



Recidiva do câncer de próstata: análise do psma-pet/ct como método de avaliação

Bruno Von Mühlen (1), Jéssica Zanatta Jorge Elias (2), Larissa Vendrame de Marchi (2), Luiz Geraldo Hesseine Sá Junior (3), Carlos Cunha (4) e Fernando Meyer (5)

(1) Médico residente da Urologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR; (2) Estudante de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR; (3) Estudante de Medicina da Universidade Positivo, Curitiba, PR; (4) Diretor cínico na Quanta Diagnóstico e Terapia, Curitiba, PR; (5) Médico urologista, Professor da disciplina de Urologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR

» Resumo

INTRODUÇÃO: O câncer de próstata (CaP) é uma neoplasia maligna mais comum em homens, excetuando os cânceres de pele não melanoma. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) usando ligantes de PSMA tem se destacado para a detecção e o estadiamento do CaP, principalmente em pacientes com recidiva bioquímica e metástases. Em razão disso, foi proposto o presente trabalho como objetivo de avaliar a capacidade de PSMA-PET/CT ser positivo para recidiva do câncer em razão da ocorrência de recidiva bioquímica em pacientes submetidos ao tratamento curativo para o câncer.

MATERIAIS E MÉTODOS: O estudo foi baseado em prontuários de 93 pacientes que realizaram o PSMA-PET/CT em uma clínica de Curitiba-PR. Os dados foram analisados com o programa IBM SPSS-23.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Na avaliação pelo PSMA-PET/CT, 22.6% apresentaram resultado normal e 77.4% alterado, indicando recidiva do câncer. O intervalo de confiança de 95% para o percentual com resultado alterado foi de 68.9% a 85.9%. A área abaixo da curva ROC foi igual a 0.86 com significância estatística ($p < 0.001$), sendo o ponto de corte indicado pelo ajuste igual a 0.91. A sensibilidade deste ponto de corte foi estimada em 84.7% e a especificidade em 76.2%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Diante disso, embora o PSMA-PET/CT seja uma técnica de aplicação clínica recente e de custo elevado, é uma ferramenta promissora no manejo clínico de pacientes com câncer de próstata, principalmente para os casos de câncer de próstata recidivados. No presente estudo, o valor encontrado para que o PSMA-PET/CT estivesse alterado indicando recidiva do câncer foi $PSA \geq 0.91$.

Palavras chaves:

.....
câncer de próstata; recidiva bioquímica; PSMA-PET/CT.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a neoplasia maligna mais comum em homens, excetuando os cânceres de pele não melanoma. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou 61.200 novos casos no ano de 2016. Essa incidência se deve ao aumento da expectativa de vida, melhoria da qualidade dos sistemas de informações em saúde e evolução dos métodos diagnósticos (1, 2).

Atualmente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) usando ligantes de PSMA tem se destacado como um novo método para detecção de câncer de próstata, principalmente para estadiamento preciso e reestadiamento em pacientes com recidiva bioquímica e metástases (3-5).

A recidiva bioquímica é a elevação dos níveis de PSA em pacientes submetidos a tratamento curativo que obtiveram resposta inicial satisfatória com decréscimo do PSA e não apresentam sinais clínicos ou radiológicos de recidiva (6).

Os valores considerados são diferentes de acordo com a opção terapêutica utilizada. A recidiva bioquímica após prostatectomia radical é considerada a partir de 0.2 ng/mL ou 0.4 ng/mL, variando conforme a literatura. Já após radioterapia (RT), a recidiva bioquímica é caracterizada como o aumento maior ou igual a 2 ng/mL do nódulo do PSA (menor valor de PSA após RT), de acordo com a American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (6).

Embora haja uma forte associação do valor do PSA e positividade do exame PSMA-PET/CT, um aumento contínuo de PSA nem sempre se correlaciona com maior precisão na detecção do câncer (7).

O antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) é uma proteína transmembrana tipol, que é altamente expresso por CaP e seu alto nível está relacionado com maior agressividade do tumor e aumento do escore de Gleason. O intestino delgado, túbulos renais, glândulas salivares, neovascularização de tumores sólidos, astrócitos do sistema nervoso central também expressam o PSMA (4, 5).

Aligação de inibidores ou anticorpos no domínio extracelular da proteína aumenta a internalização da taxa de PSMA, sendo este o método empregado na utilização de radionuclídeos em células que expressam o antígeno (4, 5).

Nos últimos anos, uma série de inibidores do PSMA foram marcados com radionuclídeos como I-123, I-132, Tc-99m, Ga-68, Lu-177, sendo que a maioria dos estudos demonstram uma maior eficácia do ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT em comparação com outros marcadores, por apresentar uma retenção alta e mais prolongada de contraste na superfície da célula tumoral, linfonodos e metástases ósseas (3, 4).

Apesar do CaP apresentar terapia otimizada e definitiva, até 50% dos doentes submetidos a prostatectomia radical ou radioterapia, apresentam uma recidiva bioquímica (3, 4).

Além disso, estudos recentes apresentaram maior taxa de detecção da recidiva de câncer de próstata em pacientes que foram submetidos ao ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT em comparação ao ¹⁸F-Fluorometilcolina (8).

PET-PSMA em combinação com a RNM ou TC poderia permitir o estadiamento completo do tumor local, envolvimento dos linfonodos, metástases ósseas com maior precisão do que os métodos atuais utilizados e possivelmente melhor abordagem terapêutica. Estudos mostram uma maior taxa de detecção da doença em pacientes com PSA abaixo de 0.5 usando o ⁶⁸Ga-PET-PSMA juntamente com a RNM (10, 11).

Apesar de inúmeras vantagens, cerca de 5% dos cânceres de próstata não exibem um aumento significativo do PSMA. Ademais, tem sido relatado que em câncer de próstata metastático resistente à castração, as metástases, principalmente hepáticas, podem perder a expressão de PSMA (12).

Em razão de o PSMA-PET/CT ser um método recente indicado para a detecção e reestadiamento do câncer de próstata, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a capacidade do exame ser positivo para recidiva do câncer em razão da ocorrência de recidiva bioquímica em pacientes submetidos a tratamento curativo para o câncer de próstata.

MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa PUC-PR sob o número 78345317.6.0000.0020 e parecer 2.327.463.

O estudo foi realizado com base em prontuários de pacientes que realizaram o exame PSMA-PET/CT na Clínica Quanta Diagnóstico e Terapêutica em Curitiba-PR no período de setembro de 2016 a setembro de 2017. Os

dados coletados foram organizados em forma de tabela e integraram um estudo longitudinal retrospectivo.

O projeto contemplava cerca de 93 pacientes que tiveram indicação médica devido a recidiva bioquímica do câncer de próstata. Foi considerado recidiva bioquímica PSA ≥ 0.2 ng/mL após prostatectomia radical e aumento ≥ 2 ng/mL do nadir do PSA após radioterapia.

As variáveis coletadas dos prontuários foram: idade, valor do PSA no momento do exame e o PSA recidivado, tempo entre a finalização do tratamento e a recidiva bioquímica, tratamento utilizado e o resultado do PSMA-PET/CT.

O PSMA-PET/CT foi considerado alterado quando apresentou mínima captação, sendo considerado suspeito. O exame PSMA-PET/CT foi definido como alterado após comprovação por exame anatomopatológico.

Os resultados obtidos foram descritos por médias, medianas, valores mínimos e máximos e desvios padrões (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). Para a comparação dos grupos definidos pelo resultado de PSMA-PET/CT (normal ou alterado), em relação aos resultados de PSA na recidiva, foi usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para a determinação de um valor de PSA que represente melhor a sensibilidade e especificidade na realização do exame PSMA-PET/CT foi ajustada uma curva

ROC. A qualidade dos pontos de corte para PSA foi avaliada estimando-se os valores de sensibilidade e especificidade.

Valores de $p < 0.05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados como programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

RESULTADOS

A média de idade dos pacientes que compuseram o estudo foi de 66.8 anos, sendo o mais novo com 51 anos e o mais velho com 82 anos.

O tempo entre o final do tratamento curativo e a recidiva do PSA variou em torno de 5 anos. Sendo a média do PSA antes do tratamento em torno de 8.1 ng/mL e o PSA recidivado 18.65 ng/mL.

Em relação ao tipo de tratamento curativo utilizado, mais de um pode ter sido utilizado pelo paciente, sendo que 80.6% fizeram prostatectomia e 42.6% radioterapia, conforme mostra a Figura-1.

Na avaliação pelo PSMA-PET/CT, 22.6% (21 pacientes) apresentaram resultado normal e 77.4% (72 pacientes) alterado (Figura-2), indicando recidiva de câncer (Figura-3).

O intervalo de confiança de 95% para o percentual com resultado alterado foi de 68.9% a 85.9%.

Figura 1 – Imagem representando o exame PSMA-PET/CT alterado.

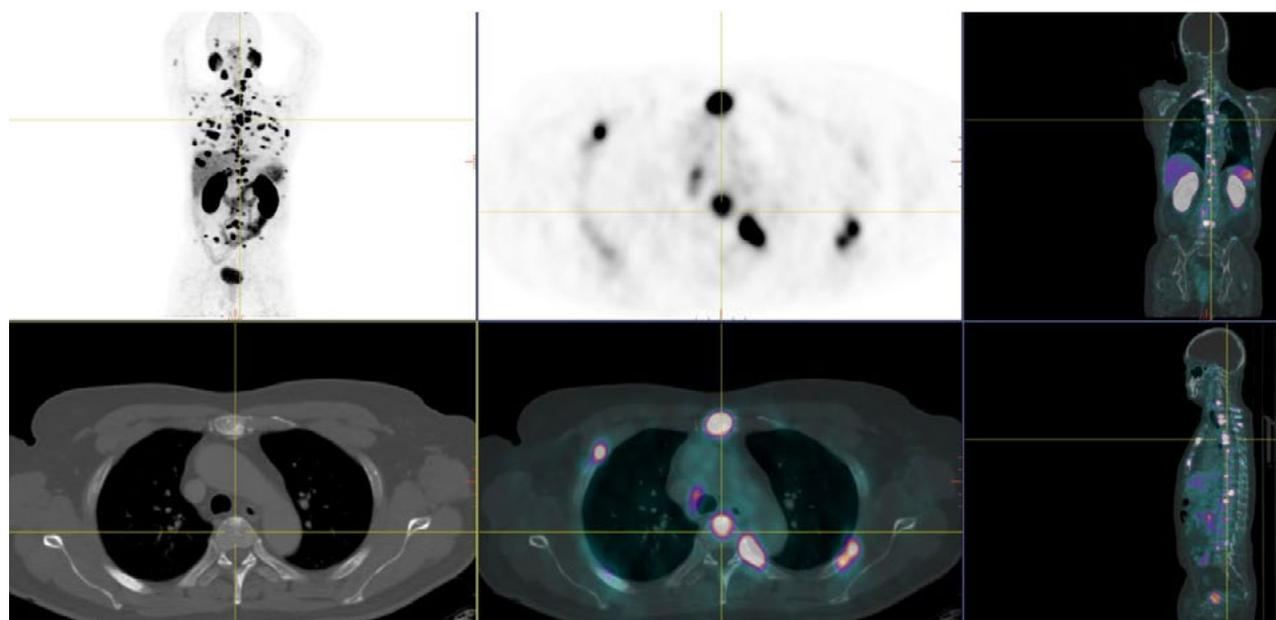
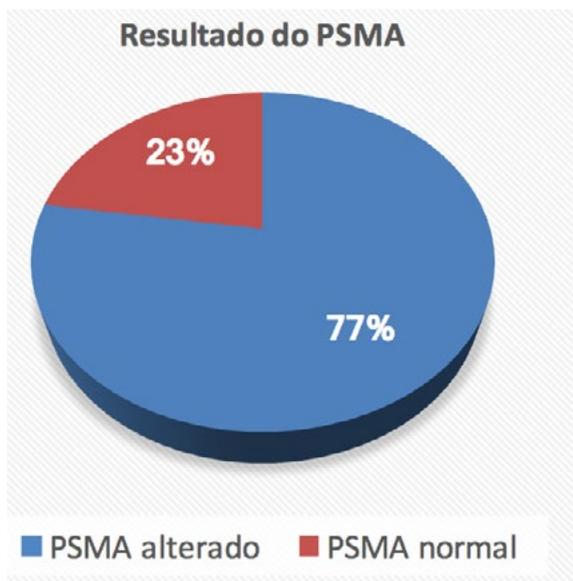


Figura 2 – Representação do resultado do PSMA em pacientes com recidiva bioquímica.



AmédiadovalordePSArecidivadoparaoexame normalfoide1.2ng/mL,enquantonapresençadealteração foi36.1ng/mL.OvalormínimoemáximodePSArecidivado noPSMA-PET/CTfoirespectivamente0.2ng/mLe6ng/mL. Jáquandoestavaalterado,varioude0.21ng/mL a735ng/mL, conforme explicita a Tabela-1.

A área abaixo da curva ROC foi igual a 0.86 (Figura-4) com significância estatística ($p < 0.001$). O ponto de corte indicado pelo ajuste é igual a 0.91, ou seja, valores de PSA ≥ 0.91 estão associados ao resultado de PSMA-PET anormal e valores de PSA < 0.91 estão associados ao resultado de PSMA-PET normal conforme descrito na Tabela-2.

DISCUSSÃO

O CaP é atualmente neoplasia não cutânea mais frequente no homem e a segunda causa de mortalidade por câncer no sexo masculino. No Brasil, estima-se 62 casos novos para cada 100 mil homens (13).

No presente estudo foram avaliados 93 pacientes que realizaram o PSMA-PET/CT devido a recidiva bioquímica.

Figura 3 – Curva ROC para PSA na recidiva considerando-se o resultado de PSMA-PET/CT.

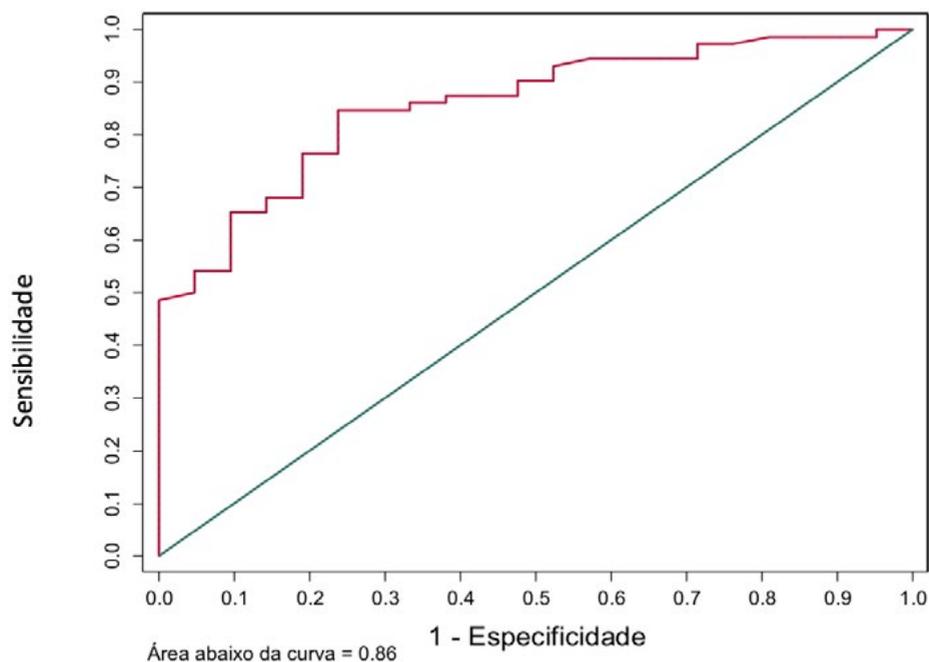


Tabela 1 – Variáveis demográficas da população do estudo

	PSMA-PET/CT normal	PSMA-PET/CT alterado
IDADE		
MÉDIA	65,5	68,1
MÍNIMA	52,0	51,0
MÁXIMA	77,0	82,0
tempo para recidiva em anos		
MÉDIA	4,13	6,43
MÍNIMO	0,58	0,12
MÁXIMO	16,0	19,0
PSA recidivado		
MÉDIA	1,20	36,1
MÍNIMO	0,20	0,21
MÁXIMO	6,00	735,0

Tabela 2 – Valores da Sensibilidade e Especificidade considerando como ponto de corte o PSA 0,91.

PSA	PSMA-PET	
	Normal	Anormal
< 0,91	16 76,2% (especificidade)	11 15,3%
≥ 0,91	5 23,8%	61 84,7% (sensibilidade)
Total	21	72

micado CaP após o tratamento curativo. Outras pesquisas como a de Prado *et al* avaliaram 54 exames de pacientes que apresentaram recidiva bioquímica de CaP. Este estudo apresentou uma idade média de 61,5 anos (variação: 42 a 94 anos), já a média de idade dos sujeitos do atual estudo foi de 68,5 anos com uma variação de 49 a 87 anos (14).

A maioria (80,6%) dos pacientes avaliados no atual estudo foram submetidos a prostatectomia radical no início do tratamento. O objetivo da cirurgia deve ser a erradicação da doença, preservando a continência e, sempre que possível, a potência sexual do paciente (15).

A mediana de PSA recidivado do atual estudo foi 3,4 ng/mL variando entre 0,20 a 735 ng/mL. Outro estudo como o de Caroli *et al*, realizado com 314 pacientes apresentou uma mediana de 0,83 ng/mL (variação de 0,003 a 80,0 ng/mL) (16).

OP SMA-PET/CT é indicado principalmente em pacientes com valores de PSA entre 0,2 e 10 ng/mL, de forma a identificar mais precisamente o local da recidiva e potencialmente orientar a terapia de resgate. Isso pode ser observado em um estudo que mostrou haver mudança no manejo de mais de 50% dos pacientes estudados (apresentavam recidiva bioquímica após o tratamento curativo para câncer de próstata), corroborando a importância de PET-PSMA para o tratamento (7, 12).

Uma metanálise analisou dezesseis artigos envolvendo 1309 pacientes. A porcentagem total de positividade do PSMA-PET/CT entre os pacientes foi de 76% (95% CI 66-85%) para a recorrência bioquímica. Um valor próximo do qual foi encontrado no atual estudo de 77,4% (95% intervalo de confiança [IC] 68,9-85,9%). No mesmo artigo foi encontrado um valor de sensibilidade e de especificidade ambos de 86%. No presente estudo, foi encontrado uma sensibilidade de 84,7% e uma especificidade de 76,2%, utilizando como ponto de corte o valor de PSA recidivado igual 0,91 (17).

Em razão dos resultados apresentados, estima-se que 77,4% dos pacientes com PSA $\geq 0,2$ ng/mL na recidiva bioquímica tiveram resultado alterado no PSMA-PET/CT e há 95% de chance de que o intervalo entre 68,9% a 85,9% contenha o verdadeiro percentual de pacientes com resultado alterado no PSMA-PET/CT na população alvo do estudo.

A área abaixo da curva ROC foi igual a 0,86 com significância estatística ($p < 0,001$), sendo o ponto de corte indicado pelo ajuste igual a 0,91. Isto indica que valores de

PSA $\geq 0,91$ ng/mL estão associados aos resultados de PSMA-PET/CT alterados, enquanto valores de PSA $< 0,91$ ng/mL estão associados aos resultados de PSMA-PET/CT normais. Ademais, isso indica que PSA discrimina bem entre PSMA-PET/CT normal ou alterado no grupo de pacientes desse estudo.

Comparando o valor de PSA recidivado necessário para a positividade do PSMA-PET/CT, o valor encontrado no presente estudo se mostra maior do que o relatado em estudos prévios realizados por Eiber *M*, Maurer *T*, Souvatzoglou, *et al*., em que valores de PSA $< 0,5$ ng/mL já são capazes de detectar positividade no PSMA-PET/CT (12).

Embora limitado pela literatura disponível, a introdução do ^{68}Ga -PSMA-PET/CT resultou em perfis de detecção promissores no contexto de estadiamento primário e os resultados do presente estudo demonstram uma melhoria na detecção precoce de câncer de próstata recidivado em comparação com as medidas radiológicas tradicionais na população estudada.

Existem várias limitações para o estudo atual. Primeiro, uma pequena amostra de pacientes na qual a análise foi feita, demonstrando grande variação de PSA encontrado. Além disso, um estudo retrospectivo mostra limitações típicas quando comparado a estudos prospectivos: uma população heterogênea submetida a diferentes tratamentos e protocolos pode alterar o resultado final do estudo. Contudo, os dados atuais refletem resultados semelhantes da literatura e podem colaborar com um melhor entendimento do uso do PSMA-PET/CT na prática diária.

CONCLUSÃO

OP SMA-PET/CT, embora seja uma técnica de aplicação clínica recente e de custo elevado, é uma ferramenta promissora no manejo clínico de pacientes com câncer de próstata, principalmente para os casos de câncer de próstata já tratado e que apresentam elevação do PSA.

Fonte de financiamento

Bolsa de iniciação científica CNPq.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não possuem conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Câncer de próstata. Ministério da saúde. 2016;(http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tipos-decancer/site/home/prostata/tratamento).
2. Facio Junior, FN; Vasilceac FA, Gabriotti LBF SL. Câncer de próstata: atualidades. Soc Bras Clínica Médica. 2016; 2:9–26.
3. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging*. 2016; 16:14.
4. Ievent kabasakal* & Emre Demirc. PSMA PET/CT imaging and therapy. *Imaging in Medicine* 2015, 7, 2.
5. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. 2016; 13:226-35.
6. Roberto Porto Fonseca, Amândio Soares Fernandes Junior, Volney Soares Lima, Stella Sala Soares Lima, Alexandre Fonseca de Castro, Henrique de Lins, et al. Recidiva bioquímica em câncer de próstata: artigo de revisão *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53: 167-172.
7. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44:1258-1268. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44:1781.
8. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu FI, Nickols NG, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. *J Nucl Med*. 2018; 59:434-441.
9. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44: 1014-1024.
10. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015; 56:1185-90.
11. David W. Dick, PhD. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Clinical Trial Underway. THE CLINICAL TRIALS NETWORK NEWSLETTER. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017. http://s3.amazonaws.com/rdcms-snmml/files/production/public/FileDownloads/Pathways_6_2017_fin.pdf
12. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015; 56:668-74. Erratum in: *J Nucl Med*. 2016; 57:1325.
13. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015; 56:668-74. Erratum in: *J Nucl Med*. 2016; 57:1325.
14. Magnabosco WJ. Câncer de próstata: diagnóstico e estadiamento. *Uro-onco*. 2014;22–5
15. Luciano Monteiro Prado Júnior, Fiorella Menegatti Marino, Renato Barra, Leonardo Fonseca Monteiro do Prado, Alaor Barra Sobrinho. Experiência de um ano com PET/CT 68Ga-PSMA: aplicações e resultados na recidiva bioquímica do câncer prostático. *Radiol Bras*. 2018; 51:151–155.
16. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, et al. EAU. Guidelines on Prostate Cancer 2016. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med*. 2018; 59:230-237.
17. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; 70:926-937.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Fernando Meyer

Médico Urologista

CRM:13034/PR

Rua: Portugal, nº 307, Curitiba, PR, Brasil

Cep: 80510-280

Telefone: 41 3074-7478

E-mail: fmeyer@urocentro.com

