

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

ANA EMÍLIA TEIXEIRA BRITO

**Avaliação da Carga Tumoral de Corpo Inteiro com PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga na
Recorrência Bioquímica do Câncer de Próstata**

Recife

2019

ANA EMÍLIA TEIXEIRA BRITO

**Avaliação da Carga Tumoral de Corpo Inteiro com PET/CT-PSMA- ^{68}Ga na
Recorrência Bioquímica do Câncer de Próstata**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Orientador: Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho

Coorientador: Dr. Felipe Alves Mourato

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Brito, Ana Emília Teixeira

Avaliação da carga tumoral de corpo inteiro com PET/CT-PSMA-
⁶⁸GA na recorrência bioquímica do câncer de próstata / Ana Emília
Teixeira Brito - 2019.

34 folhas: il., fig., tab.

Orientador: José Luiz de Lima Filho

Coorientador: Felipe Alves Mourato

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia
Aplicada à Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências.

1. Câncer de próstata 2. Tomografia 3. Antígeno prostático
I. Lima Filho, José Luiz de (orient.) II. Mourato, Felipe Alves
(coorient.) III. Título

616.99463

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-229

ANA EMÍLIA TEIXEIRA BRITO

**Avaliação da Carga Tumoral de Corpo Inteiro com PET/CT-PSMA- ⁶⁸Ga na
Recorrência Bioquímica do Câncer de Próstata**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovada em: 26/06/2019.

BANCA EXAMINADORA

Profº Dr. José Luiz de Lima Filho (Orientador)

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA - UFPE

Profª Dra. Simone Cristina Soares Brandão (Examinador Externo)

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – HC - UFPE

Profª Dra. Helen Jamil Khoury (Examinador Externo)

Departamento de Energia Nuclear da Universidade Federal de Pernambuco – DEN - UFPE

RESUMO

O PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga apresenta alta sensibilidade e especificidade na identificação de lesões neoplásicas, especialmente em pacientes com câncer de próstata em recidiva bioquímica. Além de relatar o número e o local destas lesões, a realização deste exame permite a quantificação volumétrica da carga tumoral de corpo inteiro do paciente. Apesar de servir como fator prognóstico e para avaliação terapêutica em vários cânceres, existem poucos trabalhos na literatura utilizando quantificações volumétricas no câncer de próstata, que podem servir como biomarcadores em exames de imagem, fornecendo um parâmetro para a condução clínica dos pacientes. O objetivo deste trabalho foi calcular a carga tumoral de corpo inteiro usando quantificação volumétrica semi-automática das lesões detectadas no PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga em pacientes com câncer de próstata com recidiva bioquímica, chamado de TL-PSMA, e correlaciona-lo com parâmetros clínicos e de imagem. O TL-PSMA também foi calculado manualmente e comparado com o semiautomático. Após a realização do PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga, cada paciente foi analisado quanto à presença de lesões neoplásicas. Além disso, informações clínicas foram registradas, como níveis de PSA, idade, tempo do diagnóstico, escore de Gleason e tratamentos prévios. Nos casos em que o exame foi positivo para presença de doença neoplásica, o TL-PSMA foi calculado por meio de um software semiautomático e manualmente. 100 pacientes com câncer de próstata foram incluídos, com média de idade de $69,9 \pm 9,7$ anos e mediana de PSA de 1,73 ng/mL. 72% deles tinha lesões neoplásicas pelo PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga. O TL-PSMA mediano foi de 55,95 mL (1,1 – 28.080 mL). TL-PSMA e PSA apresentaram boa correlação ($\rho = 0,71$, $p < 0,0001$, IC 95% = 0,60-0,80). O TL-PSMA e o escore de Gleason foram variáveis independentes associadas aos níveis de PSA ($p < 0,05$) à análise multivariada. Além disso, os valores de carga tumoral encontrados nos métodos semiautomático e manual se correlacionaram fortemente ($\rho = 0,95$, $p < 0,0001$, 95% IC = 0,94-0,97). Sendo assim, o TL-PSMA está fortemente e independentemente correlacionado com os níveis de PSA em pacientes com câncer de próstata em recidiva bioquímica e pode ser usado como um biomarcador para separá-los em grupos com alta ou baixa carga tumoral, em vez de considerar apenas o número de lesões neoplásicas presentes no exame.

Palavras chaves: Tomografia por Emissão de Pósitrons. Antígeno Prostático Específico. Neoplasias da Próstata.

ABSTRACT

⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT has high sensitivity and specificity in identifying neoplastic lesions, especially in patients with prostate cancer in biochemical recurrence. In addition to reporting the number and location of these lesions, the use of ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT allows volumetric quantification of whole-body tumor burden. Although volumetric quantification is used as a prognostic factor and for therapeutic evaluation in several cancers, there are few studies in prostate cancer, which can be used as a biomarker in imaging tests, providing a parameter for the clinical conduction of these patients. The objective of this study was calculate the whole-body tumor burden of ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT, called TL-PSMA, in prostate cancer patients with biochemical recurrence, using a semi-automatic volumetric quantification methodology and correlate these findings with clinical and image parameters. For comparative purposes, TL-PSMA was also calculated using the manual method and compared with the semi-automatic method. Each patient included in the study had their ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT analyzed for the presence of neoplastic lesions and their PSA levels and clinical information recorded. In addition, other clinical information was also recorded, such as age, time of diagnosis, Gleason score, previous treatments. In cases where ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT was positive for neoplastic disease, TL-PSMA was calculated in a semi-automatic software and manually. 100 prostate cancer patients were included, mean age of 69.9 ± 9.7 years and a median PSA of 1.73 ng/mL. ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT identified neoplastic lesions in 72% of them. The median TL-PSMA was 55.95 mL (1.1 – 28,080 mL). TL-PSMA and PSA were correlated ($\rho = 0.71$, $p < 0.0001$, 95%CI = 0.60-0.80). TL-PSMA and Gleason score were independent variables associated with PSA levels ($p < 0.05$) in the multivariate analysis. In addition, tumor burden values found in semi-automatic processing correlated strongly with those found manually ($\rho = 0.95$, $p < 0.0001$, 95% CI = 0.94-0.97). TL-PSMA independently correlates with PSA levels in prostate cancer patients in biochemical recurrence and could be used as a biomarker to separate them into groups with high or low tumor burden, instead of considering only the number of lesions.

Keywords: Positron Emission Tomography. Prostate-Specific Antigen. Prostatic Neoplasms

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	OBJETIVOS	7
1.1.1	Objetivo geral	7
1.1.2	Objetivos específicos	7
2	REFERENCIAL TEÓRICO	8
2.1	RECIDIVA BIOQUÍMICA NO CÂNCER DE PRÓSTATA	8
2.2	PET/CT COM PSMA- ⁶⁸ GA	9
2.3	QUANTIFICAÇÕES VOLUMÉTRICAS NO PET/CT	10
3	MÉTODO	13
3.1	POPULAÇÃO	13
3.2	AQUISIÇÃO DO PET/CT-PSMA- ⁶⁸ GA	13
3.3	ANÁLISE E QUANTIFICAÇÃO DE IMAGENS	13
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
4	RESULTADOS	15
4.1	EVALUATION OF WHOLE-BODY TUMOR BURDEN WITH ⁶⁸ GA-PSMA PET/CT IN THE BIOCHEMICAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER	15
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata apresenta altas taxas de incidência e prevalência ao redor do mundo. No Brasil, dos 600 mil novos casos de câncer estimados no biênio 2018-2019, 68 mil são de próstata, sendo o câncer mais incidente na população masculina após os de pele não melanoma (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017).

Após o tratamento inicial do câncer de próstata, o antígeno específico da próstata (PSA) pode ser usado como marcador tumoral para monitorização sérica da doença, identificando os casos de recidiva (CORNFORD et al., 2017). Nestes pacientes, a Tomografia por Emissão de Pósitrons associada a Tomografia Computadorizada (PET/CT) utilizando o traçador ligante do Antígeno Específico de Membrana Prostático (PSMA) marcado com o Gálio-68 (PSMA-⁶⁸Ga) (PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga) é capaz de detectar a localização da doença. Recentemente disponibilizado no Brasil, este marcador apresenta elevada sensibilidade, sendo capaz de detectar a doença mesmo em pacientes com pequenas lesões e níveis séricos de PSA tão baixos quanto 0,2 ng/ml (PERERA et al., 2019).

Além de indicar o local das lesões neoplásicas, a realização do exame PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga permite a mensuração dos valores de captação do marcador (*Standard Uptake Value* - SUV) e a quantificação volumétrica da carga tumoral (TL-PSMA). Existem poucos trabalhos utilizando quantificações volumétricas no câncer de próstata e este parâmetro pode servir como um biomarcador em exames de imagem, fornecendo um parâmetro para a condução clínica destes pacientes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Quantificar a carga tumoral com PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga (TL-PSMA) de pacientes com câncer de próstata e recidiva bioquímica e correlacioná-la com dados clínicos e laboratoriais.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Correlacionar TL-PSMA com os valores de PSA, escore de Gleason, tempo de doença, idade e SUV das lesões dos pacientes;
- Comparar a carga tumoral medida manualmente com a carga tumoral semiautomática.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 RECIDIVA BIOQUÍMICA NO CÂNCER DE PRÓSTATA

O tratamento inicial curativo local do câncer de próstata é considerado para pacientes não metastáticos e é realizado com prostatectomia radical, radioterapia primária ou braquiterapia (MOTTET et al., 2017).

Após o tratamento inicial, 15 a 52% dos pacientes apresentam recidiva da doença neoplásica, detectada inicialmente pela elevação dos níveis séricos de PSA, chamada de recidiva bioquímica (RB) (BRIGANTI et al., 2014; BROCKMAN et al., 2015; POUND et al., 1997, 1999; TOURINHO-BARBOSA et al., 2018). Apesar de já estarem disponíveis técnicas de detecção de PSA em níveis muito baixos, em pacientes prostatectomizados a RB é definida por duas medidas consecutivas de PSA sérico acima de 0,2 ng/mL. Após radioterapia, é considerado RB quando o valor de PSA se eleva 2ng/mL acima do nadir do paciente (CORNFORD et al., 2017; ROACH et al., 2006).

O local anatômico da recidiva da doença neoplásica que está levando ao aumento do PSA é variável. A recidiva pode ser local (próstata, vesículas seminais, leito prostático), em linfonodos pélvicos e/ou recidiva à distância (lesões metastáticas). A RB geralmente precede em anos a ocorrência de lesões metastáticas à distância pela história natural da doença (ANTONARAKIS et al., 2012; POUND et al., 1999). Contudo, há fatores que levam a um maior risco da doença neoplásica estar metastática no momento da RB, que são: menor tempo de duplicação do PSA, valores de PSA e estádios iniciais mais elevados, escore de Gleason maior que 7 e recidiva em menor tempo após o tratamento inicial (ZUMSTEG et al., 2015). Alguns desses fatores também levam a menor resposta à terapia (BRIGANTI et al., 2014; SONG et al., 2016) e maior mortalidade (BROCKMAN et al., 2015).

A investigação convencional da RB no câncer de próstata pode ser realizada com cintilografia óssea (CO), tomografia computadorizada (CT) do abdome e da pelve e ressonância magnética (RM) da pelve (LIU et al., 2018). A CO pode ser indicada para pesquisa de metástases ósseas em pacientes com valores de PSA a partir de 2 ng/mL (CRAWFORD et al., 2014) ou sintomas ósseos, porém é baixa a probabilidade de encontrar lesões em pacientes com PSA menor que 10ng/mL (LEE et al., 2012; SINGH et al., 2019).

Os exames CT e RM dependem de alterações anatômicas para positividade e podem sofrer influência dos tratamentos já realizados, como cirurgia ou radioterapia. A CT do abdome e da pelve é capaz de detectar doença linfonodal locoregional quando ocorrem alterações anatômicas

e morfológicas, como perda do hilo gorduroso ou aumento das dimensões (medida no menor eixo do linfonodo maior que 1 cm). Entretanto, essas alterações nem sempre estão presentes nos linfonodos acometidos, que mesmo subcentimétricos podem ser neoplásicos, ou estarem fora das regiões avaliadas. Além disso, uma revisão recente mostrou que estes exames apresentam baixa sensibilidade em pacientes com valores baixos de PSA, inferior a 30% em pacientes com valor de PSA menor que 5ng/mL (DE VISSCHERE et al., 2019).

A RM multiparamétrica pode ser útil na avaliação da loja prostática na RB diferenciando acometimento neoplásico e tecido cicatricial fibrótico após cirurgia, com uma sensibilidade para recidiva no leito cirúrgico de até 90% em pacientes com PSA menor que 5ng/ml. Não existem estudos avaliando o papel da RM na RB em pacientes submetidos a radioterapia (DE VISSCHERE et al., 2019).

Existem inúmeras opções terapêuticas para pacientes com RB incluindo radioterapia de resgate, crioterapia no leito prostático, braquiterapia, bloqueio androgênico completo ou intermitente, cirurgia ou até mesmo observação clínica (KIMURA et al., 2010; PUNNEN et al., 2013). Sendo assim, para melhor definição terapêutica após a RB, é importante saber além do local das lesões neoplásicas, a extensão e a carga tumoral desta recidiva.

2.2 PET/CT COM PSMA-⁶⁸GA

O PSMA é uma glicoproteína tipo II transmembrana expressada fisiologicamente nas células epiteliais prostáticas e que tem aumento de sua expressão nas células neoplásicas do câncer de próstata. Em humanos esta glicoproteína é chamada de Folato Hidrolase Humana tipo 1 (FOLH1) (GHOSH; HESTON, 2004; MARTINIOVA et al., 2016) e pode ser usada como alvo molecular para diagnóstico e terapia das lesões neoplásicas prostáticas. Ocorre aumento da expressão da FOLH1 em células neoplásicas do câncer de próstata, primárias ou metastáticas, em pacientes com doença refratária a hormonioterapia e durante o uso de bloqueadores androgênicos (GHOSH; HESTON, 2004).

Para realização de imagens PET/CT é necessário que seja injetado no paciente um radionuclídeo que emita pósitrons, uma partícula β^+ , que será aniquilada após um encontro com elétrons dentro do corpo do paciente e a liberação da energia desta aniquilação será detectada pelo equipamento (MUEHLLEHNER; KARP, 2006).

Uma das formas de se obter um isótopo emissor de pósitrons para a realização de exames PET/CT é a partir de um gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. O ^{68}Ga tem tempo de meia-vida de 68 minutos e emite partículas β^+ com energia máxima de 1,9MeV, sendo um cátion passível de formar complexos estáveis com várias moléculas. O HBED-CC é uma das moléculas quelantes do ^{68}Ga , que além disso tem afinidade com o sítio extracelular do FOLH1. Por meio de um sintetizador é possível realizar a marcação do HBED-CC com ^{68}Ga obtido após a eluição do gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ com boa estabilidade após marcação (MARTINIOVA et al., 2016).

Usualmente o PET/CT realizado após a injeção venosa do HBED-CC- ^{68}Ga é chamado de PET/CT com PSMA, aqui denominado de PET/CT-PSMA- ^{68}Ga . Desta forma, o aumento da expressão do PSMA em tecidos malignos é passível de detecção no exame PET/CT (BOUCHELOUCHE; TURKBEY; CHOYKE, 2016; MARTINIOVA et al., 2016).

A imagem é adquirida no equipamento PET/CT, 60 minutos após a injeção intravenosa de 1,8 a 2,2MBq/kg de PSMA- ^{68}Ga associada a injeção de um diurético venoso. O exame consiste na aquisição de uma CT sem contraste usada para correção de atenuação e para correlação anatômica dos achados. Em seguida, ocorre a aquisição de imagens PET da raiz das coxas até o crânio no mesmo aparelho. Essas imagens são reconstruídas em algoritmos computacionais para posterior análise clínica.

Mesmo após essa investigação com os exames citados previamente (CO, CT, RM), muitos pacientes com RB permaneciam sem a correta localização anatômica da doença. Devido sua alta sensibilidade e especificidade, o PET/CT-PSMA- ^{68}Ga está indicado no cenário de RB (PERERA et al., 2019), apresentando resultados superiores a investigação convencional e com boa reprodução interobservador (FENDLER et al., 2019).

2.3 QUANTIFICAÇÕES VOLUMÉTRICAS NO PET/CT

A análise de exames PET/CT é qualitativa, quanto à presença ou não de doença com descrição do número e a localização das lesões, e quantitativa, com os valores de SUV. Outra forma de análise quantitativa são quantificações volumétricas que fornecem os dados de volume e carga tumoral, inicialmente propostos para o radiotraçador análogo da glicose, a fluorodesoxiglicose- ^{18}F (FDG- ^{18}F), com amplo uso na oncologia (LARSON et al., 1999), mas que podem ser utilizadas com qualquer traçador PET/CT.

O volume tumoral (TV), do inglês *tumor volume*, consiste no volume da lesão calculado no PET/CT após a criação de um Volume de Interesse (VOI) tridimensional ao redor da lesão. O TV mais conhecido é o calculado no PET/CT com FDG- ^{18}F , sendo chamado de *Metabolic Tumor Volume* (MTV) devido à característica metabólica deste traçador. Para delimitação deste VOI deve-se selecionar as margens que são utilizadas para o VOI, que podem ser definidas por valores percentuais do maior/máximo SUV (SUVmax) da região. A definição inicial sugeriu o uso de 40% do SUVmax (LARSON et al., 1999), entretanto, outros valores também podem ser utilizados (AKAGUNDUZ et al., 2015; BOELLAARD et al., 2015) e não está claro ainda qual o melhor valor para cada traçador.

A carga tumoral (TL), do inglês *total lesion*, é obtida pela multiplicação do volume encontrado, o TV, pelo SUV médio desta região (SUVmean). Em estudos FDG- ^{18}F , este parâmetro é chamado de *Total Lesion Glycolysis* (TLG). Para se determinar a TL de um paciente de forma manual, este cálculo deve ser realizado com todas as lesões neoplásicas apresentadas, o que pode ser laborioso em pacientes com múltiplas metástases.

Neste cenário, softwares de quantificação volumétrica semiautomática para PET/CT podem ser utilizados, como o Metavol®, o Multi-Foci Segmentation Syngo.via® e o Advantage Workstation 4.4 (GE Healthcare®). Para a realização de quantificação semiautomática, além da escolha do SUVmax para delimitação das margens, é possível definir um SUVmax onde todas as captações abaixo desse valor encontradas serão excluídas automaticamente da quantificação. Esse passo facilita a exclusão de captações fisiológicas, mas precisa ser determinada para cada traçador (ROHREN et al., 2015).

Os parâmetros de volume e carga tumoral encontrados na quantificação volumétrica utilizando vários traçadores PET/CT mostraram papel prognóstico e de avaliação da resposta terapêutica em várias neoplasias (ABDULREZZAK et al., 2016; BRITO et al., 2017; RAHIM et al., 2014), contudo ainda são pouco difundidas na prática clínica devido, principalmente, ao laborioso cálculo manual.

No câncer de próstata a quantificação volumétrica da carga tumoral no exame PET/CT com Fluoreto- ^{18}F mostrou relação com a sobrevida dos pacientes (ETCHEBEHERE et al., 2015). Já com o PET/CT-PSMA- ^{68}Ga , a carga tumoral apresentou correlação entre os valores de PSA e escore de Gleason em 101 pacientes com câncer de próstata (SCHMUCK et al., 2017). Entretanto, esta análise utilizou a quantificação manual e excluiu pacientes com mais de 10 lesões neoplásicas devido ao tempo prolongado e ao trabalho do processamento. Aplicando

a quantificação volumétrica semiautomática esta limitação não seria encontrada uma vez que o cálculo da carga tumoral é rápido e prático, não havendo limitação no número de lesões.

Em outro estudo com 84 pacientes com câncer de próstata, o cálculo semiautomático do volume tumoral usando PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga apresentou correlação significativa com os valores de PSA (TC; ANGÉLICA; BLANCA, 2017). Porém, este estudo não realizou o cálculo da carga tumoral, apenas do volume.

3 MÉTODO

3.1 POPULAÇÃO

Foram incluídos pacientes com câncer de próstata e recidiva bioquímica que realizaram PET/CT-PSMA- ^{68}Ga num serviço de Medicina Nuclear no período de novembro de 2016 a dezembro de 2017.

Quando disponíveis os dados clínicos e epidemiológicos de cada paciente, como valor de PSA, escore de Gleason primário, idade, tempo de doença e status de prostatectomia foram coletados e registrados.

Este trabalho foi um estudo retrospectivo aprovado pelo Comitê de Ética local (CAAE 76305317.4.0000.5199).

3.2 AQUISIÇÃO DO PET/CT-PSMA- ^{68}Ga

O HBED-CC- ^{68}Ga foi obtido a partir de um sistema gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ e um sintetizador semiautomático (itG e iQS® Ga-68 *Fluidic Labeling Module*, GmbH, Alemanha) e injetado no paciente via intravenosa associado a 40mg de furosemida, sem necessidade de preparo prévio.

Após 60 minutos da injeção foram adquiridas as imagens PET/CT (Biograph 16, Siemens Healthcare, EUA), que consistem em uma aquisição de TC sem contraste para correção de atenuação e correlação anatômica (120kV, espessura de corte de 5 mm), e as imagens de PET adquiridas do crânio até a raiz das coxas. As imagens PET foram reconstruídas com um algoritmo de reconstrução iterativo (2 iterações, 8 subconjuntos, filtro gaussiano). As imagens são armazenadas no formato DICOM para posterior análise.

O equipamento PET/CT utilizado apresenta manutenção periódica e um programa controle de qualidade de acordo com as normas vigentes para garantia da confiabilidade dos resultados.

3.3 ANÁLISE E QUANTIFICAÇÃO DE IMAGENS

Os exames PET/CT foram analisados por dois médicos nucleares e um médico radiologista. Nos casos positivos para doença neoplásica, foram registrados o número, a localização das lesões (próstata, leito cirúrgico de prostatectomia, linfonodos, ossos, fígado, pulmão, outros), o SUVmean e o SUVmax de todas as lesões.

A quantificação volumétrica semiautomática da carga tumoral foi realizada no software METAVOL® a partir do arquivo DICOM de cada paciente após a seleção de um valor de SUVmax de ponto de corte. Apenas as captações com SUVmax superior a este valor de ponto

de corte foram contabilizadas para quantificação pelo programa, o que facilita a exclusão de lesões fisiológicas e da atividade de fundo presente no exame. Para o trabalho foi utilizado como SUVmax de ponto de corte o menor valor de SUVmax encontrado nas lesões neoplásicas de todos os pacientes, garantindo assim que nenhuma lesão fosse excluída.

Após a seleção deste valor de corte, o programa realiza um pré-processamento onde identifica as lesões com SUVmax acima deste valor. Neste ponto, é necessário a revisão manual de quais lesões serão incluídas na análise e excluir captações fisiológicas do traçador que possam ter sido eventualmente incluídas. Em seguida são fornecidos os valores de PSMA-TV, que consiste no volume total de lesões metastáticas, e o TL-PSMA, que é a soma do volume de cada lesão multiplicada pelo seu SUVmean.

O TL-PSMA de cada paciente foi utilizado para correlação com parâmetros clínicos e de imagem.

Para fins de comparação, os exames também foram submetidos à quantificação manual da carga tumoral. Para isso, foi realizado manualmente um VOI ao redor de cada lesão considerada neoplásica, usando como limites para este VOI um isocontorno de 41% do SUVmax de cada lesão. Este VOI forneceu os valores de volume e SUVmean de cada lesão, que foram armazenados. Para cada paciente, o PSMA-TV foi calculado pela soma do volume de todas as lesões neoplásicas. Já para o cálculo do TL-PSMA foi realizada a multiplicação do volume de cada lesão pelo seu SUVmean e os valores encontrados de todas as lesões de cada paciente foram somados.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas usando o software MedCalc e o nível de significância neste estudo é de 5%. As variáveis categóricas são apresentadas com frequências e as variáveis contínuas são apresentadas com o valor mediano $\pm$ variação e desvio padrão. O teste de correlação de Pearson foi usado para correlacionar os parâmetros quantitativos e a análise de regressão múltipla Stepwise para identificar as variáveis independentes à carga tumoral. O coeficiente de Spearman e o teste de Kruskal-Wallis foram utilizados para avaliar a correlação entre os parâmetros volumétricos e os níveis de PSA.

4 RESULTADOS

4.1 EVALUATION OF WHOLE-BODY TUMOR BURDEN WITH ⁶⁸GA-PSMA PET/CT IN THE BIOCHEMICAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER

Esta é uma versão pré-editada produzida pelo autor de um artigo publicado em Annals of Nuclear Medicine após revisão por pares. A versão original de “Evaluation of Whole-Body Tumor Burden with 68Ga-PSMA PET/CT in the Biochemical Recurrence of Prostate Cancer” no DOI: 10.1007/s12149-019-01342-z está disponível online no link: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12149-019-01342-z>.

Ref.: Ms. No. ANME-D-19-00025R1

Evaluation of Whole-Body Tumor Burden with 68Ga-PSMA PET/CT in the Biochemical
Recurrence of Prostate Cancer
Annals of Nuclear Medicine

Dear Mrs. Brito,

Thank you for submitting your manuscript to Annals of Nuclear Medicine.

I am pleased to inform you that your manuscript has now been accepted for publication in the journal.

If you have any questions or comments, please let us know.

With kind regards,

Seigo Kinuya

Editor-in-Chief

Annals of Nuclear Medicine

Evaluation of Whole-Body Tumor Burden with ^{68}Ga -PSMA PET/CT in the Biochemical Recurrence of Prostate Cancer

A. E. T. Brito^{1,2}, MD; F. A. Mourato¹, PhD; R. de P. M. de Oliveira¹, MD; A. L. G. Leal¹, PhD; P. J. A. Filho¹, MD; J. L. de L. Filho², PhD.

¹Real Nuclear, Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, Brazil;

²Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

Corresponding Author

Ana Emília T. Brito

Real Nuclear Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Av. Gov. Agamenon Magalhães, 4760 - Paissandu, Recife, Brazil - PE, 52010-902

F +55-81-3416-1881

aetbrito@gmail.com

TYPE OF ARTICLE: Original Article

SHORT TITLE: Tumor Burden ^{68}Ga -PSMA Prostate Cancer

SOURCES OF FUNDING: None

ABSTRACT

Background: ^{68}Ga -PSMA-PET has an increasing importance in the evaluation of prostate cancer patients due to its high sensitivity and specificity in identifying neoplastic lesions in the clinical setting of elevated Prostatic Specific Antigen (PSA). The objective of this study was to calculate the whole-body tumor burden using volumetric quantification of lesions detected in ^{68}Ga -PSMA-PET of prostate cancer patients with biochemical recurrence and correlate these findings with clinical and image parameters.

Methods: Each patient had their ^{68}Ga -PSMA-PET analyzed for the presence of neoplastic lesions. Their PSA levels and clinical information were recorded. In positive cases, the tumor burden (TL-PSMA) was calculated with a semi-automatic software and manually and the results are analyzed and tested.

Results: We analyzed 100 prostate cancer patients, mean age of 69.9 ± 9.7 years and a median PSA of 1.73 ng/ml. ^{68}Ga -PSMA-PET identified neoplastic lesions in 72% of them. The median TL-PSMA was 55.95 ml (1.1 – 28,080 ml). TL-PSMA and PSA were strongly correlated ($\rho = 0.71$, $p < 0.0001$, 95%CI = 0.60-0.80). TL-PSMA and PSA levels groups had a significant correlation and TL-PSMA and Gleason score were independent variables associated with PSA levels ($p < 0.05$).

Conclusion: TL-PSMA strongly and independently correlates with PSA levels in prostate cancer patients and could be used as a biomarker to separate them into groups with high or low tumor burden, instead of considering only the number of lesions.

KEYWORDS: PET/CT; PSMA; PSA; prostate cancer; tumor burden.

Key Message:

^{68}Ga -PSMA-PET has high sensitivity in identifying neoplastic lesions in prostate cancer patients with biochemical recurrence and their whole-body tumor burden strongly and independently correlated with PSA levels.

INTRODUCTION

Prostate Cancer has a high incidence and prevalence in the male population around the world. Recurrence is relatively common after primary treatment and is usually diagnosed by an increase of the serum Prostatic Specific Antigen (PSA), which is called biochemical recurrence (BR). Characterization of BR depends on the clinical setting: after prostatectomy, a patient is considered to have BR if he presents with two consecutive PSA levels above 0.2 ng/ml; after radiation therapy, BR is defined by any PSA level > 2 ng/ml above the nadir value [1]. However, with new ways of detecting PSA levels by ultra-sensitive methods, capable of detecting values smaller than <0.001 ng/ml, lower values could be useful in the early diagnosis of cancer recurrence [2].

PET/CT with ^{68}Ga -PSMA (^{68}Ga -PSMA-PET) is a new diagnostic method which is being increasingly indicated in patients with prostate cancer because of its high sensitivity and specificity, especially in the setting of BR[3] after conventional investigation with bone scintigraphy, computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging. Usually, ^{68}Ga -PSMA-PET reports describe the presence or absence of neoplastic disease with the number, location and maximum Standardized Uptake Value (SUVmax) of neoplastic lesions.

However, it is not clear whether reporting only these parameters is enough and if they correctly identify disease volume and prognosis. Some studies report the calculation of whole-body tumor burden for this purpose using various PET/CT radiopharmaceuticals. For instance, quantification methods for ^{18}F -FDG-PET/CT like the Metabolic Tumor Volume (MTV) and the total tumor burden, called Total Lesion Glycolysis (TLG), are already well established for several cancers. They have been shown to be able to objectively assess response and to be better prognostic indicators for lymphoma[4], as well as to predict survival in breast cancer[5,6] and non-small cell lung cancer[7]. Furthermore, in prostate cancer, volumetric quantification of ^{18}F -Fluoride-PET/CT (capable of detecting exclusively metastatic bone lesions) has already been shown to correlate with prognosis[8,9]. Despite this, there are few studies using volumetric quantification with ^{68}Ga -PSMA-PET in prostate cancer patients[10,11], and whole-body tumor burden is still not widely used in clinical practice, mainly because it is laborious when done manually.

Considering this scenario, this study aims to calculate the whole-body tumor burden of ^{68}Ga -PSMA-PET in prostate cancer patients with BR using a semi-automatic volumetric quantification tool and to correlate it with their clinical and image parameters.

MATERIALS AND METHODS

Patients

We included prostate cancer patients who performed ^{68}Ga -PSMA-PET in our institution from November 2016 to December 2017 due to BR according to the clinical indication of the attending physician. For each patient, clinical data such as PSA value, primary Gleason score, age, time of disease and prostatectomy status were recorded when available.

This work is a retrospective study performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and approved by the local Institutional Review Board (CAAE 76305317.4.0000.5199).

PET/CT with ^{68}Ga -PSMA Acquisition

^{68}Ga -PSMA was obtained from a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator system and a semi-automated synthesizer (itG and iQS® Ga-68 Fluidic Labeling Module, GmbH, Germany). PET/CT studies were performed 60 minutes after intravenous injection of 1.8 to 2.2MBq/kg of ^{68}Ga -PSMA. An intravenous diuretic was injected following the tracer administration.

First, a non-contrast-enhanced CT acquisition (120kV, slice thickness of 5 mm) was performed to be used for attenuation correction and anatomical correlation. Then, PET images from skull to thighs were obtained on a PET scanner (Biograph 16, Siemens Healthcare, USA) using 180s/bed position. PET images were reconstructed with an iterative reconstruction algorithm (2 iterations, 8 subsets, Gaussian filter).

Image analysis and quantification

All PET/CT scans were analyzed by two nuclear physicians and one radiologist. In positive cases for neoplastic disease, the number and location of lesions, and the mean SUV (SUVmean) and the maximum SUV (SUVmax) of all lesions were recorded. Also, the

volumetric quantification of each patient was performed using a semi-automatic software called METAVOL®[12], which provided values of whole-body PSMA tumor volume (PSMA-TV) and whole-body total lesions uptake (TL-PSMA). PSMA-TV consists in the total volume of metastatic lesions in milliliters and TL-PSMA is the sum of the volume in milliliters of each lesion multiplied by their SUVmean for each patient. Thus, the final parameter of a volumetric quantification is the TL-PSMA, since it provides the whole-body tumor burden represented by both volume and uptake. Therefore, only TL-PSMA was used for correlation with clinical and image parameters.

The minimum SUVmax of all neoplastic lesions of all patient was used as the SUVmax threshold in the semi-automatic quantification to avoid exclusion of any lesion. After selection of neoplastic lesions, the software automatically provided PSMA-TV and TL-PSMA. Examples of semi-automatic quantifications can be found in Figures 1 and 2.

For comparison purposes, all patients were also submitted to manual quantification using an isocontour threshold of 41% of the SUVmax in the volume of interest (VOI) of each malignant lesion.

Statistical Analyses

The level of significance in this study is 5% and the statistical analyses were performed using the MedCalc software. Categorical variables are presented with frequencies and continuous variables are presented with the mean value $\pm$ standard variation and range. Pearson's correlation test was used to correlate the quantitative parameters and Stepwise multiple-regression analysis was performed to identify independent variables for TL-PSMA. Spearman's coefficient and Kruskal-Wallis test were used to evaluate the correlation between the volumetric parameters and PSA levels.

RESULTS

One hundred male patients in BR investigation were included in this study, with a mean age of 69.9 ± 9.7 years (44 – 92 years) and a median PSA of 1.73 ng/ml, ranging from 0.02 – 163.3 ng/ml. 69% of them underwent radical prostatectomy as primary treatment.

^{68}Ga -PSMA-PET identified neoplastic lesions in 72 patients, having an overall detection rate of 72%. The mean SUVmax of all patients was 11.5 ± 22.8 (1.5 – 148.6). Amongst the positive scans, twenty-four patients (33%) had four or more neoplastic lesions and most patients showed recurrence in lymph nodes (45.8%), bone (44%) or in the prostate or surgical bed (37.5%). The patients' clinical characteristics and other ^{68}Ga -PSMA-PET findings are presented in table 1.

The group of patients with negative ^{68}Ga -PSMA-PET had a median PSA level of 0.46 ng/ml (0.02 – 2.64 ng/ml) and the positive patients had a median of 3.55 ng/ml (0.04 – 163.3 ng/ml) ($p < 0.0001$, 95%CI = 1.16-6.53). The detection rates separated by PSA level groups can be seen at Figure 3.

In the semi-automatic quantification, the median PSMA-TV was 13.98 ml (0.7 – 4,689 ml) and the median TL-PSMA was 55.95 ml (1.1 – 28,080 ml). PSMA-TV and TL-PSMA showed a strong correlation ($\rho = 0.93$, $p < 0.0001$, 95%CI = 0.89-0.95). Thus, only TL-PSMA was used in the following analysis. Also, the semi-automatic values had strong correlation with the manual values ($\rho = 0.95$, $p < 0.0001$, 95%CI = 0.94-0.97).

TL-PSMA and PSA were strongly correlated ($\rho = 0.73$, $p < 0.0001$, 95%CI = 0.59-0.83) and Kruskal-Wallis test showed a significant correlation between TL-PSMA and the groups of PSA levels ($p = 0.000006$) (Figure 4). When analyzing the variables related to PSA levels in these patients, TL-PSMA ($r_{\text{partial}} = 0.33$, $p = 0.03$) and Gleason score ($r_{\text{partial}} = 0.46$, $p = 0.002$) were independently associated. The other variables (age, time of disease, number of lesions and SUVmax) showed no statistically significant correlation ($p > 0.05$).

TL-PSMA demonstrated only moderate correlation with the number of neoplastic lesions ($\rho = 0.58$, $p < 0.0001$, 95%CI = 0.406-0.721). Patients with less than four lesions presented a mean TL-PSMA of 75.9 ± 132.8 ml (1.1 – 761.9 ml). In this group, the patient with the highest TL-PSMA presented only one lesion. The patients with four or more lesions had a

mean TL-PSMA of $4,176.5 \pm 6,914.7\text{ml}$ ($5.5 - 28,080\text{ml}$) and 12 of them had TL-PSMA of less than 1,000ml.

DISCUSSION

Our study performed a semi-automatic quantification of whole-body tumor burden in patients with prostate cancer who underwent ^{68}Ga -PSMA-PET for investigation of BR, including in patients with high disease volume. We found a strong and independent correlation of TL-PSMA with their PSA levels, confirming the belief that a higher PSA level is associated with a greater tumor burden. Although this correlation was expected empirically, the volumetric quantification methodology allowed confirming and demonstrating it.

Two previous studies found similar results, with a significant correlation between TL-PSMA and PSA levels in BR of prostate cancer[10,11]. However, they both performed manual quantification instead of semi-automatic. As a result, one of these studies reported the need to exclude all patients with more than 10 lesions due to the difficulty in performing non-automated measurement of tumor volume in them, which would result in an exhaustive and time consuming process[11]. Limiting the number of lesions in patients with prostate cancer may not represent the true characteristics of metastatic disease, which is usually present in many sites with up to 36% of patients having multiple metastases[13]. In our population, we found a similar rate of patients with multiple metastases. With this higher number of lesions, it would be slow and laborious to perform the quantification manually, since it is necessary to multiply the SUVmean of each lesion by their volume. Because of that, volumetric quantification is not routinely used in clinical practice. In our study, the software performed it semi-automatically, making this process feasible even in patients with multiple lesions.

Although there are already semi-automatic quantification studies for prostate cancer patients using ^{18}F -Fluoride-PET/CT[14], the quantification with ^{68}Ga -PSMA-PET became clearly superior as it has the same accuracy of ^{18}F -Fluoride-PET/CT for detecting bone lesions[15,16], but also detects lymph node and soft tissue lesions.

Usually, in the absence of a specific biomarker, clinical trials use the number and location of metastatic lesions to classify patients into high or low-volume disease and to guide therapeutic approach. The long-term survival analysis of the CHARTED trial, for example,

revealed that patients with low-volume disease had no overall survival benefit with Docetaxel added to androgen-deprivation therapy[17]. However, this study considered as low-volume disease cases without visceral metastases and with less than four skeletal lesions, instead of tumor burden. In our series, the TL-PSMA demonstrated only moderate correlation with the number of neoplastic lesions. If we had employed this criteria in our population to separate these groups, at least 13 patients would have been classified in a different group from that found considering their TL-PSMA.

Considering that quantitative parameters have been shown to be associated with survival in patients with prostate cancer using other PET/CT tracers [14], the use of TL-PSMA could be more appropriate than the number of lesions alone to separate patients into groups of high or low tumor burden, making the separation of groups more accurate and objective.

^{68}Ga -PSMA has renal excretion[18], which is a limitation for the quantification process of lesions adjacent to the excretory system, very commonly found in prostate cancer. In our population, 32% of patients had pelvic lesions in the prostate, seminal vesicles or prostatic bed. In addition, it is common for BR to occur in pelvic lymph nodes and in the hip bones. To reduce this interference, the injection of a diuretic to stimulate urinary elimination is done concomitantly with the administration of the tracer. In cases in which the lesions remain close to physiological uptake sites, manual adjustments can be made on the software to separate them. This problem may not occur or occur in a lesser extent when using ^{18}F -PSMA tracer, as it does not exhibit significant urinary excretion[19]. To date, we have not found volumetric quantification studies with ^{18}F -PSMA.

A meta-analysis including nine studies that used ^{68}Ga -PSMA-PET in prostate cancer patients with BR found a median PSA level of 2.3 ng/ml[13], similar to the value found in our population (1.73 ng/ml). Other expected similarity to this meta-analysis was that ^{68}Ga -PSMA-PET-positive patients had higher mean PSA values than the negative ones. Unfortunately, we had a lower overall detection rate (72%) compared to this meta-analysis (81%), despite similar PSA level rates between 0.5 and 1.0ng/ml (50% versus 53%).

To perform a semi-automatic quantification, it is necessary to choose a SUVmax threshold. In our study, we used a fixed SUVmax threshold of 1.5, which was the lowest SUVmax value found in neoplastic lesions amongst the studied patients. For manual quantification, we used the value of 41% of the SUVmax in each lesion[20]. There are no studies determining which value is better when using ^{68}Ga -PSMA-PET. Determining an ideal

value would be necessary for standardization, since by increasing the threshold we reduce the measured volume.

One limitation of this study was the lack of histological confirmation of lesions found in ^{68}Ga -PSMA-PET. In addition, this study did not evaluate the ideal TL-PSMA value to separate groups of patients with high or low disease volume. Other studies are needed to validate TL-PSMA as a prognostic factor in prostate cancer patients and as a parameter to evaluate therapeutic response.

CONCLUSION

TL-PSMA strongly and independently correlates with PSA levels of prostate cancer patients with BR and is the method of choice for whole-body tumor burden quantifications, which can be easily done on a semi-automatic software. Also, TL-PSMA could be used as an imaging biomarker to separate patients into groups with high or low tumor burden, instead of considering only the number of lesions. Further studies should be performed so that this parameter can be regarded as a prognostic factor or used for therapeutic response evaluation and theranostic applications.

REFERENCES

1. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71:630–42.
2. Tilki D, Kim S Il, Hu B, Dall'Era MA, Evans CP. Ultrasensitive Prostate Specific Antigen and its Role after Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *J Urol* [Internet]. 2015;193:1525–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534714047685>
3. Einspieler I, Rauscher I, Düwel C, Krönke M, Rischpler C, Habl G, et al. Detection Efficacy of Hybrid ⁶⁸ Ga-PSMA Ligand PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence After Primary Radiation Therapy Defined by Phoenix Criteria. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;58:1081–7. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.184457>
4. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med*. 2007;48:1626–32.
5. Carkaci S, Sherman CT, Ozkan E, Adrada BE, Wei W, Rohren EM, et al. 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with inflammatory breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013;40:1809–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-013-2506-8>
6. Marinelli B, Espinet-Col C, Ulaner GA, McArthur HL, Gonen M, Jochelson M, et al. Prognostic value of FDG PET/CT-based metabolic tumor volumes in metastatic triple negative breast cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016;6:120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186439> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4858608>
7. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, Altan B, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018;45:56–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28828507>
8. Etchebehere EC, Araujo JC, Milton DR, Erwin WD, Wendt RE, Swanston NM, et al. Skeletal Tumor Burden on Baseline 18F-Fluoride PET/CT Predicts Bone Marrow Failure After 223Ra Therapy. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2016;41:268–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828141>
9. Rohren EM, Etchebehere EC, Araujo JC, Hobbs BP, Swanston NM, Everding M, et al. Determination of Skeletal Tumor Burden on 18F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56:1507–12. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.156026>
10. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bäuerle T, Goetz TI, Beck M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2018;45:1862–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-018-4042-z>

11. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester H-J, et al. Initial Experience with Volumetric 68 Ga-PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-Body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;58:1962–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522740>
12. Hirata K, Kobayashi K, Wong K-P, Manabe O, Surmak A, Tamaki N, et al. A Semi-Automated Technique Determining the Liver Standardized Uptake Value Reference for Tumor Delineation in FDG PET-CT. Chen K, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014;9:e105682. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0105682>
13. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* [Internet]. European Association of Urology; 2018;4:686–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.002>
14. Etchebehere EC, Araujo JC, Fox PS, Swanston NM, Macapinlac HA, Rohren EM. Prognostic Factors in Patients Treated with 223Ra: The Role of Skeletal Tumor Burden on Baseline 18F-Fluoride PET/CT in Predicting Overall Survival. *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56:1177–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069307>
15. Zacho HD, Nielsen JB, Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, DeSouza N, De Paepe K, et al. Prospective comparison of 68Ga-PSMA PET/CT, 18F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018;45:1884–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29876619>
16. Dyrberg E, Hendel HW, Huynh THV, Klausen TW, Løgager VB, Madsen C, et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in comparison with 18F-fluoride-PET/CT and whole-body MRI for the detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic accuracy study. *Eur Radiol* [Internet]. 2019;29:1221–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30132104>
17. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36:1080–7. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.3657>
18. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics* [Internet]. 2018;38:200–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29320333>
19. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017;44:678–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3573-4>
20. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2015;42:328–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2961-x>

Figures

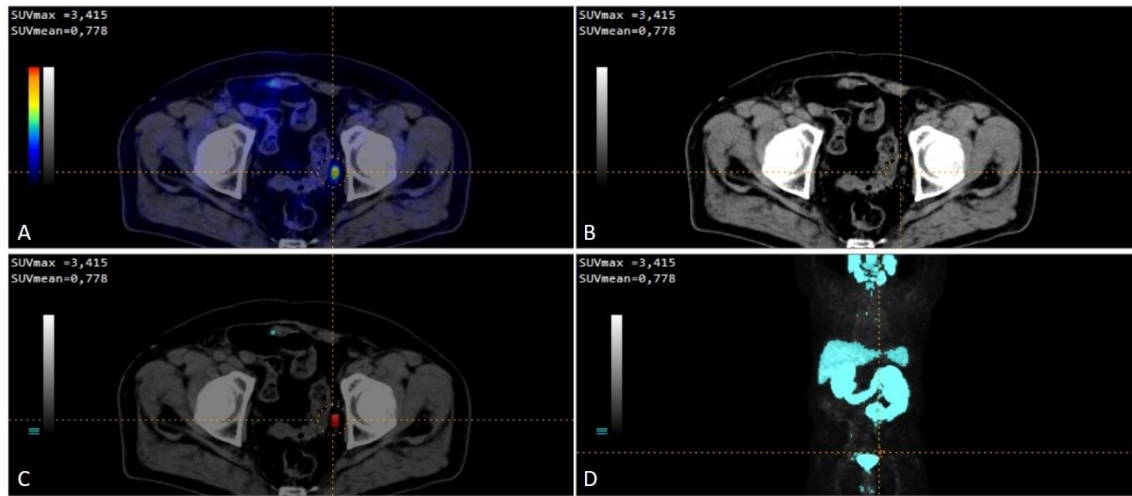


Figure 1: Example of semi-automatic quantification in a male patient, 76 years old, with biochemical recurrence (PSA = 0.83 ng/ml). ^{68}Ga -PSMA-PET (A) showed one small lymph node measuring 0.3 cm (B) with radiotracer uptake in the left pelvis (SUVmax = 3.4). The lymph node is marked in red (C) and all blue marks correspond to physiologic uptake and were not included in the quantification (D). TL-PSMA was 2.2.

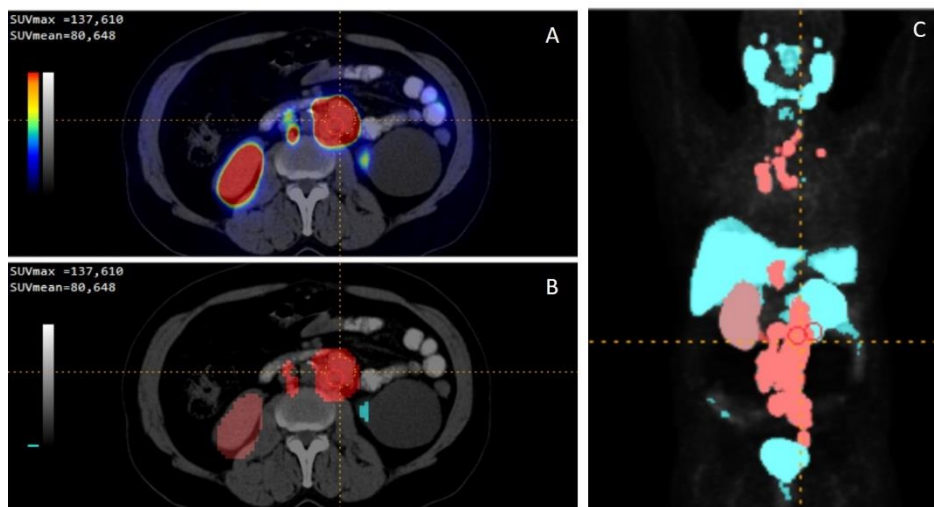


Figure 2: Example of semi-automatic quantification of a male patient, 63 years old, with biochemical recurrence (PSA = 63.8 ng/ml). ^{68}Ga -PSMA-PET showed disseminated lymph node disease (A). The right kidney had to be excluded and is marked in brown (B). All neoplastic lesions are marked in red and TL-PSMA was 18,241.43. Other physiologic uptakes are marked in blue (C).

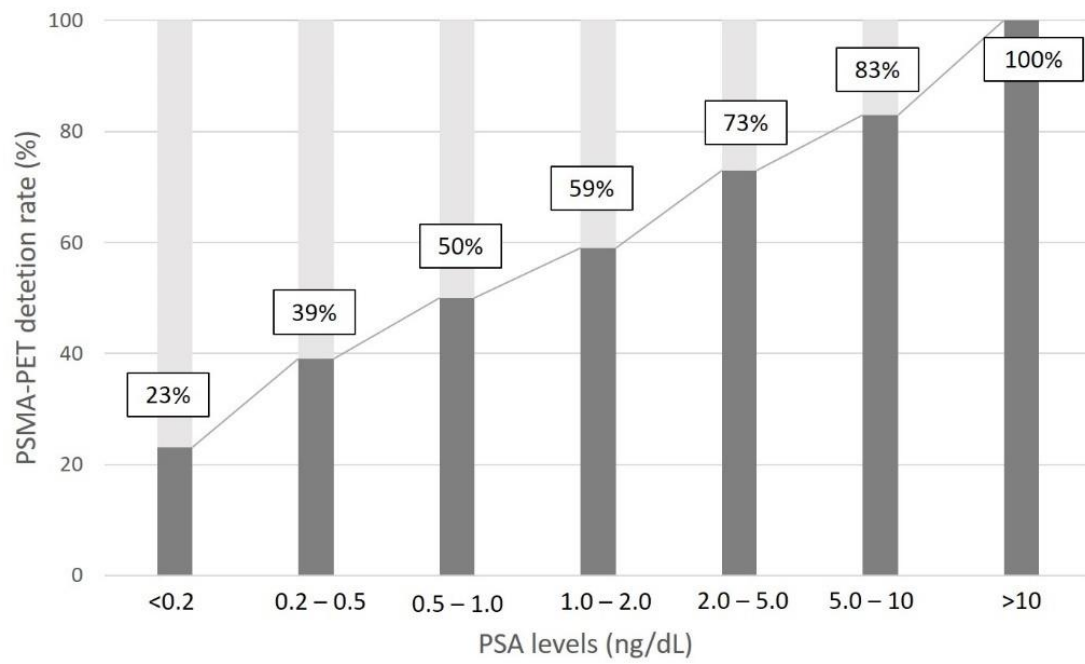


Figure 3: ^{68}Ga -PSMA-PET detection rates according to PSA levels in biochemical recurrence patients.

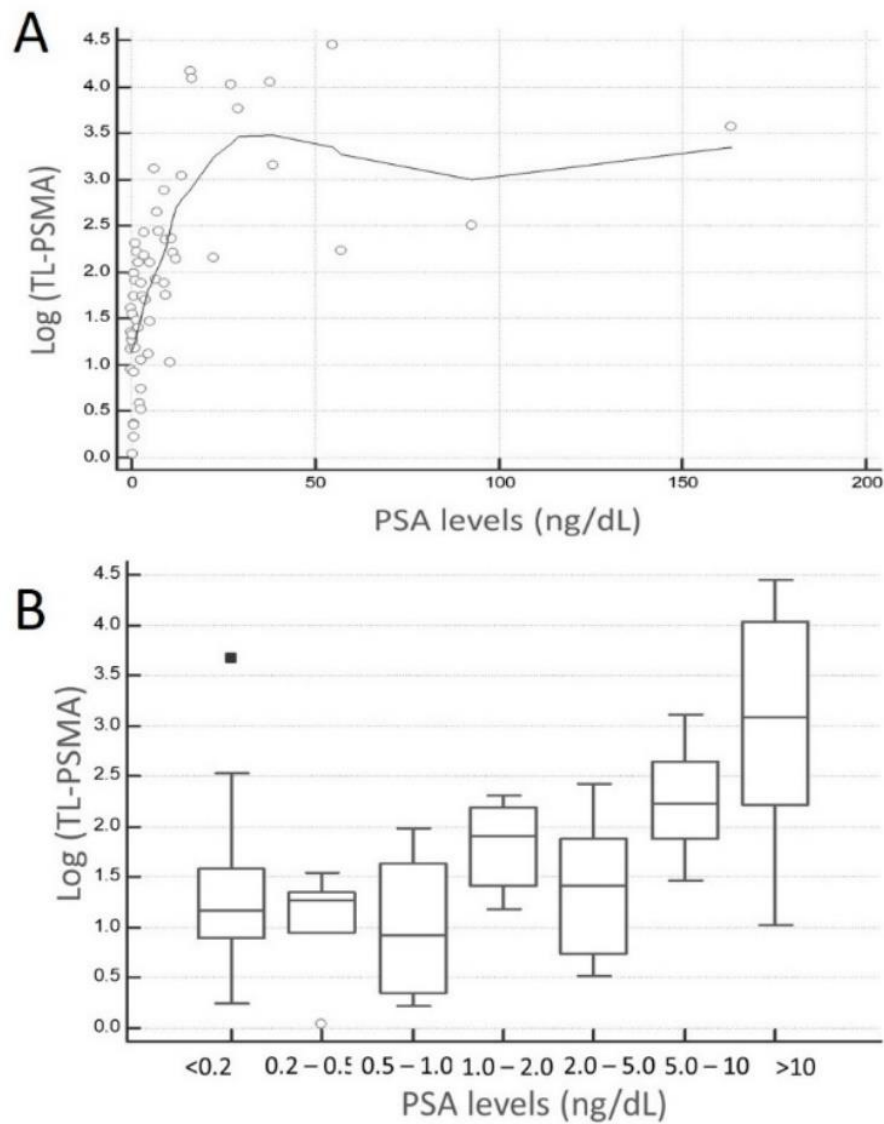


Figure 4: (A) Strong correlation between TL-PSMA and PSA levels ($\rho = 0.73$, $p < 0.0001$, 95%CI = 0.59-0.83). (B) The Kruskal-Wallis test showed a significant correlation between TL-PSMA and the groups of PSA levels ($p = 0.000006$).

Tables

Table 1: Clinical characteristics of the 100 patients included and ^{68}Ga -PSMA-PET findings.

Table 1		No.	%
		Median	Range
Clinical characteristics of patients			
Age (years)		69.8	44 – 92
Years of cancer (years)		5.9	2.7– 21.9
Gleason Score	<= 6	11	20%
	7	24	43.6%
	>=8	20	36.4%
PSA (ng/ml)		1.73	0.02 – 163.3
^{68}Ga-PSMA-PET findings			
Patients with positive lesions		72	72%
SUVmax of neoplastic lesions		11.5	1.5 – 148.6
Neoplastic Lesions	Local recurrence on prostate or surgical bed	27	37.5%
	Lymph node	33	45.8%
	Bone lesions	32	44%
	Seminal vesicles	6	8.3%
	Lung	3	4%
	Liver	2	3%
	Brain	1	1%
PSMA-TV (ml)		13.98	0.7 – 4 689
TL-PSMA (ml)		55.95	1.1 – 28 080

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga está revolucionando o conhecimento médico sobre o câncer de próstata. Muitos dos dados disponíveis sobre epidemiologia, prognóstico e até mesmo sobre o tratamento da doença advém de estudos da era pré-PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga, que certamente subestimaram o estadiamento dos pacientes.

Além da boa sensibilidade para detecção de lesões neoplásicas, a realização do PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga permite o uso das quantificações volumétricas apresentadas neste trabalho, estimando numericamente e efetivamente a carga tumoral dos pacientes com câncer de próstata. Diante de tantas opções terapêuticas em pacientes com recidiva bioquímica, é importante saber não apenas a presença, a localização e o número de lesões, como também o volume de carga tumoral de corpo inteiro, permitindo melhor estratificação dos pacientes em grupos de alto e baixo volume tumoral.

Este trabalho validou o cálculo semiautomático da carga tumoral com PET/CT-PSMA-⁶⁸Ga, que pode ser utilizado de forma prática na rotina clínica mesmo com pacientes com muitas lesões e apresenta correlação com os valores de PSA. Agora, estes dados precisam ser validados em estudos prospectivos, que poderão determinar o papel da quantificação volumétrica em outras situações, como na avaliação de resposta terapêutica.

REFERÊNCIAS

- ABDULREZZAK, U. et al. Combined imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-TATE and ¹⁸F-FDG PET/CT on the basis of volumetric parameters in neuroendocrine tumors. **Nuclear Medicine Communications**, v. 37, n. 8, p. 874–881, ago. 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006231-201608000-00014>>.
- AKAGUNDUZ, O. O. et al. Can adaptive threshold-based metabolic tumor volume (MTV) and lean body mass corrected standard uptake value (SUL) predict prognosis in head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy/chemoradiotherapy? **Nuclear Medicine and Biology**, v. 42, n. 11, p. 899–904, nov. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969805115001055>>.
- ANTONARAKIS, E. S. et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. **BJU International**, v. 109, n. 1, p. 32–39, jan. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x>>.
- BOELLAARD, R. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 42, n. 2, p. 328–354, 2 fev. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2961-x>>.
- BOUCHELOUCHE, K.; TURKBAY, B.; CHOYKE, P. L. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 46, n. 6, p. 522–535, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.006>>.
- BRIGANTI, A. et al. Prediction of Outcome Following Early Salvage Radiotherapy Among Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. **European Urology**, v. 66, n. 3, p. 479–486, set. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283813013092>>.
- BRITO, A. E. et al. ¹⁸F-Fluoride PET/CT tumor burden quantification predicts survival in breast cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 22, 30 maio 2017. Disponível em: <<http://www.oncotarget.com/abstract/16418>>.
- BROCKMAN, J. A. et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. **European urology**, v. 67, n. 6, p. 1160–1167, jun. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301759>>.
- CORNFORD, P. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. **European Urology**, v. 71, n. 4, p. 630–642, 2017.
- CRAWFORD, E. D. et al. Challenges and Recommendations for Early Identification of Metastatic Disease in Prostate Cancer. **Urology**, v. 83, n. 3, p. 664–669, mar. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951301371X>>.
- DE VISSCHERE, P. J. L. et al. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. **European Urology Oncology**, v. 2, n. 1, p. 47–76, fev. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2588931118301706>>.

ETCHEBEHERE, E. C. et al. Prognostic Factors in Patients Treated with 223Ra: The Role of Skeletal Tumor Burden on Baseline 18F-Fluoride PET/CT in Predicting Overall Survival. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 56, n. 8, p. 1177–84, ago. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069307>>.

FENDLER, W. P. et al. Assessment of 68 Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer. **JAMA Oncology**, 28 mar. 2019. Disponível em: <<http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2019.0096>>.

GHOSH, A.; HESTON, W. D. W. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 91, n. 3, p. 528–539, 2004.

KIMURA, M. et al. Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. **BJU International**, v. 105, n. 2, p. 191–201, jan. 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2009.08715.x>>.

LARSON, S. M. et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. **Clinical positron imaging : official journal of the Institute for Clinical P.E.T.**, v. 2, n. 3, p. 159–171, maio 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14516540>>.

LEE, S. H. et al. Is it suitable to eliminate bone scan for prostate cancer patients with PSA $\leq$ 20 ng/mL? **World Journal of Urology**, v. 30, n. 2, p. 265–269, 16 abr. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00345-011-0728-6>>.

LIU, C. et al. 68Ga-PSMA-617 PET/CT: a promising new technique for predicting risk stratification and metastatic risk of prostate cancer patients. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 45, n. 11, p. 1852–1861, 2 out. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00259-018-4037-9>>.

MARTINIOVA, L. et al. Gallium-68 in Medical Imaging. **Current Radiopharmaceuticals**, v. 9, p. 187–207, 2016. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/crp/2016/00000009/00000003/art00004?crawler=true&mimetype=application/pdf>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil**. [S.l.: s.n.], 2017.

MOTTET, N. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. **European Urology**, v. 71, n. 4, p. 618–629, abr. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816304705>>.

MUEHLLEHNER, G.; KARP, J. S. Positron emission tomography. **Physics in Medicine & Biology**, v. 51, p. 117–37, 2006.

PERERA, M. et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-. **European Urology**, fev. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.01.049>>.

POUND, C. R. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical

prostatectomy. **JAMA**, v. 281, n. 17, p. 1591–7, 5 maio 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

_____. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. **The Urologic clinics of North America**, v. 24, n. 2, p. 395–406, maio 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126237>>.

PUNNEN, S. et al. Management of Biochemical Recurrence After Primary Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. **European Urology**, v. 64, n. 6, p. 905–915, dez. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283813004910>>.

RAHIM, M. K. et al. Recent Trends in PET Image Interpretations Using Volumetric and Texture-based Quantification Methods in Nuclear Oncology. **Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 48, n. 1, p. 1–15, 2014.

ROACH, M. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, v. 65, n. 4, p. 965–974, jul. 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301606006638>>.

ROHREN, E. M. et al. Determination of Skeletal Tumor Burden on 18F-Fluoride PET/CT. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 56, n. 10, p. 1507–1512, 1 out. 2015. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.156026>>.

SCHMUCK, S. et al. Initial Experience with Volumetric 68 Ga-PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-Body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 12, p. 1962–1968, dez. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522740>>.

SINGH, O. et al. Role of serum prostate-specific antigen as predictor for bone metastases in newly diagnosed prostate cancer. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 15, n. 8, p. 39, 2019. Disponível em: <<http://www.cancerjournal.net/text.asp?2019/15/8/39/251618>>.

SONG, W. et al. Prognostic factors after salvage radiotherapy alone in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. **International Journal of Urology**, v. 23, n. 1, p. 56–61, jan. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/iju.12960>>.

TC, P. E. T.; ANGÉLICA, E. A.; BLANCA, L. A. Correlación entre el volumen molecular tumoral evaluado con PET/TC con 68Ga-PSMA y los niveles de antígeno prostático específico. **Revista España Medicina Nuclear e Imagen Molecular**, n. xx, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rem.2017.10.005>>.

TOURINHO-BARBOSA, R. et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? **European Urology**, v. 44, n. 2, p. 14–21, fev. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.017>>.

ZUMSTEG, Z. S. et al. The Natural History and Predictors of Outcome Following Biochemical Relapse in the Dose Escalation Era for Prostate Cancer Patients Undergoing Definitive External Beam Radiotherapy. **European Urology**, v. 67, n. 6, p. 1009–1016, jun. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283814009658>>.