



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA- TRABALHO FINAL

DAVID ALEXANDRE GONÇALVES BARREIRA

***O PAPEL DA IMAGIOLOGIA NA RECIDIVA BIOQUIMICA DE
ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA COM PSA <1NG/ML***

ARTIGO DE REVISÃO

AREA CIENTÍFICA DE ONCOLOGIA

Trabalho realizado sobre orientação de:

Mestre João Eduardo Casalta Lopes

Professor Doutor José Manuel Borges Nascimento Costa

Maio de 2020

Índice

ÍNDICE DE FIGURAS	3
ÍNDICE DE TABELAS	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
RESUMO	7
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO	11
MÉTODOS.....	21
RESULTADOS.....	23
DISCUSSÃO	31
CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

Índice de Figuras

Figura 1 -Fluxograma representativo das pesquisas realizadas na base de dados Pubmed e seleção das publicações.	23
---	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 -Associação entre Score de Gleason e Escala de ISUP	13
Tabela 2 -Classificação clínica e patológica dos tumores malignos da próstata segundo a 8ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC) das categorias T (tumor), N (node) e M (metastasis).....	15
Tabela 3 -Grupos prognósticos dos tumores malignos da próstata segundo a 8ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC).....	16
Tabela 4 -Grupos de risco da Associação Europeia de Urologia para desenvolvimento de recidiva bioquímica.	16
Tabela 5 -Estudos resultantes da pesquisa realizada com relevância para inclusão no presente estudo.	24

Lista de Abreviaturas

BPH- Benign prostate hyperplasia
BCR – Biochemical recurrence
CT – Computed tomography
FDA – Food and Drug Administration
GS – Gleason Score
ISUP- International Society for Urological Pathology
LN – Lymph nodes
MDP- *methyl diphosphonate*
mpMRI – Multiparametric magnetic resonance imaging .
MRI – Magnetic resonance
PC – Prostatic cancer
PET – Positron emission tomography
PSA – Prostate specific antigen
PSMA – Prostate-specific membrane antigen
QoL – Quality of Life
RT – Radiotherapy
RP – Radical Prostatectomy
TNM- Tumor, Node, Metastasis
TURP – Transurethral resection of the prostate

Resumo

Introdução: Os exames imagiológicos apresentam uma baixa sensibilidade para detecção da localização de recidivas bioquímicas do carcinoma da próstata, quando os doentes apresentam antigénio específico da próstata (PSA) inferior a 1 ng/mL. Por outro lado, sabemos que quanto mais cedo for tratado o doente com recidiva bioquímica, melhor é seu o prognóstico.

Objetivo: Pretende-se compreender os avanços dos últimos dois anos acerca da taxa de detecção de doença dos exames de imagem no contexto de recidiva bioquímica do carcinoma da próstata com PSA inferior a 1 ng/mL.

Métodos: Realizada pesquisa na base de dados PUBMED, com seleção dos artigos que abordavam a temática em estudo. Foram avaliadas as taxas de detecção de doença para diferentes valores de PSA e diferentes exames constantes dessas publicações, assim como variáveis de caracterização demográfica e terapêutica.

Resultados: Foram identificadas 19 publicações, que envolveram maioritariamente técnicas de tomografia por emissão de positrões associada a tomografia computadorizada (PET/CT) ou ressonância magnética (PET/MRI). A PET/CT com ^{18}F -PSMA e ^{68}Ga -PSMA, assim como a PET/MRI com ^{68}Ga -PSMA foram as técnicas com melhores taxas de detecção de doença nos doentes com recidiva bioquímica com PSA inferior a 1 ng/mL, demonstrando capacidade para guiar a terapêutica de resgate nestes doentes. Também o radiotraçador $^{64}\text{CuCl}_2$ mostrou potencial papel na detecção de recidiva local. A utilização de tomografia computadorizada isoladamente e de cintigrafia óssea apresentaram piores resultados para detecção de lesões. Na análise dos estudos incluídos foi ainda possível verificar que é possível a existência de metastização à distância com PSA inferior a 1 ng/mL.

Discussão/Conclusão: A PET/CT com ^{18}F -PSMA, a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA e a PET/MRI com ^{68}Ga -PSMA apresentam-se como a que melhores taxas de detecção obtiveram para doentes com recidiva bioquímica e PSA inferior a 1 ng/mL, apesar de carecerem de maior validação em estudos prospetivos e comparativos. A validação destas técnicas poderá permitir a sua utilização futura em contexto clínico.

Abstract

Introduction: In patients with biochemical recurrence (BCR) of prostatic cancer and prostate-specific-antigen (PSA) values lower than 1ng/mL imaging has a low sensibility for detection of suspicious lesions. On the other hand, its known that the prognosis of these patients is better when the treatment starts earlier.

Aim: Assess the breakthroughs of the last two years on imaging that allow better detection rates in patients with BCR and PSA values lower than 1ng/mL.

Methods: Through a search on PUBMED database, several articles were selected by its relevance for the topic. We evaluated the detection rates of disease for different PSA values and different techniques, as well as variables for demographic characterization and treatment.

Results: 19 studies were identified. The majority of imaging techniques were based on positron emission tomography associated with computed tomography (PET/CT) or magnetic resonance (PET/MRI). ^{18}F -PSMA and ^{68}Ga -PSMA PET/CT, as well as ^{68}Ga -PSMA PET/MRI, were the techniques with better detection rates for disease in BCR patients with PSA levels lower than 1ng/mL, showing their ability to guide salvage therapy in these patients. Also, the radiotracer $^{64}\text{CuCl}_2$ showed great potential in detecting local recurrence. The use of CT and bone scan alone presented the worse results for lesion detection. In this analysis we verified that the presence of distant metastasis was possible for patients with BCR and PSA values lower than 1ng/mL.

Discussion/Conclusions: ^{18}F -PSMA and ^{68}Ga -PSMA PET/CT, as well as ^{68}Ga -PSMA PET/MRI, were the procedures with better detection rate in BCR patients with PSA levels lower than 1ng/mL, although there is a lack of validation in prospective and comparative studies. Validation of this techniques is therefore needed and may allow their future inclusion in clinical practice.

Introdução

Epidemiologia do carcinoma da próstata

Segundo os dados do *Global Cancer Observatory* de 2018, o carcinoma da próstata (PC, do inglês *prostatic carcinoma*) apresentou-se como o segundo tumor maligno mais diagnosticado no sexo masculino, bem como o quinto mais fatal.¹ O aumento da esperança média de vida, devido à melhoria global na saúde das populações, tem demonstrado a estrita relação entre o envelhecimento e o aumento da incidência do PC.¹ Para além disso, o aumento da obesidade, da utilização da ressecção transuretral prostática (TURP, do inglês *transurethral resection of the prostate*) no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (BPH, do inglês *benign prostatic hyperplasia*), bem como a utilização do antigénio específico da próstata (PSA, do inglês *prostate specific antigen*) como teste de diagnóstico precoce são outros fatores importantes que têm contribuído para este aumento de incidência.² Considerando a obesidade, três hipóteses são colocadas como possível fator da génese do PC³: o estado pró-inflamatório resultante da alteração nos níveis das adipocinas inflamatórias e interleucina 6, que induzem proliferação celular a nível prostático e com isso, uma possível transformação tumoral⁴; a desregulação das hormonas sexuais com esteroidogénese de novo, com transformação da testosterona em estradiol no tecido adiposo, desenvolvendo um ambiente hormonal propício ao desenvolvimento tumoral⁵; alterações no eixo da insulina, resultando em hiperinsulinémia e conduzindo a aumento do fator de crescimento de insulina-1 associado a um aumento da incidência do PC.⁶ O aumento do uso da TURP no tratamento da BPH, contribuiu, por sua vez, para o aumento dos diagnósticos incidentais de PC, com deteção de pequenos focos de carcinoma previamente indetectáveis, por vezes localizados na zona de transição, local onde as biópsias ecoguiadas não apresentam grande fiabilidade.⁷ Por fim, a utilização do PSA como método de diagnóstico precoce veio aumentar o número de biópsias realizadas e posteriores diagnósticos. Para além da análise do valor de PSA total, a avaliação da sua dinâmica com a determinação da velocidade de PSA e do seu tempo de duplicação, a determinação da fração livre e da densidade de PSA, com associação aos restantes exames complementares diagnóstico, pode ser útil na diferenciação entre elevações de PSA total de causas benignas e malignas. O sobrediagnóstico e potencial sobretratamento, com a morbilidade que lhe está associada, gerado pelo incremento na deteção de PC em doentes assintomáticos é um dos atuais grandes desafios na Oncologia.

Diagnóstico do carcinoma da próstata

Atualmente, o diagnóstico de PC é maioritariamente estabelecido por deteção precoce em doentes assintomáticos, apesar de este ser um dos mais controversos temas da literatura.^{8,9}

Este método assenta na associação do toque retal com doseamento de PSA total circulante, cuja conjugação permite uma maior sensibilidade e especificidade para deteção de uma possível neoplasia prostática maligna.^{10,11} Esta controvérsia advém do facto de, com o aumento da idade, a maioria dos homens apresentar concomitantemente um aumento do volume prostático e com ele um aumento do PSA. Muitas dessas elevações estarão associadas a BPH que, para além de ser o diagnóstico diferencial mais comum de PC, é também o diagnóstico mais prevalente, detetando-se em até 50% dos homens com 60 anos.¹² Como tal, o doseamento oportunista do PSA em possíveis doentes assintomáticos pode condicionar a realização de outros exames na presença de um valor elevado. Apesar do toque retal auxiliar a distinção entre BPH e PC, perante um valor elevado de PSA existe a necessidade de realização de mais exames para determinar a causa dessa elevação. Apenas de esta investigação subsequente poder ser um potencial foco de *stress* emocional, as questões relativas ao sobrediagnóstico e sobretratamento devem ser previamente explicadas ao doente, discutindo as vantagens e desvantagens da utilização do doseamento de PSA para deteção precoce de PC.⁹

Podemos apontar como vantagens da utilização do doseamento de PSA para diagnóstico precoce a deteção de doença em estádios menos avançados, condicionando um melhor prognóstico.⁸ Apesar do PSA ser um antigénio específico de órgão e não um marcador específico de neoplasia prostática, existe uma correlação marcada entre o seu aumento e a presença de PC, quando aliado ao toque retal e a dados clínicos.¹³ Perante uma elevação de PSA e/ou alterações suspeitas ao toque retal o doente deve ser encaminhado para realização de biópsias transretais guiadas por ecografia.¹⁴ A confirmação histopatológica da presença de um tumor, assim como a classificação do grau de diferenciação utilizando escalas como o score de Gleason (GS, do inglês *Gleason score*) e a escala da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP, do inglês *International Society for Urological Pathology*), permitirá classificar o tumor como maligno. O GS (Tabela 1), baseia-se na identificação dos dois padrões histológicos mais comuns nas biópsias realizadas, numa escala de 5 padrões. Do padrão 1 (o mais diferenciado) até ao 5 (o mais indiferenciado), descreve-se uma crescente desorganização e indiferenciação glandular e estrutural do tecido nas amostras recolhidas. Após identificação dos dois padrões mais prevalentes, é feita a sua soma, iniciando-se pelo padrão histológico mais comum (A), seguido pelo segundo padrão mais comum (B), sendo a soma (A+B), o valor que nos indica o grau de diferenciação do tumor. O GS pode então assumir valores entre 2 e 10.¹⁵ A escala de ISUP (Tabela 1) veio reorganizar a informação obtida com o GS numa nova escala que varia entre 1 a 5, com implicações prognósticas mais diretas. Uma das vantagens da utilização da escala de ISUP é o facto de diferenciar o GS 7 em dois grupos prognósticos, ISUP 2 e 3, de acordo com o padrão mais frequente no GS ser o 3 (ISUP 2) ou o 4 (ISUP 3). Tal diferenciação torna-se importante devido ao pior prognóstico

dos tumores ISUP 3 relativamente aos ISUP 2, apesar de ambos serem classificados como GS 7. Outra das particularidades da escala de ISUP é a de simplificar a sua análise, compilando os GS de 2-6 no grupo 1 de ISUP e o GS 9-10 no grupo 5 de ISUP, com melhor individualização terapêutica e de prognóstico.¹⁶

Tabela 1-Associação entre Score de Gleason e Escala de ISUP. Adaptada de Mottet et al.¹⁹

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

ISUP = Sociedade Internacional para Patologias Urológicas.

Outra classificação a referir no contexto de PC é a classificação prognóstica do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que se baseia na determinação de invasão local (T, de *tumor*), ganglionar locorregional (N, de *node*) e de metastização à distância (M, de *metastasis*). Se confirmado o diagnóstico de PC através da análise histológica das biópsias realizadas, dever-se-á proceder ao seu estadiamento com recurso a dados do exame físico e de exames complementares de diagnóstico, podendo ser utilizada a ressonância magnética (MRI, do inglês *magnetic resonance imaging*) para estadiamento locorregional, a tomografia computadorizada (CT do inglês, *computed tomography*) abdomino-pélvica para estadiamento ganglionar pélvico e a cintigrafia osteoarticular para pesquisa de metastização à distância, tendo em conta que o tecido com maior frequência de metastização do PC é o osso.

Na avaliação da classificação da categoria T, os exames imagiológicos podem permitir a avaliação de extensão extra-prostática, invasão de vesículas seminais ou de outros órgãos adjacentes. A ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI do inglês, *multiparametric magnetic resonance*), com associação de ponderação em T2 (com boa resolução espacial e capacidade discriminativa entre o que é tumor e tecido prostático são) com técnicas de difusão ou dinâmica com contraste é o exame de eleição para avaliação prostática no contexto de neoplasia maligna.¹⁷ Relativamente à avaliação de estadiamento ganglionar, tanto a CT como a MRI são úteis para esse propósito.¹⁷ Na avaliação da categoria M, uma vez que a metastização do PC é maioritariamente óssea (como já anteriormente referido), a cintigrafia osteoarticular é um exame útil neste contexto, sendo também possível a sua deteção em CT.¹⁷

Esta classificação prognóstica da AJCC está representada na Tabela 2. Consoante as categorias T, N e M identificadas será então possível estabelecer grupos prognósticos, por conjugação com o grau de diferenciação ISUP e o valor de PSA (Tabela 3).¹⁸

Por fim, é possível classificar os doentes em grupos de risco de recorrência bioquímica (BCR, do inglês *biochemical recurrence*), com base em critérios clínicos, analíticos e anatomopatológicos. A Associação Europeia de Urologia (EAU, do inglês *European Association of Urology*) classifica os doentes em grupos de risco considerando a classificação da AJCC, os valor de PSA e a escala da ISUP, numa adaptação da classificação de D'Amico.^{19,20} Esta classificação (Tabela 4) é então composta por três grupos de risco: baixo; intermédio e alto risco. Uma segunda subdivisão é descrita, estando dependente da disseminação da doença, subdividindo o grupo de alto risco em doentes com doença localizada ou localmente avançada. É considerada doença localmente avançada toda a que apresente disseminação ganglionar (N1) ao diagnóstico ou em que exista extensão extraprostática (cT3 ou cT4). Se esta for confirmada, independentemente dos restantes critérios, o doente é classificado no grupo de alto risco para BCR.¹⁹ Devido à existência de doentes com prognóstico distinto no grupo de risco intermédio, está também preconizada uma subdivisão deste grupo em intermédio-favorável e intermédio-desfavorável. Assim, doentes com GS 7 que se incluam no grupo de risco intermédio, serão identificados como intermédio-favorável se apresentarem um ISUP 2, com menos de 50% dos *cores* das biopsias com presença de tumor e se apresentarem apenas 1 dos outros dois fatores para grupo de risco intermédio (PSA 10-20 ng/mL ou cT2b-c).¹⁹ Os restantes doentes com GS 7 e que não apresentem fatores que condicionem a sua inclusão em grupo de alto risco serão classificados como grupo de risco intermédio-desfavorável.¹⁹

Tabela 2-Classificação clínica e patológica dos tumores malignos da próstata segundo a 8ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC) das categorias T (tumor), N (node) e M (metastasis). Adaptada do Manual de Estadiamento da AJCC, 8ª edição.¹⁸

Categoria cT	Critérios
Tx	Tumor primário não detetável
cT0	Sem evidencia tumoral
cT1	Tumor não palpável
cT1a	Tumor incidental em < 5% do tecido ressecado
cT1b	Tumor incidental em > 5% do tecido ressecado
cT1c	Tumor identificado em biopsia
cT2	Tumor palpável e confinado à próstata
cT2a	Tumor envolve metade ou menos de 1 lobo
cT2b	Tumor envolve mais de metade de 1 lobo
cT2c	Tumor envolve 2 lobos
cT3	Tumor extraprostático que não é fixo e não envolve órgãos ou estruturas adjacentes
cT3a	Extensão extra prostática uni ou bilateral
cT3b	Tumor invade vesículas seminais
cT4	Tumor fixo ou que invade outras estruturas extraprostáticas que não as vesículas seminais.
Categoria pT	
pT2	Confinada ao órgão
pT3	Extensão extraprostática
pT3a	Extensão extraprostática (uni ou bilateral) ou invasão microscópica do colo da bexiga
pT3b	Tumor invade as vesícula(s) seminais
pT4	Tumor está fixado ou invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais.
Categoria N	
NX	Gânglios regionais não podem ser avaliados
N0	Gânglios regionais negativos
N1	Gânglios regionais positivos
Categoria M	
M0	Sem metastases presentes
M1	Metástases presentes
M1a	Gânglios não regionais
M1b	Osso
M1c	Outro local com ou sem metastização óssea

Tabela 3- Grupos prognósticos dos tumores malignos da próstata segundo a 8ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC). Adaptada do Manual de Estadiamento da AJCC, 8ª edição.¹⁸

Estádio	T	N	M	PSA (ng/mL)	ISUP
I	cT1a-c cT2a pT2	N0	M0	<10	1
IIA	cT1a-c cT2a cT2b-c	N0	M0	≥ 10 <20	1
IIB	T1-2	N0	M0	<20	2
IIC	T1-2	N0	M0	<20	3 ou 4
IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	qualquer valor	1-4
IIIC	T1-4	N0	M0	qualquer valor	5
IVA	T1-4	N1	M0	qualquer valor	qualquer valor
IVB	T1-4	N0	M1	qualquer valor	qualquer valor

T=Tumor; N=Gânglios; M=Metástases; GS=Score de Gleason; PSA= antígeno específico de Próstata

Tabela 4- Grupos de risco da Associação Europeia de Urologia para desenvolvimento de recidiva bioquímica. Adaptada de Mottet, N et al.¹⁹

Baixo risco	Risco intermédio	Alto risco	
PSA <10 ng/mL	PSA 10-20ng/mL	PSA >20	Qualquer PSA
e GS<7 (ISUP 1)	ou GS 7 (ISUP 2 / 3)	ou GS >7	Qualquer GS e ISUP
e cT1-2 ^a	ou cT2b	ou ct2c	cT3-4 ou N+
Doença Localizada			Doença localmente avançada

PSA = antígeno específico de próstata; GS = Score de Gleason; ISUP = Sociedade Internacional para Patologias Urológicas.

Terapêutica no carcinoma da próstata

Todas as classificações contribuem para uma definição da extensão da doença e do prognóstico associado, permitindo estabelecer a terapêutica mais adequada ao doente, com minimização de morbilidade e mortalidade.¹⁹ Deste modo, o tratamento pode variar consoante o grupo de risco e características relacionadas com o doente, podendo incluir uma abordagem de tratamento deferido,²¹ como a vigilância ativa ou o *watchful waiting*, ou uma abordagem ativa, com realização de prostatectomia radical (RP, do inglês *radical prostatectomy*) ou radioterapia (RT, do inglês *radiotherapy*).²²

No grupo de baixo risco é possível a utilização da abordagem de tratamento diferido com vigilância ativa, que preconiza uma monitorização regular do PSA, associado à realização de toque retal, bem como com repetição periódica de biópsias e avaliação obrigatória por mpMRI. Caso algum parâmetro monitorizado levante a suspeição de progressão da doença será instituída uma terapêutica ativa. No *watchful waiting* apenas se pondera a realização de terapêutica ativa se houver sintomatologia que o justifique, sendo uma estratégia reservada para doentes com esperança de vida limitada. Ainda neste grupo de risco é possível a realização de RP, braquiterapia de baixa taxa de dose ou RT externa com técnicas altamente conformacionadas.

No grupo de risco intermédio pode ser proposta a realização de RP (associada a linfadenectomia pélvica) ou RT externa com associação da terapêutica de privação androgênica por 4 a 6 meses.¹⁹ Poder-se-á ainda associar braquiterapia de alta taxa de dose à RT externa nestes doentes, como técnica de incremento de dose à próstata.¹⁹

Nos grupos de alto risco pode ser proposta a realização de RP (associada a linfadenectomia pélvica) ou RT externa associada a terapêutica de privação androgênica de longa duração (2 a 3 anos) e eventual braquiterapia com alta taxa de dose.

Recidiva bioquímica, o seu diagnóstico e o papel da imagiologia

Após o diagnóstico e tratamento, o seguimento torna-se fulcral na gestão destes doentes. O doseamento de PSA apresenta-se como uma ótima ferramenta neste contexto, pois permite estabelecer o reaparecimento ou não da doença pós tratamento, denominando-se como BCR. É definida de forma diferente consoante a terapêutica realizada. Após RP os valores de PSA deverão ser indoseáveis algumas semanas após a cirurgia, sendo a BCR definida como valores superiores 0,2 ng/mL em duas medições consecutivas e com tendência crescente.²³ Por outro lado, se realizada RT, a BCR corresponde a um valor de PSA 2 ng/mL superior ao nadir, uma vez que o PSA não fica habitualmente indoseável após a terapêutica.²⁴ O nadir representa o valor de PSA mais baixo após a realização da RT.²⁴

Quando diagnosticada, a BCR pode corresponder a uma recidiva local, regional ou à distância. Com esta possibilidade, torna-se importante identificar a localização da doença,

para definir o tratamento de resgate a utilizar, com uma estratégia mais dirigida e que induza menor morbidade e impacto na qualidade de vida (QoL, do inglês *quality of life*), mas que ao mesmo tempo tenha impacto na sobrevivência do doente.²⁵ Um exemplo clássico que ilustra esta importância são os casos de BCR após RT. Nestes, torna-se imperativo definir a sua localização, porque se a recidiva for local dever-se-á propor à realização de RP de resgate, não equacionável para o tratamento das recidivas à distância.²⁵ A imagiologia, fulcral no estadiamento do PC, é também uma ferramenta importante na identificação da localização da doença numa BCR.²⁵ As técnicas moleculares têm-se revelado como uma boa opção neste contexto, podendo apresentar uma sensibilidade e especificidade superiores a outras modalidades de imagem em situações particulares, como é o caso da BCR no PC. Várias características influenciam a escolha da técnica imagiológica na avaliação da localização de doença na BCR. A sua sensibilidade, especificidade e sinais clínicos, que levantem a suspeita de que a recidiva é local ou metastática, são alguns exemplos dessas características. Atualmente, a CT abdomino-pélvica e a cintigrafia osteoarticular são as técnicas mais utilizadas e com maior facilidade de acesso.⁸ Por outro lado, apresentam-se como as que menor sensibilidade e especificidade têm no diagnóstico de recidivas locais e ou a distância, tendo apenas sido demonstrada capacidade de detecção de lesões para valores elevados de PSA.⁸ A PET/CT com ¹¹C-Colina, por sua vez, tem apresentado resultados satisfatórios no que diz respeito à deteção de recidivas bioquímicas de origem metastática com valores de PSA baixos, com pior desempenho diagnóstico para valores inferiores a 1-2 ng/mL de PSA,^{26,27} demonstrando de igual modo dependência entre a deteção de doença e o doseamento do marcador. Já a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA demonstrou aparentemente uma melhor sensibilidade e especificidade para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL relativamente às restantes técnicas, sendo ainda necessários mais estudos para confirmação destes achados.²⁸ Relativamente a MRI de corpo inteiro, a informação existente para valores de PSA baixos é escassa, não sendo ainda recomendada a sua utilização.²⁹ Deste modo, na pesquisa de metástases está indicada a utilização de PET/CT com ¹¹C-Colina, ¹⁸F-Fluciclovina e/ou ⁶⁸Ga-PSMA se o PSA for superior a 1 ng/mL.¹⁹ Para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL, se disponível, é encorajada a utilização de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, por apresentar melhores resultados que as restantes técnicas, apesar dos resultados não serem ainda totalmente satisfatórios no que diz respeito à sua sensibilidade para estes valores de PSA.¹⁹

Quanto à recidiva local, importa primeiramente perceber qual o tratamento realizado previamente, para a escolha da melhor abordagem na pesquisa deste tipo de recidivas. Se foi realizada previamente uma RP pode ser realizada uma irradiação empírica da loca prostática sem necessidade de exame imagiológico.³⁰ Por outro lado, se foi realizado previamente um tratamento com RT, as biópsias guiadas por mpMRI são defendidas como a melhor abordagem diagnóstica de recidiva para valores de PSA baixos, quando comparada à

PET/CT com ^{18}F -Colina e ^{68}Ga -PSMA.³¹ Isto ocorre, uma vez que a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA não apresenta ainda dados robustos na pesquisa da recidiva local.¹⁹

Uma vez que o tratamento de resgate apresenta melhores resultados para valores baixos de PSA,^{32,33} nomeadamente inferiores a 0,5 ng/mL após RP,³⁴ há necessidade de desenvolvimento de novas técnicas com melhor sensibilidade e especificidade na detecção de lesões metastáticas e/ou locais.³⁵ Uma dessas técnicas é a PET/CT com ^{18}F -Fluciclovina, com menor dependência do valor de PSA, embora com resultados ainda não ideais, não sendo recomendado o seu uso para valores de PSA < 1 ng/mL.³⁶ Por outro lado, a escolha da terapêutica mais adequada à localização e extensão da doença permite uma menor morbidade, melhoria na QoL e na sobrevivência.³² Deste modo, este trabalho tem como objetivo a revisão da literatura publicada nos anos de 2018 e 2019 relativa ao papel da imagiologia na BCR para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL. Pretendemos avaliar os avanços imagiológicos mais recentes que potencialmente permitam colmatar a dependência da taxa de detecção de doença de um valor de PSA elevado para a detecção da localização da doença neste contexto.

Métodos

A presente revisão teve por base a pesquisa de publicações na base de dados Pubmed. Foram considerados os artigos publicados nos anos 2018 e 2019, realizados em humanos e publicados nas línguas portuguesa e inglesa. Inicialmente foi utilizada a seguinte expressão de pesquisa: ((((((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields])) OR "prostatic neoplasms"[All Fields]) OR ("prostatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields])) OR "prostatic cancer"[All Fields]) AND ("Low"[All Fields] AND "PSA"[All Fields])) AND (((("biochemical"[All Fields] OR "biochemically"[All Fields]) OR "biochemicals"[All Fields]) AND (((("recurrence"[MeSH Terms]) OR "recurrence"[All Fields]) OR "recurrences"[All Fields]) OR "recurrent"[All Fields]) OR "recurrently"[All Fields]))) AND (((("image"[All Fields]) OR "images"[All Fields]) OR "imaging"[All Fields])) com os filtros 2018 e 2019 e “English”. Por potencial limitação na identificação de publicações relevantes com a expressão de pesquisa utilizada, procedeu-se a uma segunda pesquisa com a expressão ((((((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields])) OR "prostatic neoplasms"[All Fields]) OR ("prostatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields])) OR "prostatic cancer"[All Fields]) AND ("PSA"[All Fields] AND "1"[All Fields])) AND (((("biochemical"[All Fields] OR "biochemically"[All Fields]) OR "biochemicals"[All Fields]) AND (((("recurrence"[MeSH Terms]) OR "recurrence"[All Fields]) OR "recurrences"[All Fields]) OR "recurrent"[All Fields]) OR "recurrently"[All Fields]))) AND (((("image"[All Fields] OR "images"[All Fields]) OR "imaging"[All Fields])) mantendo os filtros supramencionados. Foram excluídos todos os artigos sem descrição de valores de PSA, com valores de PSA acima do considerado para esta revisão ou que omitissem taxas de deteção.

Foram ainda analisados e considerados artigos científicos referenciados nas publicações encontradas pelas expressões de pesquisa, com datas de publicação referentes ao período em causa, assim como consultados livros de texto de renome nas áreas de Oncologia e Imagiologia, e recomendações internacionais mais recentes.

Resultados

A figura 1 representa o fluxograma de pesquisa e seleção de publicações. A primeira pesquisa identificou 55 artigos científicos, sendo 9 selecionados pela sua relevância para o tema em estudo e de acordo com os critérios de seleção e exclusão definidos. A segunda pesquisa resultou na identificação de 85 potenciais referências, das quais 66 foram excluídas e 9 eram sobreponíveis aos resultados da primeira pesquisa, resultando na seleção de 10 publicações. No final, 19 artigos científicos foram selecionados e posteriormente analisados. A tabela 5 sumariza os resultados encontrados na análise destes artigos, encontrando-se organizada por 1º autor, tipo de estudo, técnica ou técnicas imagiológicas, valor de PSA e taxas de deteção. Relativamente à taxa de deteção das técnicas em estudo, esta corresponde à percentagem de doentes com BCR que apresentam achados imagiológicos sugestivos de uma recidiva de PC. A dependência entre o valor de PSA e a taxa de deteção foi transversal a todos estudos.

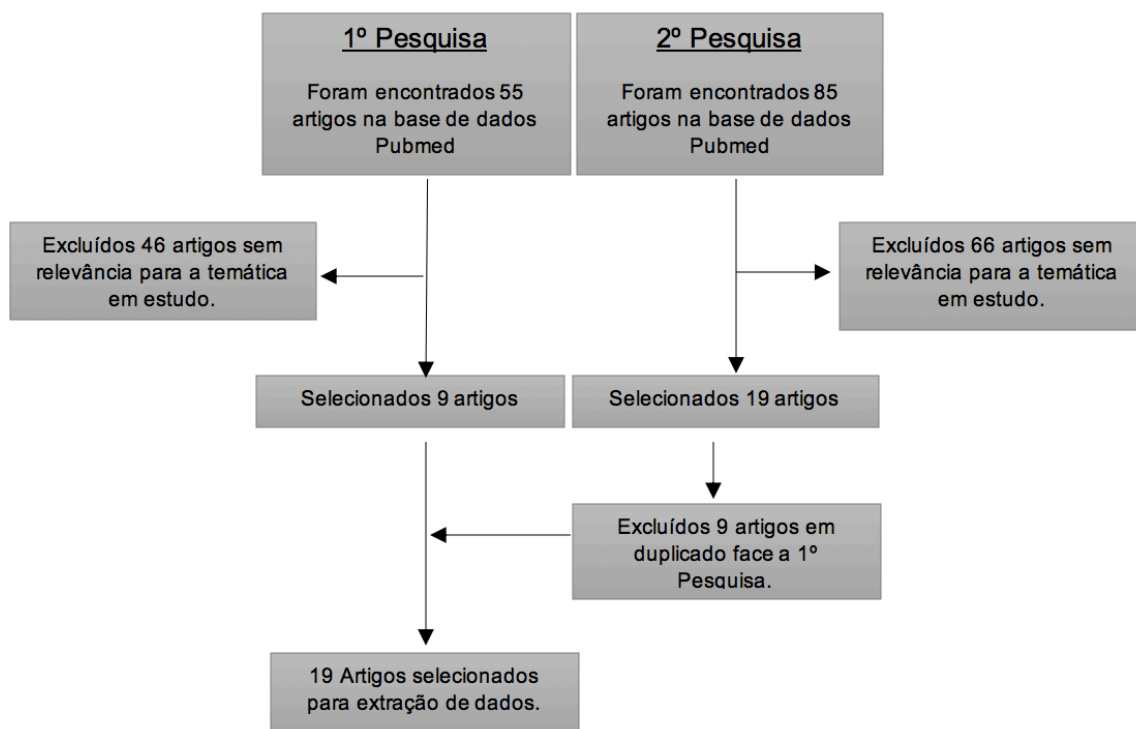


Figura 1-Fluxograma representativo das pesquisas realizadas na base de dados Pubmed e seleção das publicações.

Tabela 5-Estudos resultantes da pesquisa realizada com relevância para inclusão no presente estudo.

Autor	Tipo de Estudo	Técnica imagiológica	Valores de PSA	Taxa de Detecção
Savir-Baruch et al ³⁷	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ¹⁸ F-Fluciclovina	<1; 1–2 ng/mL	58%, 87%
Zacho HD et al ³⁸	Estudo Prospetivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	0,2–0,30 ng/mL; 0,31–0,4 ng/mL; 0,41–0,5 ng/mL, 0,51–1 ng/mL	16%, 44%, 70%, 88%
Derlin T et al ³⁹	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	0,01–0,2 ng/mL; >0,2–<0,5 ng/mL; 0,5–1 ng/mL	22.2%, 20% e 14.3%
Caroli P et al ⁴⁰	Estudo Prospetivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	0–0,2 ng/mL; 0,2–1 ng/mL, 1–2 ng/mL, >2 ng/mL <0,5 ng/mL	27.3%, 47.1%, 75% e 94.8% 29.4%
Faroli A et al ⁴¹	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	0,2–0,5 ng/mL	37%
Grubmüller B et al ⁴²	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	0,2–0,5 ng/mL, 0,5–1 ng/mL; 1–2 ng/mL	65%, 85,7%, 85,7 %
Rousseau C et al ⁴³	Estudo Prospetivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	<0,25 ng/mL; 0,25–0,69 ng/mL; 0,70–1,5 ng/mL	58%, 81%, 82%
Calais. J et al ⁴⁴	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	0,5–1 ng/mL; 1–2 ng/mL	40.5%, 60%
Ylmaz .U et al ⁴⁵	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	≤0,2; 0,2–0,5 ng/mL; 0,5–1 ng/mL	43%, 53% e 64%
Brito AET et al ⁴⁶	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	≤0,2; 0,2–0,5 ng/mL; 0,5–1 ng/mL	23%,39%, 50%
Giesel FL et al ⁴⁷	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ¹⁸ F-PSMA	0,2–0,5 ng/mL; 0,5–1 ng/mL	61.5%, 74.5%,
Rahbar K et al ⁴⁸	Estudo Retrospectivo	PET/CT com ¹⁸ F-PSMA	≤0,5; 0,5–1,0 ng/mL; 1,1–2.0 ng/mL	86%, 89%, 100% e 100%.
Cantiello F et al ⁴⁹	Estudo Observacional comparativo	PET/CT com ⁶⁴ Cu-PSMA	0,2–0,5; 0,5–1 ng/mL	57.1%, 60%
		PET/CT com ¹⁸ F-Colina	0,2–0,5; 0,5–1 ng/mL	14.3% e 30%

Picardo. A et al ⁵⁰	Estudo Retrospectivo comparativo	PET/CT com ⁶⁴ CuCl ₂	≤1, 1,1–2 ng/mL	73%, 76%
		PET/CT com ¹⁸ F-Colina	≤1, 1,1–2 ng/mL	36%, 53%
Kranzbühler B et al ⁵¹	Estudo Retrospectivo	PET/MRI com ⁶⁸ Ga-PSMA	<0,2; 0,2-0,5 ng/mL; 0,5-2,0 ng/mL; >2,0 ng/mL	44.4%, 72.7%, 80%, 95%.
Riola-Parada C et al ⁵²	Estudo Retrospectivo	PET/MRI com ¹⁸ F-Colina	<1 ng/mL; 1– 1,9 ng/mL	42.86%, 0%
McLoughlin LC et al ⁵³	Estudo Retrospectivo comparativo	MRI de 3 T	<1 ng/mL	15%
		Cintigrama osteoarticular com ^{99m} Tc-MDP	<1 ng/mL	0%
		CT	<1 ng/mL	0%
Achard V et al ⁵⁴	Estudo Retrospectivo	PET/MRI com ¹⁸ F-Colina	<0,5 ng/mL; 0,5– 1,0 ng/mL; 1–2 ng/mL	12.5%, 42.9%, 60%
Buergy. D et al ⁵⁵	Estudo Retrospectivo	mpMRI prostática de 3 T	0,86 ng/mL	*

PSA: antígeno específico da próstata; PET: tomografia por emissão de prótons; CT: tomografia computadorizada; PSMA: antígeno de membrana específico da próstata; MRI: ressonância magnética. * omissão de taxas de detecção.

Utilização de PET/CT

Na pesquisa descrita nos métodos foram encontradas catorze publicações com utilização de técnicas de PET/CT na detecção de BCR. Relativamente aos radiotraçadores utilizados, um estudo avaliou a ¹⁸F-Fluciclovina, nove utilizaram ⁶⁸Ga-PSMA, dois utilizaram ¹⁸F-PSMA, um avaliou o uso de ⁶⁴Cu-PSMA e outro o uso de ⁶⁴CuCl₂

PET/CT com ¹⁸F-Fluciclovina

Relativamente à ¹⁸F-Fluciclovina foi encontrado um estudo retrospectivo.³⁷ Savir-Baruch e colaboradores incluíram retrospectivamente 152 doentes com diagnóstico de BCR e que realizaram PET/CT com ¹⁸F-Fluciclovina, tendo verificado que, apesar de existir uma dependência entre a detecção de lesões com este exame e o valor de PSA, a utilização de ¹⁸F-Fluciclovina apresentou uma taxa de detecção de 53% e 87% para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL e entre 1 e 2 ng/mL, respetivamente.³⁷ Considerando a local prostática, a taxa de detecção para valores inferiores a 1 ng/mL foi de 35%, sendo superior para PSA entre 1 e 2 ng/mL (60%). Por outro lado, foram detetadas lesões extraprostáticas em 38% dos doentes com PSA inferior a 1 ng/mL, e em 60% dos doentes com PSA entre 1 e 2 ng/mL. Os autores concluem que a PET/CT com ¹⁸F-Fluciclovina apresenta taxas de positividade

similares a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, sendo superiores quando comparadas com a utilização de ^{18}F -Colina em doentes com PSA inferior a 2 ng/mL.³⁷

PET/CT com ^{68}Ga PSMA

Relativamente ao radiotraçador ^{68}Ga -PSMA, a nossa pesquisa revelou um total de 10 artigos que descrevem o seu uso na BCR. A maioria destas publicações correspondem a estudos retrospectivos, com a exceção de três estudos prospetivos.

Na análise destes artigos foi observada uma variabilidade na taxa de deteção entre estudos. As taxas de deteção mais elevadas foram descritas no estudo prospetivo desenvolvido por Zacho e colaboradores, que incluiu 70 doentes com BCR, com taxas de deteção estratificadas por valor de PSA total. Assim, considerando como grupos os doentes com PSA entre 0,2 e 0,3 ng/mL, 0,31 e 0,4 ng/mL, 0,41 e 0,5 ng/mL, e 0,51 e 1 ng/mL, as taxas de deteção foram, respetivamente, 16%, 44%, 70% e 88%.³⁸ Por outro lado, as taxas de deteção mais baixas foram descritas por Derlin e seus colaboradores, que avaliaram 99 doentes com diagnóstico de BCR, com taxas de deteção de 22,2%, 20,0% e 14,3% ao considerar doentes com valores de PSA compreendidos entre 0,01 e 0,2 ng/mL, entre 0,2 e 0,5 ng/mL, e entre 0,5 e 1 ng/mL, respetivamente.³⁹ Apesar desta variabilidade, grande parte dos autores descreve a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA com boas taxas de deteção para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL. No contexto da utilização deste radiotraçador para deteção de BCR, Caroli e colaboradores, num estudo prospetivo com 314 doentes, descrevem a necessidade de um seguimento apertado em doentes sem captação em PET/CT com ^{68}Ga PSMA e com valores de PSA inferiores a 0,5 ng/mL, uma vez que a técnica apresenta resultados subótimos para estes valores de PSA.⁴⁰

Relativamente à mudança de intenção de tratamento, a maioria dos estudos apresentou uma forte relação entre a positividade do exame e benefícios na mudança da terapêutica a instituir. De facto, Farolfi e colaboradores avaliaram o papel da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA na alteração de intenção de tratamento. Para isso incluíram 119 doentes com diagnóstico de BCR, tendo identificado uma taxa de deteção de 30,2%. Dos doentes com captação na PET/CT registaram uma mudança de intenção de tratamento em 86% dos doentes.⁴¹ Também Zacho e colaboradores demonstram o papel desta modalidade na mudança de estratégia, com registo de alteração de intenção terapêutica de 22% (de um total de 69 doentes).³⁸ Contrariamente, Grubmüller e colaboradores, num estudo com 117 doentes com diagnóstico de BCR, identificaram mudança de estratégia terapêutica em 74,6% doentes após a realização de PET/CT com ^{68}Ga PSMA.⁴² Do mesmo modo, Rousseau e colaboradores incluíram prospetivamente 52 doentes com BCR, demonstrando uma mudança da estratégia terapêutica em 73,1% após a realização de PET/CT com ^{68}Ga PSMA, com uma diminuição de 60% do valor de PSA num terço dos doentes após tratamento guiado pela PET/CT.⁴³ Um

estudo com inclusão de 270 doentes com BCR e PSA total inferior a 1 ng/mL que realizaram PET/CT com ^{68}Ga -PSMA mostrou que a realização desta técnica de imagem pode influenciar positivamente a estratégia de RT de resgate em cerca de 50% dos doentes com imagem positiva.⁴⁴

Relativamente à localização das lesões, nomeadamente regionais e à distância, Yilmaz e colaboradores avaliaram 107 doentes com BCR após RP e que realizaram PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, tendo encontrado presença de metástases ósseas e ganglionares em doentes com PSA inferiores a 1 ng/mL, não descrevendo, no entanto, a percentagem real destes doentes face à totalidade dos doentes incluídos. Dos doentes com recidiva local nesse estudo, 45% apresentava também metastização regional ou à distância.⁴⁵ Os estudos realizados por Faroli e colaboradores, bem como Rousseau e colaboradores, demonstraram resultados similares.^{41,43} Para valores de PSA inferior a 1 ng/mL, Faroli e colaboradores descrevem uma taxa de deteção de metástases ósseas de 35,2%,⁴¹ e Rousseau e colaboradores identificam 56,3% de doentes com metastização ganglionar.⁴³ Um outro estudo que incluiu 100 doentes com diagnóstico de BCR mostrou uma taxa de deteção de metastização múltipla de 36% em doentes com superiores a 1 ng/mL de PSA com utilização de PET/CT com ^{68}Ga -PSMA.⁴⁶

PET/CT com ^{18}F -PSMA

Na nossa pesquisa, dois artigos científicos abordaram o uso do ^{18}F -PSMA como radiotraçador. Ambos apresentaram como objetivo avaliar a eficácia diagnóstica do ^{18}F -PSMA na BCR com valores baixos de PSA. O primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo realizado por Giesel e colaboradores, que contou com a participação de 251 doentes submetidos a RP. A realização de PET/CT com ^{18}F -PSMA permitiu identificar taxas de deteção de 61,5% para PSA entre 0,2 e 0,5 ng/mL e de 74,5% para valores de PSA entre 0,5 e 1 ng/mL.⁴⁷ Quanto à presença e identificação do local das recidivas, foram detetadas metástases retroperitoneais em 10% doentes com valores de PSA inferiores a 0,5ng/mL, bem como metástases ganglionares pélvicas em 26 e 34% para valores inferiores a 0,5 ng/mL e entre 0,5 e 1 ng/mL, respetivamente.⁴⁷ Perante estes resultados os autores defendem uma eficácia diagnóstica do ^{18}F -PSMA igual ou até superior em relação a literatura publicada sobre outros radiotraçadores, tais como o ^{68}Ga -PSMA.⁴⁷

A segunda publicação identificada, corresponde a um estudo retrospectivo com inclusão de 100 doentes com diagnóstico de BCR, onde foram encontradas taxas de deteção de 86%, 89% e 100% para valores de PSA inferiores ou iguais a 0,5 ng/mL, compreendidos entre 0,5 e 1,0 ng/mL e compreendidos entre 1,1 e 2,0 ng/mL. Os autores sugerem uma superioridade do ^{18}F -PSMA em relação ao ^{68}Ga -PSMA, com taxas de deteção de recidivas locais de 37% para o radiotraçador em estudo.⁴⁸

PET/CT com ^{64}Cu -PSMA

Apenas uma publicação de 2018 abordou o ^{64}Cu -PSMA como radiotraçador de PET/CT no contexto de BCR pós-RP, com inclusão de 43 doentes que realizaram PET/CT com ^{64}Cu -PSMA e ^{18}F -Colina, com uma diferença média entre ambos os exames de 2,2 semanas. Relativamente à taxa de deteção de lesões suspeitas, a PET/CT com ^{64}Cu -PSMA foi descrita como superior à utilização de ^{18}F -Colina, com taxas de deteção de 57,1% e 60% para o ^{64}Cu -PSMA e de 14,3% e 30% para a ^{18}F -Colina, considerando valores de PSA entre 0,2 e 0,5 ng/mL e entre 0,5 e 1 ng/mL, respetivamente.⁴⁹ Dos doentes negativos com ^{18}F -Colina, 30,2% revelaram captação de ^{64}Cu -PSMA, com a maioria localizada na loca prostática (30,2%).⁴⁹

PET/CT com $^{64}\text{CuCl}_2$

Na nossa pesquisa, apenas foi encontrado um artigo científico com a utilização do $^{64}\text{CuCl}_2$. Trata-se de um estudo retrospectivo, com inclusão de 50 doentes com suspeita de BCR após RT ou RP. Neste, foram comparados os radiotraçadores $^{64}\text{CuCl}_2$ e ^{18}F -Colina no respeitante à taxa de deteção de recidiva para valores de PSA inferiores ou iguais a 1 ng/mL, e entre 1 e 2 ng/mL. Para tal, as duas técnicas foram realizadas em toda a população em estudo, com o período máximo de 15 dias entre as mesmas. Considerando o radiotraçador $^{64}\text{CuCl}_2$, as taxas de deteção foram de 73% e 76% para valores de PSA inferior a 1 ng/mL e entre 1 e 2 ng/mL, com taxas correspondentes de 36% e 53% para ^{18}F -Colina. Todas as lesões captantes com ^{18}F -Colina apresentaram hipercaptação de $^{64}\text{CuCl}_2$, embora tenham sido identificadas lesões captantes de $^{64}\text{CuCl}_2$ sem captação com ^{18}F -Colina.⁵⁰ Relativamente à taxa de deteção de recidiva local e metastização a nível pélvico, esta foi superior com a utilização de $^{64}\text{CuCl}_2$ do que com ^{18}F Colina ou mpMRI, com taxas de deteção de 91%, 34% e 66% a nível de recidiva local e de 90%, 75% e 68% a nível da metastização ganglionar, respetivamente, defendo os autores a superioridade da PET/CT com $^{64}\text{CuCl}_2$ na deteção de BCR.⁵⁰

Utilização de PET/MRI

Relativamente ao papel de técnicas de PET/MRI na deteção de localização de doença na BCR, foram identificadas 3 publicações, com utilização de dois radiotraçadores: ^{68}Ga -PSMA e a ^{18}F -Colina.

PET/MRI com ^{68}Ga -PSMA

Com o radiotraçador ^{68}Ga -PSMA apenas foi encontrada uma publicação relativa a PET/MRI. Trata-se de um estudo retrospectivo, com inclusão de 56 doentes com diagnóstico de BCR, onde se pretendeu avaliar a taxa de deteção de lesões suspeitas com esta técnica. Os autores encontraram, para valores de PSA de 0,2 ng/mL, entre 0,2 e 0,5 ng/mL, entre 0,5 e 2,0 ng/mL

e superiores a 2,0 ng/mL, taxas de detecção de 44,4%, 72,7%, 80,0% e 95,0%, respectivamente. Foi ainda demonstrada superioridade da conjugação PET/MRI, em comparação com PET e MRI isoladas, especialmente na detecção de metástases ganglionares e ósseas.⁵¹ Estes dados foram suportados por uma detecção de apenas 24% em MRI, em comparação com uma taxa de 78,6% da PET/MRI. Embora a PET utilizada de forma isolada apresentasse uma taxa de detecção de 76%, houve seis lesões descritas como malignas quando utilizada apenas esta técnica e que foram identificadas como atividade fisiológica quando associadas as duas técnicas de imagem. Houve outras seis lesões não detetadas na PET isolada e que foram descritas como suspeitas na interpretação da PET/MRI. Relativamente aos locais de recorrência, apenas 17,8% dos doentes apresentavam recorrência local na altura da realização da PET/MRI, em comparação com os outros tipos de recorrência, como a óssea ou ganglionar, presente em 19,6% e 57,1%, respectivamente. Os autores, após comparação com dados da literatura, descrevem o uso da PET/MRI com ⁶⁸Ga-PSMA como vantajoso, em detrimento da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, devido à sua maior taxa de detecção de lesões, para valores de PSA < 0,5 ng/mL.⁵¹

PET/MRI com ¹⁸F-Colina

Considerando a técnica de PET/MRI, foram encontrados dois artigos com utilização do radiotraçador ¹⁸F-Colina. Riola-Parada e colaboradores demonstraram, no seu estudo retrospectivo com inclusão de 27 doentes com diagnóstico de BCR, taxas de detecção para a PET/MRI com ¹⁸F-colina de 44,7% para valores de PSA inferior a 1 ng/mL. Relativamente à localização das lesões, foram relatados pelos autores três casos de doentes com metastização óssea, ganglionar e/ou recorrência local, mesmo quando os valores de PSA se encontravam inferiores a 0,5 ng/mL.⁵²

Outro estudo retrospectivo com esta técnica incluiu 53 doentes com BCR após RP, comparando-a com mpMRI e PET isoladas. A PET/MRI com ¹⁸F-Colina revelou taxas de detecção de 12,5% para valores de PSA inferiores a 0,5 ng/mL, de 42,9% para PSA compreendido entre 0,5 e 1,0 ng/mL e de 60% se PSA entre 1,0 e 2,0 ng/mL, com recorrência local em 29% e doença metastática em 21%. Os autores afirmam que o uso combinado de PET/MRI permite uma maior mudança nas estratégias terapêuticas que a mpMRI (58,6% vs. 38%), bem como um maior número recidivas diagnosticadas.⁵³

Utilização de MRI

Num estudo retrospectivo, com inclusão de 48 doentes com BCR após RP, foram comparadas a MRI, CT e cintigrafia osteoarticular com ^{99m}Tc-metildifosfonato (MDP, do inglês *methyl diphosphonate*) no que respeita à capacidade de detecção de doença na BCR para valores de PSA baixos. As diferentes técnicas foram realizadas segundo o risco individual de cada

doente de desenvolver recidivas locais ou à distância. Doentes com risco de recidiva local realizaram MRI, doentes com risco de recidiva à distância, realizaram cintigrafia osteoarticular com $^{99m}\text{Tc-MDP}$ e CT abdominopélvica. Para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL a MRI apresentou uma taxa de deteção de 15%, ao contrário da CT e da cintigrafia osteoarticular que apresentaram uma taxa de deteção de 0%, concluindo os autores que, com exceção da MRI, as restantes técnicas não apresentam valor para PSA inferior a 1 ng/mL.⁵⁴

Um estudo retrospectivo com inclusão de 21 doentes com BCR após RP avaliou a capacidade da MRI 3 Tesla em localizar lesões recorrentes para orientar o planeamento da RT de resgate. Quanto à deteção de lesões suspeitas de recidiva local, os doentes a quem foram detetadas lesões na MRI de 3 Tesla apresentavam um valor médio de PSA de 0,86 ng/mL, contrapondo-se ao valor médio de 0,12 ng/mL nos doentes em que não foram encontradas lesões. Dos sete doentes que apresentaram lesões suspeitas na MRI, cinco exibiram valores de PSA inferiores a 1 ng/mL.⁵⁵ Apesar disso, após comparação com a literatura disponível à data de publicação, os autores concluem que, para valores inferiores a 0,5 ng/mL, a MRI 3 Tesla não revelou uma eficácia superior à MRI 1,5 Tesla.

Discussão

Esta revisão resume a informação publicada nos anos de 2018 e 2019 sobre a capacidade das técnicas imagiológicas e seus radiotraçadores na deteção de lesões no contexto de BCR, com valores de PSA inferiores a 1 ng/mL. As recomendações internacionais indicam melhor resultado da terapêutica de resgate para valores mais baixos de PSA, preferencialmente inferiores a 0,5 ng/mL na BCR após RP.¹⁹ Alguns estudos indicam uma perda de 2,6% de sobrevivência livre de doença por cada incremento de 0,1 ng/mL no valor do PSA após o diagnóstico de BCR.⁵⁶ Por outro lado, sabe-se que, para valores inferiores a 1 ng/mL, o tratamento de resgate tem melhor prognóstico, piorando à medida que o valor de PSA aumenta.³⁵ Por este motivo, a maioria dos estudos tem tentado encontrar resposta à baixa sensibilidade e especificidade das técnicas imagiológicas na deteção da localização das BCR para valores baixos de PSA. Apesar disso, as publicações de 2018 e 2019 incluídas nesta revisão continuam a identificar uma correlação entre o PSA e taxa de deteção das técnicas, com uma diminuição da taxa de deteção para valores mais baixos de PSA. Esta descoberta, acaba por se revelar expectável, uma vez que todas as técnicas imagiológicas acabam por depender de um volume mínimo de células prostáticas que seja detetável pelo método de imagem utilizado, como seja a expressão de PSMA na utilização de técnicas de PET. Torna-se deste modo importante encontrar novos métodos que permitam aumentar a sensibilidade das técnicas imagiológicas para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL. Com a melhoria das técnicas imagiológicas e com a descoberta de novos radiotraçadores, o limite inferior de PSA necessário para a deteção de recidivas tem diminuído gradualmente. Nos estudos identificados na nossa pesquisa, esta característica foi confirmada, com um grande número de estudos a apresentarem taxas de deteção superiores a 60%, para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL^{38,43,45,47-51}.

Grande parte dos estudos identificados foram retrospectivos. Estes, apesar de possuírem um papel importante na área médica e no avanço da ciência, não constituem o melhor método de estudo para validação dos benefícios das diferentes técnicas imagiológicas. Como tal, a realização de estudos prospetivos para a avaliação do impacto a longo prazo na sobrevivência livre de doença, taxas de recidiva e *QoL* torna-se essencial. Outra limitação da maioria dos estudos foi a falta da confirmação patológica das recidivas, o que pode levar a uma ocultação de falsos positivos e, como tal, influenciar positivamente as taxas de deteção apresentadas. A falta de confirmação de doença por um método *gold-standard* (como o estudo anatomopatológico) não nos permite estabelecer adequadamente valores de sensibilidade e especificidade das técnicas em estudo, o que torna difícil a sua posterior validação clínica. Assim, estudos futuros poderão beneficiar da utilização de métodos confirmatórios da

presença de recidiva com o objetivo de poder determinar a real sensibilidade e especificidade das técnicas imagiológicas. Apesar disso, esta confirmação acaba por não ser fácil de obter, pois nem sempre é possível a obtenção de confirmação histológica de doença no contexto de BCR, ou sequer a identificação da localização a biopsar (novamente dependente dos métodos de imagem). Por outro lado, a confirmação histológica de doença não deverá atrasar o início da mesma, o que torna o *timing* para confirmação bastante limitado.

No que diz respeito ao tipo de técnica utilizada para deteção da localização de BCR, a maioria dos estudos encontrados neste trabalho utilizaram PET/CT. Este resultado era expectável, pois a PET/CT tem sido indicada como a técnica imagiológica com melhores resultados na deteção de lesões BCR com PSA de valores baixos.²⁸ Por outro lado, os radiotraçadores tem adicionado alguma complexidade na escolha da técnica, uma vez que influenciam a capacidade de deteção de lesões pela especificidade molecular associada. Na nossa pesquisa foram identificados vários marcadores, nomeadamente a ¹⁸F-Fluciclovina, PSMA marcado com vários radioisótopos, ¹⁸F-Colina e ⁶⁴CuCl₂. No estudo com inclusão de ¹⁸F-Fluciclovina foi demonstrada a diminuição das taxas de deteção com a diminuição do valor de PSA.³⁷ No entanto, a subdivisão dos doentes em categorias com base no PSA conduziu a um reduzido número de doentes por categoria, o que pode influenciar a acuidade de determinação das taxas de deteção. A ¹⁸F-Fluciclovina é conhecida por apresentar uma alta especificidade para lesões extraprostáticas, mas baixa especificidade na avaliação da recorrência local em doentes que realizaram RT como tratamento inicial, o que pode conduzir a falsos positivos.⁵⁷ Deste modo, uma vez que o estudo incluiu doentes com BCR após RP e RT a taxa de deteção descrita pode estar sobrevalorizada. Deste modo, é necessária a realização de estudos prospetivos que validem esses resultados e que permitam uma comparação direta desta técnica com outros radiotraçadores utilizados na clínica.

Relativamente ao PSMA, a maioria das publicações incluídas avaliaram três radioisótopos na sua marcação, o ⁶⁸Ga, ¹⁸F e ⁶⁴Cu.³⁸⁻⁴⁹ Dos estudos que abordaram a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA verificou-se uma variação nas taxas de deteção reportadas. Por sua vez, quando comparado com o ¹⁸F-PSMA, o ⁶⁸Ga-PSMA apresentou piores taxas de deteção para os mesmos grupos de valores de PSA baixos.^{42,43,47,48} Pela análise dos estudos incluídos neste trabalho, a PET/CT com ¹⁸F-PSMA aparenta ter uma taxa de deteção superior aos restantes radiotraçadores com a mesma técnica para PSA inferior a 1 ng/mL. Não tendo sido verificada a existência de estudos comparativos entre as duas técnicas na altura desta revisão, deverão ser desenhados estudos com comparação direta entre os dois radiotraçadores para a mesma amostra de doentes, uma vez que a comparação indireta entre publicações distintas apresenta diversas limitações, tais como uma dimensão limitada da amostra para validação de resultado e heterogeneidade das características demográficas, patológicas e terapêuticas dos doentes incluídos.

Relativamente à presença de doença ganglionar e à distância esta foi identificada em vários estudos da nossa pesquisa em doentes com PSA inferior a 1 ng/mL.^{41,43-45,47} Atualmente, perante uma BCR pós-RP com valores de PSA baixos e na ausência de identificação de lesões metastáticas e/ou locais em exames imagiológicos, é proposta a realização de irradiação da loca prostática, assumindo-a como o local da recidiva.²⁹ A realização de um tratamento local com a potencial existência de disseminação à distância irá induzir morbidade sem benefício clínico em termos de controlo da doença, com impacto no prognóstico e QoL do doente. Deste modo, os resultados apresentados vêm reforçar a importância de aumentar a taxa de deteção das lesões para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL, com inerente melhoria da acuidade terapêutica. Alguns estudos demonstraram ainda que a realização da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA induziu uma modificação na estratégia terapêutica a realizar em doentes com PSA inferior a 1 ng/mL,^{38,41,44} o que reforça a necessidade de melhorar a taxa de deteção da doença na BCR para ser possível uma individualização de estratégias.

Na tentativa de melhorar a taxa de deteção de doença, outros radiotraçadores foram testados no contexto de BCR, tais como o ⁶⁴Cu-PSMA e o ⁶⁴CuCl₂. Relativamente ao primeiro radiotraçador, este aparenta apresentar uma taxa de deteção superior à ¹⁸F-Colina, tendo ainda a vantagem de não necessitar de produção local devido a uma longa semivida e elevada estabilidade, o que pode ter repercussão económica.⁴⁹ No entanto, o estudo com inclusão deste radiotraçador incluiu um número limitado de doentes, tornando a avaliação de subgrupos estratificados por valor de PSA muito limitada. Por outro lado, a comparação deveria ter sido realizada com radiotraçadores utilizados atualmente na deteção de BCR, tal como o ⁶⁸Ga-PSMA. Estudos prospetivos e de custo-efetividade poderão permitir esclarecer a adequabilidade clínica e prática da utilização deste radiotraçador.

A utilização de ⁶⁴CuCl₂ também se demonstrou promissora no contexto de BCR, com melhores taxas de deteção do que a ¹⁸F-Colina, nomeadamente na deteção de recidiva local.⁵⁰ Em parte, este resultado pode ser explicado pelo facto de o radiotraçador não apresentar excreção renal, permitindo uma melhor avaliação das estruturas extraprostáticas, com consequente aumento da taxa de deteção de recidiva a nível pélvico e/ou da loca prostática. Sendo o único estudo identificado com este radiotraçador, os resultados obtidos deverão ser confirmados em estudos com inclusão de mais doentes e comparação com ⁶⁸Ga-PSMA, ¹⁸F-Fluciclovina ou ¹⁸F-PSMA em detrimento da ¹⁸F-Colina.

Alguns estudos avaliaram o papel da associação de técnicas de PET com MRI. Esta associação tem potenciais benefícios, ao aliar a imagem molecular da PET, que permite uma deteção mais precoce da doença, com uma melhor resolução espacial da MRI (comparativamente com a CT) na avaliação de doença pélvica. A utilização de ⁶⁸Ga-PSMA em PET/MRI apresentou boas taxas de deteção para valores inferiores a 1 ng/mL, ao contrário da PET/MRI com ¹⁸F-Colina.^{52,53} No que toca à identificação de metástases, ambos os estudos

identificaram doentes com PSA inferior a 0,5 ng/mL com lesões ósseas metastáticas, o que mais uma vez demonstra a importância da imagiologia no diagnóstico e decisão terapêutica dos doentes com BCR. Deste modo, a PET/MRI com ^{68}Ga -PSMA, apresenta-se como uma opção viável na avaliação da BCR. Contudo, estudos prospetivos devem ser realizados de modo a que possam ser comprovados os seus potenciais benefícios em comparação com a a PET/CT (técnica muito mais acessível) utilizando o mesmo radiotraçador, com a realização de ambas as técnicas nos mesmos doentes.

Com a análise dos resultados apresentados, apesar de se continuar a verificar uma dependência entre valor de PSA e positividade dos exames de imagem, o valor mínimo de PSA necessário para deteção da localização de doença tem vindo a diminuir. Atualmente, as recomendações internacionais para doentes com BCR, sugerem um conjunto de técnicas para a avaliação da localização das recidivas, dependendo do valor de PSA, tratamento realizado previamente e disponibilidade dos exames. No caso de um doente com BCR pós-RP, que apresente um valor de PSA inferior a 1ng/mL, é recomendado o uso de PET/CT com ^{68}Ga -PSMA.¹⁹ Esta recomendação encontra-se em linha com os dados recolhidos na nossa pesquisa, uma vez que a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, mostrou-se como um dos exames que apresentava melhor taxa de deteção para esses valores. Como alternativa à PET/CT com este radiotraçador, outras técnicas como a PET/CT com ^{18}F -PSMA ou PET/MRI com ^{68}Ga -PSMA poderão ser utilizadas, com necessidade de mais estudos para comprovar estes resultados. Perante a impossibilidade do uso da PET/CT com PSMA e/ou PSA >1ng/mL, as *guidelines* recomendam o uso da PET/CT com ^{18}F -Fluciclovina ou PET/CT com Colina.¹⁹ Mais uma vez, os nossos resultados são concordantes com estas recomendações, uma vez que para valores de PSA superiores a 1ng/mL, a ^{18}F -Fluciclovina apresentou boas taxas de deteção, superior às taxas relatadas para a PET/CT com ^{18}F -Colina, sendo preferível a utilização da primeira.

Conclusão

Este trabalho permitiu estabelecer a PET/CT com ^{18}F -PSMA, PET/MRI com ^{68}Ga -PSMA e PET/CT com ^{68}Ga -PSMA como as técnicas imagiológicas com melhores taxas de detecção da localização de doença no contexto de BCR com valores de PSA inferiores a 1 ng/mL, com potencial para modificar a estratégia e intenção terapêutica neste contexto. Também a PET/CT com $^{64}\text{CuCl}_2$ veio demonstrar potencial na identificação de recidivas locais pelo seu perfil de biodisponibilidade. Mesmo para valores de PSA inferiores a 1 ng/mL vários estudos comprovaram a presença de metástases à distância, demonstrando que a irradiação empírica da loca prostática poderá não controlar a doença em todos os doentes com BCR.

Esperamos que novos estudos prospetivos e comparativos possam demonstrar a vantagem clínica real destas técnicas imagiológicas na abordagem do doente com BCR e PSA inferior a 1 ng/mL

Referências bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O et al International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012;61(6):1079-1092. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.054
3. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013;63(5):800-809. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.013
4. Hoda MR, Popken G. Mitogenic and anti-apoptotic actions of adipocyte-derived hormone leptin in prostate cancer cells. *BJU Int.* 2008;102(3):383-388. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07534.
5. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER-alpha and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;351:269–78. Doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.017
6. Rowlands MA, Holly JM, Gunnell D, Donovan J, Lane JA, Hamdy F et al. Circulating insulin-like growth factors and IGF-binding proteins in PSA-detected prostate cancer: the large case-control study ProtecT. *Cancer Res.* 2012;72(2):503-515. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-1601
7. Kim DK, Kim SJ, Moon HS, Park SY, Kim YT, Choi HY et al. The Role of TURP in the Detection of Prostate Cancer in BPH Patients with Previously Negative Prostate Biopsy. *Korean J Urol.* 2010;51(5):313-317. doi:10.4111/kju.2010.51.5.313
8. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int.* 2014;114(3):323-325. doi:10.1111/bju.12854
9. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care.* 2013;51(4):295-300. doi:10.1097/MLR.0b013e31827da979
10. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007;70(6):1117-1120. doi:10.1016/j.urology.2007.07.019

11. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57(1):79-85. doi:10.1016/j.eururo.2009.08.025
12. Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2017;4(3):148-151. doi:10.1016/j.ajur.2017.06.004
13. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-916. doi:10.1056/NEJM198710083171501
14. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2017;8(14):23322-23336. doi:10.18632/oncotarget.15056
15. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-1242. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
16. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530
17. Woo S, Ghafoor S, Vargas HA. Contribution of Radiology to Staging of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2019;49(4):294-301. doi:10.1053/j.semnuclmed.2019.02.007
18. Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW, McKenney JK, Srigley JR, Barocas DA et al. Prostate. In: Amin MB, editor-in-chief. *AJCC Cancer Staging Manual.* Switzerland: Springer; 2017. p. 715-26
19. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al, EAU Guidelines: Prostate Cancer . Acedido em: 21 de Maio de 2020, em: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
20. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-974. doi:10.1001/jama.280.11.969
21. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015;25(3):232-237. doi:10.1097/MOU.0000000000000157

22. Hamdy FC., Donovan JL, Lane JA., Mason M, Metcalfe C, Holding P et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415-1424. doi:10.1056/NEJMoa1606220
23. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Psutka SP, Thompson RH, Frank I et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy- What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression?. *J Urol.* 2016;195(6):1754-1759.
24. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965-974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029
25. Leiblich A, Stevens D, Sooriakumaran P. The Utility of Molecular Imaging in Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2016;17(3):26. doi:10.1007/s11934-015-0573-z
26. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C et al. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(1):18-23. doi:10.1007/s00259-007-0581-4
27. Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy?. *J Nucl Med.* 2014;55(9):1424-1429. doi:10.2967/jnumed.114.138313
28. Rauscher I, Düwel C, Haller B, Rischpler C, Heck MM, Gschwend JE, et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2018;73(5):656-661. doi:10.1016/j.eururo.2018.01.006
29. Eiber M, Holzapfel K, Ganter C, Epple K, Metz S, Geinitz H, et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33(5):1160-1170. doi:10.1002/jmri.22542
30. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how?. *Eur Radiol.* 2010;20(5):1254-1266. doi:10.1007/s00330-009-1647-4
31. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med.* 2014;55(2):223-232. doi:10.2967/jnumed.113.123018

32. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):446-453. doi:10.1200/JCO.2017.75.4853
33. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1009-1016. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1922
34. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014;65(6):1034-1043. doi:10.1016/j.eururo.2013.08.013
35. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Boschi S, Borghesi M, Zanoni L, et al. 18F-Fluciclovine PET/CT for the Detection of Prostate Cancer Relapse: A Comparison to 11C-Choline PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015;40(8):e386-e391. doi:10.1097/RLU.0000000000000849
36. Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh PT, Zanoni L, Bogsrud TV, Sletten H, et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine (18F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 1):676-683. doi:10.1016/j.juro.2016.09.117
37. Savir-Baruch B, Lovrec P, Solanki AA, Adams WH, Yonover PM, Gupta G, et al. Fluorine-18-Labeled Fluciclovine PET/CT in Clinical Practice: Factors Affecting the Rate of Detection of Recurrent Prostate Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(4):851-858. doi:10.2214/AJR.19.21153
38. Zacho HD, Nielsen JB, Dettmann K, Haberkorn U, Langkilde NC, Jensen JB, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Prospective, 2-Center Study. *Clin Nucl Med*. 2018;43(8):579-585. doi:10.1097/RLU.0000000000002169
39. Derlin T, Schmuck S, Juhl C, Zörgiebel J, Schneefeld SM, Walte ACA et al. PSA-stratified detection rates for [68Ga]THP-PSMA, a novel probe for rapid kit-based 68Ga-labeling and PET imaging, in patients with biochemical recurrence after primary therapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):913-922. doi:10.1007/s00259-017-3924-9
40. Caroli P, Sandler I, Matteucci F, De Giorgi U, Uccelli L, Celli M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective

- results in 314 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(12):2035-2044. doi:10.1007/s00259-018-4067-3
41. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Siepe G, Lambertini A, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):11-19. doi:10.1007/s00259-018-4066-4
 42. Grubmüller B, Baltzer P, D'Andrea D, Korn S, Haug AR, Hacker M, et al. 68Ga-PSMA 11 ligand PET imaging in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy - diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):235-242. doi:10.1007/s00259-017-3858-2
 43. Rousseau C, Le Thiec M, Ferrer L, Rusu D, Rauscher A, Maucherat B, et al. Preliminary results of a 68 Ga-PSMA PET/CT prospective study in prostate cancer patients with occult recurrence: Diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. *Prostate*. 2019;79(13):1514-1522. doi:10.1002/pros.23869
 44. Calais J, Czernin J, Cao M, Kishan AU, Hegde JV, Shaverdian N, et al. 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(2):230-237. doi:10.2967/jnumed.117.201749
 45. Yilmaz U, Komek H, Can C, Altindag S. The role of (68Ga)PSMA I&T in biochemical recurrence after radical prostatectomy: detection rate and the correlation between the level of PSA, Gleason score, and the SUVmax. *Ann Nucl Med*. 2019;33(8):545-553. doi:10.1007/s12149-019-01360-x
 46. Brito AET, Mourato FA, de Oliveira RPM, Leal ALG, Filho PJA, de Filho JLL. Evaluation of whole-body tumor burden with 68Ga-PSMA PET/CT in the biochemical recurrence of prostate cancer. *Ann Nucl Med*. 2019;33(5):344-350. doi:10.1007/s12149-019-01342-z
 47. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2019;60(3):362-368. doi:10.2967/jnumed.118.212233
 48. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, Wagner S, Schäfers M, Bögemann M et al. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(12):2055-2061. doi:10.1007/s00259-018-4089-x

49. Cantiello F, Crocerossa F, Russo GI, Gangemi V, Ferro M, Vartolomei MD, et al. Comparison Between ⁶⁴Cu-PSMA-617 PET/CT and ¹⁸F-Choline PET/CT Imaging in Early Diagnosis of Prostate Cancer Biochemical Recurrence. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(5):385-391. doi:10.1016/j.clgc.2018.05.014
50. Piccardo A, Paparo F, Puntoni M, Righi S, Bottoni G, Bacigalupo L, et al. ⁶⁴CuCl₂PET/CT in Prostate Cancer Relapse. *J Nucl Med*. 2018;59(3):444-451. doi:10.2967/jnumed.117.195628
51. Kranzbühler B, Nagel H, Becker AS, Müller J, Huellner M, Stolzmann P, et al. Clinical performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI for the detection of recurrent prostate cancer following radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):20-30. doi:10.1007/s00259-017-3850-x
52. Riola-Parada C, Carreras-Delgado JL, Pérez-Dueñas V, Garcerant-Tafur M, García-Cañamaque L. ¹⁸F-choline PET/MRI in suspected recurrence of prostate carcinoma. PET/RM con ¹⁸F-colina en la sospecha de recurrencia del carcinoma de próstata. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(5):296-301. doi:10.1016/j.remn.2018.04.001
53. McLoughlin LC, Inder S, Moran D, O'Rourke C, Manecksha RP, Lynch TH. The value of multimodality imaging in the investigation of a PSA recurrence after radical prostatectomy in the Irish hospital setting. *Ir J Med Sci*. 2018;187(1):261-268. doi:10.1007/s11845-017-1644-6
54. Achard V, Lamanna G, Denis A, De Perrot T, Mainta IC, Ratib O, et al. Recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: restaging performance of ¹⁸F-choline hybrid PET/MRI. *Med Oncol*. 2019;36(8):67. Published 2019 Jun 12. doi:10.1007/s12032-019-1291-z
55. Buergy D, Sertdemir M, Weidner A, Shelan M, Lohr F, Wenz F, Schoenberg SO, et al. Detection of Local Recurrence with 3-Tesla MRI After Radical Prostatectomy: A Useful Method for Radiation Treatment Planning?. *In Vivo*. 2018;32(1):125-131. doi:10.21873/invivo.11214
56. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):104-111. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.069
57. Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, Amzat R, Bowman FD, Halkar RK, et al. Anti-3-[(¹⁸F)F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and (111)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2014;191(5):1446-1453. doi:10.1016/j.juro.2013.10.065