.4.3. Metastização ganglionar e à distância	11
3.4.4. Recorrência Bioquímica.....	12

3.5. PET/CT com ¹⁸ F FACBC	12
3.5.1. Fundamentos	12
3.5.2. Doença Localizada	13
3.5.3. Recorrência Bioquímica.....	13
3.6. PET/CT com ¹⁸ F-FDHT.....	14
3.6.1. Fundamentos	14
3.6.2. Aplicações Clínicas	14
3.7. PET/CT com Fluoreto de Sódio.....	15
3.7.1. Fundamentos	15
3.7.2. Aplicações Clínicas	15
Capítulo 4. Modalidades Ecográficas	17
4.1. Considerações gerais	17
4.2. Ecografia com Contraste	17
4.2.1. Fundamentos	17
4.2.2. Aplicações Clínicas	17
4.3. Ecografia assistida por Computador (C-ETR).....	18
4.3.1. Fundamentos	18
4.3.2. Aplicações Clínicas	18
4.4. Ecografia com Elastografia.....	19
4.4.1. Fundamentos	19
4.4.2. Aplicações Clínicas	19
4.5. Micro-Ecografia: Ecografia de Alta Resolução	20
4.5.1. Fundamentos	20
4.5.2. Aplicações Clínicas	21
Capítulo 5. Ressonância Magnética	22
5.1. Considerações gerais	22
5.2. RMNmp com Contraste Dinâmico	22
5.2.1. Fundamentos	22
5.2.2. Aplicações Clínicas	23
5.3. RMNmp com Ponderação em Difusão.....	23
5.3.1. Fundamentos	23

5.3.2. Aplicações Clínicas	24
5.4. RMNmp com Espectroscopia	24
5.4.1. Fundamentos	24
5.4.2. Aplicações Clínicas	25
5.5. Biopsia orientada por Fusão RMNmp/ETR	26
5.5.1. Fundamentos	26
5.5.2. Aplicações Clínicas	26
5.6. RMN de Corpo Inteiro	27
5.6.1. Fundamentos	27
5.6.2. Aplicações Clínicas	27
Capítulo 6. Resultados	29
Capítulo 7. Discussão.....	34
Capítulo 8. Conclusão	36
Referências bibliográficas	37

Lista de Tabelas

Tabela 1: Vantagens e limitações das diversas modalidades imagiológicas

29

Lista de Acrónimos

CaP	Carcinoma da Próstata
PSA	Antigénio Específico Prostático
PET	Tomografia com Emissão de Positrões
PSMA	Antigénio Membranar Específico Prostático
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
ePLND	Linfadenectomia Pélvica Alargada
CO	Cintigrafia Óssea
NaF	Fluoreto de Sódio
RBQ	Recorrência Bioquímica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HT	Hormonoterapia
RMN	Ressonância Magnética
RMNmp	Ressonância Magnética Multiparamétrica
ETR	Ecografia Transrectal
C-ETR	Ecografia assistida por Computador
HiTRUS	Ecografia Transrectal de Alta Resolução
LoTRUS	Ecografia Transrectal de Baixa Resolução

Capítulo 1. Introdução

O carcinoma da próstata é a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada no sexo masculino no mundo ocidental e a segunda causa de morte por cancro nos homens. Sendo responsável por elevados índices de mortalidade e morbidade, o estabelecimento de um diagnóstico precoce e de um estadiamento preciso torna-se crucial para a implementação de uma terapêutica adequada, atempada e personalizada, tendo em vista a cura dos pacientes.

Atualmente, o diagnóstico do carcinoma da próstata é estabelecido através de uma biopsia transrectal guiada por ecografia (*gold-standard*), efetuada habitualmente após alteração do valor de PSA, toque rectal ou ecografia transrectal. Não obstante, esta sequência de diagnóstico apresenta, por vezes, significativas limitações.

O uso disseminado do doseamento do PSA como ferramenta de diagnóstico conduziu a um significativo aumento do número de pacientes sujeitos a biopsia. Este método apresenta uma fraca especificidade e um valor preditivo baixo, pelo que, um elevado número de biopsias se revelam negativas para doença neoplásica, sujeitando inúmeros pacientes a um procedimento invasivo muitas vezes desnecessário. Além disso, no atual esquema de biopsia, em que são recolhidas doze amostras aleatórias de tecido prostático (seis em cada lobo), apenas uma pequena porção da glândula é recolhida para estudo histológico colocando em risco a identificação de uma lesão significativa e exigindo frequentemente a repetição do procedimento, o que contribui para uma taxa de deteção na ordem dos 20%.

Também a nível de identificação de metástases ganglionares e à distância, os métodos imagiológicos convencionais não apresentam a sensibilidade desejada, acarretando falhas na identificação de lesões clinicamente significativas, com repercussões importantes no prognóstico dos pacientes.

Por estas razões, torna-se necessário encontrar um exame de diagnóstico que aumente a taxa de deteção da doença e que forneça informações para o seu correto estadiamento e classificação. A imagiologia tem, até à data e em contraste com outros tumores, pouca importância na deteção do carcinoma da próstata. Dado que as ferramentas imagiológicas convencionais apresentam demasiadas limitações na avaliação desta neoplasia, nos últimos anos, novas técnicas de imagem emergentes e inovadoras têm sido o foco interesse de vários estudos, tendo em vista a sua implementação na prática clínica.

Nesta revisão serão apresentadas as modalidades imagiológicas com resultados mais promissores e com capacidade para revolucionar a abordagem a esta patologia num futuro próximo, com vista a reduzir o impacto na mortalidade, na morbidade e, sobretudo, na qualidade de vida destes pacientes.

Capítulo 2. Materiais e Métodos

Para este estudo, foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica recorrendo sobretudo à *PubMed*, *ScienceDirect* e *ResearchGate*. Foram utilizados artigos redigidos em português ou inglês, exclusivamente. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, dando primazia a estudos mais recentes. Foram também consultadas as *guidelines* da *European Association of Urology* em www.uroweb.org sobre os meios de diagnóstico e estadiamento atuais do carcinoma da próstata.

Capítulo 3. PET/CT

3.1. Considerações gerais

A PET (Tomografia com Emissão de Positrões) é uma técnica de imagem muito conceituada que, com recurso a vários radiofármacos marcados com isótopos radioativos, é capaz de detetar alterações metabólicas sugestivas de tecido tumoral, podendo ser direcionada a diversos alvos moleculares tais como: o metabolismo da glicose, dos ácidos gordos e dos aminoácidos, aos recetores do antigénio membranar específico prostático, aos recetores de androgénios e à atividade osteoblástica óssea¹.

Atualmente o 2-deoxy-2-¹⁸F-FDG-PET é o biomarcador mais amplamente utilizado na imagiologia molecular, no entanto, apresenta demasiadas limitações no classicamente indolente carcinoma da próstata². Assim, vários novos marcadores têm sido estudados para potenciar a eficácia deste método imagiológico quer no diagnóstico da doença prostática, quer no seu estadiamento, nomeadamente na avaliação da sua extensão (confinada à glândula prostática, doença ganglionar loco-regional e metastização á distância). Sendo um exame não-invasivo e de corpo inteiro, com enorme potencial para avaliar a carga tumoral, aferir a resposta a terapêutica e caracterizar a atividade da doença, a PET vai permitir o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas com o objetivo último de garantir o máximo benefício do paciente, enquanto se minimiza os efeitos adversos e a morbilidade associada³.

3.2. PET/CT com PSMA

3.2.1. Fundamentos

Nos últimos anos, o antigénio membranar específico prostático (PSMA) tem sido alvo de um crescente foco de interesse tanto para fins de diagnóstico imagiológico como terapêutico. Sendo um recetor transmembranar, possui um domínio interno, cuja função não está ainda esclarecida, e um domínio externo com funções enzimáticas que se apresenta como o principal alvo para os marcadores na PET³. Apesar do seu nome, o PSMA pode ser produzido em várias neoplasias como na bexiga, pâncreas, pulmões e nos rins e também, em tecido normal, como nas glândulas salivares e lacrimais, no epidídimo, ovários, túbulos renais proximais e nos astrócitos do sistema nervoso central⁴. No entanto, é nas neoplasias prostáticas que o PSMA apresenta uma expressão mais marcada, especialmente nos tumores mais agressivos, na doença metastática e na recorrência tumoral, o que o torna um

apetecível alvo para ferramentas imagiológicas e terapêuticas, podendo esta estratégia de “*image and treat*” vir a estabelecer-se como uma pedra basilar na abordagem a pacientes com carcinoma da próstata.

Neste sentido, vários radioisótopos foram estudados para aferir qual o biomarcador que melhor se adequa às potencialidades deste método imagiológico.

3.2.2. ^{68}Ga PSMA: Potencial diagnóstico

O ligante ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC PSMA (^{68}Ga PSMA) é uma pequena molécula antagonista do PSMA desenvolvida na Europa, estudada e usada em vários centros imagiológicos mundiais, que, ao ligar-se ao seu receptor, emite radiação tornando possível a sua visualização na PET. Este composto apresenta uma rápida internalização celular e uma alta acumulação nas células tumorais. Apresenta também acúmulo fisiológico normal nas glândulas salivares e lacrimais, no fígado, baço, intestino delgado e trato urinário⁴.

Num estudo de Afshar-Oromeih *et al.*⁵ foram avaliados 319 pacientes com este agente, em que se incluíam doentes com doença primária, recorrência bioquímica e doença metastática. De acordo com os critérios aplicados neste estudo, o ^{68}Ga PSMA identificou pelo menos uma lesão maligna em 83% dos pacientes e o *uptake* pelas células tumorais correlacionou-se positivamente com o valor do PSA e com a terapia de bloqueio androgénico. Entre as lesões identificadas (n=446) e confirmadas por análise histológica, revelaram-se 30 resultados falsos-negativos (6.7%) e as restantes lesões revelaram-se verdadeiros-positivos ou verdadeiros-negativos. Na avaliação baseada nas lesões os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e valor preditivo positivo (VPP) foram de 76.6%, 100%, 91.4% e 100%, respetivamente.

O estudo de Eiber *et al.*⁶, em que foram estudados retrospectivamente 248 homens com recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical, corroborou esta alta taxa de deteção para o ^{68}Ga PSMA, identificando uma lesão maligna em 89.5% dos pacientes. Confirmou também, a correlação entre taxas de deteção maiores com o aumento do valor do PSA. Além disso, verificou-se que o ^{68}Ga PSMA detetou lesões patológicas não identificadas pela CT convencional em 33% dos doentes. No entanto, a limitação deste estudo prende-se com o facto de só ter sido realizada confirmação histológica em 37% dos casos. Quando os dados histológicos estão disponíveis, verifica-se uma taxa de resultados falsos-negativos considerável para esta modalidade imagiológica. Além deste, também no estudo de Sachpekidis *et al.*⁷ foram estudados 31 pacientes com carcinoma prostático recorrente em que as taxas de deteção se revelaram bastante satisfatórias. Foi detetada pelo menos uma lesão sugestiva de malignidade em 22 pacientes (71%) e estabeleceu-se novamente, uma associação entre o aumento gradual da taxa de deteção das lesões recorrentes para valores mais elevados do PSA. As razões para o facto de os valores da acuidade diagnóstica deste estudo serem inferiores aos dos dois estudos anteriores, devem-se à reduzida amostra de

pacientes estudada e ao facto de que 12 destes (38.7%) apresentarem valores de PSA bastante reduzidos (<0.5 ng/mL).

Além dos resultados promissores no diagnóstico de doença tumoral, outra potencial utilidade do ^{68}Ga PSMA prende-se com a possibilidade de usá-lo para fins de estadiamento e de planeamento da terapêutica. Num estudo de Sterzing *et al.*⁸ foram analisados retrospectivamente, 57 pacientes candidatos a radioterapia (15 com diagnóstico primário e 42 com doença recorrente) com recurso ao ^{68}Ga PSMA-PET/CT e a CT convencional. Apenas em 12 dos 57 pacientes (21.1%), foi detetada pelo menos uma lesão maligna pela CT convencional. Já através da ^{68}Ga PSMA-PET/CT, foram detetadas 85 lesões distribuídas por 34 pacientes. Em 19 doentes não foi detetada nenhuma lesão em nenhum dos exames imagiológicos, sendo que a maioria apresentava valores de PSA<1ng/ml. Assim, a classificação TNM de 29 pacientes foi alterada após avaliação com o ^{68}Ga PSMA-PET/CT e consequentemente, também o plano terapêutico inicial baseado na imagiologia convencional. De salientar que, de acordo com os critérios de D'Amico⁹, dos 29 pacientes, 3 (10.3%) eram considerados com doença de baixo risco, 11 (37.9%) de risco intermédio e 15 (51.8%) com doença de alto risco, reforçando uma correlação positiva entre a agressividade tumoral e a probabilidade de encontrar lesões PSMA PET-positivas.

3.2.3. ^{177}Lu -PSMA: Potencial terapêutico

Dada a elevada expressão do PSMA nas células tumorais prostáticas, especialmente na doença metastática e no carcinoma da próstata resistente à castração, a possibilidade de usar este antigénio como agente terapêutico tem sido estudada com grande interesse na última década. As primeiras tentativas de alcançar um meio terapêutico tendo este agente como alvo, apoiavam-se no anticorpo monoclonal CYT-356 marcado com ^{90}Y , que se ligava ao domínio interno do PSMA. No entanto, os resultados obtidos não foram considerados satisfatórios¹⁰. O anticorpo monoclonal J591 anti-PSMA marcado com Lutécio-177 (^{177}Lu), mostrou resultados promissores num estudo de Tagawa *et al.*¹¹, em que 47 pacientes com carcinoma prostático refratário a terapia hormonal e quimioterapia receberam tratamento com dose única deste agente. Verificou-se que 10.6% dos doentes apresentaram um declínio do PSA superior a 50%, 36.2% com uma redução superior a 30% e 59.6% apresentaram um declínio do PSA de qualquer valor. Registou-se em todos os pacientes um certo grau de toxicidade hematológica reversível, com trombocitopenia a ocorrer em 46.8% dos doentes sem hemorragia significativa. Os autores concluíram então, que uma dose única de ^{177}Lu -J591 era bem tolerada pelos pacientes, com um ligeiro grau de mielossupressão reversível.

Desenvolvido por um centro de pesquisa alemão, o ligante PSMA-DKFZ-617 marcado com ^{177}Lu (^{177}Lu -PSMA) é um agente teragnóstico para o carcinoma da próstata que tem vindo a demonstrar resultados bastante promissores, com influência no declínio do valor de PSA e

com efeitos colaterais mínimos. Num estudo de Ahmadzadehfar *et al.*¹², foram avaliados os efeitos colaterais e a taxa de resposta à terapia com ¹⁷⁷Lu-PSMA, em 24 pacientes com carcinoma da próstata com metástases à distância e doença progressiva, refratário à terapêutica hormonal e/ou quimioterapia. Dos 24 doentes, 22 receberam dois ciclos de terapia. Oito semanas após a realização do primeiro ciclo, 79.1% apresentaram um declínio no valor de PSA. Oito semanas após o segundo ciclo, 68.2% apresentaram nova redução do PSA. Registraram-se apenas dois casos de anemia severa (grau 3), sem qualquer outro tipo de hemato ou nefrotoxicidade relevantes. Estes resultados permitiram concluir que o ¹⁷⁷Lu-PSMA é uma opção terapêutica eficaz para a neoplasia metastática, com um baixo perfil de toxicidade, sendo que se verificou uma boa resposta à terapia com declínio do valor do PSA em 70% dos pacientes.

Recentemente, Rahbar *et al.*¹³ aferiram a resposta tumoral, os efeitos adversos e a sobrevida global após a realização de um total de 50 ciclos de terapia com ¹⁷⁷Lu-PSMA em 28 pacientes com carcinoma da próstata metastático resistente às terapias convencionais. Foram registados declínios do valor do PSA em 59% e 75% dos doentes, após o primeiro e o segundo ciclo, respetivamente. Verificou-se que esta redução do PSA foi superior a 50% em 32% dos estudados após o primeiro ciclo de terapêutica e, em 50% posteriormente ao segundo ciclo. Os parâmetros renais e hematológicos dos pacientes não apresentaram variações significativas, enaltecendo o baixo perfil de toxicidade associada a este agente terapêutico. Por fim, registou-se uma sobrevida global de 29.4 semanas, valor historicamente superior aos resultados apresentados pelos melhores centros de cuidados de suporte.

O mesmo autor¹⁴, realizou um estudo retrospectivo em múltiplos centros de investigação, em que se avaliou a tolerância e a resposta à terapia com dose única de ¹⁷⁷Lu-PSMA em 82 pacientes, recorrendo a parâmetros hematológicos, cintigrafia renal, informação clínica e valor do PSA, antes e oito semanas após a instituição do tratamento. Durante o estudo, seis pacientes faleceram e dois abandonaram o programa. Dos restantes 74 doentes, 47 (64%) apresentaram uma redução do PSA e destes, 23 registaram um declínio superior a 50%. Trinta e cinco pacientes apresentaram-se com doença estável, nos quais o valor de PSA variou de uma redução inferior a 50% até um incremento inferior a 25%. Dezassete doentes (23%) registaram doença progressiva, com um aumento do PSA superior a 25%. Quanto aos efeitos adversos, apenas se verificou trombocitopenia moderada em alguns dos pacientes e xerostomia transitória em 7 doentes, sem qualquer outra ocorrência sugestiva de toxicidade relacionada à terapia. Reforçou-se então, a ideia de que este agente de terapia seletiva, além de bem tolerado pelos pacientes, tem um impacto significativo na redução do valor de PSA, sendo agora necessários mais estudos para avaliar a resposta e os efeitos colaterais associados à realização de múltiplos ciclos de terapia com o ¹⁷⁷Lu-PSMA.

3.3. PET/CT com Colina

3.3.1. Fundamentos

A colina é um precursor na biossíntese dos fosfolípidos da membrana celular. É incorporada no meio intracelular através de um transportador específico e é utilizada para sintetizar fosfatidilcolina, o principal fosfolípido da membrana celular. O primeiro passo desta via metabólica consiste na fosforilação da colina em fosfocolina, processo catalisado pela enzima colina quinase. No carcinoma da próstata verifica-se uma expressão elevada desta enzima, resultando no aumento da produção de fosfocolina. Existe, por isso, maior produção endógena de colina e maior captação intracelular¹⁵. A absorção fisiológica deste biomarcador regista-se nas glândulas salivares, fígado, parênquima renal e pâncreas, e em menor grau, no baço, na medula óssea e nos músculos².

A colina pode ser marcada com carbono-11 (¹¹C) ou flúor-18 (¹⁸F), podendo assim ser utilizada como biomarcador nesta neoplasia. Apesar de ambos os radiofármacos fornecerem informações semelhantes, existem diferenças importantes entre eles. A ¹⁸F-Colina apresenta como vantagem, um maior tempo de semivida físico em comparação com a ¹¹C-Colina (110 minutos vs. 20 minutos), o que possibilita o seu uso mais generalizado e em centros afastados do seu local de produção. Além disso, a ¹¹C-Colina apresenta, principalmente, excreção pancreática, enquanto que a excreção da ¹⁸F-Colina ocorre maioritariamente, pelo trato urinário³.

3.3.2. Diagnóstico de Doença Primária

O papel deste radiofármaco no diagnóstico de doença prostática localizada é usualmente limitado, uma vez que se verifica um acúmulo fisiológico em outros distúrbios prostáticos que não a neoplasia, como por exemplo, na hiperplasia benigna da próstata, situação que vai comprometer a performance deste meio imagiológico na distinção entre doença benigna e maligna³.

Com o objetivo de avaliar a potencial utilidade da ¹¹C-Colina PET/CT na deteção de doença tumoral prostática localizada, Farsad *et al.*¹⁶ analisaram por sextantes, as imagens de 36 pacientes com carcinoma da próstata, comparando-as com os achados histopatológicos. Os valores de sensibilidade, especificidade, acuidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo deste meio imagiológico foram 66%, 81%, 71%, 87% e 55%, respetivamente. Estes resultados permitiram concluir que, apesar de identificar fiavelmente um número elevado de lesões malignas, a ¹¹C-Colina PET/CT apresentou um número considerável de resultados falsos-negativos devido à acumulação indiferenciada de ¹¹C-Colina em distúrbios prostáticos benignos. Assim, os autores consideraram que o uso deste exame de imagem por rotina, na deteção de doença tumoral localizada, não era justificável.

3.3.3. Potencial para Estadiamento

A metastização ganglionar ocorre aproximadamente, em 20-35% dos pacientes com histologia prostática de alto risco, de acordo com a idade, nível de PSA, escala de Gleason e o grau de T na classificação TNM. A taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos em pacientes sem invasão ganglionar é cerca de 85%, diminuindo para 50% caso estas metástases estejam presentes¹⁷.

O carcinoma da próstata metastiza frequentemente para o esqueleto, acarretando um prognóstico mais sombrio. Uma grande percentagem dos pacientes desenvolve metástases ósseas, sendo que a detecção precoce destes casos se torna fundamental para a otimização da terapêutica e a prevenção de complicações, como fraturas e compressões medulares¹⁵.

Atualmente está documentada a utilidade da PET/CT com ¹⁸F-Colina na estratificação dos pacientes, sendo uma modalidade imagiológica eficaz para o seu estadiamento, nomeadamente na avaliação da extensão da doença, distinguindo doença confinada à glândula, doença ganglionar loco-regional e metastização à distância. Além disso, poderá também desempenhar um papel importante na identificação do local a biopsar, em doentes com alto grau de suspeição de carcinoma prostático e biopsias repetidamente negativas, ao detetar áreas com maior intensidade de captação do radiofármaco correspondentes a locais com maior probabilidade de doença¹⁸.

Em dois grandes estudos, em que se avaliou a capacidade da PET/CT com Colina para detetar invasão ganglionar da neoplasia prostática, registaram-se especificidades consideráveis e sensibilidades baixas. No estudo de Schiavina *et al.*¹⁹, foram avaliados 57 pacientes com ¹¹C-Colina PET/CT para invasão ganglionar, usando a histologia como referência após serem submetidos a linfadenectomia pélvica alargada (ePLND). Na análise baseada nos pacientes, demonstrou-se sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade, de 60%, 97%, 90%, 87% e 87%, respetivamente. No estudo prospetivo de Beheshti *et al.*²⁰, foram avaliados 111 pacientes de risco intermédio e alto, com ¹⁸F-Colina PET/CT pré-prostatectomia radical com ePLND. Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, foram 66%, 96%, 82% e 92%, respetivamente. No geral, esta modalidade imagiológica promoveu alteração da terapêutica em 15% de todos os pacientes, e em 20% dos doentes de alto risco.

Um estudo português realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra¹⁵, avaliou a performance da ¹⁸F-Colina PET/CT na detecção de metastização ganglionar e no estadiamento inicial de doentes diagnosticados com carcinoma da próstata. Verificou-se captação de ¹⁸F-Colina sugestiva de invasão ganglionar em 7 doentes (36.8%) e de metastização óssea em três (15.8%), com impacto na definição da estratégia terapêutica. Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade foram, respetivamente, 96.8%, 80.9%, 69.8%, 98.2% e 85.8%.

No que concerne à detecção de metastização óssea, a ¹⁸F-Colina PET/CT surge também, com resultados promissores. A sua capacidade de detetar precocemente metástases intramedulares e de diferenciar anormalidades ósseas malignas de distúrbios degenerativos

(dado que alterações degenerativas não apresentam captação de ^{18}F -Colina), sugerem a inclusão desta modalidade imagiológica em *guidelines* futuras, como alternativa à Cintigrafia Óssea (CO)²¹. Nas revisões bibliográficas de Wondergem *et al.*²² e Beheshti *et al.*²¹, foi comparado o desempenho para detecção de metastização óssea, entre a $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina PET/CT, a PET/CT com ^{18}F -Fluoreto de Sódio (NaF) e a CO, com resultados semelhantes. Concluiu-se que a performance da PET/CT, com qualquer um dos radiofármacos, superou a da CO, com sensibilidades e especificidades superiores. Verificou-se também, que a ^{18}F -NaF PET/CT é um exame altamente sensível para a detecção de invasão óssea, embora a $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina PET/CT tenha apresentado uma maior especificidade.

3.3.4. Recorrência Bioquímica

Um número elevado de pacientes com carcinoma prostático revela, ao longo do curso da doença, uma elevação do nível sérico de PSA após prostatectomia radical, uma condição designada como recorrência bioquímica (RBQ)²³. Tratar estes doentes revela-se uma tarefa difícil, tentando-se, por um lado, atrasar o desenvolvimento para doença metastática e por outro, evitar o tratamento excessivo de pacientes cuja doença pode não afetar a sua sobrevida ou a sua qualidade de vida.

Em Setembro de 2012, a *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o uso da ^{11}C -Colina PET/CT para a avaliação imagiológica de pacientes com suspeita de RBQ de carcinoma da próstata, residindo neste contexto, a principal utilidade deste radiofármaco.

Uma metanálise realizada por Evangelista *et al.*²⁴ com 1555 pacientes com RBQ de neoplasia prostática, revelou uma sensibilidade e especificidade de 86% e 93%, respetivamente, em todos os locais avaliados (fossa prostática, gânglios linfáticos e osso). Na detecção de metástases nos gânglios linfáticos, registou-se a melhor performance, com sensibilidade e especificidade de 100% e 82%, respetivamente. Já na avaliação da fossa prostática, registou-se uma sensibilidade inferior (75%) e uma especificidade idêntica.

Um fator importante na avaliação deste grupo de pacientes com esta modalidade imagiológica, é o efeito que a hormonoterapia (HT) através do seu bloqueio androgénico exerce no *uptake* da colina pelas células tumorais. A HT é uma terapia sistémica usualmente utilizada em pacientes com doença recorrente. Sendo um tratamento que influencia a progressão tumoral, deparou-se com a possibilidade desta acarretar repercussões na taxa de detecção da $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina PET/CT². No estudo de Fuccio *et al.*²⁵ foi investigada esta questão, em 14 pacientes com doença recorrente. Todos os doentes foram submetidos a avaliação imagiológica com ^{11}C -Colina PET/CT antes de iniciarem HT e novamente, 6 meses após início do tratamento. Antes de iniciar a HT, a ^{11}C -Colina PET/CT revelava-se positiva para invasão metastática em 13 dos pacientes. No entanto, 6 meses depois da administração de HT, apenas em 5 doentes foram registados resultados positivos. Estes resultados sugeriram a hipótese de que a HT reduz significativamente a captação da ^{11}C -Colina pelas células tumorais em doentes

com carcinoma da próstata sensível aos androgénios, comprometendo a taxa de deteção da $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina PET/CT.

A possibilidade de usar este radiofármaco para avaliação do prognóstico de pacientes com RBQ, foi também explorada em vários estudos. Giovacchini *et al.*²⁶ avaliaram retrospectivamente 195 pacientes com RBQ pós-prostatectomia radical, submetidos a avaliação imagiológica com ^{11}C -Colina PET/CT, relacionando os resultados com a sua sobrevida. Verificou-se que pacientes com *scans* positivos apresentaram uma sobrevida média de 4.1 anos, comparativamente aos 7.9 anos em pacientes com *scans* negativos, sublinhando o valor prognóstico promissor inerente a esta modalidade imagiológica.

3.4. PET/CT com Acetato

3.4.1. Fundamentos

O acetato é um precursor natural dos ácidos gordos. No interior das células, é convertido em acetil-CoA e, posteriormente, oxidado nas mitocôndrias pelo ciclo do ácido tricarboxílico para produção de energia ou, transformado em ácidos gordos pela enzima síntase de ácidos gordos, para incorporação na membrana celular como fosfatidilcolina. As células tumorais prostáticas apresentam uma abundância da enzima síntase de ácidos gordos, conferindo ao ^{11}C -Acetato potencial para avaliação de pacientes com esta neoplasia³.

A absorção fisiológica deste radiofármaco é mais marcada no pâncreas, glândulas salivares, fígado, baço e no intestino. A sua via de excreção é efetuada maioritariamente pelo sistema respiratório, não se verificando atividade urinária. Este dado torna-se uma vantagem, permitindo a avaliação imagiológica do paciente com um risco bastante reduzido de falsos-positivos, uma vez que a doença pélvica ou recorrente local pode ser confundida caso a bexiga apresente urina radioativa².

3.4.2. Doença Primária

A PET/CT com ^{11}C -Acetato tem sido estudada como alternativa para o diagnóstico de neoplasia prostática, tendo mostrado resultados promissores na deteção de doença avançada. No entanto, à semelhança da $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina, não se revela útil na avaliação de doença localizada. Num estudo em que se avaliaram 39 pacientes com doença localizada através deste método, verificou-se que a captação do ^{11}C -Acetato pelas células tumorais era significativamente maior do que no tecido prostático normal, mas semelhante quando comparado com tecido de pacientes com hiperplasia benigna da próstata. Posteriormente,

estes resultados foram comparados com as análises histopatológicas, revelando valores de sensibilidade e especificidade de 61.6% e 80%, respetivamente²⁷.

Numa metanálise de 24 estudos²⁸, a sensibilidade e a especificidade da PET/CT com ¹¹C-Acetato para deteção de doença primária foram de 75% e 76%, respetivamente. Os autores concluíram que estes resultados medíocres se deveram à captação aumentada do radiofármaco em pacientes com hiperplasia benigna da próstata e à sua inaptidão para detetar tumores de reduzidas dimensões.

Com base nos resultados obtidos em vários estudos, é pouco provável que este biomarcador seja utilizado como meio imagiológico independente para a avaliação de neoplasias intraprostáticas, quer pela sua baixa especificidade, quer pelo facto de existirem outras modalidades com resultados superiores.

3.4.3. Metastização ganglionar e à distância

Os pacientes com indicação para prostatectomia radical são usualmente submetidos a avaliação imagiológica prévia, por TC ou Ressonância Magnética, para estadiamento ganglionar que justifique a linfadenectomia. Porém, nenhum dos exames é suficientemente sensível para detetar metástases ganglionares, a não ser que os nódulos se encontrem aumentados².

O ¹¹C-Acetato foi então, testado para avaliação dos gânglios linfáticos em pacientes que iriam ser submetidos a prostatectomia radical. No estudo de Schumacher *et al.*²⁹, foram analisados 19 pacientes com ¹¹C-Acetato PET/CT e posteriormente submetidos a linfadenectomia pélvica. Os resultados da PET/CT foram comparados com os achados cirúrgicos e histopatológicos. Na análise baseada nos pacientes, registaram-se valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 90%, 67%, 75% e 86%, respetivamente. Já na análise baseada nas regiões ganglionares obteve-se valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 62%, 89%, 62% e 89%, respetivamente. Concluiu-se que a acuidade do ¹¹C-Acetato para deteção de gânglios com diâmetro inferior a 0.5cm e da região metastática precisa, era bastante limitada, dando origem a resultados falsos-positivos e falsos-negativos em um terço dos pacientes estudados.

Num estudo em que se incluíram 107 homens com carcinoma prostático localizado de risco intermédio ou alto, com imagiologia convencional negativa, foram obtidos resultados semelhantes³⁰. A PET/CT com ¹¹C-Acetato revelou-se positiva para metástases ganglionares ou à distância em 36 pacientes (33.6%), verificando-se valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 68%, 78.1%, 48.6% e 88.9%, respetivamente. Neste estudo também se verificou que em pacientes PET-positivos a probabilidade de insucesso terapêutico era maior do que nos pacientes PET-negativos. Estes resultados expuseram o potencial deste biomarcador para o estadiamento ganglionar em pacientes de risco intermédio a alto, para a orientação inicial

do planeamento terapêutico e para, independentemente, prever a probabilidade de sucesso terapêutico.

3.4.4. Recorrência Bioquímica

Vários autores aferiram o potencial papel da PET/CT com ^{11}C -Acetato para a identificação do local de recidiva em pacientes com recorrência bioquímica. Na metanálise de Mohsen *et al.*²⁸, foram relatadas uma baixa sensibilidade (64%) e uma especificidade alta (93%). No estudo retrospectivo de Leisser *et al.*³¹, foram estudados 123 pacientes com suspeita de recorrência bioquímica de carcinoma da próstata, através deste biomarcador. O ^{11}C -Acetato identificou recorrência, tanto na fossa prostática, gânglios linfáticos regionais, como metástases ósseas, em 82 pacientes (66.7%). Pacientes PET-positivos demonstraram valores de PSA superiores em relação aos PET-negativos, e pacientes classificados com *scores* de Gleason mais elevados apresentaram taxas de captação do radiofármaco superiores. Estas correlações estabelecidas pelos autores apontam para a possível utilidade do ^{11}C -Acetato como indicador de prognóstico e de agressividade tumoral em indivíduos com doença recorrente.

Alguns estudos foram realizados com o objetivo de comparar as performances do ^{11}C -Acetato e da ^{18}F -Colina, não tendo sido alcançada uma conclusão acerca de qual dos biomarcadores é o mais apropriado para a avaliação destes pacientes. Ambos apresentam uma acuidade diagnóstica insuficiente para a doença primária, dada a inaptidão para diferenciar doença primária de outras condições benignas, como a hiperplasia benigna da próstata e a prostatite. Os dois radiofármacos demonstram performances semelhantes na avaliação do envolvimento ganglionar e de doença recorrente. A vantagem mais marcante da Colina relativamente ao Acetato, prende-se com o facto da primeira poder ser marcada com ^{18}F , uma vez que este isótopo apresenta uma semivida superior à do ^{11}C , podendo ser utilizada em centros afastados do local de produção do biomarcador³².

3.5. PET/CT com ^{18}F FACBC

3.5.1. Fundamentos

Outros alvos em estudo, com potencial para serem usados na imagiologia molecular de pacientes com carcinoma prostático, são os aminoácidos, cujo metabolismo e transporte se encontram aumentados nesta neoplasia.

Tanto os aminoácidos radiomarcados naturais, como os sintéticos, têm sido utilizados para avaliação imagiológica deste grupo de pacientes. Os aminoácidos sintéticos têm várias vantagens em relação aos naturais, como a facilidade de produção, a capacidade de serem

marcados com isótopos de maior semivida (como o ^{18}F) e o facto de apresentarem uma farmacocinética mais simples, dado que estes biomarcadores não sofrem metabolismo.

Um dos análogos de aminoácidos sintéticos que recentemente foi alvo de várias investigações, com resultados promissores, é o ^{18}F -FACBC (*anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid*) ou Fluciclovina, um análogo da leucina que não é metabolizado nem incorporado em proteínas. A sua absorção fisiológica regista-se com maior intensidade no pâncreas, mas também, no fígado, medula óssea, glândulas salivares, tecido linfóide e na hipófise. Um aspeto fisiológico vantajoso deste radiofármaco é facto de apresentar atividade cerebral e excreção urinária mínima, permitindo uma ótima visualização na avaliação imagiológica do cérebro, do retroperitoneu e da pélvis³.

3.5.2. Doença Localizada

Na avaliação da doença primária o ^{18}F -FACBC partilha a mesma limitação do ^{11}C -Acetato e da $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina: o *uptake* pouco específico pelas células tumorais prostáticas. Num estudo prospetivo, em que 21 homens foram submetidos a avaliação imagiológica por PET/CT com ^{18}F -FACBC e por Ressonância Magnética multiparamétrica (RMNmp) previamente à realização de prostatectomia, verificou-se que o *uptake* de Fluciclovina por células tumorais era maior do que no tecido prostático normal, no entanto, o mesmo não se registou para as células de pacientes com hiperplasia benigna prostática, levando a um elevado número de resultados falsos-positivos. No mesmo estudo comparou-se, após análise histopatológica, os resultados de sensibilidade e de especificidade para ambas as modalidades imagiológicas. A sensibilidade e especificidade para a PET/CT com Fluciclovina foram 67% e 66%, respetivamente, e para a RMNmp, 73% e 79%, respetivamente. Verificou-se também que a combinação das duas modalidades imagiológicas para a localização de células tumorais, acarretava um VPP de 82%, um resultado superior ao registado quando se utiliza qualquer uma das modalidades isoladamente³³.

3.5.3. Recorrência Bioquímica

O principal papel que a Fluciclovina poderá vir a desempenhar será na avaliação de pacientes com carcinoma prostático recorrente, sendo que a FDA aprovou recentemente o uso deste biomarcador para o estudo deste grupo de doentes.

No ensaio clínico de Schuster *et al.*³⁴, 93 pacientes com doença prostática recorrente foram submetidos a avaliação imagiológica pela PET/CT com Fluciclovina, para deteção de focos tumorais prostáticos e extraprostáticos. Na avaliação de doença confinada à próstata, a Fluciclovina revelou sensibilidade de 90.2%, 40% de especificidade, acuidade de 73.6%, VPP de 75.3% e VPN de 66.7%. Já no estudo de doença extraprostática, os valores de sensibilidade,

especificidade, acuidade, VPP e VPN foram de 55%, 96.7%, 72.9%, 95.7% e 61.7%, respetivamente. Uma metanálise incluindo 251 pacientes, demonstrou resultados semelhantes, com uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 66%³⁵.

Tornou-se foco de interesse de vários estudos, estabelecer uma comparação entre as performances da Fluciclovina e da ¹¹C-Colina para a deteção de doença recorrente no mesmo grupo de pacientes. No estudo de Nanni *et al.*³⁶, 89 pacientes foram estudados com ambos os biomarcadores, tendo a performance da Fluciclovina superado a da ¹¹C-Colina, ao detetar um maior número de lesões verdadeiras-positivas e verdadeiras-negativas tanto na fossa prostática, como nos gânglios linfáticos e no osso. A mesma equipa realizou um outro estudo, com o mesmo objetivo, em 50 pacientes com carcinoma prostático recorrente, tendo a Fluciclovina revelado taxas de deteção superiores às da ¹¹C-Colina, para qualquer valor de PSA³⁷.

Tal como vários outros biomarcadores, uma das possíveis aplicações da Fluciclovina será a sua incorporação no sistema de biopsia ecoguiada. Ao combinar a imagiologia molecular com a ecografia, a taxa de deteção de neoplasia prostática por biopsia dirigida poderá ser indubitavelmente melhorada³⁸.

Com base nos resultados de vários estudos, é plausível que a Fluciclovina seja mais útil para a deteção de doença recorrente e para o estadiamento de carcinoma prostático primário de alto risco, do que para a deteção e caracterização da doença primária.

3.6. PET/CT com ¹⁸F-FDHT

3.6.1. Fundamentos

Os androgénios desempenham um papel importante na patogénese do carcinoma da próstata, sendo que em todos os estádios da doença se regista uma expressão marcadamente aumentada dos recetores de androgénios. A dihidrotestosterona, um derivado da testosterona, é o ligante natural destes recetores. Assim sendo, um biomarcador que afira a via molecular da dihidrotestosterona poderá revelar-se útil para a avaliação imagiológica do carcinoma prostático.

O agente molecular ¹⁸F-fluoro-5 α -dihidrotestosterona (¹⁸F-FDHT), liga-se ao recetor de androgénios com alta afinidade, refletindo a localização de células tumorais prostáticas com expressão elevada destes recetores³.

3.6.2. Aplicações Clínicas

Tendo como objetivo avaliar a capacidade deste biomarcador na deteção de doença neoplásica prostática, Larson *et al.*³⁹ realizaram um estudo em que se comparou as taxas de

deteção do ^{18}F -FDHT com as do ^{18}F -FDG, em 7 pacientes com doença metastática progressiva. Um total de 59 lesões tumorais foram identificadas neste grupo por imagiologia convencional e, destas, o ^{18}F -FDG identificou 57 (97%), enquanto que o ^{18}F -FDHT identificou 46 (78%). Este estudo permitiu estabelecer a viabilidade do ^{18}F -FDHT para a identificação de lesões tumorais e também, para a análise da expressão de recetores de androgénios, com possível impacto na abordagem clínica destes doentes.

A capacidade que este biomarcador apresenta ao identificar células tumorais com expressão aumentada de recetores de androgénios, revela-se bastante útil na abordagem terapêutica dos pacientes com carcinoma prostático. No ensaio clínico de Rathkopf *et al.*⁴⁰, em que foi estudada a eficácia do ARN-509, um antiandrogénio de segunda geração com potencial terapêutico para o carcinoma da próstata resistente à castração, recorreu-se à PET/CT com ^{18}F -FDHT para quantificar a ligação deste fármaco aos recetores de androgénios, permitindo avaliar o grau de resposta ao tratamento.

Por fim, a potencial utilidade deste biomarcador na avaliação do prognóstico de pacientes com carcinoma da próstata resistente á castração, foi também estabelecida no estudo de Vargas *et al.*⁴¹, em que foram estudados 38 pacientes com metástases ósseas, e em que se verificou que uma maior intensidade de captação do ^{18}F -FDHT nestas lesões estava associada uma taxa de sobrevida menor.

3.7. PET/CT com Fluoreto de Sódio

3.7.1. Fundamentos

Há cerca de 40 anos, o NaF era utilizado para a avaliação imagiológica do esqueleto numa altura em que não existiam PET *scans* comerciais. No entanto, devido á sua curta semivida e alta energia de radiação a sua utilização era marcadamente limitada. Com a difusão do uso dos tomógrafos e com o desenvolvimento de agentes marcados com ^{18}F de maior semivida, o NaF foi revitalizado para ser usado na imagiologia clínica²¹.

Fisiologicamente, o NaF deteta atividade osteoblástica através da ligação a locais de formação óssea, demonstrando *turnover* ósseo acelerado. Geralmente é utilizado na abordagem a malignidades ósseas, na avaliação da resposta a terapêuticas e na clarificação de anormalidades ósseas encontradas noutras modalidades imagiológicas²¹.

3.7.2. Aplicações Clínicas

Devido às suas características fisiológicas, a principal utilidade do ^{18}F NaF reporta-se, teoricamente, à avaliação imagiológica de metástases ósseas em pacientes com carcinoma da próstata. Num estudo em que se comparou as performances do ^{18}F NaF, da ^{18}F Colina e da

Cintigrafia Óssea, para a detecção de metástases da coluna vertebral, foi demonstrada a sensibilidade superior do NaF em relação à Colina (93% e 85%, respetivamente), no entanto, com uma especificidade marcadamente inferior (54% e 91%, respetivamente). A baixa especificidade registada para o ^{18}F NaF foi atribuída à captação aumentada deste radiofármaco em lesões ósseas degenerativas e inflamatórias, dando origem a vários resultados falsos-positivos, constituindo uma limitação importante na aplicação clínica do mesmo. Por fim, tanto a Colina como o NaF, revelaram-se superiores à Cintigrafia Óssea em termos de sensibilidade, acuidade, VPP e VPN, pondo em questão o papel deste último, como método de primeira linha para a avaliação de metástases ósseas em pacientes com neoplasia prostática⁴². Na revisão bibliográfica de Wondergem *et al.*²², registaram-se resultados semelhantes, atribuindo uma sensibilidade superior e uma especificidade inferior do NaF, comparativamente à Colina.

A PET/CT com ^{18}F NaF tem também, demonstrado resultados promissores na monitorização da terapia em pacientes com neoplasia prostática. No relatório da *National Oncologic PET Registry*, o ^{18}F NaF foi utilizado para aferir a resposta à terapêutica sistémica num grupo de 2217 pacientes com neoplasia prostática (56%), neoplasia da mama (43%) entre outros cancros (1%). Com base na avaliação por esta modalidade imagiológica, procedeu-se à alteração do plano terapêutico em 41.8% dos pacientes com doença tumoral prostática⁴³. Tendo o mesmo objetivo como base, o estudo de Cook *et al.*⁴⁴ avaliou a resposta ao tratamento com cloreto de ^{223}Ra , em 5 pacientes com carcinoma da próstata resistente à castração, confirmando a viabilidade do NaF para este tipo de monitorização.

Para além das potencialidades previamente apresentadas, foi demonstrada recentemente, no estudo de Etchebere *et al.*⁴⁵, a capacidade do ^{18}F NaF em avaliar o prognóstico de pacientes em tratamento sistémico com ^{223}Ra . Neste estudo foi reportado que o *uptake* deste biomarcador pelas células tumorais estava relacionado com o volume das lesões ósseas, e que ambos os parâmetros surgem como preditores independentes da sobrevida global. Os resultados deste estudo sublinharam a possível utilização deste radiofármaco como instrumento acessório para monitorização e avaliação do prognóstico, em pacientes sob terapia com ^{223}Ra .

Capítulo 4. Modalidades Ecográficas

4.1. Considerações gerais

O facto da Ecografia Transrectal (ETR) convencional permitir a visualização da próstata em tempo real a um baixo custo, aliado à disseminação do seu uso na prática clínica, tornou esta modalidade o “*gold-standard*” da avaliação imagiológica prostática. Na avaliação por ecografia, as lesões prostáticas tumorais são geralmente hipoecogénicas, porém, podem-se apresentar como zonas iso ou hiperecogénicas, de avaliação difícil por este meio imagiológico. Assim, é um exame pouco específico e que depende também, da experiência do investigador. Sendo considerado inadequado para diagnóstico e estadiamento do carcinoma da próstata, é fundamentalmente usado para estimar o volume prostático, conduzir biopsias e assistir na braquiterapia⁴⁶.

Para melhorar a acuidade diagnóstica da ETR, novas modalidades ecográficas foram desenvolvidas, evitando o aumento do número de biopsias aleatórias desnecessárias e consequentemente, poupando o doente a procedimentos invasivos e a morbilidade associada.

4.2. Ecografia com Contraste

4.2.1. Fundamentos

Dado que os ecógrafos com Doppler não detetam o fluxo sanguíneo lento da microvasculatura da próstata com uma sensibilidade satisfatória, foram introduzidos agentes de contraste intravenosos para a amplificação deste tipo de sinais. Uma vez que o tecido maligno prostático está geralmente associado a um aumento da densidade da microvasculatura e a um fluxo sanguíneo de baixo débito, a conjugação destes dois “auxiliares” da ecografia permite então, a visualização seletiva de lesões tumorais prostáticas e também, a realização de biopsias dirigidas⁴⁷.

4.2.2. Aplicações Clínicas

Ao longo dos anos, vários estudos focaram-se em desenvolver esquemas de biopsia alternativos ao atual. No estudo de Mitterberger *et al.*⁴⁸, foram selecionados 1776 homens, para realizar a primeira biopsia ou para repetir a mesma. O objetivo do estudo era comparar a taxa de deteção de biopsias dirigidas a áreas hipervascularizadas recorrendo à Ecografia

Doppler com contraste (5 amostras), com a de 10 biopsias sistemáticas aleatórias. Registou-se uma taxa de deteção superior para as biopsias dirigidas comparativamente às biopsias sistemáticas (26.8% e 23.1%, respetivamente). Foi também demonstrada, uma probabilidade duas vezes maior de detetar lesões tumorais através de biopsias dirigidas, com a vantagem de se utilizar um menor número de amostras. O estudo de Pelzer *et al.*⁴⁹ em 380 pacientes com suspeita de neoplasia prostática, tendo por base o mesmo objetivo comparativo, revelou resultados sobreponíveis. A taxa de deteção tumoral por amostra para as biopsias dirigidas, com Doppler e contraste, foi de 32.6%, um resultado significativamente superior ao registado para as biopsias sistemáticas: 17.9%.

De salientar, uma limitação importante desta modalidade imagiológica, o facto de condições benignas (como a prostatite e a hiperplasia benigna prostática) também se apresentarem com hipervascularização, dando origem a resultados falsos-positivos, com impacto negativo na especificidade deste método⁴⁷.

4.3. Ecografia assistida por Computador (C-ETR)

4.3.1. Fundamentos

A análise computadorizada de imagens ecográficas convencionais apresenta potencial para identificar, com um maior grau de fiabilidade, lesões potencialmente malignas, permitindo a realização de biopsias dirigidas com uma taxa de deteção tumoral superior. A C-ETR tem a capacidade de avaliar a informação digital proveniente de imagens ecográficas estáticas e seriadas, independentemente dos atributos ecogénicos das lesões. As lesões suspeitas são interpretadas e marcadas pelo computador, guiando a agulha de biopsia para as suas localizações¹.

4.3.2. Aplicações Clínicas

Num estudo prospetivo, foram avaliados 132 pacientes com suspeita de neoplasia prostática e com uma média de duas sessões de biopsias sistemáticas negativas, recorrendo a biopsias dirigidas por C-ETR. Através deste meio, foram identificadas lesões tumorais em 66 doentes (50%), pondo em causa o quão confiável é o esquema de biopsias sistemáticas atual. Com este estudo, ficou comprovada a capacidade da C-ETR para potenciar a acuidade diagnóstica da ETR convencional⁵⁰.

Outra possível aplicação da C-ETR, para aumentar a taxa de deteção tumoral, é através da sua combinação com a Ressonância Magnética Multiparamétrica (RMNmp). No estudo de Strunk *et al.*⁵¹, avaliaram-se 20 pacientes, com suspeita de carcinoma prostático recorrendo à

conjugação destas duas modalidades e posteriormente, foram submetidos a biópsia guiada transrectal. Foi encontrada neoplasia prostática em 11 doentes (58%), sendo a maior parte classificados como doentes de “alto-risco”. Dos pacientes em que se confirmou patologia tumoral, a C-ETR revelou-se positiva em todos, enquanto que a RMNmp falhou na identificação de tumor em 3 doentes, sendo principalmente útil na avaliação da extensão tumoral. Os resultados registados neste estudo confirmaram as taxas de deteção da C-ETR, previamente encontradas em estudos anteriores.

4.4. Ecografia com Elastografia

4.4.1. Fundamentos

O tecido tumoral apresenta um aumento da densidade celular levando a alterações da sua elasticidade, com aumento da rigidez tecidual comparativamente ao tecido normal. A elastografia é uma técnica imagiológica inovadora que, associada à ecografia, é capaz de detetar alterações na elasticidade do tecido prostático, destacando áreas sugestivas de neoplasia⁴⁷.

Dois técnicas de elastografia distintas foram desenvolvidas. A *quasi-static elastography* da próstata baseia-se na análise da deformação tecidual de uma região, gerada por compressão mecânica com a própria sonda transrectal. Assim, a rigidez do tecido é estimada através da diferença de elasticidade entre duas regiões adjacentes. A limitação mais marcante deste método deve-se à dependência da experiência do investigador, de modo a alcançar diagnósticos precisos. Já a *shear wave elastography* não necessita de compressão manual da parede retal para aferir a rigidez tecidual. Este método baseia-se no cálculo da velocidade de propagação de uma onda compressiva, gerada pela sonda transretal, permitindo a análise quantitativa dos valores de elasticidade dos tecidos e sendo independente de variação inter-investigador⁵².

Uma limitação importante desta modalidade assenta na diferenciação entre tecido maligno, devido ao aumento da densidade celular, e tecido prostático com alterações de elasticidade benignas, como a atrofia e a inflamação, podendo dar origem a resultados falsos-positivos⁵³.

4.4.2. Aplicações Clínicas

Com o objetivo de avaliar o impacto na acuidade diagnóstica da ETR, ao ser associada a elastografia e a capacidade desta, em guiar biópsias prostáticas, König *et al.*⁵⁴ avaliaram 404 homens com suspeita de carcinoma da próstata. Todos os doentes foram avaliados

imagiológicamente com a conjugação das duas modalidades e posteriormente, foram submetidos a biopsias guiadas por elastografia. Foi encontrada neoplasia prostática em 151 doentes, sendo que a elastografia identificou alterações patológicas em 84.1% dos casos. No entanto, apresentou também 24 resultados falsos-negativos (15.9%). Ainda assim, este estudo veio comprovar a possibilidade de usar a elastografia como método diagnóstico complementar da ETR para biopsias dirigidas.

No estudo prospetivo de Pallwein *et al.*⁵⁵, comparou-se a taxa de deteção de biopsias guiadas por elastografia com a de biopsias sistemáticas. Cada um dos 230 doentes, foram submetidos a 5 biopsias dirigidas e a 10 biopsias sistemáticas. Foi detetado carcinoma prostático em 81 pacientes, incluindo 68 (30%) pela elastografia e 58 (25%) pelas biopsias sistemáticas. Isoladamente, a elastografia detetou patologia tumoral em 23 pacientes (10%), enquanto que a biopsia sistemática revelou-se positiva em 13 (6%). Demonstrou-se também, que as biopsias guiadas por elastografia apresentavam uma probabilidade de detetar carcinoma prostático, 2.9 vezes superior que as biopsias sistemáticas, com metade do número de amostras recolhidas. Outro estudo com o mesmo objetivo⁵³, revelou também, que a taxa de deteção de carcinoma prostático era consideravelmente superior em pacientes submetidos a biopsia guiada por elastografia, comparativamente a pacientes submetidos a biopsias ecoguiadas (51.1% e 39.4%, respetivamente). Os valores de sensibilidade e especificidade foram de 60.8% e 68.4%, respetivamente, para a elastografia, e de 15% e 92.3% para a ecografia isolada.

Apesar de os valores de sensibilidade serem ligeiramente inferiores ao desejado, não permitindo dispensar totalmente o esquema de biopsias sistemáticas, a informação sobre a variação da elasticidade tecidual oferecida pela elastografia, fornece uma maior acuidade diagnóstica quando usada como complemento de outras modalidades imagiológicas, como a ETR e a RMN.

4.5. Micro-Ecografia: Ecografia de Alta Resolução

4.5.1. Fundamentos

Os sistemas de ecografia convencionais atuais operam a frequências de 8 a 12 MHz. Recentemente, têm sido desenvolvidos sistemas ecográficos inovadores que, operando a frequências de 21 a 29 MHz, levam a um aumento cerca de 300% na resolução espacial comparativamente às modalidades convencionais, mantendo uma profundidade de imagem apropriada (aproximadamente, 50mm) para visualização da parede prostática anterior. Este incremento na resolução espacial com a micro-ecografia, além de facultar uma visualização e caracterização mais detalhada das imagens prostáticas, permite a identificação de regiões

suspeitas de malignidade com potencial para guiar biopsias, aumentando a probabilidade de deteção tumoral⁵⁶.

4.5.2. Aplicações Clínicas

Com o intuito de comparar a performance de um sistema de ecografia transretal de alta resolução (HiTRUS de 21 MHz) com a de um sistema ecográfico convencional (LoTRUS de 5 MHz), na identificação de carcinoma prostático, o estudo de Pavlovich *et al.*⁵⁷ avaliou imagiologicamente, 25 doentes pré-prostatectomia radical com ambos os sistemas ecográficos. No total, foram detetadas 69 regiões neoplásicas. Registou-se que o HiTRUS identificou 45 regiões (65%), enquanto que o LoTRUS apenas conseguiu identificar 26 (38%). Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para o HiTRUS (65.2%, 71.6%, 66.2% e 70.7%, respetivamente) foram consideravelmente superiores aos do LoTRUS (37.7%, 65.4%, 48.1%, 55.2%, respetivamente). Os resultados promissores deste estudo confirmaram que uma visualização mais detalhada da arquitetura intraprostática, fornecida por um sistema ecográfico de alta resolução, permite uma melhoria na taxa de deteção de lesões tumorais comparativamente aos ecógrafos convencionais.

A elevada resolução espacial associada a estes sistemas ecográficos acarreta o problema do aumento da deteção de doença tumoral insignificante, do sobrediagnóstico de neoplasia prostática e consequentemente, instituição de terapias desnecessárias. De modo a limitar esta questão, surgiu a necessidade de se testar um protocolo de estratificação de risco de carcinoma prostático ao avaliar pacientes através da micro-ecografia. No estudo de Ghai *et al.*⁵⁶, foi apresentada uma proposta deste tipo de protocolo, ao avaliar pacientes com o ExactVu™, um sistema de micro-ecografia de alta resolução. Os autores concluíram que o uso deste protocolo, apresentava uma taxa de deteção elevada para doença de alto risco precocemente enquanto reduzia a deteção de doença insignificante.

Capítulo 5. Ressonância Magnética

5.1. Considerações gerais

A Ressonância Magnética (RMN) baseia-se no princípio de que os prótons se orientam ao longo de um campo magnético forte (1.5- ou 3-Tesla). Na imagiologia, uma antena (bobina), colocada na área a ser estudada, emite radiofrequências que energizam os prótons. Quando estes pulsos são interrompidos, os prótons emitem energia criando uma imagem. A velocidade com que esta energia é libertada vai definir a ponderação da imagem, que pode ser ponderada em T1 (plano axial) ou em T2 (três planos).

A ponderação em T2 é a mais utilizada pois permite uma visualização de alta resolução da morfologia prostática e das estruturas adjacentes, fornecendo informações acerca da invasão local, ganglionar e óssea. As lesões tumorais prostáticas apresentam-se tipicamente como nódulos de hipointensidade de sinal, característica partilhada por condições benignas como hemorragia e inflamação, podendo levar a resultados falsos-positivos no diagnóstico de CaP. A ponderação em T1 não tem utilidade para diferenciação de tecido prostático, no entanto, pode ser útil na deteção de hemorragia prostática⁴⁶.

Nos últimos anos, com a intensa investigação de técnicas inovadoras que complementem os exames convencionais na deteção de CaP, surgiram as técnicas de Ressonância Magnética Multiparamétrica (RMNmp), com resultados promissores para a deteção e localização do CaP. A RMNmp é um conjunto de técnicas funcionais e dinâmicas que se baseiam na avaliação das propriedades anatómicas, metabólicas e fisiológicas do CaP, utilizando um *scanner* de RMN de 3-Tesla.

Atualmente, já se utiliza a RMNmp em pacientes com suspeita de CaP, previamente à repetição de biopsia, cuja primeira biopsia prostática se revelou negativa e com níveis de PSA persistentemente elevados. Caso a avaliação imagiológica com esta modalidade se revele positiva para lesão tumoral, procede-se à repetição da biopsia, desta vez guiada por RMNmp.

5.2. RMNmp com Contraste Dinâmico

5.2.1. Fundamentos

É reconhecido e documentado o aumento da vascularização e da permeabilidade dos vasos sanguíneos no tecido tumoral, comparativamente ao tecido normal. As diferenças no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular, permitem a administração de um agente de

contraste e o estudo imagiológico aquando da sua passagem no tecido de interesse, possibilitando a diferenciação entre tecidos malignos e benignos⁵⁸.

5.2.2. Aplicações Clínicas

A incorporação do contraste dinâmico como técnica complementar da RMN, tem potencial para desempenhar um papel de relevo em várias fases da avaliação de pacientes com CaP, incluindo a deteção e localização tumoral, determinação da agressividade do tumor, estadiamento, deteção de recorrência bioquímica e na monitorização do tratamento⁵⁸.

O desempenho superior da RMN com contraste dinâmico em relação à RMN com ponderação em T2 na deteção e localização tumoral, foi documentado no estudo de Jackson *et al.*⁵⁹, em que se registou uma sensibilidade consideravelmente superior para o primeiro (50%) comparativamente ao último (21%), e uma especificidade semelhante (85% e 81%, respetivamente). Os resultados alcançados neste estudo permitiram ao autor sugerir a potencial utilização desta técnica de RMN, como “guia” para a administração de radioterapia em pacientes com CaP.

No estudo de Haider *et al.*⁶⁰, foi comparada a performance da RMN com contraste dinâmico com a RMN ponderada em T2, para a identificação de doença recorrente prostática em 33 pacientes com suspeita de recorrência bioquímica pós-radioterapia. Registaram-se valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN significativamente superiores para a técnica de contraste (72%, 85%, 46% e 95%, respetivamente), comparativamente à técnica de RMN convencional (38%, 80%, 24% e 88%, respetivamente). Estes resultados vieram a confirmar a aptidão superior desta técnica de contraste na RMN em relação à RMN convencional, na avaliação deste grupo de pacientes, com impacto significativo no planeamento terapêutico destes casos.

Apesar dos vários estudos que sublinham o potencial desta técnica imagiológica para ser incorporada na abordagem a pacientes com neoplasia prostática, várias limitações estão ainda por ser ultrapassadas. A inexistência de protocolos padronizados para a aquisição e análise das imagens obtidas, e a variação inter-observador das mesmas, contribuem para uma maior renitência na disseminação do uso desta técnica.

5.3. RMNmp com Ponderação em Difusão

5.3.1. Fundamentos

Uma das características do tecido tumoral que o diferem de tecido não-cancerígeno, relaciona-se com as suas propriedades de difusão que dependem da quantidade de água livre

intersticial e da permeabilidade tecidual. A RMN com ponderação em difusão fornece a imagem contrastada a partir do cálculo do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), que mede o movimento das moléculas de água entre os tecidos⁴⁶.

Geralmente, o tecido tumoral apresenta uma elevada densidade celular e uma abundância de membranas intra e intercelulares, contribuindo para uma maior restrição da difusão de água comparativamente ao tecido normal, apresentando, portanto, uma redução do valor de ADC⁶¹.

5.3.2. Aplicações Clínicas

Esta técnica funcional de RMN apresenta, como principais vantagens, um tempo de aquisição de imagem curto e uma grande resolução de contraste, entre tecidos malignos e benignos⁴⁶. O estudo prospetivo de Abdelmaboud *et al.*⁶¹, avaliou o impacto da combinação da RMN ponderada em T2 com a técnica de imagem ponderada em difusão, para o estudo imagiológico de 36 pacientes com suspeita clínica de CaP. Concluiu-se que esta combinação de técnicas permitia um diagnóstico e estadiamento, significativamente mais precisos para esta neoplasia, comparativamente à RMN em T2 isolada, com valores de sensibilidade, especificidade e taxa de deteção, de 86%, 71% e 83%, respetivamente. Um outro estudo retrospectivo, incluindo 124 pacientes, corroborou estes resultados, tendo a combinação da RMN com ponderação em T2/RMN com ponderação por difusão alcançado valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, de 86%, 84%, 90% e 79%, respetivamente, com claro impacto na taxa de deteção do CaP⁶².

O estudo de deSouza *et al.*⁶³ demonstrou que o tecido prostático maligno apresentava valores de ADC, consideravelmente inferiores ao tecido benigno, e que este valor variava consoante o grau de risco da doença tumoral dos pacientes. Os autores concluíram que a RMN com ponderação em difusão permitia a identificação de lesões tumorais pouco diferenciadas, relatando uma sensibilidade de 86.7% e especificidade de 72.2%, para a deteção de CaP na zona periférica.

Esta técnica funcional é, apesar de tudo, limitada pela fraca resolução espacial e pela possibilidade de ocorrer distorção da imagem, desencadeada pela hemorragia pós-biopsia prostática⁴⁶.

5.4. RMNmp com Espectroscopia

5.4.1. Fundamentos

A RMN com Espectroscopia permite avaliar o perfil metabólico e a visualização de substâncias químicas do tecido prostático, identificando compostos contendo colina,

poliamina, creatina e citrato. No tecido prostático maligno observam-se níveis elevados de colina e níveis reduzidos de citrato, comparativamente ao tecido prostático normal, devido às alterações estruturais celulares que ocorrem aquando da formação da neoplasia⁶⁴. Consequentemente, o cálculo do *ratio* entre estas duas substâncias pode assim, ser utilizado para discriminar tecido maligno de tecido prostático normal, dado que se encontra elevado na patologia tumoral⁶⁵.

5.4.2. Aplicações Clínicas

Nos últimos anos, foram publicados vários estudos sobre a combinação da informação anatómica fornecida pela RMN convencional, com a informação metabólica facultada pela Espectroscopia. No estudo de Scheidler *et al.*⁶⁶, concluiu-se que a incorporação da Espectroscopia na avaliação com RMN convencional, promovia significativamente a deteção e a localização de CaP. Na análise por sextantes da glândula prostática, esta combinação alcançou uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 91%, para a deteção de CaP. Estes resultados revelaram-se bastante superiores aos registados em ambos os exames isoladamente.

Numa metanálise incluindo 581 pacientes, foi reportado que apenas um pequeno número de estudos indicava um papel de relevo para a RMN com Espectroscopia na abordagem a pacientes com suspeita de CaP. Registou-se que a sensibilidade e a especificidade médias para a deteção de neoplasia, nos estudos em que se investigaram doentes com diagnóstico de CaP confirmado, foram de 68% e 85%, respetivamente. Nos estudos em que se incluíram doentes com suspeita de CaP, a sensibilidade e especificidade médias foram de 82% e 88%, respetivamente⁶⁷.

Além da potencial utilidade no diagnóstico primário de CaP, a RMN ponderada em T2 aliada à Espectroscopia mostrou também resultados promissores para fins de estadiamento, demonstrando fiabilidade na avaliação da extensão extra-capsular da neoplasia⁶⁸ e também, na possibilidade de ser usada como “guia” para a realização de biopsias prostáticas, promovendo um aumento na taxa de deteção de CaP em pacientes com um nível elevado de PSA e com uma biopsia anterior negativa⁶⁹.

No estudo de Zakian *et al.*⁷⁰, foi encontrada uma correlação entre o aumento do *ratio* colina/citrato para valores da escala de Gleason mais elevados, sugerindo potencial desta modalidade para estimar a agressividade tumoral.

No entanto, esta técnica apresenta certas desvantagens, como um tempo de aquisição de imagem longo, a impossibilidade de visualizar a anatomia periprostática e a possibilidade da realização de uma biopsia prévia acarretar uma degradação espectral da glândula, tornando a interpretação do *ratio* dos metabólitos imprecisa⁶⁵.

5.5. Biopsia orientada por Fusão RMNmp/ETR

5.5.1. Fundamentos

A biopsia prostática através de ecografia transrectal (ETR), com recolha de 12 fragmentos da glândula (2 em cada sextante), é atualmente o *gold-standard* para o diagnóstico de CaP. Estas amostras são recolhidas de forma sistemática e sem o operador ter conhecimento da localização do tumor, acarretando limitações relevantes, nomeadamente, uma baixa sensibilidade e a dificuldade na recolha dos fragmentos nas zonas apicais e anteriores da glândula. Com o desenvolvimento tecnológico na área da RMN multiparamétrica, surgiram novas oportunidades para ultrapassar o desafio dos pacientes com biopsias sistemáticas ecoguiadas negativas, dada a possibilidade de realização de biopsias dirigidas com base nestas técnicas funcionais⁷¹.

Atualmente, estão disponíveis três métodos para a utilização da RMNmp como “guia” para biopsias prostáticas: a fusão cognitiva, a biopsia guiada por RMN e a biopsia ecoguiada com fusão de imagem. Este último método será abordado neste subcapítulo, em que imagens de RMN do paciente adquiridas pré-biopsia, são carregadas para um *software* adaptado ao ecógrafo, obtendo-se uma fusão de imagens em tempo real, que permite orientar a ecografia e a agulha de biopsia para as regiões consideradas suspeitas na RMN⁷².

5.5.2. Aplicações Clínicas

Hoje em dia, alguns centros hospitalares já realizam biopsias guiadas por RMN em tempo real. No entanto, esta técnica, além de incómoda para o paciente, é dispendiosa, demorada e pouco prática, dado que todo o processo é efetuado na câmara de ressonância. Num estudo prospetivo de Pinto *et al.*⁷³, 101 pacientes foram submetidos a avaliação imagiológica por RMNmp de 3-Tesla com bobina endorectal, incluindo ponderação em T2, espectroscopia, contraste dinâmico e ponderação em difusão. As lesões identificadas foram estratificadas, de acordo com o grau de suspeita maligna, como sendo de baixo, moderado ou alto risco. Posteriormente, foi realizada a biopsia sistemática ecoguiada convencional, com recolha de 12 fragmentos da glândula prostática. Por fim, os mesmos pacientes, foram submetidos a biopsia guiada por ETR em fusão com as imagens de RMNmp obtidas previamente, sobrepondo a localização das lesões suspeitas na imagem em tempo real. Foi comparado o desempenho dos dois métodos de biopsia, verificando-se que para todos os graus de suspeita de malignidade, a biopsia guiada por fusão implicou uma taxa de deteção de CaP superior à da biopsia ecoguiada convencional. A biopsia guiada por fusão apresentou uma taxa de deteção

de CaP de 27.9%, 66.7% e 89.5%, para pacientes com grau de suspeita baixo, moderado e alto, respetivamente.

Vários estudos corroboraram estes resultados, sublinhando a capacidade demonstrada pela biopsia de fusão RMN/ETR em detetar lesões tumorais de alto risco, clinicamente significativas, que o esquema de biopsias convencional falha em identificar⁷¹. No estudo de Sonn *et al.*⁷⁴, foram incluídos 105 pacientes com biopsia sistemática ecoguiada prévia negativa e com níveis persistentemente elevados de PSA. Estes pacientes foram submetidos a biopsia de fusão RMN/ETR, que permitiu o diagnóstico de CaP em 34% dos casos, sendo que cerca de um terço destes, apresentava tumores clinicamente significativos, com *score* de Gleason elevado.

As evidências atuais relatam, portanto, que este método de biopsia inovador permite a deteção de neoplasia prostática em imagens de alta resolução, a estratificação de pacientes e das lesões por suspeita de malignidade, e uma precisão de diagnóstico superior à do esquema de biopsias convencional.

5.6. RMN de Corpo Inteiro

5.6.1. Fundamentos

O principal fator determinante das opções terapêuticas para pacientes com CaP, é a investigação precisa da extensão da doença, nomeadamente na deteção de metástases ganglionares e ósseas. A implementação de uma terapia direcionada às metástases terá de ser apoiada por uma avaliação imagiológica exaustiva, recorrendo a técnicas capazes de reconhecer os locais de metastização e de monitorizar a resposta tumoral. A RMN de corpo inteiro torna-se útil na investigação deste grupo de pacientes, permitindo a deteção de gânglios linfáticos aumentados ao longo de todo o corpo, e concomitantemente, metástases ósseas, numa única avaliação, não invasiva e sem expor o doente a radiação⁷⁵.

5.6.2. Aplicações Clínicas

A RMN de corpo inteiro permite uma avaliação rigorosa de envolvimento ósseo e/ou linfático, tornando-se crucial para a estratificação de pacientes metastáticos e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. No estudo de Larbi *et al.*⁷⁵, avaliou-se a performance desta modalidade imagiológica, combinada com sequências de RMN ponderada em difusão, para a identificação de disseminação metastática em pacientes com CaP, dando especial atenção a pacientes com doença “oligometastática” (≤ 3 lesões metastáticas ganglionares, ósseas e/ou viscerais síncronas), determinando se as localizações destas lesões se enquadravam nas áreas-alvo, atualmente aceites, para a realização de linfadenectomia

pélvica e de radioterapia por radiação externa. Foram incluídos 96 pacientes com alta suspeita de disseminação metastática, dos quais, 46 apresentavam CaP recém-diagnosticado e não tratado, e 50 com CaP resistente à castração. Identificaram-se metástases ósseas e ganglionares, em 68.8% e 68.7% dos pacientes, respetivamente, enquanto que metástases viscerais foram detetadas em 6.7%. Registou-se que, em mais de dois terços dos pacientes com doença metastática, as lesões localizavam-se fora das áreas recomendadas como alvo para a linfadenectomia pélvica e para a radioterapia. Verificou-se também, que 28% dos pacientes com CaP inocente a tratamento, e 50% dos pacientes com CaP resistente à castração, se enquadravam na definição de doença “oligometastática”.

Este estudo permitiu confirmar a capacidade da RMN de corpo inteiro na deteção de metástases, mesmo em pacientes com baixa carga metastática, o que poderá vir a revolucionar o conceito de terapia local seletiva e individualizada neste grupo de doentes, substituindo esquemas terapêuticos sistémicos mais agressivos e muitas vezes desnecessários.

Capítulo 6. Resultados

Na prática clínica atual, o baixo custo, a acessibilidade e a disponibilidade da ETR, tornam esta modalidade imagiológica na mais amplamente utilizada para avaliação de pacientes com CaP, e o método de escolha para guiar biopsias prostáticas. No entanto, com o desenvolvimento tecnológico e com o aparecimento de novos dados científicos, outras modalidades imagiológicas podem assumir, num futuro próximo, um papel de relevo na abordagem a este grupo de pacientes, quer a nível de diagnóstico inicial, identificação de metástases ganglionares e à distância, estadiamento, planeamento terapêutico e na avaliação do prognóstico.

A tabela 1 apresenta, resumidamente, as vantagens e as limitações de cada modalidade imagiológica com os resultados mais promissores, abordadas nesta revisão.

Tabela 1 - Vantagens e limitações das diversas modalidades imagiológicas

	Vantagens	Limitações
PET/CT		
PSMA	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade, Especificidade e Acuidade elevadas para deteção de CaP primário, de metástases ganglionares, ósseas e de tecidos moles e de recorrência bioquímica Baixa taxa de resultados falsos-negativos e de falsos-positivos Correlação positiva com o aumento do valor de PSA e com a agressividade tumoral Utilidade no planeamento terapêutico ¹⁷⁷Lu-PSMA atua como agente terapêutico, com impacto na redução do valor de PSA, bem tolerado pelos pacientes e com baixo perfil de toxicidade 	<ul style="list-style-type: none"> Equipamento caro Exposição dos pacientes a radiação Baixa reprodutibilidade a nível de hospitais comunitários, por necessidade de equipamentos e de proximidade geográfica de centros com geradores produtores de isótopos
Colina	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade e Especificidade altas para a identificação de metastização ganglionar e óssea Aprovada pela FDA para deteção de recorrência bioquímica Eficaz na avaliação da extensão da doença prostática e no seu estadiamento Possibilidade de direcionar biopsias para locais com maior probabilidade de doença Dotada de valor prognóstico, 	<ul style="list-style-type: none"> Papel limitado na deteção de CaP primário devido a acumulação do radiofármaco em condições benignas (ex. Hiperplasia Benigna da Próstata) TBA reduz a captação de Colina pelas células tumorais, com implicação na taxa de deteção em pacientes sob esta terapia

	<p><i>scans</i> positivos associados a menor sobrevida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de ser marcada com isótopos com maior tempo de semivida (¹⁸F) 	
Acetato	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade moderada e Especificidade alta para deteção de metástases ganglionares e à distância e de recorrência bioquímica • Não apresenta excreção urinária, evitando falsos-positivos na avaliação de doença pélvica • <i>Scans</i> positivos correlacionam-se com valores de PSA e <i>scores</i> de Gleason elevados, funcionando como indicador prognóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • Papel limitado na deteção de CaP primário devido a acumulação do radiofármaco em condições benignas (ex. Hiperplasia Benigna da Próstata) • Taxa de deteção limitada para nódulos tumorais de reduzidas dimensões • Marcada com isótopo de semivida reduzida (¹¹C)
FACBC	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade moderada e Especificidade alta para deteção de recorrência bioquímica • Aprovada pela FDA para deteção de recorrência bioquímica • Possibilidade de ser incorporada no sistema de biopsia ecoguiada • Apresenta excreção urinária mínima, permitindo uma visualização ótima do retroperitoneu e da pélvis 	<ul style="list-style-type: none"> • Papel limitado na deteção de CaP primário devido a acumulação do radiofármaco em condições benignas (ex. Hiperplasia Benigna da Próstata)
FDHT	<ul style="list-style-type: none"> • Viabilidade para deteção de CaP intra-prostático e metástases ósseas • Permite quantificação da expressão aumentada de recetores de androgénios pela neoplasia, com impacto na abordagem terapêutica e na avaliação do grau de resposta ao tratamento • Indicador de prognóstico da doença, dado que uma maior intensidade de captação do radiofármaco pelas lesões tumorais está associada a uma taxa de sobrevida menor 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade, Especificidade e Acuidade diagnóstica inferiores a outras modalidades imagiológicas

NaF	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade elevada para a identificação de metástases ósseas • Performance superior na identificação de metástases ósseas relativamente à Cintigrafia Óssea • Permite avaliação do grau de resposta à terapêutica sistêmica em pacientes com CaP resistente à castração • Captação aumentada em lesões metastáticas ósseas de maior volume, funcionando como indicador de prognóstico da doença • Permite a clarificação de anormalidades ósseas encontradas em outras modalidades de imagem 	<ul style="list-style-type: none"> • Especificidade medíocre na deteção de metástases ósseas comparativamente a outras modalidades (ex. PET/CT com Colina) • Resultados falsos-positivos devido a captação do radiofármaco em lesões ósseas degenerativas e inflamatórias
Modalidades Ecográficas		
Contraste	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade e Especificidade satisfatórias para deteção de CaP primário por biopsias dirigidas • Taxa de deteção tumoral superior comparativamente ao sistema de biopsias sistemáticas ecoguiadas • Necessidade de um número reduzido de amostras prostáticas • Probabilidade cerca de duas vezes superior de encontrar lesões tumorais relativamente às biopsias sistemáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Especificidade é limitada pelo facto de condições benignas (ex. Prostatite e Hiperplasia Benigna da Próstata) se apresentarem com hipervascularização, podendo dar origem a resultados falsos-positivos
C-ETR	<ul style="list-style-type: none"> • Permite avaliação digital das imagens ecográficas, independentemente da ecogenicidade das lesões • Permite a realização de biopsias dirigidas, com uma taxa de deteção de lesões tumorais superior ao sistema de biopsias sistemáticas ecoguiadas • Correlação positiva entre taxa de deteção de lesões com a agressividade tumoral • Operador-independente 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de <i>software</i> adicional para análise digital das imagens ecográficas
Elastografia	<ul style="list-style-type: none"> • Permite realização de biopsias dirigidas, aumentando a acuidade diagnóstica da ETR, comparativamente ao sistema de biopsias sistemáticas • Necessidade de um número reduzido de amostras prostáticas • Pode ser usada como complemento de outros sistemas de biopsias, como a ETR e a RMN • <i>Shear wave elastography</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Especificidade limitada pelo facto de condições benignas (ex. atrofia e inflamação) apresentarem alterações da elasticidade tecidual • Taxa de resultados falsos-positivos e falsos-negativos considerável • <i>Quase-static elastography</i> é um método dependente da experiência do operador

	permite uma análise quantitativa dos valores de elasticidade tecidual, sendo operador-independente	
Micro-Ecografia	<ul style="list-style-type: none"> • Garante uma visualização de alta resolução espacial da arquitetura prostática, com capacidade para dirigir biopsias • Acarreta um incremento na Sensibilidade, Especificidade e Acuidade para diagnóstico de CaP, e uma redução da taxa de resultados falsos-negativos, comparativamente a sistemas de biopsias ecográficas convencionais 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de sobrediagnóstico de doença tumoral prostática, clinicamente insignificante • Inexistência de protocolos que regulem e uniformizem a avaliação de pacientes com CaP
Ressonância Magnética		
Contraste Dinâmico	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade e Especificidade superiores à da RMN ponderada em T2, para deteção e localização tumoral, e para identificação de doença recorrente • Potencial para dirigir a administração de radioterapia • Impacto no planeamento terapêutico 	<ul style="list-style-type: none"> • Inexistência de protocolos padronizados para a aquisição e análise das imagens de RMN • Operador-dependente • Exposição dos pacientes a agentes de contraste • Condições benignas podem apresentar-se com aumento da vascularização
Difusão	<ul style="list-style-type: none"> • Promove um aumento da Sensibilidade, Especificidade e da taxa de deteção tumoral da RMN ponderada em T2, quando utilizadas em conjunto • Capacidade para identificar tumores pouco diferenciados, com impacto na estratificação dos pacientes • Promove um estadiamento das lesões mais preciso do que a RMN ponderada em T2 isolada 	<ul style="list-style-type: none"> • Fraca resolução espacial • Hemorragia pós-biopsia pode causar distorção da imagem • Alterações hiperplásicas benignas podem cursar com diminuição da difusão de moléculas de água
Espetroscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade e Especificidade elevadas para o diagnóstico de CaP primário • Permite a avaliação da extensão extra-capsular do tumor, com impacto no estadiamento e estratificação dos pacientes • Capacidade para dirigir biopsias prostáticas com altas taxas de deteção tumoral • Permite aferir a agressividade tumoral, funcionando como indicador de prognóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de aquisição de imagem longo • Operador-dependente, exigindo treino e experiência técnica • Impossibilidade de visualizar a anatomia periprostática • Degradação espectral da glândula em pacientes com biopsia prévia
Biopsia por Fusão RMNmp/ETR	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de deteção superior de CaP primário relativamente ao sistema de biopsias sistemáticas • Desempenho superior na deteção de lesões clinicamente significativas • Combinação de informação multimodal em tempo real • Permite estratificação dos pacientes e um estadiamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica dispendiosa e demorada • Pouco prática e incómoda para o paciente • Operador-dependente, requerendo treino específico no aparelho de fusão de imagens

	mais preciso das lesões tumorais	
RMN Corpo Inteiro	<ul style="list-style-type: none"> • Permite a visualização de toda a anatomia corporal • Taxa de deteção elevada para metástases ganglionares e ósseas • Avaliação do envolvimento ósseo e linfático simultaneamente, numa única avaliação • Permite a estratificação de pacientes metastáticos • Impacto no desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e individualizadas • Potencial para monitorizar a resposta tumoral ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de aquisição de imagem longo • Requer cooperação do paciente ou anestesia geral para evitar artefactos por movimento • Indefinição das indicações para a sua realização • Poucos estudos comparativos com outras modalidades imagiológicas⁷⁶

Capítulo 7. Discussão

As técnicas imagiológicas abordadas são direcionadas às várias características biológicas do CaP. Compreender os processos na base do crescimento tumoral, torna-se imprescindível para uma seleção otimizada da modalidade imagiológica a ser adotada na prática clínica.

A imagiologia molecular através da PET/CT, dispendo de vários marcadores para a atividade biológica do tumor, apesar de revelar uma performance limitada no diagnóstico inicial de CaP, poderá vir a desempenhar um papel importante na identificação de recorrência bioquímica e de metástases, e também no desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Atualmente, a PET/CT com Colina já é utilizada em alguns centros hospitalares, para detecção e localização de doença recorrente, quando outras modalidades convencionais se revelam inconclusivas. A PET/CT tendo como alvo a expressão aumentada de PSMA pela neoplasia, apresenta também, potencial para ser incorporada na prática clínica comum, proporcionando uma abordagem de “*image and treat*”, capaz de detetar focos tumorais e de atuar como opção terapêutica focal em pacientes com CaP refratário a terapias convencionais, com impacto significativo no valor de PSA e com efeitos colaterais mínimos.

O desenvolvimento de técnicas funcionais para complementar a informação anatómica fornecida pelos sistemas ecográficos convencionais, como a Elastografia e a ETR com Contraste, permitiu contrariar a baixa especificidade apresentada por estes ao direcionar biopsias prostáticas para o diagnóstico de CaP. Além destas modalidades funcionais, os sistemas ecográficos de alta-resolução em estudo, como a Micro-Ecografia, apresentam capacidade para revolucionar o sistema de biopsias atual, contrariando a sua aleatoriedade e reduzindo o número de fragmentos prostáticos recolhidos, aumentando, desta forma, a taxa de detecção de tumores clinicamente significativos.

A RMNmp permite uma avaliação funcional e dinâmica, fornecendo informação anatómica com grande resolução espacial, de pacientes com CaP. Esta modalidade tem ganho grande reconhecimento e impacto na avaliação imagiológica do CaP, sendo atualmente utilizada em pacientes cuja primeira biopsia se revelou negativa, devido à sua capacidade de detetar fiavelmente tumores clinicamente significativos. A realização de biopsias prostáticas guiadas por fusão de RMNmp/ETR está também a sofrer uma ampla disseminação na prática clínica atual, com vários estudos a relatarem taxas de detecção consideravelmente superiores ao esquema de biopsias sistemáticas.

Todas estas modalidades inovadoras prometem revolucionar a abordagem a pacientes com CaP, em todas as fases da doença, a curto e médio prazo. Para isto, será crucial a

perpetuação da investigação científica e a realização de grandes estudos prospetivos e comparativos entre as várias técnicas imagiológicas, tendo em vista o estabelecimento de protocolos padronizados que uniformizem a avaliação e a interpretação das imagens obtidas.

Capítulo 8. Conclusão

Nos últimos anos, com o aumento progressivo da incidência de carcinoma da próstata, a imagiologia para a abordagem e detecção desta neoplasia tem sido alvo de um crescente interesse pela comunidade médica e científica.

Nesta revisão bibliográfica foram apresentadas técnicas imagiológicas inovadoras que poderão, num futuro próximo, revolucionar os métodos atuais para o diagnóstico, estadiamento, estratificação e abordagem terapêutica a pacientes com CaP. Estas técnicas emergentes prometem ultrapassar as limitações impostas pelos meios imagiológicos convencionais, permitindo uma intervenção atempada, personalizada e individualizada, em toda a esfera da doença tumoral prostática, com o objetivo último de reduzir a carga de morbidade e mortalidade inerente a esta neoplasia.

O desafio atual passa por integrar e rever periodicamente, os novos dados científicos que surgem à medida que estudos recentes são publicados, refletir nos seus resultados e orientar a investigação científica, no sentido de definir quais as modalidades imagiológicas com o melhor desempenho e mais adequadas aos pacientes atuais, que satisfaçam as suas necessidades clínicas e que sejam passíveis de serem disponibilizados e disseminados na prática clínica a grande escala.

Referências bibliográficas

1. Pummer, K., Rieken, M., Augustin, H., Gutsch, T. & Shariat, S. F. Innovations in diagnostic imaging of localized prostate cancer. *World J. Urol.* **32**, 881-890 (2014).
2. Schuster, D. M., Nanni, C. & Fanti, S. PET Tracers Beyond FDG in Prostate Cancer. *Semin. Nucl. Med.* **46**, 507-521 (2016).
3. Lindenberg, L., Choyke, P. & Dahut, W. Prostate Cancer Imaging with Novel PET Tracers. *Curr. Urol. Rep.* **17**, 18 (2016).
4. Bouchelouche, K., Turkbey, B. & Choyke, P. L. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *Semin. Nucl. Med.* **46**, 522-535 (2016).
5. Afshar-Oromieh, A. *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* **42**, 197-209 (2014).
6. Eiber, M. *et al.* Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J. Nucl. Med.* **56**, 668-674 (2015).
7. Sachpekidis, C. *et al.* ⁶⁸Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in biochemical relapse of prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43**, 1288-1299 (2016).
8. Sterzing, F. *et al.* ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43**, 34-41 (2016).
9. Hernandez, D. J., Nielsen, M. E., Han, M. & Partin, A. W. Contemporary Evaluation of the D'Amico Risk Classification of Prostate Cancer. *Urology* **70**, 931-935 (2007).
10. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with 90Y-CYT-356 monoclonal antibody Treatment of hormone-refractory prostate cancer with. (2014).
11. Tagawa, S. T. *et al.* Phase II study of lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **19**, 5182-5191 (2013).
12. Eppard, E. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* (2016). doi:10.18632/oncotarget.7245
13. Rahbar, K. *et al.* Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin. Nucl. Med.* **41**, 522-528 (2016).
14. Rahbar, K. *et al.* Response and Tolerability of a Single Dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J. Nucl. Med.* **57**, 1334-1338 (2016).
15. Lapa, P. *et al.* PET/CT com Fluorocolina¹⁸F no estadiamento inicial do carcinoma da próstata. *Acta Urológica Port.* **33**, 87-97 (2016).

16. Farsad, M. *et al.* Detection and Localization of Prostate Cancer : Correlation of 11 C-Choline PET / CT with. *J. Nucl. Med.* **46**, 1642-1649 (2005).
17. Briganti, A. *et al.* Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* **98**, 788-793 (2006).
18. Skanjeti, A. & Pelosi, E. Lymph Node Staging with Choline PET/CT in Patients with Prostate Cancer: A Review. *ISRN Oncol.* **2011**, 1-6 (2011).
19. Schiavina, R. *et al.* 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph-Node Staging in Intermediate-Risk and High-Risk Prostate Cancer: Comparison with Clinical Staging Nomograms. *Eur. Urol.* **54**, 392-401 (2008).
20. Imamovic, L., Broinger, G. & Stoiber, F. F Choline PET / CT in the Preoperative Staging of Prostate Cancer in Patients with Intermediate or High Risk of Extracapsular Disease : A Purpose : Methods : Results : *Radiology* **254**, 925-933 (2010).
21. Beheshti, M. *et al.* Evaluation of Prostate Cancer Bone Metastases with 18F-NaF and 18F-Fluorocholine PET/CT. *J. Nucl. Med.* **57**, 55S-60S (2016).
22. Wondergem, M., van der Zant, F. M., van der Ploeg, T. & Knol, R. J. J. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl. Med. Commun.* **34**, 935-945 (2013).
23. Paller, C. J. & Antonarakis, E. S. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* **11**, 14-23 (2013).
24. Guttilla, A., Zattoni, F., Evangelista, L., Saladini, G. & Zattoni, F. 357 Choline positron emission tomography (PET) or PET/computed tomography (CT) and biochemical relapse of prostate cancer (PCa): A meta-analysis of literature. *Eur. Urol. Suppl.* **38**, (2013).
25. Fuccio, C. *et al.* Androgen deprivation therapy influences the uptake of 11C- choline in patients with recurrent prostate cancer: The preliminary results of a sequential PET/CT study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38**, 1985-1989 (2011).
26. Giovacchini, G. *et al.* 11C-Choline PET/CT Predicts Prostate Cancer-Specific Survival in Patients with Biochemical Failure During Androgen-Deprivation Therapy. *J. Nucl. Med.* **55**, 233-241 (2014).
27. Mena, E. *et al.* 11C-Acetate PET/CT in Localized Prostate Cancer: A Study with MRI and Histopathologic Correlation. *J. Nucl. Med.* **53**, 538-545 (2012).
28. Mohsen, B. *et al.* Application of ¹¹ C-acetate positron-emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *BJU Int.* **112**, 1062-1072 (2013).
29. Schumacher, M. C., Radecka, E., Hellström, M., Jacobsson, H. & Sundin, A. [11C]Acetate positron emission tomography-computed tomography imaging of prostate

- cancer lymph-node metastases correlated with histopathological findings after extended lymphadenectomy. *Scand. J. Urol.* 1-8 (2014). doi:10.3109/21681805.2014.932840
30. Haseebuddin, M. *et al.* 11C-Acetate PET/CT Before Radical Prostatectomy: Nodal Staging and Treatment Failure Prediction. *J. Nucl. Med.* **54**, 699-706 (2013).
 31. Leisser, A. *et al.* Evaluation of fatty acid synthase in prostate cancer recurrence: SUV of [(11) C]acetate PET as a prognostic marker. *Prostate* **75**, 1760-7 (2015).
 32. Brogssitter, C., Zöphel, K. & Kotzerke, J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: Comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 18-27 (2013).
 33. Turkbey, B. *et al.* Localized Prostate Cancer Detection with 18F FACBC PET/CT: Comparison with MR Imaging and Histopathologic Analysis. *Radiology* **270**, 849-856 (2014).
 34. Schuster, D. M. *et al.* Anti-3-[18F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and 111In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: Results of a prospective clinical trial. *J. Urol.* **191**, 1446-1453 (2014).
 35. Ren, J., Yuan, L., Wen, G. & Yang, J. The value of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT in the diagnosis of recurrent prostate carcinoma: a meta-analysis. *Acta Oncol. (Madr)*. **57**, 487-493 (2016).
 36. Nanni, C. *et al.* 18F-FACBC (anti1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus 11C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43**, 1601-1610 (2016).
 37. Nanni, C. *et al.* 18F-Fluciclovine PET/CT for the Detection of Prostate Cancer Relapse. *Clin. Nucl. Med.* **40**, e386-e391 (2015).
 38. Fei, B. *et al.* A Molecular Image-directed, 3D Ultrasound-guided Biopsy System for the Prostate. *Proc. SPIE Med. Imaging* **2012**, 1-8 (2012).
 39. Larson, S. M. *et al.* Dihydrotestosterone Versus 18 F-FDG in Patients with Progressive , Metastatic Prostate Cancer. **45**, 366-374 (2014).
 40. Rathkopf, D. E. *et al.* Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **31**, 3525-3530 (2013).
 41. Vargas, H. A. *et al.* Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer: Associations between Morphologic CT Patterns, Glycolytic Activity, and Androgen Receptor Expression on PET and Overall Survival. *Radiology* **271**, 220-229 (2014).
 42. Poulsen, M. H. *et al.* Spine metastases in prostate cancer: Comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [18F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [18F]NaF PET/CT. *BJU Int.* **114**, 818-823 (2014).
 43. Hillner, B. E. *et al.* 18F-Fluoride PET Used for Treatment Monitoring of Systemic

- Cancer Therapy: Results from the National Oncologic PET Registry. *J. Nucl. Med.* **56**, 222-228 (2015).
44. Cook, G. *et al.* 18F-fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with 223Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res.* **1**, 4 (2011).
 45. Etchebehere, E. C. *et al.* Prognostic Factors in Patients Treated with 223Ra: The Role of Skeletal Tumor Burden on Baseline 18F-Fluoride PET/CT in Predicting Overall Survival. *J. Nucl. Med.* **56**, 1177-1184 (2015).
 46. Pinto, F. *et al.* Imaging in prostate cancer diagnosis: Present role and future perspectives. *Urol. Int.* **86**, 373-382 (2011).
 47. Pallwein, L. *et al.* Ultrasound of prostate cancer: Recent advances. *Eur. Radiol.* **18**, 707-715 (2008).
 48. Mitterberger, M. J. *et al.* Comparative efficiency of contrast-enhanced colour Doppler ultrasound targeted versus systematic biopsy for prostate cancer detection. *Eur. Radiol.* **20**, 2791-2796 (2010).
 49. PELZER, A. *et al.* Prostate Cancer Detection in Men With Prostate Specific Antigen 4 To 10 Ng/ml Using a Combined Approach of Contrast Enhanced Color Doppler Targeted and Systematic Biopsy. *J. Urol.* **173**, 1926-1929 (2005).
 50. Loch, T. Computerized transrectal ultrasound (C-TRUS) of the prostate: Detection of cancer in patients with multiple negative systematic random biopsies. *World J. Urol.* **25**, 375-380 (2007).
 51. Strunk, T., Decker, G., Willinek, W., Mueller, S. C. & Rogenhofer, S. Combination of C-TRUS with multiparametric MRI: Potential for improving detection of prostate cancer. *World J. Urol.* **32**, 335-339 (2014).
 52. Correas, J. M. *et al.* Ultrasound elastography of the prostate: State of the art. *Diagn. Interv. Imaging* **94**, 551-560 (2013).
 53. Brock, M. *et al.* The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: A prospective study of 353 patients. *J. Urol.* **187**, 2039-2043 (2012).
 54. KONIG, K. *et al.* Initial Experiences With Real-Time Elastography Guided Biopsies of the Prostate. *J. Urol.* **174**, 115-117 (2005).
 55. Pallwein, L. *et al.* Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: Impact on prostate cancer detection. *Eur. Radiol.* **17**, 2278-2285 (2007).
 56. Ghai, S. *et al.* Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification. *J. Urol.* **196**, 562-569 (2016).
 57. Pavlovich, C. P. *et al.* High-resolution transrectal ultrasound: Pilot study of a novel technique for imaging clinically localized prostate cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* **32**, 34.e27-34.e32 (2014).
 58. Knopp, M. V., Giesel, F. L., Marcos, H., von Tengg-Kobligk, H. & Choyke, P. Dynamic

- contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. *Top. Magn. Reson. Imaging* **12**, 301 (2001).
59. JACKSON, A. S. N. *et al.* Dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer localization. *Br. J. Radiol.* **82**, 148-156 (2009).
 60. Haider, M. A. *et al.* Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Localization of Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**, 425-430 (2008).
 61. Abdelmaboud, N. M., Elsaid, H. H. & Aboubeih, E. A. The role of diffusion - Weighted MRI in evaluation of prostate cancer. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* **45**, 231-236 (2014).
 62. Shimofusa, R. *et al.* Diffusion-Weighted Imaging of Prostate Cancer. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **29**, 149-153 (2005).
 63. deSouza, N. M., Reinsberg, S. A., Scurr, E. D., Brewster, J. M. & Payne, G. S. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: The value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *Br. J. Radiol.* **80**, 90-95 (2007).
 64. Durmus, T., Baur, A. & Hamm, B. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Prostate Cancer. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren* **186**, 238-246 (2014).
 65. Choi, Y. J. *et al.* Functional MR Imaging of Prostate Cancer. *Radiographics* **27**, 63-75 (2007).
 66. Scheidler, J. *et al.* Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology* **213**, 473-480 (1999).
 67. Umbehrr, M. *et al.* Combined Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Urol.* **55**, 575-591 (2009).
 68. Yu, K. K. *et al.* Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* **213**, 481-488 (1999).
 69. Prando, A., Kurhanewicz, J., Borges, A. P. & Oliveira, E. M. Prostatic Biopsy Directed with Endorectal MR Spectroscopic Imaging Findings in Patients with Elevated Prostate Specific Antigen Levels and Prior Negative Biopsy Findings : Early Experience 1. 903-910 (2005).
 70. Zakian, K. L. *et al.* Correlation of Proton MR Spectroscopic Imaging with Gleason Score Based on Step-Section Pathologic Analysis after Radical Prostatectomy. *Radiology* **234**, 804-814 (2005).
 71. Siddiqui, M. M. *et al.* Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur. Urol.* **64**, 713-719 (2013).
 72. Rodrigues, S. *et al.* Biópsia prostática orientada por fusão de imagem RMN-ETR: breve revisão a propósito de caso clínico. *Acta Urológica Port.* **31**, 88-91 (2014).
 73. Pinto, P. A. *et al.* Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate

biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J. Urol.* **186**, 1281-1285 (2011).

74. Sonn, G. A. *et al.* Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur. Urol.* **65**, 809-815 (2014).
75. Larbi, A. *et al.* Whole body MRI (WB-MRI) assessment of metastatic spread in prostate cancer: Therapeutic perspectives on targeted management of oligometastatic disease. *Prostate* **76**, 1024-1033 (2016).
76. Pasoglou, V., Michoux, N., Tombal, B. & Lecouvet, F. Optimising TNM Staging of Patients with Prostate Cancer Using WB-MRI. *J. Belgian Soc. Radiol.* **100**, 1-11 (2016).