



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA

PET/MRI/CT NO DIAGNÓSTICO DO CANCRO DA
PRÓSTATA- REVISÃO SISTEMÁTICA

Leisa Patrícia Correia Varela

Orientador: Professora Doutora Maria João Furtado Raminhas Carapinha, Escola Superior De Tecnologia Da Saúde De Lisboa - Instituto Politécnico de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Ramo de especialização em Ressonância Magnética

Lisboa, 2023

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA

PET/MRI/CT NO DIAGNÓSTICO DO CANCRO DA
PRÓSTATA- REVISÃO SISTEMÁTICA

Leisa Patrícia Correia Varela

Orientador: Professora Doutora Maria João Furtado Raminhas Carapinha, Escola Superior De Tecnologia Da Saúde De Lisboa - Instituto Politécnico de Lisboa

Júri

Presidente: Especialista Marco Alexandre Escabeche Amador Caetano, Escola Superior De Tecnologia Da Saúde De Lisboa - Instituto Politécnico de Lisboa

Arguente: Doutor Ricardo Jorge Ferreira Faustino, Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa - ESSCVP

Arguente: Doutora Lina da Conceição Capela de Oliveira Vieira, Escola Superior De Tecnologia Da Saúde De Lisboa - Instituto Politécnico de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Ramo de especialização em Ressonância Magnética

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2023

Direitos de cópia

Todos os direitos reservados.

Este trabalho ou qualquer parte dele não pode ser reproduzido seja meio físico ou digital sem autorização da autora

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à Deus pela vida, sabedoria e força que me fez ultrapassar todos os obstáculos ao longo do meu percurso.

À Professora Doutora Maria João Furtado Raminhas Carapinha, minha orientadora, pela sua inteira disponibilidade, sabedoria, incentivo, referência e pelas críticas construtivas ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus familiares, principalmente à minha mãe, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam os motivos da minha ausência enquanto eu realizava este trabalho.

Aos meus amigos, que sempre me motivaram e estiveram ao meu lado independentemente da presença física ou não.

À empresa onde eu trabalho, por tornarem o meu horário de trabalho flexível, com o intuito de me ajudar a assistir as aulas.

Aos colegas do trabalho, pelo apoio e motivação.

E não menos importante, a todos os que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, um muito obrigado.

Resumo

O cancro da próstata (CP) é a segunda neoplasia maligna mais comum no homem mundialmente, com incidência de 1.4 milhões e 375 mil mortes anual, segundo a *Internacional Agency for Research on Cancer*.

O **objetivo** principal deste trabalho é avaliar a eficiência da multimodalidade de imagem PET/RM e PET/TC no cancro da próstata.

Metodologia: esta revisão sistemática de literatura foi conduzida de acordo com as orientações do protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* 2020. A metodologia utilizada para responder as nossas questões de investigação foi *Population, Intervention, Comparator and Outcome (PICO)*. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, Scopus e Clarivate usando os marcadores booleanos *AND* e *OR*. Para o estudo da qualidade metodológica foi utilizado a escala *Physiotherapy Evidence Database (PEDro)*.

Resultados: A PET é uma técnica promissora no CP, especialmente no diagnóstico, recidiva e deteção de metástases. Uma das vantagens da utilização de PET/RM em relação ao PET/TC é a menor exposição dos doentes às radiações ionizantes, defeitos de co-registo de imagem e mais vantajosa no planeamento em radioterapia.

Discussão: Imagens híbridas fornecem informações indispensáveis na decisão terapêutica, principalmente na prostatectomia radical (PR), em que é muito importante estabelecer um equilíbrio entre o controle tumoral e a preservação da função sexual e urinária.

Conclusão: Imagens híbridas, de preferência PET/RM, devem ser inclusas na avaliação de CP primário, recidivas bioquímicas e avaliação de invasão ganglionar devido à elevada resolução espacial e combinação de resultados morfológicos e funcionais.

Palavras-chave: *Prostate, Cancer, PET, MRI, CT*

Abstract

Prostate cancer (PC) is the second most common malignant neoplasm in men worldwide, with an incidence of 1.4 million and 375,000 deaths annually, according to the International Agency for Research on Cancer.

The main **objective** of this paper is to evaluate the efficiency of multimodality PET/MRI and PET/CT imaging in prostate cancer.

Methodology: this systematic literature review was conducted according to the guidelines of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 protocol. The methodology used to answer our research questions was *Population, Intervention, Comparator and Outcome* (PICO). The search was conducted in Medline/PubMed, Scopus and Clarivate databases using the Boolean markers AND and OR. The Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale was used to study methodological quality.

Results : PET is a promising technique in PC, especially in diagnosis, recurrence and metastasis. One of the advantages of using PET/MRI compared to PET/CT is less exposure of patients to ionizing radiation, imaging co-registration defects and more advantageous in planning in radiotherapy.

Discussion : Hybrid imaging provides indispensable information in the therapeutic decision, especially in radical prostatectomy (RP), in which it is very important to establish a balance between tumor control and preservation of sexual and urinary function.

Conclusion : Hybrid images, preferably PET/MRI, should be included in the evaluation of primary PC, biochemical recurrences and evaluation of ganglionic invasion due to the high spatial resolution and combination of morphological and functional results.

Keywords : Prostate, Cancer, PET, MRI, CT

Índice

Direitos de cópia	iii
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Índice	xi
Índice de tabelas.....	xiii
Índice de figuras.....	xiv
Siglas e Acrónimos	xv
Introdução.....	1
Capítulo I-Estado da arte	3
1 Próstata.....	3
2 Diagnóstico do CP por imagem.....	6
2.1 Ressonância Magnética.....	6
2.2 Tomografia Computorizada (TC).....	11
2.3 Tomografia por Emissão de Positrões (PET)	12
2.4 PET/RM e PET/CT.....	14
3 Objetivos.....	17
3.1 Objetivo geral.....	17
3.2 Objetivo específico.....	17
Capítulo II- Metodologia	19
1 Questão de investigação.....	19
2 Protocolo de investigação	20
2.1 Critérios de elegibilidade	20
2.2 Identificação da bibliografia.....	20
3 Estratégia de pesquisa.....	21
3.1 PubMed	21

3.2	Clarivate (Web of science)	22
3.3	Scopus.....	22
4	Extração de dados	22
5	Qualidade metodológica.....	23
6	Seleção de estudos.....	25
6.1	Fluxograma Prisma	26
Capítulo III- Resultados.....		27
1	Características do estudo.....	27
2	Principais resultados dos artigos incluídos	30
3	Descrição de viés	34
Capítulo IV- Discussão.....		37
1	PET/RM apresenta mais vantagens em relação ao PET/TC no diagnóstico de CP? 37	
2	Existe benefício na escolha de equipamentos híbridos em relação aos não híbridos?	39
Capítulo V- Conclusão e perspectivas futuras		43
Conflito de interesse		45
Referências bibliográficas		46

Índice de tabelas

Tabela I.1. Radiofármacos PET utilizados no CP (32).....	12
Tabela II.1. Estratégia PICO para a formulação da pergunta de investigação.....	19
Tabela II.2. Avaliação metodológica segundo a escala PEDro (adaptado).....	23
Tabela II.3. Escala PEDro para os artigos incluídos na revisão	24
Tabela III.1. Características dos estudos incluídos	27
Tabela III.2. Principais resultados dos artigos	30
Tabela III.3. Limitações dos estudos/ risco de viés	35

Índice de figuras

Figura I-1. Imagem da anatomia e fisiologia da próstata (8).....	3
Figura I-2. Gleason Score (12).....	4
Figura I-3. Escala TNM do cancro de próstata (12).....	6
Figura I-4. Sistema pouco integrado (41).	16
Figura I-5. Sistema altamente integrado (42).	16
Figura II-1. Fluxograma PRISMA.	26

Siglas e Acrónimos

- ADC- Coeficiente de Difusão Aparente
- ADT- Androgen Deprivation Therapy
- AVC- Acidente Vascular Cerebral
- CaP- Adenocarcinoma da Próstata
- CP - Cancro da próstata
- CSD- Coeficiente de Similaridade de Dados
- DCE- Dynamic contrast-enhanced*
- DWI- Diffusion weighted imaging*
- EEC- Extensão extracapsular
- EEP- Extensão extraprostática
- FDA- *Food and Drug Administration*
- FDG- Fluorodesoxiglicose
- FOV- *Field of View*
- GS- *Gleason Score*
- HBP- Hiperplasia Benigna da Próstata
- IC- Intervalo de confiança
- IVS- Invasão da vesícula seminal
- LI- Lesões intraprostáticas
- mA- miliampere
- MBq- MegaBecquerel
- MeSH- *Medical Subject Headings*
- mpMRI- Ressonância Magnética multiparamétrica
- PET- *Positron Emission Tomography*
- PEDro- Physiotherapy Evidence Database
- PICO- *Population, Intervention, Comparator and Outcome*

RF- Radiofrequência

RS- Revisão Sistemática

PR- Prostatectomia Radical

PRISMA- *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO- *International prospective register of systematic reviews*

PSA- *Prostate Specific Antigen*

PSMA- Antígeno Específico de Membrana Prostático

RM- Ressonância magnética

RS- Revisão sistemática

SNR- Relação Sinal-Ruído

SUV- *standard uptake value*

TC- Tomografia computadorizada

UH- Unidades *Hunsfield*

VPN- Valor Preditivo Negativo

VPP- Valor Preditivo Positivo

Introdução

O cancro da próstata, é a segunda neoplasia maligna mais comum no homem mundialmente, com incidência de 1.4 milhões e 375 mil mortes anual. Devido ao avanço da medicina e constante investigação, é o cancro com melhor prevalência mundial no homem, segundo a *Internacional Agency for Research on Cancer* (1).

A Medicina Nuclear está a desempenhar grande inovação na prática clínica, com o desenvolvimento constante de novos equipamentos e radiofármacos. A Tomografia por Emissão de Positões (PET, acrónimo do inglês *Positron Emission Tomography*), foi desenvolvida por Michael Phelps e Edward Hoffman, e implementada na prática clínica no início da década de 1990. Desde esta data, o número de radiofármacos usados em PET tem aumentado exponencialmente (2).

Nos últimos anos imagens híbridas PET/Tomografia Computorizada (PET/TC) e PET/Ressonância Magnética (PET/RM) tornaram-se técnicas híbridas promissoras no diagnóstico e tratamento oncológico devido há elevada precisão, sensibilidade e especificidade. Imagens híbridas melhoraram as perspetivas da Medicina Nuclear consideravelmente, através de ensaios clínicos com diversos radionuclídeos (3). É utilizada em diversas aplicações clínicas, especialmente em oncologia, uma vez que facilita a localização da doença, a sua caracterização antes e após a terapêutica, uma delimitação precisa para biópsia e planeamento terapêutico, bem como a deteção das lesões clinicamente mais relevantes (4).

O PET/TC foi desenvolvido por David W. Townsend e equipe, na Universidade de Pittsburgh e foi introduzido na prática clínica no início dos anos 2000. Devido ao seu sucesso clínico e baixo custo, tornou-se a modalidade de imagem preferida dos radiologistas entre 2005 e 2010 (3,5).

Em 2010, foi implementado o primeiro equipamento PET/RM com a capacidade de adquirir imagens corpo inteiro, baseado no sistema pouco integrado, em que os equipamentos de PET e RM estavam localizados na mesma sala, mas independentes um do outro, isto é não eram equipamentos híbridos (6).

A Medicina Nuclear e a Radiologia são especialidades versáteis com impacto significativo tanto no diagnóstico e na terapêutica. A sua aplicação clínica e o seu futuro dependem de constantes investigações nas duas áreas, com desenvolvimento de novos radiofármacos, equipamentos e *software* (2).

A pertinência deste estudo deve-se ao facto da grande diversidade de estudos que têm contribuído para a sobrevivência dos doentes com cancro da próstata através de ensaios clínicos eficientes e descobertas de novos radiofármacos. Contudo existem dúvidas na escolha do melhor método de diagnóstico para posterior terapêutica.

Desta forma, compreende-se a importância desta investigação para posterior transmissão de informação precisa para todos os profissionais de saúde.

No presente trabalho pretende-se escolher os melhores artigos para construir um conjunto de elementos-chave da área de Radiologia e Medicina Nuclear sobre as vantagens e desvantagens da utilização de equipamentos híbridos e não híbridos com vista à melhoria de conhecimentos de todos.

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficiência da multimodalidade de imagem PET/RM e PET/CT no cancro da próstata.

Este trabalho tem como título: " PET/MRI/CT no diagnóstico do cancro da próstata-revisão sistemática" e foi organizada por capítulos: Capítulo I- Estado da arte, Capítulo II- Metodologia, Capítulo III- Resultados, Capítulo IV- Discussão, Capítulo V- Conclusão e perspectivas futuras.

No **Capítulo I** será abordado a anatomia e fisiologia do cancro da próstata (CP); As modalidades de imagem utilizadas no diagnóstico de CP, as suas vantagens e desvantagens e os radiofármacos mais utilizados atualmente.

No **Capítulo II** é demonstrado toda a metodologia utilizada na procura de melhores artigos, nas diversas bases de dados para responder às nossas hipóteses de investigação. Também foi evidenciado quais os métodos utilizados para excluir artigos irrelevantes, recorrendo à escala PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*) e fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

No **Capítulo III** os resultados foram apresentados em formato de tabelas, com a extração dos dados mais relevantes para posterior discussão.

O **Capítulo IV** foi dividido em duas partes, cada um direcionado a um objetivo específico deste trabalho, para a melhor discussão.

No último capítulo, **Capítulo V**, foi falado da conclusão deste trabalho e as perspectivas futuras do CP.

Capítulo I- Estado da arte

O CP, é a segunda neoplasia maligna mais comum no homem mundialmente, com incidência de 1.4 milhões e 375 mil mortes anual. Devido ao avanço da medicina e constante investigação, é o cancro com melhor prevalência mundial no homem, segundo a *Internacional Agency for Research on Cancer* (1) .

1 Próstata

A próstata, situada inferiormente à bexiga, é um órgão glandular e fibromuscular que pesa cerca de 20 a 30g, envolvida por uma cápsula de colágeno, elastina e músculo liso. Está fixada ao púbis pelos ligamentos puboprostáticos e está intimamente relacionada com o reto e bexiga (Figura I-1.) (7).

A irrigação é feita pelos ramos da artéria vesical inferior, pudenda interna e artéria retal média. A veia dorsal do pênis é a principal tributária, sendo que recebe a drenagem das veias vesicais e ramos prostáticos (7).

A drenagem linfática é feita principalmente pelas cadeias ilíacas internas e ilíacas externas e gânglios linfáticos pré-sacrais(7).

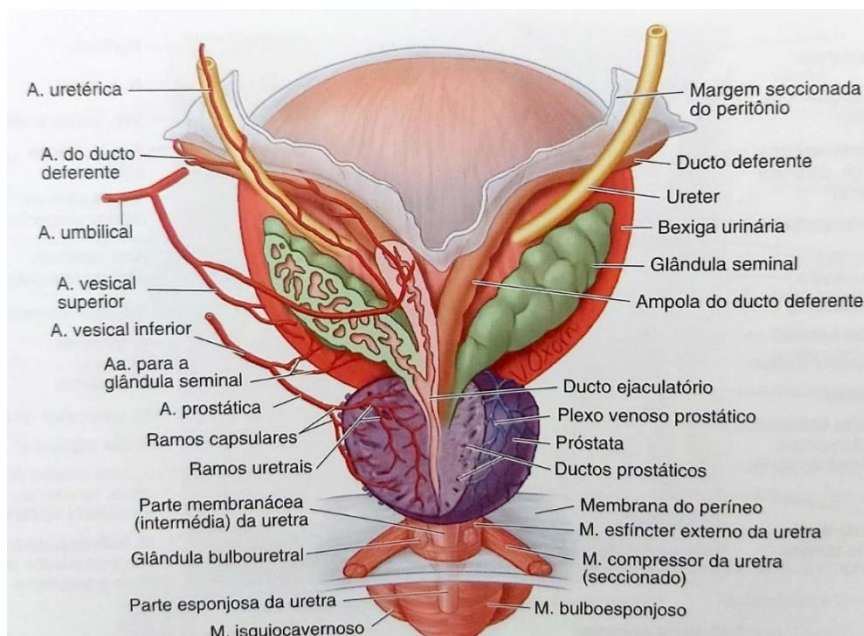


Figura I-1. Imagem da anatomia e fisiologia da próstata (8).

As patologias da próstata com a maior prevalência é a hiperplasia benigna da próstata (HBP) e o adenocarcinoma da próstata (CaP). São patologias altamente hereditárias, sendo que a CaP não apresenta sintomas no estágio inicial. Podem produzir sintomas de urgência urinária, noctúria e hesitação. Áreas assimétricas de endurecimento ou nódulos encontrados no exame de toque rectal, a suspeita é carcinoma da próstata e o nível de *Prostate Specific Antigen* (PSA) deve ser avaliada. Pode ocorrer propagação por extensão direta para as vesículas seminais (7).

O prognóstico da doença depende do estágio em que é detetada, sendo necessária orientação para realização de exames de rotina (7).

O CP pode ser classificado em três grupos de risco: baixo, médio e elevado. Esta classificação depende do valor de PSA, *Gleason score* (GS) e estágio clínico (9).

O sistema de classificação de GS foi originalmente definido por Donald Gleason em 1960 com base nos padrões histológicos da CP. Esta classificação sofreu alterações ao longo dos anos e é o sistema de classificação atual mais utilizado para definir a agressividade do cancro de próstata (10).

Esta classificação baseia-se no grau histológico e celular do tumor. As células bem diferenciadas ou menos agressiva, são classificadas como grau 1 e o mais agressivo ou indiferenciado como grau 5. O tumor pode ter vários tipos celulares, sendo que apenas os dois tipos predominantes são incluídos no GS final. O mais frequente deve ser colocado em primeiro lugar e o outro valor em segundo lugar. Assim sendo, tal como na Figura I-2, se o valor mais predominante for 4 e o segundo for 3, o GS final é dado por (4+3= 7), um tumor agressivo (11).

ISUP grade group	Gleason stage (GS)
1	3 + 3 (or less)
2	3 + 4
3	4 + 3
4	8
5	9 or 10

Figura I-2. Gleason Score (12).

Estudos afirmam que homens com valor de PSA < 4 ng/ml tem baixo risco de ter CP e é considerado dentro da normalidade. Já valores entre 4 ng/ml e 10 ng/ml é imprescindível a realização de outros exames de diagnósticos para a exclusão de CP(13).

Apesar do sucesso da prostatectomia radical (PR), o CP tem elevada recidiva bioquímica. Cerca de 15% a 40% dos homens terão o valor de PSA aumentado após 10 anos do tratamento primário. Isto deve se ao facto da instabilidade genética, devido a supressão dos genes supressores de proliferação celular (9).

Apesar da alta taxa de sobrevivência, o CP metastático em grande parte permanece sem cura mesmo com terapia multimodal intensiva (10).

O grau de malignidade tem vários estádios, desde neoplasia prostático intra-epitelial, cancro de próstata localizado, adenocarcinoma de próstata avançado com invasão local e cancro de próstata metastático. O sistema de estadiamento utilizado para classificar esse grau de malignidade é denominado de TNM (Figura I-3) (10):

- **T** – Extensão do tumor primário.
- **N** – Presença/ausência e a extensão de metástase em gânglios linfáticos locais.
- **M** – Presença/ausência de metástase à distância.

Tumor	
T0	No evidence primary tumor
T1	Not detectable on DRE/imaging
T1 a/b	Incidental finding in specimen resected for another reason
T1c	Detected on biopsy for raised PSA
T2	Detectable on DRE/imaging, confined to prostate
T2a	In < one half of one lobe of prostate
T2b	In > one half of one lobe of prostate
T2c	In both lobes of prostate
T3	Spread outside prostate
T3a	Spread to prostate capsule
T3b	Spread to seminal vesicles
T4	Spread to local structures
Nodes	
N0	No spread to nodes
N1	Spread to pelvic nodes
Metastases	
M0	No evidence of spread outside the pelvis
M1a	Spread to distant lymph nodes e.g. para-aortic
M1b	Spread to bone
M1c	Visceral spread +/- bone e.g. liver, lungs

Figura I-3. Escala TNM do cancro de próstata (12).

2 Diagnóstico do CP por imagem

Os exames de diagnóstico por imagem mais eficientes utilizados no diagnóstico do CP atualmente incluem:

2.1 Ressonância Magnética

A RM é um método de diagnóstico por imagem que se baseia na interação de ondas de radiofrequência (RF), com determinados núcleos atômicos, na presença de um campo magnético estático (14).

O núcleo utilizado é o átomo de Hidrogénio por ser o átomo mais abundante no corpo humano, tem spin, tem uma razão giromagnética e tem uma sensibilidade relativa elevada comparada com os outros átomos do corpo humano (8).

- *Princípios físicos da RM*

Os princípios físicos da RM têm por base o movimento do núcleo de Hidrogénio. Quando os spins não estão sob a ação de um campo magnético, giram em torno do seu próprio eixo, dando origem ao seu próprio campo magnético. Quando submetidos à um campo magnético externo, além deste movimento em torno de si próprio, os spins precessão em torno da direção de B_0 no mesmo sentido, mas não obrigatoriamente na mesma direção. Esse alinhamento acontece de modo paralelo e antiparalelo, com níveis de energia distintos devido às leis de indução eletromagnética (15,16).

Para a obtenção de imagens é aplicado pulso de RF, denominado B_1 , por um curto período, num plano perpendicular a B_0 . Na presença do campo B_1 a oscilar com frequência igual à frequência de *Larmor* os spins entram em coerência de fase. Quanto maior a aplicação do campo B_1 maior vai ser o ângulo que a magnetização global faz com B_0 (15).

Após o impulso RF, a magnetização global tende a regressar ao alinhamento inicial com B_0 . Isto deve-se ao facto das interações dos núcleos entre si ou dos núcleos com o meio em que se encontram (16).

Para voltar ao equilíbrio, dois processos de relaxação T_1 e T_2 acontecem (15,16):

Relaxação T_1

T_1 é o tempo que decorre até a magnetização longitudinal recuperar 63% do seu valor inicial, isto é, os prótons trocam energia com o ambiente para retornar ao seu estado de energia mais baixo restaurando a magnetização longitudinal (16).

A água livre e o hidrogénio têm T_1 longos, devido à grande mobilidade das partículas (16).

Relaxação T_2

T_2 é o tempo que decorre até a magnetização transversal ficar com 37% do seu valor inicial, isto é, a perda da coerência de fase dos prótons (15).

Este processo ocorre devido às interações spin-spin e à falta de homogeneidade do campo magnético, o que faz com que rapidamente fiquem fora de fase, conduzindo ao rápido decaimento da magnetização transversal (16).

- *Instrumentação*

Aos principais constituintes do equipamento de RM são: magneto principal, bobinas de RF e bobinas de gradiente (8).

Magneto principal

O magneto principal tem a função de gerar um campo magnético estático, homogêneo e estável (17).

Existem três tipos de magnetos: ferromagnéticos, resistivos e supercondutores. Atualmente, os magnetes de 1,5 T e 3T são os mais utilizados na área do diagnóstico médico. No entanto, na área da investigação estão já é possível utilizar magnetos de 7T e 8T em seres humanos (18).

Bobinas de radiofrequência

Existem dois tipos de bobinas de RF, a emissora e a recetora. A função principal do sistema de RF é excitar a magnetização numa amostra e receber o sinal assim produzido pela excitação (19).

Algumas bobinas de RF desempenham dupla função de transmissão e recepção de energia de RF, em outras situações as antenas são apenas transmissoras e outras só recetoras (19).

Existem diferentes tipos de bobinas, no cancro da próstata utiliza-se bobinas *phased array* ou bobinas endorectal, ambas têm boa sensibilidade na deteção do sinal permitindo uma boa relação sinal ruído (SNR) sem comprometer a resolução espacial (20).

Bobinas de gradiente

O sistema de gradiente produz um dos três campos magnéticos necessários para o funcionamento da RM. Este sistema é responsável pelo campo magnético B_z , que influencia a codificação espacial e a codificação da difusão e não é influenciado pelo B_0 (21).

A Ressonância Magnética multiparamétrica (mpMRI) é uma das técnicas *gold standard* na detecção e estadiamento do CP. As sequências T2 WI e técnicas de RM funcionais, como *Dynamic contrast-enhanced (DCE)* e *Diffusion weighted imaging (DWI)* possuem elevada resolução na identificação de invasão capsular e da vesícula seminal (9).

Em RM não há sequências fixas estipuladas para cada patologia, dependendo do que pretende ser analisado, dando mais ênfase a gordura, líquido, tecido ou lesão, manipula-se a magnetização e obtém-se a supressão ou realce dos mesmos (9).

A intensidade do sinal da RM é definida principalmente pela densidade de prótons e dois tempos de relaxação, T1 e T2, dos tecidos (22).

- *RM da Próstata*

A RM à próstata teve bastante evolução nas últimas décadas. O objetivo principal é o diagnóstico correto de CP clinicamente significativo, garantindo melhor precisão na detecção de lesões, evitando assim biópsias desnecessárias (23).

Em alguns Países como o Reino Unido, o uso generalizado de RM prostática antes da biópsia já existe, no entanto, muitos desafios ainda precisam de ser superados (24).

A aquisição de RM à próstata é comumente realizada usando uma bobina de *phased-array* pélvica; no entanto, uma bobina endorretal pode ser utilizada para melhorar a SNR, especialmente em 1,5T (24).

O protocolo atualmente utilizado para a RM à próstata é denominado mpMRI porque consiste em uma combinação de imagens ponderadas em T1, T2, DWI, DCE (25,26):

- *T2*

Esta sequência destaca os tecidos que demoram mais tempo a perder a coerência de fase (magnetização transversal) como o caso dos fluidos. Os fluidos, como líquido cefalorraquidiano e a água aparecem com hipersinal numa imagem ponderada em T2 (14,26).

A gordura também apresenta um sinal ligeiramente hiperintenso no T2 visto que tem uma relaxação transversal significativa. O facto de a gordura ter hipersinal, surge uma outra sequencia denominada T2 *Fat Sat* que elimina o sinal da gordura ao redor da próstata que possa interferir no diagnóstico e delimitação das lesões (27).

- *T1*

A imagem ponderada em T1 é baseada na facilidade com que os tecidos recuperam a magnetização longitudinal (14).

A Gordura tem uma recuperação longitudinal rápida, por isso aparece hiperintenso e a água hipointenso (28).

As imagens ponderadas em T2 no plano transversal são consideradas as melhores para representar a anatomia da próstata, uma vez que T1 apresenta uma intensidade de sinal igual entre a zona central, transicional e periférica, logo há dificuldade em distinguir essas zonas (25,26).

- *Imagem ponderada por difusão (DWI)*

As moléculas de água estão em constante movimento aleatório conhecido como difusão ou movimento browniano. O sinal em DWI é sensível a este deslocamento molecular aleatório da água. Quanto maior o deslocamento, maior será a perda de sinal na imagem resultante. Ao aplicar gradientes de campo linear fortes e medir a atenuação do sinal, o coeficiente de difusão, D, pode ser medido fornecendo informações sobre a mobilidade das moléculas. Esta técnica permite estudar diversas patologias como trombozes, acidente vascular cerebral (AVC), diferenciação entre um tumor benigno de maligno (4).

- *Estudo dinâmico com contraste (DCE)*

Existem patologias que não são aparentes em imagens de RM que utilizam propriedades de contraste do tecido, como relaxamento T1, T2 e difusão. Contudo, pode ser injetado um agente de contraste paramagnético externo e posteriormente adquiridas imagens com diversas sequências aumentando a sensibilidade no diagnóstico das patologias. Este método é designado DCE. Também, a utilização de um agente de

contraste externo fornece parâmetros quantitativos que podem melhorar a caracterização da patologia (4).

- *A RM no CP*

A RM pode identificar possíveis regiões com cancro e guiar biópsias nos doentes com PSA elevado, mas biópsias anteriores negativas (2).

Com as diferentes sequências, pode ser preservado a irrigação e inervação das regiões saudáveis extraprostáticas, evitando cirurgias invasivas (2).

Na radioterapia, a RM fornece informação mais detalhada na delimitação de volumes alvo e órgãos em risco, reduzindo recidivas e possíveis metástases (2,9).

2.2 Tomografia Computorizada (TC)

A Tomografia Computorizada (TC) é uma ferramenta de diagnóstico com muitas aplicações clínicas. A intensidade do voxel está relacionada à magnitude da atenuação dos raios X, que não é exclusiva dos tecidos. Substâncias com diferentes composições químicas podem apresentar Unidades *Hounsfield* (UH) semelhantes, dificultando o contraste entre os órgãos (9).

A TC mede a atenuação dos raios X, com uma energia de cerca de 80 a 140 keV. A atenuação dos raios X no tecido é dominada pela densidade do tecido. Além do benefício de obter as informações anatómicas, a correção de atenuação pode ser medida e aplicada na reconstrução de imagem PET (29).

A TC não é considerada uma técnica *gold standard* no diagnóstico de CP, devido ao baixo contraste dos tecidos moles e ausência de informações moleculares. Uma das desvantagens da TC na avaliação dos gânglios linfáticos é a dependência dos critérios morfológicos, como forma e tamanho dos gânglios (30).

2.3 Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

O radiofármaco é uma molécula bioativa marcado com um radionuclídeo. O radionuclídeo pode ser utilizado tanto para terapia como para o diagnóstico, dependendo do objetivo biológico pretendido (31).

O radionuclídeo foi descoberto entre 1920 e 1930 e foi utilizado pela primeira vez com fins de diagnóstico, por Blumgart e Weiss em que estudaram a circulação sanguínea. Desde então, inúmera investigação tem sido feita com sucesso na descoberta de novos radiofármacos. Recentemente novos isótopos tais como Zircônio-89 (^{89}Zr), Manganês-52g (^{52g}Mn), Ítrio-86 (^{86}Y), Escândio-43 e 47 ($^{43,47}\text{Sc}$) e Cobalto-55 (^{55}Co), foram desenvolvidos e estão disponíveis para a síntese de novos radiofármacos (31).

Recentemente *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a utilização de novos radiofármacos para o diagnóstico de CP, tais como ^{11}C -Colina e ^{18}F -FACBC. Também foi aprovado $^{223}\text{RaCl}_2$ no tratamento de doentes com CP sujeitos à PR prévia e em recidiva bioquímica e com sintomas de metástases ósseas (31).

Existem diversos radiofármacos que podem ser utilizados no diagnóstico de CP, cada um com um mecanismo biológico diferente (Tabela I.1).

Tabela I.1. Radiofármacos PET utilizados no CP (32).

Radiofármacos PET	$T_{1/2}$ física	Decaimento
^{18}F -FDG	110 min	β^+ e γ
^{68}Ga -PSMA	68 min	β^+
^{11}C -Colina	20 min	β^+
^{11}C -Acetato	20 min	β^+
^{18}F -Colina	110 min	β^+ e γ
^{18}F -FACBC	110 min	β^+ e γ
^{18}F -DHT	110 min	β^+ e γ
^{18}F -DCFPyL	110 min	β^+ e γ

- *Radiofármacos PET mais utilizados no CP*

- ✓ ¹¹C- Colina

A colina entra nas células através dos transportadores da membrana e é fosforilado pela colina quinase em fosfatidilcolina, o maior fosfolípido das membranas celulares. No CP a colina é sobreexpressa, aumentando a captação do radiofármaco nas imagens (33).

Devido à curta semi-vida física ($T_{1/2} = 20$ min), ¹¹C só pode ser utilizada onde exista ciclotrão, tornando o seu uso restrito. Devido à essa limitação, o doente tem a necessidade de deslocar às instituições para realizar tal exame. Posto isto, ¹⁸F-Colina é uma alternativa mais prática devido à sua semi-vida mais longa ($T_{1/2} = 110$ min). Mas, ¹⁸F torna a colina quimicamente e fisiologicamente diferente da colina endógena, e tem maior excreção urinária, o que dificulta a visualização da próstata (34).

PET com colina, tem baixa especificidade no diagnóstico diferencial de HBP e CP, mas tem elevada sensibilidade na avaliação de recorrência bioquímica (34).

- ✓ ¹⁸F-FDG

¹⁸F-Fluorodesoxiglicose (FDG) é um radiofármaco utilizado no diagnóstico de várias patologias e despiste de metástase. Nos últimos 10 anos, tornou-se o radiofármaco de eleição no diagnóstico de cancro. O FDG tem elevada sensibilidade, tão alta quanto 97% no cancro de pulmão e 93% na mama. Contudo, a sensibilidade do FDG na deteção do cancro de próstata é baixa (33).

¹⁸F-FDG PET tem baixa resolução espacial, não é recomendado para detetar pequenos focos no diagnóstico e estadiamento de CP primário. As diretrizes da *Association of Urology* afirmam que na fase inicial da doença, ¹⁸F-FDG PET não é indispensável na avaliação de doença localmente avançada ou estadiamento para doença ganglionar. No entanto, ¹⁸F-FDG tem sido usado para avaliar o CP localmente avançado, metastático (4).

✓ ⁶⁸Ga-PSMA

⁶⁸Ga é produzido e eluído no gerador ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, o que facilita a sua a sua produção nas diferentes instituições médicas, visto que não é preciso uma infraestrutura dispendiosa como o ciclotrão (35).

Antígeno específico de membrana prostático (PSMA) é uma proteína transmembranar de 750 aminoácidos, situado no epitélio apical dos ductos secretores no tecido prostático sem alterações. Na presença de carcinoma, o PSMA é translocado para a superfície luminal dos ductos e é sobre expressa (35).

Além do CP, o PSMA também é expresso em alguns tecidos normais como a glândula salivar, rim, intestino delgado e também em algumas neoplasias neovasculares e inflamação, mas não tem captação aumentada na HBP (34).

Atualmente, o PSMA foi reconhecido com maior sensibilidade na avaliação de recidiva bioquímica e detecção de metástases no CP e a sua expressão aumenta à medida que a doença progride (33).

2.4 PET/RM e PET/CT

A combinação de imagens anatômicas e funcionais surgiu muitos anos atrás, facilitando o diagnóstico médico numa única avaliação (36) .

Sendo que a PET apenas fornece informações acerca da distribuição molecular do radiofármaco no organismo, os dados anatômicos estão omissos. Portanto, é de valor diagnóstico combinar PET com uma modalidade de imagem que fornece informações anatômicas, como TC ou RM (37).

No início dos anos 90 Townsend e Nutt propuseram a combinação de PET com TC dando início ao desenvolvimento de equipamentos híbridos e o primeiro modelo foi instalado na Universidade de Pittsburgh em 1998, para a realização de testes (38).

Imagem híbrida consiste numa metodologia que associa a informação molecular à informação anatômica, permitindo assim, no mesmo exame, a obtenção de imagens com informação anátomo-molecular (39).

A imagem híbrida é utilizada em múltiplas áreas, nomeadamente em oncologia, cardiologia, neurologia e infeção/inflamação. No entanto, na oncologia a imagem híbrida assume um papel de maior relevância, sendo hoje considerada uma modalidade capaz

de estabelecer um diagnóstico preciso e planejamento para a radioterapia, devido ao componente anatômica e metabólica (36).

Os equipamentos híbridos têm diversas vantagens, mas também apresentam desvantagens (40):

✓ *Vantagens*

- Otimiza o planejamento de radioterapia
- Seguro e não invasivo
- A RM permite que outras correções sejam aplicadas ao PET, como a correção do movimento ou do efeito volume parcial.
- A PET/RM tem uma dose de radiação significativamente menor em relação a PET/TC.
- Elevada resolução espacial e de contraste
- Eficiente na detecção de metástases ósseas
- Melhor no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas
- Re-estadiamento de doentes com doenças oncológicas conhecidas
- Monitorização da resposta às terapêuticas

✓ *Desvantagens*

- Dificuldades de acesso devido ao custo elevado
- Requer uma arquitetura mais complexa do espaço
- Diminuição da resolução temporal em relação as modalidades de imagem convencional utilizados na rotina

Uma restrição técnica da modalidade de imagem híbrida é a aquisição de imagem sequencial do PET e da imagem TC, ou seja, ambas as imagens são adquiridas uma após a outra. A aquisição simultânea não é possível porque detetores PET e TC absorvem partículas gama dentro de uma energia semelhante. No entanto, em sistemas mais integrados, os sistemas PET e TC/RM são construídos um ao lado do outro ao redor da mesma mesa do equipamento e ambas as imagens podem ser adquiridas diretamente um após o outro (22).

Em sistemas pouco integrados, o equipamento PET e RM/TC estão separados, mas compartilham a mesma mesa. A imagem PET/RM e PET/TC é adquirida separadamente como nos outros sistemas (Figura I-4) (22).



Figura I-4. Sistema pouco integrado (41).

Em sistemas altamente integrados, a PET é implementada dentro do equipamento de RM ou TC permitindo a aquisição simultânea da imagem PET/RM e PET/TC (Figura I-5) (22).



Figura I-5. Sistema altamente integrado (42).

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

- O objetivo principal deste trabalho é avaliar a eficiência da multimodalidade de imagem PET/RM e PET/CT no diagnóstico de CP.

3.2 Objetivo específico

- Identificar as vantagens e desvantagens das imagens híbridas no diagnóstico do CP.
- Comparar os benefícios da utilização de equipamentos híbridos em relação aos equipamentos não híbridos na avaliação do CP.

Capítulo II- Metodologia

Esta revisão sistemática (RS) de literatura foi conduzida de acordo com as orientações do protocolo PRISMA 2020.

A recomendação PRISMA 2020 consiste numa *checklist* com 27 itens, alguns dos quais incluem subitens.

A investigação considerou o período temporal de Setembro de 2022 a Janeiro de 2023.

1 Questão de investigação

A metodologia utilizada para responder as nossas questões de investigação foi *Population, Intervention, Comparator and Outcome (PICO)* (Tabela II.1.).

A estratégia PICO orienta a construção de busca bibliográfica e permite a localização de modo acurado e rápido, a melhor informação científica disponível.

As perguntas que direcionaram a pesquisa foram:

- A utilização de PET/RM apresenta mais vantagens em relação ao PET/CT no cancro da próstata?
- Existe benefício na escolha de equipamentos híbridos em relação aos não híbridos?

Tabela II.1. Estratégia PICO para a formulação da pergunta de investigação

P-População	Doentes com carcinoma da próstata
I- Intervenção	Realização de PET, TC, RM, PET/TC ou PET/RM,
C-Comparação	PET/TC vs PET/RM Modalidades híbridas vs modalidades não híbridas
O-Resultado	Imagens híbridas têm melhor sensibilidade no diagnóstico de recidiva bioquímica, deteção de metástases e número de lesões no CP.

2 Protocolo de investigação

O protocolo de investigação definido considera vários tópicos, os quais passam a descrever:

2.1 Critérios de elegibilidade

Os **critérios de inclusão** que definiram a amostra foram:

- Artigos originais
- Doentes com carcinoma da próstata considerando todas as faixas etárias
- Publicados nos últimos 5 anos
- Língua portuguesa e inglesa
- Doentes que realizaram para diagnóstico ou reavaliação PET, TC e/ou RM,
- Doentes que realizaram para diagnóstico ou reavaliação PET/TC ou PET/RM,

Foram considerados os **critérios de exclusão**:

- Artigos de revisão sistemática, meta análises e estudos em animais.

2.2 Identificação da bibliografia

Após a estratégia de busca, foi elaborado um protocolo de revisão e a pesquisa foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, Scopus e Clarivate (Web of Science) usando os marcadores booleanos *AND* e *OR*.

Todos os resultados da pesquisa foram analisados tendo em conta os critérios de inclusão. Os títulos e resumos foram selecionados antes da análise completa dos artigos para determinar a sua elegibilidade e os duplicados foram removidos. Para aumentar a fiabilidade deste trabalho, dois revisores avaliaram independentemente os estudos potencialmente relevantes com base nos critérios de elegibilidade.

As **palavras-chaves** utilizadas para todas as bases de dados foram: *Cancer, Prostate, MRI, PET, CT*

No site PubMed, foi pesquisado os termos *Medical Subject Headings* (MeSH) de cada palavra-chave e depois combinados entre si com o operador booleano “OR”:

- *Cancer OR Tumor OR Malignant Neoplasm*
- *Prostate OR prostates*
- *MRI OR MRI Scan OR Magnetic resonance imaging OR MR tomography*
- *PET OR Positron emission tomography OR PET scan*
- *CT OR Computerized tomography OR CT scan*

3 Estratégia de pesquisa

3.1 PubMed

Primeiramente fez-se a pesquisa com os termos MeSH individualmente, e depois combinado entre si com o operador booleano “OR”. No final, cada grupo de pesquisa foi combinado entre si com o operador booleano “AND”.

A última pesquisa foi realizada no dia 30 de novembro de 2022 pelas 17:23h, em que foi selecionado título/resumo e obteve-se o seguinte resultado:

- “(((Cancer[MeSH Terms]) OR (Tumor[MeSH Terms])) OR (Malignant Neoplasm[MeSH Terms])) AND ((Prostate[MeSH Terms]) OR prostates[MeSH Terms])) AND (((MRI[MeSH Terms]) OR MRI Scan[MeSH Terms])) OR (Magnetic resonance imaging[MeSH Terms])) OR (MR tomography[MeSH Terms])) AND ((PET scan[MeSH Terms]) OR (Positron emission tomography[MeSH Terms])) AND ((CT scan[MeSH Terms]) OR (Computerized tomography[MeSH Terms]))

Após a PubMed, a pesquisa foi replicada para as outras bases de dados com os mesmos termos.

3.2 Clarivate (Web of science)

A última pesquisa foi feita no dia 30 de novembro de 2022 as 18:06h, com o seguinte registo:

- *“Cancer OR Tumor OR Malignant Neoplasm AND Prostate OR prostates AND MRI OR MRI Scan OR Magnetic resonance imaging OR MR tomography AND PET OR Positron emission tomography OR PET scan AND CT OR Computerized tomography OR CT scan “*

3.3 Scopus

A última busca foi feita no dia 30 de novembro de 2022 as 19:46, com o seguinte registo:

- *“(Cancer OR Tumor OR Malignant Neoplasm) AND (Prostate OR prostates) AND (MRI OR MRI Scan OR Magnetic resonance imaging OR MR tomography) AND (PET OR Positron emission tomography OR PET scan) AND (CT OR Computerized tomography OR CT scan)*

Todos os artigos escolhidos nas 3 bases de dados foram enviados para o programa de gestão de referências Mendeley, possibilitando a reunião, armazenamento, gestão das referências e a exclusão dos duplicados.

Primeiramente procedeu-se à eliminação dos duplicados e os documentos que não cumpriam os critérios de inclusão e os estudos duplicados foram excluídos. Após esta análise foram extraídos os textos completos dos estudos incluídos para leitura integral e extração dos dados. O processo de seleção dos estudos/artigos remanescentes em cada etapa está demonstrado através do fluxograma PRISMA (Figura 3.3).

4 Extração de dados

Todos os dados foram verificados pelos dois revisores. Posteriormente, foram extraídos para a Tabela III.1 os dados considerados mais importantes: referência bibliográfica, ano de publicação, o radiofármaco utilizado, número de participantes, valor do PSA, exames realizados, GS, tipo de estudo, dose de radiação e o campo magnético.

5 Qualidade metodológica

Vários erros podem ser cometidos durante a realização de uma investigação, adulterando os resultados. Essas possíveis falhas que ameaçam a validade interna do estudo podem facilmente passar despercebidos pelos investigadores, logo a importância da avaliação de viés dos artigos, antes de serem consideradas na revisão sistemática.

Para o estudo da qualidade metodológica foi utilizado a escala PEDro. A escala PEDro consiste em 11 itens e cada item contribui com um ponto para a pontuação total, exceto o item 1 que não é contabilizado, portanto a pontuação final fica entre 0 e 10, sendo 10 a pontuação máxima (Tabela II.2) (43):

Tabela II.2. Avaliação metodológica segundo a escala PEDro (adaptado)

1-	Os critérios de elegibilidade foram especificados?	S/N
2-	Os participantes foram aleatoriamente distribuídos pelos grupos?	S/N
3-	Os participantes assinaram o consentimento informado?	S/N
4-	Os números de participantes em cada grupo eram semelhantes?	S/N
5-	Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo?	S/N
6-	Foi utilizado o mesmo protocolo de estudo para todos os participantes?	S/N
7-	Os investigadores tinham acesso à informação clínica dos participantes?	S/N
8-	Pelo menos 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos foram incluídos nos resultados?	S/N
9-	Todos os participantes realizaram os mesmos exames de diagnósticos?	S/N
10-	Foi feita uma análise da estatística inferencial na análise dos resultados?	S/N
11-	Foi feita a validação dos dados entre os grupos?	S/N

Cada item, é atribuído a resposta “Sim” ou “Não”, que corresponde a 1 e 0 respetivamente, consoante o critério é ou não satisfeito no estudo em causa. Consoante a pontuação total obtida, vários autores sugerem que existem diferentes níveis de qualidade do estudo (43):

- Pontuação < 4: qualidade pobre;
- Pontuação de 4 a 5: qualidade razoável;
- Pontuação de 6 a 8: boa qualidade;
- Pontuação de 9 a 10: qualidade excelente

A qualidade metodológica de cada estudo incluído nesta revisão foi avaliada de acordo com a escala PEDro com o objetivo de incluir apenas artigos com boa/excelente qualidade, de modo a diminuir o risco de viés nos resultados.

Tabela II.3. Escala PEDro para os artigos incluídos na revisão

Artigo	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	T
Kranzbuhler et al. (2020) (44)	✓	-	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	✓	-	6
Chen M et al. (2020) (45)	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Joshi et al. (2020) (46)	✓	-	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	6
Szigeti et al. (2021) (47)	✓	-	✓	-	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	6
Scobiola S et al. (2021) (48)	✓	-	✓	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	7
Jentjens et al. (2021) (49)	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	8
Ucar T et al. (2022) (50)	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Glemser P et al. (2022) (51)	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	8
Zhou C et al. (2022) (52)	✓	-	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7

Legenda: T- Pontuação Total ✓ Sim - Pontuação 1 --- Não - Pontuação 0

* Não é contabilizado na pontuação total

6 Seleção de estudos

O total de estudos encontrados após a pesquisa nas bases de dados foi de 1822. Todos os artigos foram enviados para o gestor de referência Mendeley com a finalidade de remover os duplicados, no qual foram encontrados 424 duplicados, resultante das 3 bases de dados. Após a eliminação dos estudos duplicados, obtiveram-se 1398 estudos em triagem.

Foram aplicados os critérios de elegibilidade anteriormente estabelecidos e 905 estudos foram elegíveis para se manterem, isto é, 493 artigos não cumpriam os critérios de inclusão. De seguida procedeu-se a leitura dos títulos e resumos e 861 artigos foram excluídos por não responderem as nossas hipóteses de investigação.

Dos 44 estudos potencialmente relevantes, procedeu-se à leitura dos textos integral dos mesmos e apenas 9 artigos foram incluídos nesta revisão (Figura II-1.).

6.1 Fluxograma Prisma

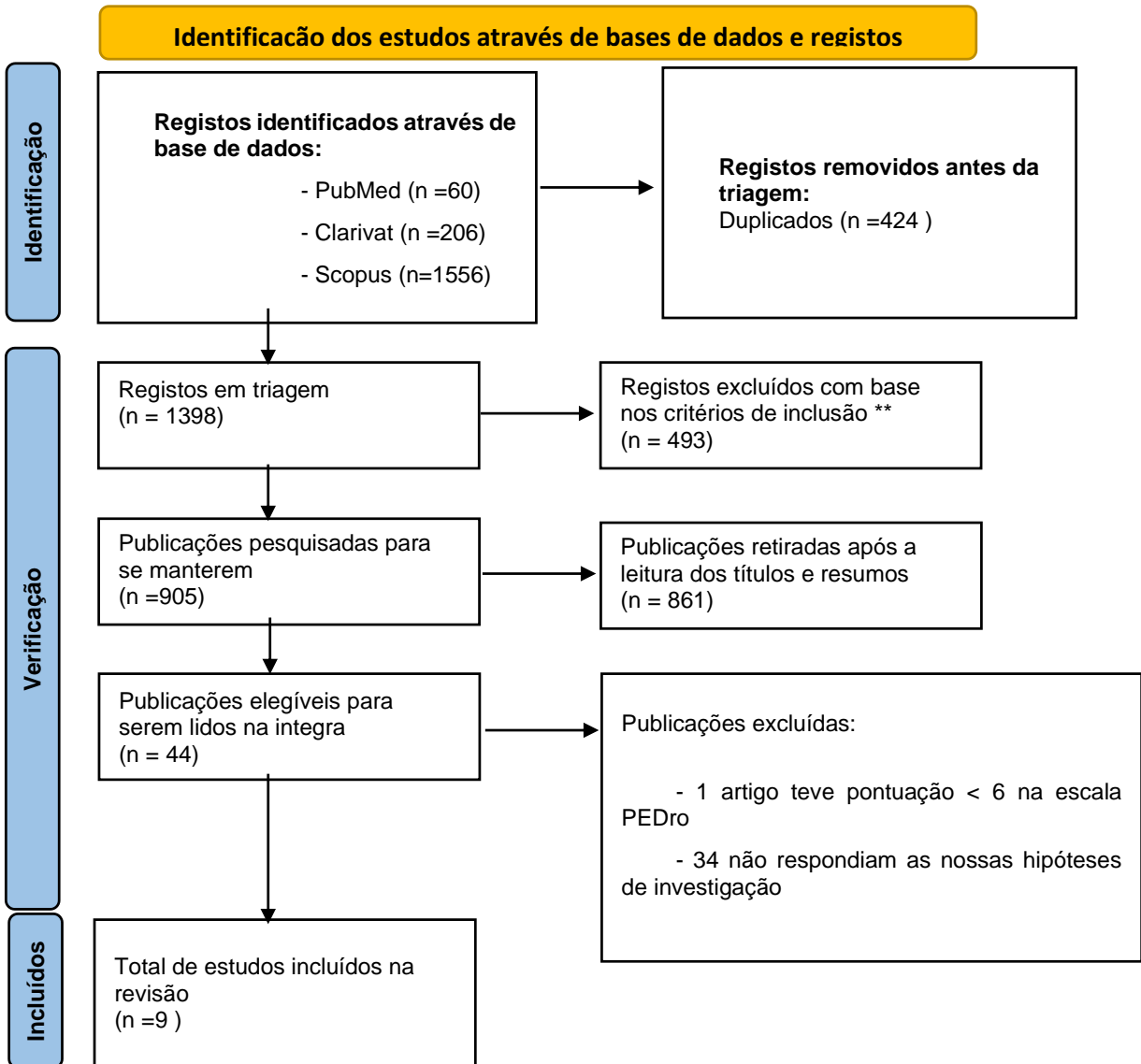


Figura II-1. Fluxograma PRISMA.

Capítulo III- Resultados

1 Características do estudo

Esta revisão sistemática inclui 9 estudos randomizados do tipo prospectivo e retrospectivo, publicados entre 2020 e 2022. O tamanho das amostras entre os estudos variou de 30 a 101. Os radiofármacos utilizados foram ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-11.

Tabela III.1. Características dos estudos incluídos

Referência	n	Radiofármaco	Tipo de estudo	Período temporal	Dose de radiação	PSA (ng/ml)	GS	Método	Campo magnético
Joshi A et al. (2020) (46)	30	^{68}Ga -PSMA-11	Prospectivo	Março 2016 a julho 2017	150 MBq	0,69*	7*	PET/TC TC/RM Cintigrafia óssea	-----
Kranzbühler B (2020) (44)	66	^{68}Ga -PSMA-11	Retrospectivo	Abril 2016 a dezembro 2017	130 ± 16 MBq	0,23*	7 (n=36) 8 (n=8) 9 (n=16)	PET/RM	3T

Chen M et al. (2020) (45)	54	⁶⁸ Ga-PSMA-11	Retrospectivo	-----	135,72* MBq	3,30*	3+3 (n=6) 3+4 (n=13) 4+3 (n=16) 4+4 (n=8) 5+3 (n=9) 9 (n=10)	PET/TC PET/RM mpMRI	3T
Jentjens S et al. (2021) (49)	34	⁶⁸ Ga-PSMA-11	Prospetivo	Outubro 2015 a Abril 2016	1,8 MBq/kg 120 kV 85 mAs	0,79*	42.9**	PET/TC PET/RM	3T
Szigeti F et al. (2021) (47)	81	⁶⁸ Ga-PSMA-11	Prospetivo	Setembro 2017 a Janeiro 2020	2,15MBq/kg 100 KV 33 mAs	10,04* (4,1–94)	6 (n=1) 7a (n=24) 7b (n=8) 8 (n=6) 9 (n=15)	PET/TC mpMRI	3T
Scobioala S et al. (2021) (48)	35	¹⁸ F-PSMA-11 ⁶⁸ Ga-PSMA-11	Retrospectivo	2013 a 2019	-----	15,4*	6 (n=8) 7a (n=6)	PET/TC PET/RM	3T

							7b (n=5) 8 (n=10) 9 (n=6)	mpMRI	
Ucar T et al. (2022) (50)	49	⁶⁸ Ga-PSMA-11	Retrospectivo	Janeiro 2017 a Abril 2020	88–357MBq	21,11 ± 32,56	-----	PET/TC mpMRI	1,5 T
Zhou C et al. 2022 (52)	101	⁶⁸ Ga-PSMA-11	Retrospectivo	Junho 2019 a Março 2021	-----	38,1**	3+3 (n=14) 3+4 (n=12) 4+3 (n=15) 8 (n=28) 9/10 (n=32)	PET/TC mpMRI TRUS/RM	3T
Glemser P et al. (2022) (31)	53	⁶⁸ Ga-PSMA-11	Retrospectivo	Junho 2015 a Novembro 2017	120 KV 30 mAs	1,60*	7*	PET/TC PET/RM	3T

Legenda: * Mediana ** Média

2 Principais resultados dos artigos incluídos

Na Tabela III.2 é apresentado os resultados principais dos estudos com boa/excelente qualidade metodológica, organizados cronologicamente.

Tabela III.2. Principais resultados dos artigos

Artigo	Resultado
Joshi et al. (2020) (46)	<ul style="list-style-type: none">• PSMA PET/RM teve mais sensibilidade na deteção de recorrência local ($p = 0,005$) do que a imagem convencional.• Ao comparar pacientes pós PR, a modalidade híbrida teve melhores resultados do que a imagem convencional ($p < 0,05$).• PET/RM alterou o tratamento de 21 pacientes (70%) como resultado de um exame positivo, enquanto a imagem convencional modificou o tratamento de apenas 5 pacientes (16%).• PET/RM teve uma taxa de deteção global de 70%, pelo que superou a imagem convencional na identificação precisa de doença localmente recorrente, mesmo em baixos níveis de PSA ($< 1,0$ ng/mL).
Kranzbuhler et al. (2020) (44)	<ul style="list-style-type: none">• A deteção total foi de 54,5%, incluindo pacientes submetidos à terapia de privação androgénica (ADT) prévio ou a decorrer.• A análise de subgrupos apontou uma taxa de deteção de 38,5% em pacientes com nível de PSA muito baixo (0 –0,2 ng/ml) e de 65,0% em pacientes com nível de PSA baixo (0,2–0,5 ng/ml).• No geral, foram encontradas em 15,1% lesões limitadas à próstata (recidiva local), 34,8% invasão ganglionar e 7,6% metástase óssea.• ^{68}Ga-PSMA PET/RM teve uma alta taxa de sucesso na deteção de recidiva bioquímica, mesmo em baixos níveis de PSA, não superiores a 0,5 ng/ml.

<p>Chen M <i>et al.</i> (2020) (45)</p>	<p>Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) foi respetivamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 54% ,94% ,95% e 48% com mpMRI. • 78%, 94%, 97%, e 67% com ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC • 83%, 88%, 94% e 71% com ⁶⁸Ga-PSMA PET/RM <p>Tanto ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC como ⁶⁸Ga-PSMA PET/RM tiveram elevada sensibilidade na deteção de extensão extra capsular (EEC) em comparação com mpMRI (78% vs. 54%, p=0,0125 e 83% vs. 54%, p=0,0009).</p> <p>Não houve diferenças significativas entre ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT e ⁶⁸Ga-PSMA PET/RM (78% vs. 83%, p=0,1573)</p>
<p>Jentjens <i>et al.</i> (2021) (49)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PET/TC detetou lesões em 19 pacientes (56%) e PET/RM em 20 pacientes (59%). • O total de lesões detetadas pela PET/TC e PET/RM foi 73 e 79 respetivamente. • 6 das 79 lesões (11%), em 4 pacientes, foram detetadas apenas na PET/RM. • A TC mostrou um total de 38 lesões em 14 pacientes. • A RM mostrou um total de 50 lesões em 17 pacientes, o que é um número significativamente inferior em relação a PET/RM, mas superior em comparação com a TC.

<p>Szigeti <i>et al.</i> (2021) (47)</p>	<p>Tumor Primário (Estágio T)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A PET/TC com ⁶⁸Ga-PSMA detetou lesões intraprostáticas (LI) em 88,9% (72/81) dos pacientes. • Nos pacientes com PR, ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC e mpMRI detetaram a LI em 86,5% (45/52) e 98,1% (51/52) respectivamente. • A sensibilidade na detecção dos gânglios linfáticos com doença foi de 88,9% (Intervalo de confiança (IC) 81–94%) e 98,6% (IC 93–99,9%) para ⁶⁸Ga-PSMA- PET/TC e mpMRI, respectivamente. <p>LNM (estágio N)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A sensibilidade, especificidade e precisão na detecção de gânglios pélvicos foram de 60%, 91% e 83% para ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC e 50%, 97% e 87% para mpMRI, respectivamente. • Na detecção de gânglios pélvicos, ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC apresentou maior sensibilidade em comparação com mpMRI. <p>Metástases à distância (estágio M)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metástase óssea foi detetada em 14,8% (12/81) com ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC e 9,9% (7/71) em mpMRI pélvica.
<p>Scobiola S <i>et al.</i> (2021) (48)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os valores de coeficiente de similaridade de dados (CSD) para ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC e ¹⁸F-PSMA-PET/TC foi estatisticamente superior em comparação com mpMRI (p<0,001). • ¹⁸Ga-PSMA PET/RM (97%) teve maior especificidade em comparação com ¹⁸F-PSMA-PET/TC (93%) ou ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC (92%), p = 0,19. • mpMRI teve menor sensibilidade (45%) e uma tendência a ter maior especificidade (96%, p = 0,24) em comparação com ¹⁸F-PSMA-PET/TC ou ⁶⁸Ga-PSMA-PET/TC, p<0,001.

<p>Ucar T et al. (2022) (50)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De acordo com os achados da mpMRI, 6 (14%) pacientes tiveram invasão dos gânglios linfáticos, 16 (38,1%) tiveram invasão da vesícula seminal (IVS), 19 (45,2%) tiveram extensão extraprostáticas (EEP) e 1 (2,4%) teve invasão do colo vesical. • De acordo com os achados de ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC, 14 (33%) pacientes tiveram invasão ganglionar, 13 (30,2%) tiveram invasão de vesícula seminal, 8 (19%) pacientes tiveram invasão extra prostática e 4 (9,5%) tiveram invasão do colo vesical. <p>De acordo com a análise da curva ROC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC de mp-MRI e ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC para a invasão dos gânglios linfáticos foram 0,64 vs 0,76 (p = 0,39). • AUC de mp-MRI e ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC para a IVS foram 0,75 vs 0,75 (p = 0,88). • AUC de mp-MRI e ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC para a EEP foram 0,80 vs 0,57 (p = 0,027). • AUC de mp-MRI e ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC para a invasão de vesícula seminal foram 0,51 vs 0,59 (p = 0,59). <p>A sensibilidade e especificidade da mpMRI foram 71,4% e 78,6% para IVS e 66,7% e 93,3% para EEP.</p> <p>A sensibilidade e especificidade do ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC foram de 80% e 73% para invasão dos gânglios linfáticos e 64,3% e 86,2% para IVS.</p>
<p>Glemser P et al. (2022) (51)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A PET/RM detetou 36/53 lesões (67,9%). • A PET/TC revelou lesões suspeitas em 34/53 pacientes (64,2%) • A mpMRI detetou 23/53 lesões (43,4%). • As modalidades de imagem híbridas (PET/TC, PET/RM) mostraram ser mais eficazes na detecção de lesões do que a mpMRI (p <0,05).

	<ul style="list-style-type: none"> As modalidades de imagem híbridas demonstraram um número significativamente maior de lesões em comparação com a mpMRI ($p < 0,0001$). No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre PET/TC e PET/RM quanto à presença de lesões por paciente.
<p>Zhou C et al. (2022) (52)</p>	<p>CP de alto risco</p> <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes com lesões suspeitas na mpMRI obtiveram resultados positivos com ^{68}Ga-PSMA PET/TC. 6 indivíduos que tiveram um resultado negativo na mpMRI obtiveram resultados positivos com o ^{68}Ga-PSMA PET/TC. <p>CP de baixo e intermediário risco</p> <ul style="list-style-type: none"> A eficácia de mpMRI foi superior ao de ^{68}Ga-PSMA PET/TC para o grupo de CP de baixo e intermediário risco ($p < 0,05$). 18 pacientes tiveram resultado positivo tanto na mpMRI como no ^{68}Ga-PSMA PET/TC. 2 pacientes tiveram resultado negativo tanto na mpMRI como no ^{68}Ga-PSMA PET/TC. 12 indivíduos foram diagnosticados como positivos através da mpMRI, mas eram falsos positivos, com um resultado negativo de ^{68}GaPSMA PET/TC.

3 Descrição de viés

Diversas limitações dos estudos podem ser responsáveis na introdução de viés, comprometendo os resultados durante a investigação. É de extrema importância conhecer as limitações de cada estudo de modo a melhorar qualidade da pesquisa.

Tabela III.3. Limitações dos estudos/ risco de viés

Artigo	Limitações dos estudos/ Risco de viés
Joshi et al. (2020) (46)	<ul style="list-style-type: none"> • Tamanho de amostra pequeno • Não foi feito o <i>follow up</i> dos pacientes e dos potenciais benefícios da alteração terapêutica feita.
Kranzbuhler et al. (2020) (44)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo retrospectivo, o que induz a um viés de seleção inerente. • A amostra foi relativamente pequena, necessitando de comparação com a biópsia, para confirmar as lesões positivas da PET.
Chen M et al. (2020) (45)	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes incluídos neste estudo eram apenas os que tinham EEC limitada na imagem, pois apenas esses pacientes foram elegíveis para PR, o que pode ser responsável pela baixa sensibilidade na detecção de EEC e IVS.
Jentjens et al. (2021) (49)	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve correlação patológica para cada lesão visualizada nem um acompanhamento clínico sistemático de longo prazo. • A sensibilidade na detecção de lesões permanece desconhecida.
Szigeti et al. (2021) (47)	<ul style="list-style-type: none"> • Metástases ósseas e invasão ganglionar à distância não puderam ser verificadas histologicamente. • O protocolo de TC elaborado foi sem contraste, o que reduziu a sensibilidade na detecção de gânglios linfáticos com doença. • A comparação entre o desempenho de ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC e mpMRI foi restrita à região pélvica devido ao <i>field of view</i> (FOV) limitado da RM. • Devido ao tamanho limitado de amostras, não foi possível criar um modelo de prognóstico para análise da estratificação de risco de metástases extraprostáticas.

<p>Scobiola S et al. (2021) (48)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coorte heterogénea de pacientes selecionadas. • Contorno manual dos gânglios pode ter influenciado os resultados • Inexatidão durante a comparação entre as imagens e a biópsia.
<p>Ucar T et al. (2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo retrospectivo. • O uso de dois equipamentos PET/TC de quatro centros oncológicos diferentes. • A grande maioria da coorte era de pacientes de alto risco o que pode ter originado vieses ao trabalho.
<p>Zhou C et al. (2022) (52)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra relativamente pequena de homens submetidos à PR. • Natureza retrospectiva da colheita dos dados, influenciou viés inerente entre os investigadores. • Os médicos de medicina nuclear não estavam cegos às informações clínicas do estudo, o que pode ter aumentado o risco de viés de confirmação. • Não inclusão de pacientes com CP de baixo e intermédio risco. • A avaliação do ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC foi subjetiva e não incluiu algumas características objetivas, como a semi-quantificação da captação do radiofármaco e a forma/localização da lesão, o que pode explicar a baixar a especificidade da PET/TC.
<p>Glemser et al. (2022) (51)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O número de pacientes incluídos é relativamente pequeno, o que, no entanto, é atribuído principalmente ao extenso protocolo de aquisição seguido. • Estudo retrospectivo • Dado dos pacientes incompletos, incluindo margens cirúrgicas, invasão local e GS. • O elevado tempo entre a administração do radiofármaco e a aquisição de imagens PET/RM

Capítulo IV- Discussão

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática que tem como objetivo verificar se a utilização de PET/RM apresenta mais vantagens em relação ao PET/TC no diagnóstico de CP e se existe benefício na escolha de equipamentos híbridos em relação aos não híbridos.

Foram selecionados 9 artigos que responderam às nossas perguntas de investigação, e este capítulo foi dividido em duas partes, cada um direcionado à um objetivo específico:

1 PET/RM apresenta mais vantagens em relação ao PET/TC no diagnóstico de CP?

Os artigos que responderam esta pergunta foram:

- Glemser P *et al.* (2022) (51); Jentjens S *et al.* (2022) (49); Kranzbuhler B *et al.* (2020) (44) ; Scobiola S *et al.* (2021) (48).

Glemser P *et al.* (2020), realizaram um estudo com o objetivo de comparar as modalidades de imagem ^{68}Ga -PSMA PET/TC, ^{68}Ga -PSMA PET/RM e mpMRI da região pélvica, na avaliação de recidiva bioquímica de CP.

Este estudo expôs que ambas as modalidades híbridas, PET/TC e PET/RM fornecem excelentes resultados na detecção de recidiva bioquímica de CP (64,2% vs. 67,9%) respectivamente, ambas superando a mpMRI (51).

Também foi confirmada uma associação positiva entre os níveis plasmáticos de PSA e taxa de detecção de lesões de CP por imagem híbrida. Por outro lado, nenhuma associação foi observada em relação ao GS. Não encontraram também nenhuma relação entre mapas do coeficiente de difusão aparente (ADC) e *standard uptake value* (SUV) (51).

Glemser P *et al.* (2020), acrescentaram que estes resultados estão de acordo com uma meta-análise recente realizado por **Huo H *et al.* (2022)**, incluindo 5 estudos com

219 pacientes, que investigaram as mesmas hipóteses e obtiveram os mesmos desfechos.

Por outro lado, verificaram que em 4/53 pacientes, PET/RM revelou mais lesões do que PET/TC, o que teria potencialmente levado a uma alteração no tratamento.(51) Esta pequena discrepância também foi vista noutros estudos como o da **Guberina et al. (2020)**, em que detetaram 11 lesões adicionais (6 recidivas locais, 5 gânglios linfáticos) na PET/RM em relação ao PET/TC, alterando o esquema de tratamento desses doentes.

De igual modo, no estudo realizado por **Jentjens S et al. (2022)** verificaram que PET/RM detetou mais lesões que PET/TC (79 vs 72) respetivamente. Todos os achados na PET/TC foram confirmados pela PET/RM. No entanto houve uma lesão que não foi identificado na PET/TC devido à atividade residual excretado pelos rins, causando um artefacto de halo à volta da bexiga (49).

No estudo de **Kranzbuhler et al. (2020)** foi confirmado a deteção CP pela PET/MRI mesmo em pacientes com valores de PSA $\leq 0,5$ ng/mL. Uma deteção geral de 65% foi verificada em doentes com PSA entre 0,2 e 0,5 e alterou o planeamento de radioterapia em 39,4% dos doentes (44).

Apenas 8 doentes tiveram lesões confinados à próstata. O mais comum foi recidivas ao nível ganglionar, o que justifica ainda mais a utilização de PSMA/PET, por ser uma modalidade com elevada exatidão na deteção de metástases ganglionares (44). O que vai de encontro ao estudo realizado por **Jentjens S et al. (2022)** em que a PET/RM foi a modalidade com mais exatidão na deteção de metástases ganglionares e ósseas (49).

No estudo realizado por **Scobiola S et al. (2021)**, não foi verificadas diferenças estatisticamente significativas na exatidão entre ^{68}Ga -PSMA PET/TC, ^{18}F -PSMA PET/TC e ^{68}Ga -PSMA PET/RM.

No entanto, ^{18}F -PSMA PET/TC teve melhor sensibilidade do que ^{68}Ga -PSMA-PET/TC na deteção de lesões localizadas na base da próstata. Este resultado é comum ao estudo mencionado anteriormente pelo **Jentjens S et al. (2022)**, e deve-se ao facto de que o ^{18}F é excretado pelos rins em menor quantidade do que ^{68}Ga , causando menos artefactos à volta da bexiga.

Foi verificada uma correlação positiva entre o aumento de GS e lesões positivas na ^{68}Ga -PSMA PET/RM, ao contrário do estudo realizado por **Glemser P et al. (2022)** em que não foi verificada nenhuma correlação.

2 Existe benefício na escolha de equipamentos híbridos em relação aos não híbridos?

Os artigos que responderam a esta pergunta foram:

- Chen M *et al.* (2020) (45); Glemser P *et al.* (2022) (51); Joshi A *et al.* (2020) (46); Szigeti *et al.* (2022) (47); Ucar T *et al.* (2022) (50); Zhou C *et al.* (2022) (52).

Em todos os estudos é possível observar que a mpMRI, apesar de não ter melhor sensibilidade que as modalidades híbridas, é essencial e indispensável no diagnóstico de CP.

O estudo realizado por **Chen M *et al.* (2020)** tinha como objetivo comparar a eficácia de mpMRI, ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC no estadiamento primário de CP, incluindo a avaliação da EEC e IVS antes de PR.

Este estudo demonstrou que ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC teve melhor sensibilidade no diagnóstico de EEC em relação a mpMRI (78% vs. 54%, p=0.013) respectivamente, mas resultados semelhantes em relação à especificidade (94% vs. 94%). Em relação a IVS não foi verificada diferenças estatisticamente significante entre as duas modalidades.

Da mesma forma, ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC teve melhor desempenho na avaliação de metástases à distância e potencial para estratificação e alteração de risco local de abordagens cirúrgicas.

Em consequência desta investigação, 18,5% (10/54) dos doentes sofreram mudanças na estratégia de cura, poupando nervos durante a cirurgia (45).

No estudo do **Glemser P *et al.* (2022)**, foi detetada mais gânglios linfáticos loco-regionais positivos, bem como metástases à distância nas imagens híbridas em relação à mpMRI. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de **Rauscher I *et al.* (2016)** (53) em que detetaram uma diferença significativa na detecção de metástases entre PET/PSMA e mpMRI (77,9% vs 26,9%) respectivamente. Esses mesmos resultados foram substanciados por **Afshar-Oromieh *et al.* (2019)** (54) num estudo com 43 participantes, em que a PET/TC detetou 32 metástases enquanto a mpMRI apenas detetou 12.

O estudo realizado por **Joshi A et al. (2020)** demonstrou que imagens híbridas PET/RM tem elevada sensibilidade na detecção de metástases na recidiva bioquímica, mesmo com valores de PSA baixo (< 1,0 ng/mL). Quando comparado com a imagem convencional, PSMA PET/RM detetou mais recorrências locais e lesões pélvicas do que mpMRI.

Houve grandes mudanças no prognóstico de 21 participantes (70%), como a realização de radioterapia ou ADT. Nos doentes com metástases à distância foram elaboradas medidas paliativas, melhorando a qualidade de vida, em consequência de imagens moleculares, PET/RM.

Joshi A et al. (2020) ainda confirmaram os resultados obtidos pela PET com biópsias, aumentando a confiança do estudo.

O estudo realizado por **Szigeti et al. (2022)** teve como objetivo comparar ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC e mpMRI na detecção de CP primário.

mpMRI teve maior sensibilidade, em relação ao PET/TC na avaliação do tumor primário (estágio T) (98,6% vs 88,9%) respetivamente. Por outro lado, em concordância com os outros estudos, PET/TC teve melhor sensibilidade na detecção de metástases ao nível dos gânglios linfáticos pélvicos em comparação com a mpMRI.

Neste mesmo estudo, apenas 18,2% (2/11) dos pacientes com metástases ósseas à distância na PET tiveram alterações morfológicas concordantes na TC, o que comprova a baixa eficácia de TC na detecção de metástases.

Szigeti et al. (2022) ainda chegaram à conclusão de que o valor de PSA isolado não é um bom indicador para eleger os doentes para a realização de PET/TC, uma vez que 9 pacientes com valores de PSA baixo, já apresentavam invasão ganglionar ou metástases ósseas quando foi realizado a PET. PET/TC alterou o esquema de tratamento em 20% dos doentes.

Nenhuma associação foi verificada entre GS e SUV.

Ucar T et al. (2022) concluiu que tanto ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC como mpMRI são eficazes e precisos na detecção de CP primário.

mp-MRI é eficiente na detecção de IVS e EEP, enquanto ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC nos IGL e IVS.

mpMRI tem melhor exatidão que o ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC na distinção entre T2 e T3. Isto porque a PET tem baixa resolução na visualização de tecidos moles e também

devido às alterações causadas pelo volume da bexiga, visto que este radiofármaco é excretado maioritariamente pela urina.

Posto isto, mpMRI é melhor no diagnóstico diferencial de CP localizada à próstata, sendo útil na decisão terapêutica da preservação de nervos durante a cirurgia. De igual modo aos outros estudos, ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC teve melhores resultados na avaliação dos gânglios linfáticos.

O outro estudo que avaliou as diferenças entre a modalidade híbrida e convencional foi **Zhou C et al. (2022)**, em que o objetivo principal foi determinar a eficácia de ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC no diagnóstico de CP de baixo, intermediário ou alto risco.

No grupo em que CP foi de alto risco, ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT teve melhores resultados do que a mpMRI, o que vai de encontro aos outros estudos. Já nos grupos de intermédio e baixo risco, a mpMRI superou ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, estes resultados podem ser devido à baixa afinidade do radiofármaco ao recetor de PSMA em situações de baixo-intermediário risco.

Esses resultados destacaram o valor da mpMRI no exame inicial de CP de baixo e intermédio risco, e as possíveis hipóteses em que os pacientes com CP podem se beneficiar de uma combinação de ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT e mpMRI.

Por outro lado, mpMRI teve baixa sensibilidade na deteção de invasão ganglionar e metástases ósseas, o que influencia muito no estadiamento da doença. Em contrapartida, ⁶⁸Ga-PSMA PET/TC detetou 34 pacientes (51,5%) com suspeita de invasão ganglionar pélvica, 21 (31,8%) tinham suspeita de metástases ósseas, e 17 indivíduos tinham tanto metástases ósseas como invasão ganglionar pélvica.

Metser et al. (2019) (55) mostraram uma tendência de que a adição da RM ao PSMA-PET levou à deteção de mais recidivas bioquímicas e metástases. mpMRI teve mais sensibilidade na deteção e localização de metástases ósseas em relação à TC, mas menor na deteção de metástases pulmonares.

Capítulo V- Conclusão e perspectivas futuras

Em conclusão, imagens híbridas fornecem informações indispensáveis na decisão terapêutica, principalmente na PR, em que é muito importante estabelecer um equilíbrio entre o controlo tumoral e a preservação da função sexual e urinaria.

Em todos os estudos que avaliaram a eficiência de PET/TC e PET/RM no diagnóstico de CP não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as duas técnicas quando a doença está localizada à próstata.

Diversos estudos evidenciaram a importância da combinação de PET/TC e PET/RM e mpMRI no diagnóstico de CP independentemente do valor GS e PSA, por ser sempre uma mais-valia.

Imagens convencionais como cintigrafia óssea, TC e mpMRI ainda são ferramentas de rotina no diagnóstico de CP de baixo e intermedio risco, devido a componente morfológica e ao custo elevado de imagens híbridas.

⁶⁸Ga-PSMA PET/TC é maioritariamente dedicado no diagnóstico de CP de alto risco, PSA e GS elevado e recidiva bioquímica e quando o doente tem suspeitas de metástases ósseas ou pulmonares, visto que a TC tem melhor sensibilidade na avaliação dos pulmões e ossos do que a RM. Em outras situações como por exemplo CP de baixo risco é indispensável a utilização de PET/RM pela elevada resolução espacial.

Diversas investigações têm mostrado a importância da utilização de imagens híbridas, principalmente a PET/RM no diagnóstico e planeamento de terapia, nos doentes com CP.

Já é provado por centenas de estudos a eficácia de PET/RM no CP, mas o custo elevado do equipamento continua a ser um obstáculo para a sua implementação na prática clínica, mesmo sendo uma técnica com redução de dose de radiação nos doentes, pela eliminação do componente da TC (56).

Para além da redução exposição à radiação, a componente de mpMRI permite que PET/RM tenha melhor contraste de tecidos moles; imagens de difusão e perfusão, e melhor precisão na deteção de gânglios linfáticos com metástases.

Apesar de numerosas vantagens do ^{68}Ga -PSMA, este radiofármaco é maioritariamente excretado pela urina, o que pode ocultar lesões na próstata e arredores pelo artefacto à volta da bexiga. Posto isto constantes investigações são feitas e diversos radiofármacos estão sendo estudados para melhorar as limitações de imagens híbridas por parte da PET. ^{18}F -PSMA é um radiofármaco que já está em uso no diagnóstico de CP, e tem maior semi-vida física (110 min), e é excretado em menor quantidade pela urina do que ^{68}Ga -PSMA.

Em suma, imagens híbridas, de preferência PET/RM, devem ser inclusas na avaliação de CP primário, recidivas bioquímicas e avaliação de invasão ganglionar devido à elevada resolução espacial e combinação de resultados morfológicos e funcionais.

O impacto económico dos equipamentos híbridos, podem ser considerados uma limitação na aquisição destes equipamentos.

Conflito de interesse

Não houve conflitos de interesse entre os investigadores.

Referências bibliográficas

1. Ferlay J, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer. 2020;
2. Vaz SC, Oliveira F, Herrmann K, Veit-Haibach P. Nuclear medicine and molecular imaging advances in the 21st century. Vol. 93, British Journal of Radiology. 2020.
3. Czernin J, Sonni I, Razmaria A, Calais J. The future of nuclear medicine as an independent specialty. Journal of Nuclear Medicine. 2019;60(9).
4. Salvatori M, Rizzo A, Rovera G, Indovina L, Schillaci O. Radiation dose in nuclear medicine: the hybrid imaging. Radiologia Medica. 2019;124(8).
5. Robilotta CC. A tomografia por emissão de pósitrons: Uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health. 2006;20(2–3).
6. Quick HH. Integrated PET/MR. Vol. 39, Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2014.
7. Moore KL, Dailey AF, Agur AMR. MOORE Anatomia con orientacion clinica. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
8. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Moore: Anatomia Orientada para a Clínica - sétima edição. Vol. 148, Guanabara Koogan. 2014.
9. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Sugimura K. Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer. Vol. 21, International Journal of Urology. 2014.
10. Wang G, Zhao D, Spring DJ, Depinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. Vol. 32, Genes and Development. 2018.
11. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol. 2016;69(3).
12. Rosario E, Rosario DJ. Localized Prostate Cancer. 2022.
13. Sadi M v. PSA screening for prostate cancer. Vol. 63, Revista da Associacao Medica Brasileira. 2017.

14. Nagesh CP, Rao R, Hiremath SB, Honavar SG. Magnetic resonance imaging of the orbit, Part 1: Basic principles and radiological approach. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021.
15. Radue EW, Weigel M, Wiest R, Urbach H. Introduction to Magnetic Resonance Imaging for Neurologists. Vol. 22, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2016.
16. Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID. Understanding MRI: Basic MR physics for physicians. Vol. 89, *Postgraduate Medical Journal*. 2013.
17. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. Vol. 35, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012.
18. Nagesh CP, Rao R, Hiremath SB, Honavar SG. Magnetic resonance imaging of the orbit, Part 1: Basic principles and radiological approach. Vol. 69, *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021.
19. Ahmad SF, Kim YC, Choi IC, Kim HD. Recent progress in birdcage RF coil technology for MRI system. Vol. 10, *Diagnostics*. 2020.
20. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC, Shah V, Aras O, Bernardo M, et al. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: Correlation with whole-mount histopathology. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;39(6).
21. Winkler SA, Schmitt F, Landes H, DeBever J, Wade T, Alejski A, et al. Gradient and shim technologies for ultra high field MRI. *Neuroimage*. 2018;168.
22. Schober O, Kiessling F, Debus J. *Molecular Imaging in Oncology*. Vol. 2, Springer. 2020. 929 / 911.
23. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, Artioli P, Cecchin D, dal Moro F, et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021.
24. Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Panebianco V, Stabile A, Emberton M, et al. The evolution of MRI of the prostate: The past, the present, and the future. *American Journal of Roentgenology*. 2019.
25. Kumar V, Bora GS, Kumar R, Jagannathan NR. Multiparametric (mp) MRI of prostate cancer. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2018.

26. Williams C, Khondakar N, Pinto P, Turkbey B. The Importance of Quality in Prostate MRI. *Semin Roentgenol.* 2021.
27. Razek AAKA, Elkhamary S. MRI of retinoblastoma. *British Journal of Radiology.* 2011.
28. Rauschecker AM, Patel C V., Yeom KW, Eisenhut CA, Gawande RS, O'Brien JM, et al. High-resolution MR imaging of the orbit in patients with retinoblastoma. *Radiographics.* 2012.
29. Kuhnt NSM, Harder LK, Nolte I, Wefstaedt P. Computed tomography: A beneficial diagnostic tool for the evaluation of the canine prostate? *BMC Vet Res.* 2017;
30. Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality imaging of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2019;60(10).
31. Brugarolas P, Comstock J, Dick DW, Ellmer T, Engle JW, Lapi SE, et al. Fifty Years of Radiopharmaceuticals. Vol. 48, *Journal of nuclear medicine technology.* 2020.
32. Lindenberg L, Choyke P, Dahut W. Prostate Cancer Imaging with Novel PET Tracers. Vol. 17, *Current Urology Reports.* 2016.
33. Subesinghe M, Kulkarni M, Cook GJ. The Role of PET-CT Imaging in Prostate Cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2020.
34. Mena E, Black PC, Rais-Bahrami S, Gorin M, Allaf M, Choyke P. Novel PET imaging methods for prostate cancer. *World J Urol.* 2021;39(3).
35. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. Vol. 8, *Diagnostics.* 2018.
36. Fatima N, uz Zaman M, Gnanasegaran G, Zaman U, Shahid W, Zaman A, et al. Hybrid imaging in oncology. Vol. 16, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015.
37. Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, Maurer T, Eiber M, Cooperberg MR, et al. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2018.
38. Segard T, Robins PD, Yusoff IF, Ee H, Morandea L, Campbell EM, et al. Detection of hypoxia with 18F-fluoromisonidazole (18F-FMISO) PET/CT in suspected or proven pancreatic cancer. *Clin Nucl Med.* 2013;38(1).

39. Jereczek-Fossa BA, Rodari M, Bonora M, Fanti P, Fodor C, Pepe G, et al. [11C]Choline PET/CT impacts treatment decision making in patients with prostate cancer referred for radiotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(3).
40. Carreras-Delgado JL, Pérez-Dueñas V, Riola-Parada C, García-Cañamaque L. PET/MRI: A luxury or a necessity? *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2016.
41. Sistema Pouco Integrado [Internet]. Available from: <https://www.philips.com/a-w/about/news/media-library/20170611-Philips-Ingenuity-TF-PET-CT.html>
42. Sistema altamente integrado. <https://www.philips.com/a-w/about/news/media-library/20170611-Philips-Ingenuity-TF-PET-CT.html>.
43. Matos AP, Pegorari MS. How to classify clinical trials using the PEDro scale? Vol. 11, *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2020.
44. Kranzbühler B, Müller J, Becker AS, Garcia Schüler HI, Muehlematter U, Fankhauser CD, et al. Detection rate and localization of prostate cancer recurrence using 68Ga-PSMA-11 PET/MRI in patients with low PSA values \leq 0.5 ng/mL. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(2).
45. Chen M, Zhang Q, Zhang C, Hua Zhou Y, Zhao X, Fu Y, et al. Comparison of 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and multi-parametric magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of tumor extension of primary prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2020;9(2).
46. Joshi A, Roberts MJ, Perera M, Williams E, Rhee H, Pryor D, et al. The clinical efficacy of PSMA PET/MRI in biochemically recurrent prostate cancer compared with standard of care imaging modalities and confirmatory histopathology: results of a single-centre, prospective clinical trial. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(4).
47. Szigeti F, Schweighofer-Zwink G, Meissnitzer M, Hauser-Kronberger C, Hitzl W, Kunit T, et al. Incremental Impact of [68 Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Primary N and M Staging of Prostate Cancer Prior to Curative-Intent Surgery: a Prospective Clinical Trial in Comparison with mpMRI. *Mol Imaging Biol*. 2022;24(1).
48. Scobioala S, Kittel C, Wolters H, Huss S, Elsayad K, Seifert R, et al. Diagnostic efficiency of hybrid imaging using PSMA ligands, PET/CT, PET/MRI and MRI in

- identifying malignant prostate lesions. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2021;35(5):628–38.
49. Jentjens S, Mai C, Ahmadi Bidakhvidi N, De Coster L, Mertens N, Koole M, et al. Prospective comparison of simultaneous [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/MR versus PET/CT in patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Eur Radiol*. 2022;32(2).
 50. Ucar T, Gunduz N, Demirci E, Culpun M, Gunel H, Kir G, et al. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and mp-MRI in regard to local staging for prostate cancer with histopathological results: A retrospective study. *Prostate* [Internet]. 2022;82(15):1462–8.
 51. Glemser PA, Rotkopf LT, Ziener CH, Beuthien-Baumann B, Weru V, Kopp-Schneider A, et al. Hybrid imaging with [68Ga]PSMA-11 PET-CT and PET-MRI in biochemically recurrent prostate cancer. *Cancer Imaging* [Internet]. 2022 Sep 22;22(1):53.
 52. Zhou C, Tang Y, Deng Z, Yang J, Zhou M, Wang L, et al. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for the detection of low- and intermediate-risk prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2022;12(1).
 53. Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, Graner FP, Haller B, Weirich G, et al. Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: Comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(11).
 54. Afshar-Oromieh A, Vollnberg B, Alberts I, Bähler A, Sachpekidis C, Dijkstra L, et al. Comparison of PSMA-ligand PET/CT and multiparametric MRI for the detection of recurrent prostate cancer in the pelvis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(11).
 55. Metser U, Chua S, Ho B, Punwani S, Johnston E, Pouliot F, et al. The contribution of multiparametric pelvic and whole-body MRI to interpretation of 18F-fluoromethylcholine or 68Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60(9).
 56. Salvatori M, Rizzo A, Rovera G, Indovina L, Schillaci O. Radiation dose in nuclear medicine: the hybrid imaging. *Radiologia Medica*. 2019;124(8).