

O uso do PET/CT com PSMA ⁶⁸Ga no reestadiamento do câncer prostático em pacientes com recidiva bioquímica após prostatectomia radical

The use of PET / CT with PSMA ⁶⁸Ga in prostate cancer reability in patients with received biochemical after radical prostatectomy

Gesislania de Sousa ¹, Erik Lima ¹, Felipe Favaro Capeleti ¹, Rafael Eidi Goto ¹,
Homero José de Farias e Melo ¹, Leandro Nobeschi ¹

Resumo

Introdução: O Câncer de Próstata (CP) é o tumor maligno mais comum na população masculina acima dos 50 anos, sendo o adenocarcinoma o tipo histológico responsável por cerca de 95% dos casos. É o terceiro câncer com maior taxa de mortalidade entre os homens no mundo. A recorrência bioquímica do CP após prostatectomia radical é um problema clínico relevante. **Objetivo:** essa revisão teve como objetivo descrever o uso PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga no reestadiamento do CP nos casos de recidiva bioquímica após prostatectomia. **Método:** realizamos uma revisão bibliográfica na base de dados da PubMed, nos últimos três anos, de artigos publicados na íntegra. **Resultados:** Treze artigos foram usados na análise, a média da taxa de positividade do PET entre os estudos foi de 67.9%, variando de 34.4% a 89.5%. **Discussão:** todos os estudos concordam que maiores taxas de detecção foram diretamente proporcionais aos valores de PSA. Sete artigos mensuraram o impacto do PSMA na mudança terapêutica com uma média de 66.5% de alteração do tratamento (de 28.6% a 87.7%). **Conclusão:** Com base na análise dos artigos concluiu-se que o PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga na recorrência bioquímica do CP é útil na detecção de lesões locais e/ou metastáticas, e ainda importante no reestadiamento contribuindo nas decisões terapêuticas futuras.

Palavras chave: Neoplasia prostática, Tomografia computadorizada, Recorrência, Bioquímica, PET/CT, Antígeno prostático específico

Abstract

Introduction: Prostate cancer (CP) is the most common malignant tumor in the male population over 50 years old, with adenocarcinoma being the histological type responsible for about 95% of cases. It is the third cancer with the highest mortality rate among men in the world. Biochemical recurrence of PC after radical prostatectomy is a relevant clinical problem. **Objective:** this review aimed to define the use of PET / CT-PSMA-68Ga without PC restaging in cases of biochemical recurrence after prostatectomy. **Method:** we performed a bibliographic review in the PubMed database, in the three years, of articles published in full. **Results:** Thirteen articles were used in the analysis, the average PET positivity rate between studies was 67.9%, varying from 34.4% to 89.5%. **Discussion:** all studies agree that higher detection rates were directly proportional to the PSA values. Seven articles measured the impact of PSMA on therapeutic change with an average of 66.5% of treatment change (from 28.6% to 87.7%). **Conclusion:** Based on the analysis of the concluded articles, PET / CT-PSMA-68Ga in the biochemical recurrence of PC is useful in the detection of sites and / or metastases, and also important in restaging, contributing to future therapeutic decisions.

Keywords: Prostatic neoplasms, Computed tomography, Recurrence, Biochemistry, PET/CT, Prostate-specific antigen

Introdução

A próstata é uma glândula do sistema genital masculino, localizada atrás da face posterior da sínfise púbica, inferiormente a bexiga urinária e à frente do reto. Esta glândula envolve a parte prostática da uretra e dois ductos ejaculatórios⁽¹⁾. O peso normal da próstata é aproximadamente 20g no adulto. A secreção prostática é responsável por 40% a 50% dos fluidos que constituem o sêmen, tendo uma função biológica

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Cursos de Graduação em Tecnologia em Radiologia e Sistemas Biomédicos. São Paulo – SP - Brasil

Endereço para correspondência: Leandro Nobeschi. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Diretoria de Cursos Tecnológicos. Rua Santa Isabel, 305, 3º andar, cj. 31 - Vila Buarque - 01221-010 - São Paulo - SP - Brasil. E-mail: leandro.nobeschi@fcmcasasasp.edu.br

importante na fase reprodutora do homem, conferindo proteção e nutrientes fundamentais à sobrevivência dos espermatozoides, auxiliando o seu transporte e torna o pH vaginal menos ácido⁽²⁾.

A próstata pode ser sede de duas neoplasias: a hiperplasia prostática benigna (HPB), e o câncer de próstata (CP), podendo este último surgir associado ao primeiro⁽²⁾. O CP é a neoplasia maligna constituída pela proliferação de células epiteliais dos ácinos e/ou ductos prostáticos. É um dos cânceres mais prevalentes em todo o mundo e o terceiro tipo de câncer com maior taxa de mortalidade entre os homens^{1,3}. A taxa de incidência é maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. O CP foi responsável pela maior taxa de mortalidade no Brasil entre os homens no ano de 2015, seguido pelos cânceres de pulmão e estômago⁽⁴⁾. No Brasil é o segundo mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma). Estatísticas do Instituto Nacional do Câncer, mostram que houve 13.772 mortes por CP em 2003 estimou-se 35 mil novos casos, em 2016 a estimativa foi 13.772 novos casos e, em 2018 de 68.220 novos casos⁽⁵⁾.

O CP, diferente dos carcinomas em geral, é um tumor maligno de evolução lenta e silenciosa⁽⁵⁾. Raramente produz sintomas até que se encontre em sua forma avançada, mas quando estes estão presentes são similares aos da HPB: dificuldade de urinar, sensação de urina retida, necessidade de urinar mais vezes ao dia, jato urinário fraco, entre outros sintomas⁽²⁾. Em fases mais avançadas, há o aparecimento de sintomas urinários mais graves, como infecções urinárias e insuficiência renal, desenvolvimento de doença metastática⁽¹⁾.

Assim como na maioria dos cânceres, sua etiologia é em grande parte desconhecida, entretanto presume-se que alguns fatores possam influenciar seu desenvolvimento: a idade (atinge 70% dos indivíduos com mais de 80 anos), raça (mais frequente em negros), fatores genéticos (chance duas vezes maior de ocorrer em indivíduos onde o pai ou irmão tiveram o tumor), alterações genômicas (alterações genéticas e epigenéticas em genes associados a neoplasias) e hormônios (níveis androgênicos aumentados)⁽¹⁾.

Quando a doença está confinada ao órgão há uma maior chance de cura⁽⁶⁾. Entretanto o diagnóstico da doença muitas vezes acontece quando o câncer prostático já se disseminou para outros órgãos, o que dificulta seu tratamento curativo⁽²⁾.

O diagnóstico do CP está bem definido, e se dá através da mensuração do PSA (antígeno prostático específico), o toque retal e a biópsia prostática⁽⁶⁻⁷⁾.

O PSA é uma glicoproteína de 34 kDa sintetizada pelas células epiteliais das glândulas prostáticas, e se eleva já nas fases iniciais da doença, sendo seus

níveis séricos proporcionais a extensão da neoplasia. A próstata normal libera pequenas quantidades de PSA na circulação, cerca de 0,3 ng/mL/g de tecido, nos pacientes com carcinoma as taxas séricas de PSA são muito elevadas, geralmente maiores que 3 ng/mL/g de tecido⁽¹⁾. No entanto é essencial avaliar a história clínica como um todo, já que os níveis de PSA no sangue também se elevam com a idade, em casos de prostatites, HPB, biópsia e ressecção transuretral⁽⁶⁾. Para aumentar a especificidade podem ser feitos outros testes como a densidade de PSA, velocidade de PSA, PSA ajustado a idade e relação entre PSA livre e PSA total⁽¹⁾.

O diagnóstico histológico fornece a graduação pelo sistema de Gleason, o grau do tumor está intimamente relacionado a sua taxa de crescimento e sua tendência à disseminação, além de ajudar na determinação do melhor tratamento⁽⁵⁾.

Um problema clínico relevante observado no CP é o desenvolvimento de recorrência tumoral após prostatectomia radical, radioterapia e/ou outras modalidades de tratamentos locais⁽⁹⁾. Nos Estados Unidos, de 200.000 pacientes diagnosticados com câncer de próstata anualmente, estima-se que dois terços sejam tratados com cirurgia ou radioterapia e que 40% irão apresentar recidiva após o tratamento local, representando cerca de 50.000 pacientes por ano, caracterizados com diagnóstico de recidiva bioquímica, caracterizados pela elevação dos níveis sanguíneos de PSA⁽⁷⁾.

Um dos exames que podem ser utilizados no reestadiamento do CP é a Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplado a Tomografia Computadorizada (PET/CT), que corresponde a modalidade de tecnologia híbrida onde há a aquisição de um PET de corpo inteiro e uma TC de baixa dose do mesmo campo que servirá para correção de atenuação da imagem do PET e como referência anatômica deste⁽⁸⁾.

O PET/CT, especialmente quando aplicado à oncologia se utiliza da glicose marcada com Flúor-18, denominada ¹⁸F-Fluorodeoxiglicose (¹⁸F-FDG), logo após ser administrado, este radiofármaco é captado por células neoplásicas cujos diferentes níveis dependem do tipo tumoral e do seu consumo de glicose. As células neoplásicas dos tumores prostáticos por sua vez mostram baixa captação de ¹⁸F-FDG, levando a uma baixa sensibilidade do PET/CT com este radiofármaco o que fez com que seu uso declinasse na prática clínica diária. Por este motivo têm-se desenvolvido radiofármacos específicos para esta finalidade no intuito de aumentar a sensibilidade e especificidade na detecção deste tipo tumoral, como o PSMA (antígeno de membrana específico da próstata) marcado com ⁶⁸Ga⁽⁸⁻¹¹⁾. O PSMA é uma proteína transmembrana primariamente presente em todos os tecidos prostáticos. Sua maior expressão é vista em uma variedade

de malignidades, no entanto, mais notavelmente no câncer de próstata^(10,12).

O objetivo deste artigo foi descrever o uso do PET/CT com PSMA-⁶⁸Ga no reestadiamento do adenocarcinoma prostático em pacientes que tiveram recidiva bioquímica após realização do prostatectomia radical.

Método

Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática na base de dados Pubmed e foram incluídos somente artigos de estudo primário, que tiveram como amostra pacientes com recidiva bioquímica do câncer de próstata após prostatectomia radical associada ou não a quimioterapia. Só foram incluídos artigos com ano de publicação entre 2015 e 2018. A pesquisa foi realizada com os seguintes descritores: Prostatic Neoplasms, Positron Emission Tomography Computed Tomography, prostatic specific membrane antigen, Biochemical recurrence. A figura 1 ilustra os critérios de elegibilidade dos artigos.

Resultados e Discussão

Dos 20 artigos científicos pré-selecionados 13 atenderam os critérios de elegibilidade e 7 artigos foram excluídos por se tratar de relatos de caso e/ou uso do PSMA para fins de tratamento. Na tabela 1, pode-se observar as características das amostras dos estudos. Entre os 13 artigos inclusos na análise, obteve-se uma média das idades dos pacientes no momento da realização do PET/CT PSMA-⁶⁸Ga de 67.3 anos.

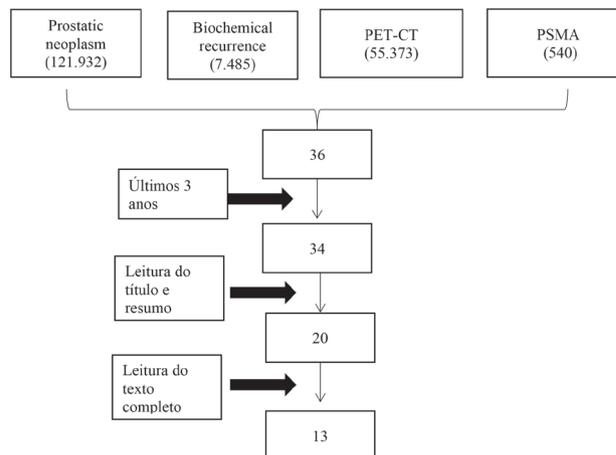


Figura 1 – Critérios de elegibilidade.

De um modo geral, os estudos demoraram em média 41.93 meses após a prostatectomia radical (PR) para realização do PET/CT PSMA-⁶⁸Ga. A maioria dos estudos (8/14) não disponibilizaram dados sobre a dose de radiofármaco. A média do PSA que determinou a recorrência bioquímica após a PR entre os estudos foi de: 0,93 ng/dL. Sendo que este variou de 0.2 a 2.2. Ceci et al⁽²⁵⁾ observou que dentre sua amostra os pacientes onde o PET foi realizado nos estágios iniciais após o tratamento a taxa de detecção foi menor. Já naqueles onde o PET foi realizado em estágios posteriores a taxa de detecção foi maior, bem como o número de lesões e doença oligometastáticas.

A maioria dos estudos não disponibilizaram informações sobre parâmetros de protocolos da TC (Kv

Tabela 1

Descrição da amostragem

Autor/Ano	N da amostra	Idade Média (Range)	Tratamento Primário	Tempo após tratamento	PSA sérico (ng/ml)	Dose radiofármaco	Tempo de espera para realização do exame
Ceci et al (2015) ⁽¹³⁾	70	66 (38-91)	PR	42 meses	1.7	-	60 min
Van Leeuwen et al (2015) ⁽¹⁴⁾	70	62 (60-71)	PR	38 meses	0.2	-	-
Eiber et al (2015) ⁽¹⁵⁾	248	70 (46-85)	PR	-	1.99	-	54 min
Meredith et al (2016) ⁽¹⁶⁾	425	67 (44-85)	PR	-	0.59	-	-
Habl et al (2017) ⁽¹⁷⁾	100	64 (46-79)	PR	-	0.69	-	43 min
Albisinni et al (2017) ⁽¹⁸⁾	131	68 (62-75)	PR	50 meses	2.2	2MBq/kg	60 min
Grubmüller et al (2017) ⁽¹⁹⁾	117	74 (68-76)	PR	36 meses	1.04	2 MBq/kg	90 min
Henkenberen et al (2017) ⁽²⁰⁾	39	66 (53-79)	PR	47 meses	1.2	-	60 min
Emmett et al (2017) ⁽²¹⁾	164	68 (62-71)	PR	37 meses	0.23	-	45 min
Rauscher et al (2018) ⁽²²⁾	272	-	PR	-	0.5	-	60 min
De Bari et al (2018) ⁽²³⁾	40	69.5	PR	47.6 meses	0.51	1.2 MBq/kg	60 min
Farolfi et al (2018) ⁽²⁴⁾	119	66 (44-78)	PR	43.8 meses	0.34	2 MBq/kg	60 min
Ceci et al (2019) ⁽²⁵⁾	332	68 (54-83)	PR	36 meses	0.84	2 MBq/kg	60 min

e MAs). De um modo geral os estudos apenas citam que foi utilizado um protocolo de baixa dose, mas não detalham o mesmo.

A tabela 2 demonstra as taxas de detecção de lesões positivas ao final do PET. Considerando todos os estudos a média da taxa de positividade foi de 67.9%, ou seja, o PET/CT PSMA-⁶⁸Ga foi positivo em 67.9% de todos os pacientes incluídos nesta análise. Foi observado que o aumento da positividade do PSMA ocorreu de acordo com maiores valores de PSA (achado já esperado em virtude no maior volume tumoral e aumento das taxas de mitose), onde os estudos com menores valores de PSA tiveram menores taxas de detecção de lesões, como o estudo de Van Leeuwen et al⁽¹⁴⁾, Emmet et al⁽²¹⁾ e Farolfi et al⁽²⁴⁾, que tiveram médias de PSA de 0.2, 0.23 e 0.34 e taxas de positividade do PET de 54%, 62% e 34.4%, respectivamente, quando comparados com maiores valores de PSA, como Grubmüller et al (2017)⁽¹⁹⁾, Henkenberens et al⁽²⁰⁾, Ceci et al⁽²⁵⁾, Eiber et al⁽¹⁵⁾, Albinini et al⁽¹⁸⁾ que tiveram médias de PSA de 1.04, 1.2, 1.7, 1.99, e 2.2, obtiveram maiores taxas de positividade do PET: 85.5%, 84.4%, 74.2%, 89.5% e 75%, respectivamente. Grubmüller et al⁽¹⁹⁾ realizaram uma análise da relação do PSA e taxa de detecção separando os pacientes em grupos, e observaram que: no grupo com PSA de 0.2 a < 0.5 a positividade do PET foi de 65%; no grupo com PSA de 0.5 a < 1 foi de 85.7%; no grupo com PSA de 1 a < 2 também foi de 85.7% e naqueles com PSA ≥ 2 a positividade do PET com PSMA foi de 100%.

A maioria dos estudos (9/13) não detalhou número de lesões e captação SUV. O grau tumoral medido em score de Gleason variou de 6 a 8 e não tiveram

relação com a positividade do PET, nem com número de lesões. Pouco menos da metade dos estudos (6/13) não mensuraram o impacto da técnica com PSMA na mudança terapêutica dos pacientes. Já os estudos que fizeram essa avaliação (7/13) mostraram um impacto importante (média de 66.5% de mudança) na alteração da conduta terapêutica após a técnica, fato este de suma relevância sobretudo no intuito de nortear diretrizes futuras de tratamento e estadiamento pós-cirúrgico.

No estudo de De Bari et al⁽²³⁾ o PET/CT PSMA-⁶⁸Ga alterou a abordagem terapêutica de 70% dos pacientes, onde a maioria sofreu alteração de tratamentos sistêmicos para tratamentos loco-regionais (radioterapia estereotáxica ou irradiação pélvica). O estudo de Rauscher et al⁽²²⁾ corrobora com este achado e defende que a realização do PET/CT PSMA-⁶⁸Ga em pacientes com recorrência bioquímica precoce, impacta na troca do tratamento sistêmico pelo local.

Segundo Albinini (2017)⁽¹⁸⁾ as principais modificações incluíram a vigilância contínua (suspensão da terapia hormonal), manipulações hormonais, radioterapia estereotáxica, radioterapia de resgate, ressecção de nódulos de salvamento ou tratamento local de resgate. Os autores concluíram que a realização de PET/CT PSMA-⁶⁸Ga em pacientes com recidiva bioquímica do CP após tratamento com intenção curativa pode ser clinicamente útil, pois altera a estratégia de tratamento em uma proporção significativa de pacientes e consequentemente contribui no aumento de sobrevida. A PET/CT PSMA combinado com a RM multiparamétrica, promove maior especificidade e valor preditivo no estadiamento local do câncer de

Tabela 2

Características das lesões

Estudo	PSA sérico (ng/mL)	Taxa de detecção	Número de lesões	Captação SUV max (média)	Gleason Score	Mudança na abordagem terapêutica
Ceci et al (2015) ⁽¹³⁾	1.7	74.2%	152	18.63	7	-
Van Leeuwen et al (2015) ⁽¹⁴⁾	0.2	54%	53	5	7	28.6%
Eiber et al (2015) ⁽¹⁵⁾	1.99	89.5%	-	-	7	-
Meredith et al (2016) ⁽¹⁶⁾	0.59	52%	-	-	-	-
Habl et al (2017) ⁽¹⁷⁾	0.69	76%	-	-	7	59%
Albinini et al (2017) ⁽¹⁸⁾	2.2	75%	-	-	7	76%
Grubmüller et al (2017) ⁽¹⁹⁾	1.04	85.5%	-	-	7-8	74.6%
Henkenberens et al (2017) ⁽²⁰⁾	1.2	84.4%	61	5.9	7	69.7%
Emmett et al (2017) ⁽²¹⁾	0.23	62%	-	-	6-7	-
Rauscher et al (2018) ⁽²²⁾	0.5	65%	-	-	-	-
De Bari et al (2018) ⁽²³⁾	0.51	77.5%	-	-	7	70%
Farolfi et al (2018) ⁽²⁴⁾	0.34	34.4%	86	10.3	7	87.7%
Ceci et al (2019) ⁽²⁵⁾	0.84	53.6%	344	-	-	-

Tabela 3

Localização das lesões

Autor/Data	Confinada à próstata	Linfonodos pélvicos	Metástases distantes	Doença Oligometastática
Ceci et al (2015) ⁽¹³⁾	11.8%	73%	-	15.1%
Van Leeuwen et al (2015) ⁽¹⁴⁾	38.8%	48.2%	3.5%	5.3%
Eiber et al (2015) ⁽¹⁵⁾	26.23%	39.16%	7.77%	26.83%
Meredith et al (2016) ⁽¹⁶⁾	21.36%	58%	2.31%	18.55%
Habl et al (2017) ⁽¹⁷⁾	32%	63%	-	16.94%
Albisinni et al (2017) ⁽¹⁸⁾	-	-	-	-
Grubmüller et al (2017) ⁽¹⁹⁾	22%	35%	22%	21%
Henkenberens et al (2017) ⁽²⁰⁾	30.3%	16%	49%	-
Emmett et al (2017) ⁽²¹⁾	37%	40%	22%	-
Rauscher et al (2018) ⁽²²⁾	39.2%	50%	10.8%	-
De Bari et al (2018) ⁽²³⁾	10.71%	28.57%	39.28%	21.42%
Farolfi et al (2018) ⁽²⁴⁾	3.48%	37.2%	11.62%	47.67%
Ceci et al (2019) ⁽²⁵⁾	24.7%	-	28.9%	45.7%

próstata. Em relação ao manejo clínico e tomada de decisão, como a modificação do plano de irradiação com maior precisão.⁽¹⁸⁾

No estudo de Halb et al⁽¹⁷⁾ dos 83 pacientes que realizaram PET/CT PSMA-⁶⁸Ga antes da RT, 47 pacientes foram tratados com planejamento RT adaptado de acordo com as novas informações fornecidas pelo exame.

Em relação a localização das lesões encontradas, a maioria das lesões estavam nos linfonodos pélvicos, seguido das lesões confinadas ao tecido prostático remanescente e por último lesões distantes como pode ser observado na tabela 3. A maioria dos autores concluíram que a positividade da varredura e os locais de recorrência tiveram um impacto importante na escolha do manejo subsequente.

Henkenberens et al⁽²⁰⁾ perceberam que um PSA > 1,0 ng/mL associou-se significativamente a um aumento do risco de doença metastática extra-pélvica. O alto PSA das amostras utilizadas no estudo (média de 1,2 ng/ml) justifica a alta taxa de positividade, onde 84,4% dos pacientes apresentaram doença recorrente no PET/CT PSMA-⁶⁸Ga.

Conclusões

Com base nos estudos analisados por esta revisão sistemática, concluiu-se que a realização do PET/CT PSMA-⁶⁸Ga em pacientes com recorrência bioquímica do adenocarcinoma prostático é útil na detecção precoce de lesões locais e/ou metastáticas, bem como no reestadiamento desses pacientes, contribuindo nas decisões terapêuticas, seja com alterações ou adequações, que incluem sobretudo novas estratégias na aplicação

da radioterapia locorregional e em casos selecionados reabordagem cirúrgica com técnicas minimamente invasivas. Desta forma funcionaria como uma importante ferramenta de diagnóstico complementar que visa detecção precoce da recidiva tumoral subclínica, de forma mais específica e sensível possíveis, na tentativa de aumentar a sobrevida de pacientes portadores desta enfermidade mundialmente prevalente.

Estudos futuros podem fornecer dados objetivos no intuito de demonstrar os impactos desta metodologia recente nas taxas de sobrevida e consequentemente seus impactos econômicos neste complexo problema de saúde pública mundial.

Referências

- Bogliolo, GFB. *Patologia*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. 1542p.
- Tonon TCA, Schoffen JPF. Câncer de próstata: uma revisão de literatura. *Saúde e Pesqui*. (Impr.). 2009; 2(3):403-10.
- García Veloso MJ, Rodríguez Fraile M. Evolución de la medicina nuclear en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018; 37(2):71-2.
- Guerra MR, Bustamante MT, Corrêa CSL, Abreu DMX, Curado MP, Mooney M, et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; 20(1):102-15.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer. Próstata. [Internet]. [citado 2018 Jul]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>
- Ramos C, Fullá JO, Mercado AC. Detección precoz de cáncer de próstata: controversias y recomendaciones actuales. *Rev Med Clin Condes*. 2018; 29(2):128-35.
- García Garzón JR, Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Rincón O, et al. La PET/TC com 68Ga-PSMA en el cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017; 37(2):130-9.

8. Ladrón de Guevara D. PET/CT en urología oncológica: puesta al día. *Rev Med Clin Condes*. 2018; 29(2):142-54.
9. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cel Biochem*. 2004; 91(3):528-39.
10. 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(6):1014-24.
11. Schäfer M, Bauder-Wüst U, Leotta K, Zoller F, Mier W, Haberkorn U, et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for ⁶⁸Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2012; 2(1):23.
12. 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(6):926-37.
13. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kandler D, Kroiss A, et al. (⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(8):1284-94.
14. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, et al. ⁶⁸Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int*. 2016; 117(5):732-9.
15. 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(5):668-74.
16. Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, et al. The use of ⁶⁸Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int*. 2016 ;118 (Suppl 3):49-55.
17. Hahl G, Sauter K, Schiller K, Dewes S, Maurer T, Eiber M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate*. 2017; 77(8):920-7.
18. Albisinni S, Artigas C, Aoun F, Biaou I, Grosman J, Gil T, et al. Clinical impact of ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int*. 2017; 120(2):197-203.
19. Grubmüller B, Baltzer P, D'Andrea D, Korn S, Haug AR, Hacker M, Grubmüller KH, Goldner GM, Wadsak W, Pfaff S, Babich J, Seitz C, Fajkovic H, Susani M, Mazal P, Kramer G, Shariat SF, Hartenbach M. 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):235-42.
20. Henkenberens C, Derlin T, Bengel FM, Ross TL, Wester HJ, Hueper K, et al. Patterns of relapse as determined by ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT after radical prostatectomy: importance for tailoring and individualizing treatment. *Strahlenther Onkol*. 2018; 194(4):303-10.
21. Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R, Scheltema MJ, Cusick T, Hruby G, et al. Treatment outcomes from ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT-informed salvage radiation treatment in men with rising PSA after radical prostatectomy: prognostic value of a negative PSMA PET. *J Nucl Med*. 2017; 58(12):1972-6.
22. 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):656-61.
23. De Bari B, Mazzola R, Aiello D, Fersino S, Gregucci F, Alongi P, et al. Could ⁶⁸Ga PSMA PET/CT become a new tool in the decision-making strategy of prostate cancer patients with biochemical recurrence of PSA after radical prostatectomy? a preliminary, monocentric series. *Radiol Med*. 2018; 123(9):719-25.
24. 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):11-9.
25. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Farolfi A, Fonti C, Lodi F, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(1):31-9.

Trabalho recebido: 18/12/2020

Trabalho aprovado: 27/03/2021

Trabalho publicado: 19/04/2021