



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE

**FERNANDO DE AMORIM FERNANDES**

**PRODUÇÃO E AVALIAÇÃO DE UM RADIOFÁRMACO PARA  
REESTADIAMENTO DOS CÂNCERES DA PRÓSTATA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador  
2016

**FERNANDO DE AMORIM FERNANDES**

**PRODUÇÃO E AVALIAÇÃO DE UM RADIOFÁRMACO PARA  
REESTADIAMENTO DOS CÂNCERES DA PRÓSTATA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Erlon Araújo Rodrigues.

**Salvador  
2016**

Ficha Catalográfica elaborada pelo  
Sistema Integrado de Bibliotecas da EBMSP

F362 Fernandes, Fernando de Amorim

Produção e avaliação de um radiofármaco para reestadiamento dos cânceres da  
próstata. / Fernando de Amorim Fernandes – Salvador. 2016.  
103f. il.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Erlon Araújo Rodrigues

Dissertação (mestrado) apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública. Programa de Pós-Graduação em Tecnologias em Saúde.

Inclui bibliografia

1. Neoplasias da próstata. 2. Radiofármacos. 3.  $^{11}\text{C}$ -colina. 4. Tomografia por  
emissão de Pósitrons. I. Título.

CDU: 616.65

FERNANDES, F. A. Produção e avaliação de um radiofármaco para reestadiamento dos cânceres da próstata. Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do Título de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Aprovado em: 12 de julho de 2016.

### **Banca Examinadora**

Prof. Dr.: Handerson Jorge Dourado Leite

Titulação: Doutor em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia

Instituição: Professor Colaborador no Programa de Pós-graduação em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Professor Associado do Instituto Federal da Bahia, IFBA

Prof. Dr.: Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Titulação: Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo

Instituição: Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Professor da Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr.: Marcus Vinicius Teixeira Navarro

Titulação: Doutor em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia

Instituição: Professor Associado do Instituto Federal da Bahia

Dedico este trabalho aos meus pais, Carlos (*in memoriam*) e Márcia, por ensinarem os princípios e valores que me guiam.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores do mestrado pelos valiosos e fundamentais ensinamentos e por sua sempre pronta disponibilidade.

Aos colegas pela parceria de horas de estudo, compartilhando suas experiências e conhecimentos nas diversas áreas de atuação, que tanto contribuíram para minha formação.

Aos profissionais do Serviço de Medicina Nuclear do Complexo Médico Delfin e da Biofarmaco pela colaboração e dedicação na execução deste projeto. Em especial aos responsáveis por estes centros, Delfin Gonzalez e Daniel Coiro, pelo investimento, apoio e confiança no projeto, sem os quais sua realização não seria possível.

Aos farmacêuticos Victor Lima e Denise Araújo, aos médicos Adelina Sanches, Tiago Oliveira, Carolina Cruz, Aline Pepe e Diana Solano e aos físicos Felipe Simas e Daniel Coiro pelos ensinamentos e dedicação à fundamentação teórica, planejamento e execução deste projeto.

Ao meu orientador professor Luiz Erlon Rodrigues pela disponibilidade e paciência incondicional para me ensinar os melhores caminhos para o projeto e para esta etapa da minha vida.

À minha família e amigos que são suporte e motivação para tudo que faço, em especial a minha esposa Cinara, sempre ao meu lado, pelo carinho e apoio.

## RESUMO

O radiofármaco  $^{11}\text{C}$ -colina para imagens por PET de recidiva do câncer da próstata tem apresentado acurácia comparável aos demais métodos bem estabelecidos, podendo complementar a informação diagnóstica e com a capacidade de detectar recidivas locais e distantes em um único exame. Objetivo: Produzir e avaliar o radiofármaco  $^{11}\text{C}$ -colina para reestadiamento do câncer da próstata em pacientes com recidiva laboratorial avaliada através do PSA, após prostatectomia radical. Método: Inicialmente identificaram-se os requisitos para garantia da segurança radiológica e realizaram-se as modificações necessárias, que foram monitoradas e avaliadas posteriormente. Produziu-se o  $^{11}\text{C}$  através da irradiação por um ciclotron de uma mistura gasosa contendo  $^{14}\text{N}$ , sintetizou-se a  $^{11}\text{C}$ -colina a partir do método de metilação e, por fim, realizaram-se os controles de qualidade do radiofármaco para garantia de suas propriedades e segurança, bem como da biodistribuição esperada. Avaliou-se a performance de cada etapa da produção e do processo como um todo. Com o processo validado, realizou-se uma série de casos em indivíduos com recidiva do câncer da próstata diagnosticada pela análise dos níveis séricos de PSA. Resultados: Os processos de irradiação e síntese do radiofármaco apresentaram rendimentos iguais a 157 mCi/ $\mu\text{A}$  e 12 % respectivamente. Os testes de controle de qualidade foram capazes de garantir a segurança e qualidade do material para utilização em pacientes, em concordância com farmacopeias e publicações semelhantes. A quantidade máxima de resíduos radioativos gasosos gerados, característicos da produção de  $^{11}\text{C}$ , foi de 1 kBq/ $\text{m}^3$ , representando aproximadamente 2% do limite regulatório. As taxas de dose ambientais de radiação a que os pesquisadores foram expostos permaneceram abaixo de 1,0  $\mu\text{Sv/h}$ . Na série de casos observou-se a biodistribuição esperada do marcador e não houveram reações adversas. Dos sete pacientes estudados, detectou-se recidivas em linfonodos em dois deles e recidivas locais em um. Conclusão: Produziu-se a  $^{11}\text{C}$ -colina e demonstrou-se sua eficácia e segurança biológica, bem como a segurança radiológica de todo o processo. A biodistribuição do marcador e os achados detectados concordaram com a literatura.

**Palavras-Chave:**  $^{11}\text{C}$ -colina. Neoplasias da próstata. Radiofármacos. Tomografia por Emissão de Pósitrons.

## ABSTRACT

The PET imaging radiopharmaceutical  $^{11}\text{C}$ -choline for prostate cancer relapse has presented accuracy close to other well described methods, with the ability to add diagnostic information and the capacity to detect local and distant relapses in one scan. Objective: Produce and evaluate the radiopharmaceutical  $^{11}\text{C}$ -choline for restaging prostate cancer patients with laboratorial relapse (PSA) after radical prostatectomy. Method: First the radiation safety assurance requirements were identified and the needed modifications were done. After their adequacy was monitored and it was evaluated.  $^{11}\text{C}$  was produced by  $^{14}\text{N}$  gas mixture irradiation in a cyclotron.  $^{11}\text{C}$ -colina was synthesized by methylation method and the radiopharmaceutical quality control was realized for assurance of its properties and safety as well as expected biodistribution. The performance of each production step and the process as a whole were evaluated. After the process validation, a case series of prostate cancer relapse patients diagnosed by blood PSA levels was done. Results: The irradiation and the radiopharmaceutical synthesis showed yield equal to 157 mCi/ $\mu\text{A}$  and 12 % respectively. The quality controls tests were able to ensure the material safety and quality for human use in agreement with pharmacopoeias and similar publications. The maximum amount of residual radioactive gases generated, characteristics of  $^{11}\text{C}$  production, were 1 kBq/ $\text{m}^3$  representing about 2% of regulatory limits. The environmental radiation dose rates that researchers were exposed stayed below 1,0  $\mu\text{Sv/h}$ . The observed biodistribution was as expected and adverse reactions were not reported. From seven patients, two had linfonodes relapses and one of them with local relapse. Conclusion:  $^{11}\text{C}$ -choline was produced and their effectiveness and biological safety were demonstrated, just like radiological safety of the whole process. The biodistribution and findings were consistent with other publications.

**Keywords:**  $^{11}\text{C}$ -choline. Positron-Emission Tomography. Prostatic Neoplasms. Radiopharmaceuticals.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Seis principais tipos de câncer em incidência e mortalidade .....   | 15 |
| Figura 2 – Modelo geral de evolução do câncer da próstata .....  | 18 |
| Figura 3 – Fórmula estrutural do cloreto da <sup>11</sup> C-colina.....  | 26 |
| Figura 4 – Esquema evolutivo do projeto.....   | 29 |
| Figura 5 – Fórmula estrutural do cloreto da <sup>11</sup> C-colina.....  | 30 |
| Figura 6 – Célula quente e sintetizador .....  | 33 |
| Figura 7 – Esquema Alvo > Medidor de Atividades > Balão .....  | 41 |
| Figura 8 – Esquema Alvo > Hot-cell > Decay pit > Exaustão .....  | 42 |
| Figura 9 – Esquema de pontos de medida (corte lateral) .....   | 42 |
| Figura 10 – Esquema de pontos de medida (corte superior) .....   | 43 |
| Figura 11 – Cálculo para avaliação da performance do porta alvos.....  | 49 |
| Figura 12 – Gráficos para acompanhamento da síntese .....  | 50 |
| Figura 13 – Planilha de planejamento de pacientes e produção (dados criados para ilustração)<br>.....  | 51 |
| Figura 14 – Teste de estanqueidade da hot-cell.....  | 53 |
| Figura 15 – Cálculo para avaliação da performance do porta alvos.....  | 54 |
| Figura 16 – Relatório de irradiação .....  | 55 |
| Figura 17 – Taxa de dose no bunker .....   | 56 |
| Figura 18 – Taxa de dose no labirinto do bunker .....  | 57 |
| Figura 19 – Taxa de dose no laboratório de controle de qualidade.....  | 58 |
| Figura 20 – Taxa de dose no laboratório de produção de radiofármacos.....  | 59 |
| Figura 21 – Taxa de dose na sala de expedição.....   | 60 |
| Figura 22 – Taxa de dose no corredor de entrada da área de produção .....  | 61 |
| Figura 23 – Concentração liberada na exaustão .....  | 62 |
| Figura 24 – Taxa de dose na exaustão .....   | 63 |
| Figura 25 – Cálculo saturation yield .....   | 63 |
| Figura 26 – Relatório de irradiação .....  | 65 |
| Figura 27 – Exemplo de biodistribuição normal da <sup>11</sup> C-colina.....   | 67 |
| Figura 28 – Paciente 2 - cortes axiais fusionados de PET/CT evidenciando achados<br>considerados de baixa e intermediária probabilidade em linfonodos..... | 69 |
| Figura 29 – Paciente 2 - cortes axiais fusionados de PET/CT evidenciando lesões detectadas<br>em linfonodo.....  | 70 |
| Figura 30 – corte axial fusionado de PET/CT evidenciando lesão detectada em linfonodo....  | 73 |
| Figura 31 – cortes coronais, axiais e sagitais fusionados de PET/CT evidenciando lesão<br>detectada no leito prostático. ....                              | 74 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 – Sistema TNM de classificação de tumores malignos .....                                    | 17 |
| Tabela 2 – Características da observação e do monitoramento ativo.....                               | 19 |
| Tabela 3 – Percentual de complicações por sessão de biopsia, independente do número de núcleos.....  | 21 |
| Tabela 4 – Quantidade de instalações autorizadas a produzir $^{18}\text{F}$ e $^{11}\text{C}$ .....  | 23 |
| Tabela 5 – Sumário dos principais radionuclídeos utilizados em imagens de cânceres da próstata. .... | 24 |
| Tabela 6 – Principais radiofármacos estudados para imagens de cânceres da próstata. ....             | 25 |
| Tabela 7 – Dados da $^{11}\text{C}$ -colina.....   | 25 |
| Tabela 8 – Dosimetria interna da $^{11}\text{C}$ -colina. ....                                       | 26 |
| Tabela 9 – Dados de irradiação e síntese da $^{11}\text{C}$ -colina .....                            | 51 |
| Tabela 10 – resultados de controle de qualidade do produto .....                                     | 52 |
| Tabela 11 – Medidas de dose na hot-cell .....  | 64 |
| Tabela 12 – Dados demográficos .....   | 66 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                    |  |
|--------------------|--|
| CNEN               | Comissão Nacional de Energia Nuclear                               |
| CT                 | Tomografia computadorizada   |
| DRE                | Digital Retal Examination  |
| EANM               | European Association of Nuclear Medicine                           |
| HPLC               | High Purity Liquid Cromatography                                   |
| IC 95%             | Intervalo de confiança no nível de 95%                             |
| IOE                | Indivíduo Ocupacionalmente Exposto                                 |
| PR                 | Prostatectomia Radical   |
| PSA                | Prostate Specific Antigen. Representando seu valor sérico total.   |
| PSA <sub>DT</sub>  | PSA doubling time  |
| PET                | Tomografia por emissão de pósitrons (Positron Emission Tomography) |
| Ph. Eur.           | European Pharmacopoeia   |
| Ph. Int.           | Internacional Pharmacopeia   |
| RM                 | Ressonância magnética  |
| SPR                | Supervisor de Proteção Radiológica                                 |
| SUV <sub>MAX</sub> | Standart Uptake Value máximo                                       |
| TCLE               | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                         |
| TNM                | Sistema de classificação de tumores malignos                       |
| USP                | United States Pharmacopeia   |

## LISTA DE SÍMBOLOS

|                    |  |
|--------------------|--|
| $\alpha$           | Símbolo da partícula alfa  |
| $\nu$              | Símbolo do neutrino  |
| $e^+$ ou $\beta^+$ | Símbolo do pósitron ou beta mais   |
| $e^-$ ou $\beta^-$ | Símbolo do elétron ou beta menos   |
| $^{11}\text{C}$    | Carbono 11   |
| $^{18}\text{F}$    | Flúor 18   |
| A                  | Atividade (número de desintegrações radioativas por segundo)   |
| Bq                 | Unidade de medida de atividade (Becquerel)   |
| $\text{Bq/m}^3$    | Unidade de medida de concentração radioativa (Becquerel por metro cúbico)  |
| Ci                 | Unidade de medida de atividade (Curie)   |
| Gy                 | Unidade de medida dose radioativa absorvida em uma região específica (Gray)  |
| MeV                | Unidade de medida de energia de partículas (Mega elétron volt)   |
| Pa                 | Unidade de medida de pressão (Pascal)  |
| ®                  | Marca registrada   |
| Sv                 | Unidade de medida de dose radioativa absorvida no corpo todo ponderada pelos tipos de radiação e tipos de tecidos envolvidos (Sievert) |
| Sv/h               | Taxa de dose efetiva (Sievert por hora)  |
| $t_{1/2}$          | Tempo de meia-vida de radionuclídeos   |
| ™                  | Trade mark   |

## SUMÁRIO

|            |   |    |
|------------|---|----|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | 13 |
| <b>2</b>   | <b>OBJETIVOS</b> .....  | 14 |
| <b>2.1</b> | <b> Gerais</b> .....  | 14 |
| <b>2.2</b> | <b> Específicos</b> .....   | 14 |
| <b>3</b>   | <b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....  | 15 |
| <b>4</b>   | <b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....   | 29 |
| <b>4.1</b> | <b>Produção do <sup>11</sup>C</b> .....   | 30 |
| <b>4.2</b> | <b>Síntese da <sup>11</sup>C-colina</b> .....   | 32 |
| <b>4.3</b> | <b>Controle de qualidade da <sup>11</sup>C-colina</b> .....   | 35 |
| 4.3.1      | Inspeção visual .....   | 35 |
| 4.3.2      | Identidade radionuclídica .....   | 36 |
| 4.3.3      | Identidade e pureza radioquímica.....   | 36 |
| 4.3.4      | Pureza química .....  | 37 |
| 4.3.5      | Pureza radionuclídica .....   | 37 |
| 4.3.6      | pH.....   | 37 |
| 4.3.7      | Endotoxinas bacterianas .....   | 38 |
| 4.3.8      | Integridade de filtro .....   | 38 |
| 4.3.9      | Esterilidade.....   | 38 |
| <b>4.4</b> | <b>Verificação da segurança radiológica</b> .....   | 39 |
| 4.4.1      | Controles físicos e administrativos.....  | 39 |
| 4.4.2      | Medidas tomadas para garantir a segurança dos trabalhadores.....  | 40 |
| 4.4.3      | Testes de operação, eficiência dos sistemas e segurança radiológica .....   | 40 |
| 4.4.3.1.   | <i>Teste de estanqueidade do alvo de <sup>11</sup>C, linhas de transferência, hot-cell, sistema de exaustão e decay pit</i> ..... | 43 |
| 4.4.3.2.   | <i>Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade</i> .....  | 43 |
| 4.4.3.3.   | <i>Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade, transferindo para hot-cell e balão de coleta</i> .....                | 44 |
| 4.4.3.4.   | <i>Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade, transferindo para hot-cell e depois para decay pit</i> .....          | 44 |
| 4.4.3.5.   | <i>Teste de irradiação com alta corrente, máxima atividade</i> .....  | 44 |
| 4.4.3.6.   | <i>Teste de irradiação com alta corrente, máxima atividade, transferindo para hot-cell e balão de coleta</i> .....                | 44 |

|   |    |
|---|----|
| 4.4.3.7. <i>Teste de irradiação alta corrente, máxima atividade, transferindo para hot-cell e depois para decay pit</i> ..... | 45 |
| <b>4.5 Série de casos</b> .....   | 45 |
| 4.5.1 Seleção da população e características .....  | 45 |
| 4.5.2 Protocolo de imagens e coleta de dados .....  | 47 |
| 4.5.3 Análise das imagens .....   | 48 |
| <b>5 RESULTADOS</b> .....   | 49 |
| <b>5.1 Produção do <math>^{11}\text{C}</math></b> .....   | 49 |
| <b>5.2 Síntese da <math>^{11}\text{C}</math>-colina</b> .....   | 49 |
| <b>5.3 Controle de Qualidade</b> .....  | 52 |
| <b>5.4 Verificação da segurança radiológica</b> .....   | 52 |
| 5.4.1 Testes de estanqueidade .....   | 52 |
| 5.4.2 Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade.....  | 54 |
| 5.4.3 Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade, transferindo para hot-cell e balão de coleta. ....             | 54 |
| 5.4.4 Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade, transferindo para hot-cell e depois para decay pit.....        | 54 |
| 5.4.5 Teste de irradiação com alta corrente, máxima atividade. ....   | 55 |
| 5.4.6 Teste de irradiação com alta corrente, máxima atividade, transferindo para hot-cell e balão de coleta. ....             | 55 |
| 5.4.7 Teste de irradiação alta corrente, máxima atividade, transferindo para hot-cell e depois para decay pit. ....           | 65 |
| 5.4.8 Dose acumulada pelos indivíduos participantes dos testes. ....  | 65 |
| <b>5.5 Série de casos</b> .....   | 65 |
| <b>6 DISCUSSÃO</b> .....  | 77 |
| <b>7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO</b> .....  | 85 |
| <b>8 CONCLUSÕES</b> .....   | 86 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 87 |
| <b>ANEXOS</b> .....   | 97 |

## 1 INTRODUÇÃO

Os cânceres, como um todo, constituem importante causa de morte no mundo e apresenta um crescente número de casos novos. Os cânceres que ocorrem na próstata são os mais incidentes em diversos países e em todos os estados brasileiros<sup>(1,2)</sup>.

O padrão evolutivo do câncer da próstata e os respectivos protocolos de acompanhamento clínico, diagnóstico e tratamento são focos permanentes de pesquisa e estão em constante atualização.

Tendo em vista que é uma doença de agressividade e letalidade geralmente baixa, porém bastante variada, localizada em uma região em que biopsias e tratamentos podem afetar a qualidade de vida do paciente de forma relevante, é fundamental considerar diferentes informações para, em conjunto com o paciente, definir a conduta mais adequada.

A definição da localização da doença é importante para avaliar o estágio em que se encontra e as possibilidades para o paciente, particularmente na definição da melhor conduta terapêutica, contudo os métodos de imagem têm resultados limitados e não há consenso sobre as melhores técnicas<sup>(3,4)</sup>.

A utilização de radiofármacos para diagnóstico por cintilografia ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) possibilita estudar a fisiologia dos sistemas do corpo humano e, em alguns casos, avaliar diferentes tipos de interação de uma doença com o indivíduo, por exemplo, metabolismo de um tumor e sua característica hormonal. Adicionalmente, imagens funcionais tendem a detectar lesões mais precocemente do que imagens anatômicas, pois estas dependem de modificações físicas como deterioração óssea ou surgimento de massas identificáveis<sup>(4)</sup>.

O PET com <sup>11</sup>C-colina, introduzido para imagens de câncer da próstata por Hara et al.<sup>(5)</sup>, baseia-se na utilização da colina na síntese de fosfatidilcolinas e outros fosfolipídios, componentes essenciais da membrana celular, para diferenciação das células tumorais. As imagens geradas possibilitam detectar recidiva local, no leito prostático e em linfonodos, e metástases distantes em um único exame. Mesmo tendo grau de evidência reconhecido e sendo recomendada por consensos internacionais para a recidiva do câncer da próstata<sup>(3,4)</sup>, a técnica não está disponível para a população brasileira até o momento.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Gerais**

Produzir e avaliar o radiofármaco  $^{11}\text{C}$ -colina para reestadiamento do câncer da próstata em pacientes com recidiva laboratorial avaliada através do PSA, após prostatectomia.

### **2.2 Específicos**

Validar o processo produtivo da  $^{11}\text{C}$ -colina.

Verificar a segurança radiológica do processo.

Avaliar a utilização em indivíduos com recidiva laboratorial (PSA) do tumor da próstata, após prostatectomia.

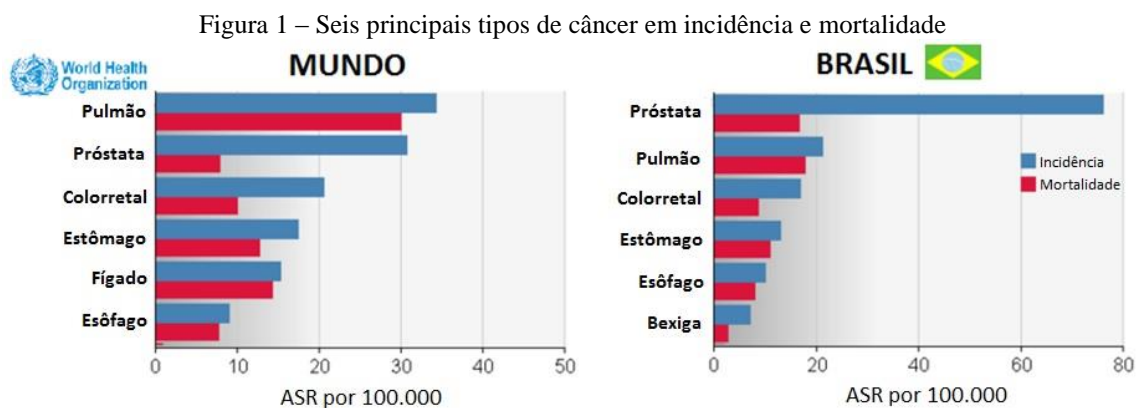


### 3 REVISÃO DA LITERATURA

Os cânceres são grupos de doenças entre as mais relevantes na atualidade e podem atingir, praticamente, qualquer órgão do corpo humano. A depender da região afetada, pode apresentar diferentes comportamentos, necessitando diferentes protocolos de detecção, monitoramento e tratamento. A mudança do perfil demográfico, resultando em envelhecimento da população, é um fator importante para o aumento de doenças crônico-degenerativas como os cânceres<sup>(1)</sup>.

Segundo dados da organização mundial de saúde ocorreram, em 2012, no mundo 14,1 milhões de novos casos de cânceres e 8,2 milhões de mortes devido a esta doença, excluindo cânceres de pele não melanoma. A expectativa é que o número de novos casos cresça quase 70% nas próximas duas décadas. Apesar disso, já é uma das principais causas de mortalidade no mundo, sendo às doenças cardiovasculares as principais com uma estimativa de 17,5 milhões de mortes em 2012<sup>(2)</sup>.

Os cânceres da próstata foram o segundo grupo mais incidente no mundo para homens, com 1,1 milhões de novos casos, e o quinto maior em mortalidade, com 307 mil mortes em 2012. Contudo, no Brasil, a próstata foi o órgão mais acometido pela doença, 32,5% dos novos casos, apresentando a segunda maior mortalidade, com 17 mil mortes (figura 1)<sup>(2)</sup>. A estimativa do Instituto Nacional do Câncer <sup>(1)</sup> para 2014 no Brasil é de 68,8 mil novos casos de cânceres da próstata.



FONTE: GLOBOCAN 2012 – IARC/WHO - [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)  
(adaptado pelo Autor - 2016)

Os três fatores de risco bem estabelecidos são aumento da idade, origem étnica e hereditariedade<sup>(3)</sup>. Apesar de o percentual de indivíduos com hereditariedade de câncer da próstata ser pequeno, suas chances de apresentar a neoplasia podem ser 17 vezes maior quando o pai e três irmãos forem afetados<sup>(6)</sup>. A diferença de incidência, mortalidade e prevalência, indicando maiores percentuais para negros, foi verificada em diversos países e da mesma forma no Brasil<sup>(7,8)</sup>. Fatores exógenos como hábitos alimentares são estudados, porém sem recomendação definitiva atualmente<sup>(3)</sup>.

O adenocarcinoma acinar é a forma predominante de acometimento da próstata. Suas células podem ter diferenciação bastante variada e crescimento lento, mas em alguns casos pode apresentar elevada agressividade. Normalmente multifocal, o tumor primário em geral se distribui periféricamente na glândula, mas a porção anteromedial, também responsável pela hiperplasia nodular benigna, pode com menor frequência ser a origem. A região central frequentemente é invadida em estados mais avançados, mas raramente é onde a doença se inicia<sup>(9-13)</sup>. A neoplasia pode ainda se estender localmente além da cápsula prostática invadindo estruturas adjacentes: vesículas seminais, bexiga, esfíncter externo e músculo elevador do assoalho pélvico.

A ocorrência de metástases pode ser regional, acometendo linfonodos na pelve menor (pélvicos, hipogástricos, obturador, ilíaco, sacral), ou distantes, envolvendo linfonodos (paraaórticos lombares, comuns ilíacos, inguinais profundos e superficiais femorais, supracaviculares, cervicais, escalenos, retroperitoniais), estruturas ósseas e vísceras (em especial pulmões e fígado).

A fim de classificar o grau de espalhamento e extensão da doença, o sistema TNM de classificação de tumores malignos (tabela 1) é utilizado de modo que é possível comparar o paciente com grupos similares e avaliar as condutas possíveis tendo em vista evidências de ensaios clínicos realizados em situações semelhantes<sup>(14)</sup>.

| <b>T – Tumor primário</b>                   |   |
|---|---|
| TX  | Tumor primário não pode ser avaliado  |
| T0  | Sem evidência de tumor primário   |
| T1  | Tumor não aparente visivelmente não palpável ou visível por imagens   |
| T1a   | Achados histológicos tumorais incidentes em 5% ou menos do tecido ressecado   |
| T1b   | Achados histológicos tumorais incidentes em mais do que 5% do tecido ressecado  |
| T1c   | Tumor identificado por biópsia por agulha   |
| T2  | Tumor confinado dentro da próstata <sup>1</sup>   |
| T2a   | Tumor envolve metade ou menos de um lobo  |
| T2b   | Tumor envolve mais do que metade de um lobo, mas não ambos os lobos   |
| T2c   | Tumor envolve ambos os lobos  |
| T3  | Tumor estende-se através da capsula prostática <sup>2</sup>   |
| T3a   | Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo da bexiga  |
| T3b   | Tumor invade vesícula(s) seminal(is)  |
| T4  | Tumor é fixado ou invade estruturas adjacentes, outras do que as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores e/ou parede pélvica |
| <b>N – Linfonodos regionais<sup>3</sup></b> |   |
| NX  | Linfonodos regionais não puderam ser avaliados  |
| N0  | Sem metástases em linfonodos regionais  |
| N1  | Metástases em linfonodos regionais <sup>4</sup>   |
| <b>M – Metástases distantes<sup>5</sup></b> |   |
| MX  | Metástases distantes não puderam ser avaliadas  |
| M0  | Sem metástases distantes  |
| M1  | Metástases distantes  |
| M1a   | Linfonodo(s) não regionais  |
| M1b   | Ossos(s)  |
| M1c   | Outros local(is)  |

<sup>1</sup>Tumores encontrados em um ou ambos os lobos por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por imagem, é classificado como T1c.

<sup>2</sup>Invasão do ápice prostático, ou da capsula prostática (mas não além), não é classificada como T3, mas como T2.

<sup>3</sup>Os linfonodos regionais são os da pelve verdadeira, que são essencialmente os linfonodos pélvicos abaixo da bifurcação das artérias ilíacas comuns.

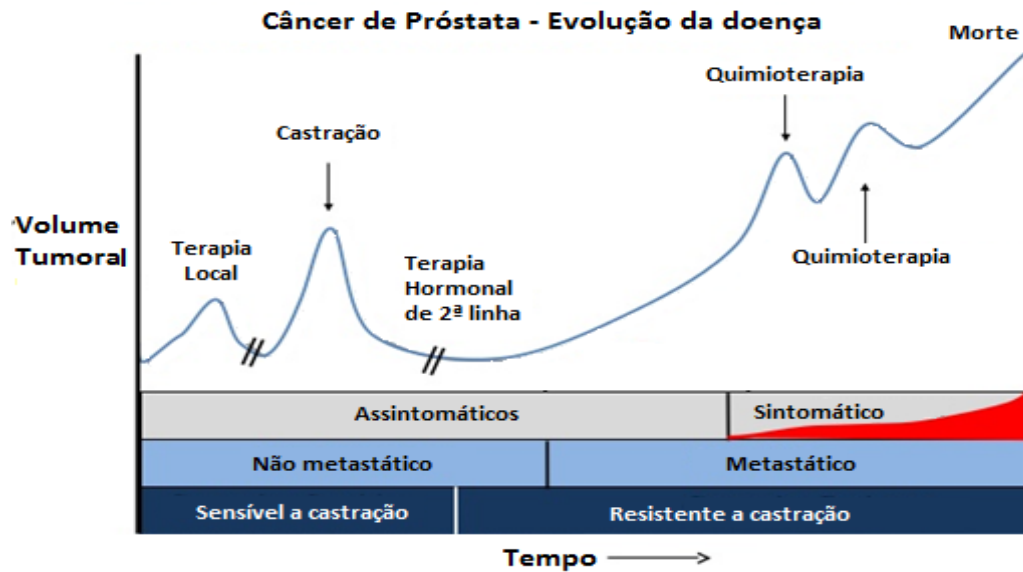
<sup>4</sup>Lateralidade não afeta a classificação N.

<sup>5</sup>Quando mais de um foco de metástases está presente, deve-se usar a categoria mais avançada.

Tabela 1 – Sistema TNM de classificação de tumores malignos  
 FONTE: Guidelines on Prostate Cancer – update 2015 (adaptado)<sup>(5)</sup>

O padrão evolutivo do câncer da próstata e os respectivos protocolos de acompanhamento clínico, diagnóstico e tratamento são focos permanentes de pesquisa e estão em constante atualização<sup>(3,4,15-18)</sup>. Ainda assim, apesar das controvérsias e das especificidades de cada indivíduo acometido, é possível identificar um modelo geral (figura 2).

Figura 2 – Modelo geral de evolução do câncer da próstata



FONTE: <http://pt.slideshare.net/imopgr/prostate-cancer-15242922> (adaptado pelo Autor - 2015)

Tendo em vista que é uma doença de agressividade e letalidade geralmente baixa, localizada em uma região em que biopsias e tratamentos podem afetar a qualidade de vida do paciente de forma relevante, é fundamental considerar diferentes informações para, em conjunto com o paciente, definir a conduta mais adequada.

A escolha dependerá de fatores relacionados diretamente às neoplasias, como níveis séricos de PSA (Prostate-Specific Antigen), estadiamento TNM e graduação histopatológica pelo escore de Gleason; e dependentes do paciente, como idade e expectativa de vida, comorbidades, prognóstico, atividade e interesse sexual, presença ou ausência de obstrução urinária infravesical, principalmente por hiperplasia prostática associada, perfil psicológico e capacidade socioeconômica, de aderência ao seguimento pós-tratamento ou de se submeter à observação clínica.

Para corroborar o processo decisório é utilizada também a estratificação de risco que baseia-se na reunião de informações como, por exemplo, estadiamento TNM, PSA total e escore de Gleason, para calcular probabilidades. Diferentes métodos existem e foram validados sendo que normalmente são separados três grupos: baixo, intermediário e alto risco<sup>(19-21)</sup>. Os nomogramas por sua vez são ferramentas que utilizam mais informações do indivíduo, com o objetivo de eliminar possíveis falhas ao classificar os pacientes em grupos nem sempre homogêneos.

A partir das informações obtidas, a decisão pode ser por uma conduta mais passiva em que se prioriza a qualidade de vida do paciente, através da observação (*observation* ou *watchful waiting*) ou da vigilância ativa (*active surveillance*), conforme apresentado na tabela 2. A conduta mais ativa prioriza o controle do crescimento ou a eliminação da doença e os principais tratamentos possíveis são prostatectomia radical (PR), radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal.

|                               | <b>Observação</b>                              | <b>Vigilância ativa</b>   |
|-------------------------------|--|---|
| <b>Intenção do tratamento</b> | Paliativa                                      | Curativa  |
| <b>Seguimento</b>             | Paciente específico                            | Cronograma predefinido  |
| <b>Marcadores</b>             | Não pré-definida.                              | Toque retal, PSA, re-biopsia, Ressonância magnética (opcional).             |
| <b>Expectativa de vida</b>    | < 10 anos                                      | > 10 anos   |
| <b>Objetivo</b>               | Minimizar toxicidade relacionada ao tratamento | Minimizar toxicidade relacionada ao tratamento sem comprometer a sobrevida. |
| <b>Comentários</b>            | Aplicável a pacientes em qualquer estágio.     | Somente para pacientes de baixo risco.                                      |

Tabela 2 – Características da observação e do monitoramento ativo  
 FONTE: Guidelines on Prostate Cancer – update 2015 (adaptado)<sup>(3)</sup>

Fica então evidente a importância das técnicas diagnósticas nas diferentes fases da doença. O padrão-ouro no diagnóstico inicial e monitoramento do câncer da próstata é a avaliação dos níveis de PSA, total e livre, no sangue e exame de toque retal (DRE). A caracterização e confirmação da lesão são realizadas pela verificação histopatológica através da biopsia guiada por ultrassonografia transretal (TRUS)<sup>(3)</sup>. Complementarmente, os demais métodos de imagens tem apresentado valor para estadiamento, avaliação do comprometimento de linfonodos regionais e localização de metástases. A dosagem do PSA é também uma peça chave para, em conjunto com a sintomatologia, DRE e o quadro clínico do paciente, monitorar a recorrência após o tratamento para eliminação da neoplasia primária. Após prostatectomia, por exemplo, estima-se que aproximadamente 30% a 40% dos pacientes terão recidiva<sup>(22)</sup>.

O PSA é uma glicoproteína secretada pelas células prostáticas epiteliais, sendo, apesar de não exclusivo, um marcador específico da próstata, mas não do câncer. O aumento dos níveis

séricos está associado com maior probabilidade de câncer da próstata, porém a doença pode ocorrer mesmo em baixos níveis<sup>(23)</sup>. A utilização do PSA para rastreamento populacional tem gerado controvérsias devido ao alto número de falsos positivos<sup>(24)</sup> e pelas evidências de que alguns tumores da próstata detectados não progredirão ou aumentarão tão lentamente que não afetarão o paciente durante a sua vida. A recomendação americana publicada em 2012, pelo U.S. Preventive Services Task Force sobre Triagem dos Cânceres da Próstata<sup>(25)</sup>, contraindicou a utilização do PSA para triagem alegando que os benefícios são muito pequenos em comparação com os danos gerados pela biópsia e cirurgia ou radioterapia, considerando que existe ainda uma incapacidade de diferenciar tumores letais de não letais. Apesar disso, o debate persiste e resultados atualizados e revisados dos dois maiores ensaios clínicos, European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) e Prostate, Lung, Colon and Ovary (PLCO), continuam sendo publicados<sup>(26)</sup>. O impacto na qualidade de vida em diferentes subgrupos é um fator que necessita maior esclarecimento<sup>(27,28)</sup>, tendo em vista que, em estudo com seguimento de 13 anos, a quantidade de indivíduos que necessitam ser rastreados e tratados parece ser menor do que os apresentados para rastreamento dos cânceres das mamas<sup>(3,29)</sup>.

Por outro lado, para a detecção de recorrências os níveis séricos de PSA são bem definidos em 0,2 ng/ml, após a prostatectomia, e aumento de 2 ng/ml acima do menor valor registrado, após radioterapia<sup>(3,4)</sup>. Esse diagnóstico, chamado de recidiva laboratorial, necessita confirmação, determinando se mantém o caráter local ou se ocorreram metástases distantes. Estudos estimaram que aproximadamente 34% dos pacientes com recidiva laboratorial após prostatectomia desenvolveram recorrência clinicamente relevante<sup>(30,31)</sup>.

O toque retal é uma técnica invasiva para detecção do câncer de próstata que apresenta resultados limitados quando utilizada sozinha. O valor preditivo positivo (PPV) calculado nesta condição foi entre 4% e 11%<sup>(32,33)</sup>. Se localizada na zona periférica a neoplasia pode ser detectada quando o volume for maior ou igual que 0,2 ml<sup>(3)</sup>, uma limitação para detecção precoce, e quando a localização for anteromedial, distante da superfície retal, a detecção é dificultada.

O ultrassom é o método de imagem mais usado, principalmente devido ao seu papel como guia da biópsia para avaliação histopatológica através do TRUS, mesmo que este procedimento possa cometer erros em 40% a 70% dos casos, levando a repetições<sup>(34)</sup>. A biópsia é um método invasivo que pode causar piora na qualidade de vida do paciente (tabela 3).

| <b>Complicações</b>                                | <b>Pacientes afetados (%)</b> |
|--|-------------------------------|
| Hematospermia                                      | 37,4                          |
| Hematúria > 1 dia                                  | 14,5                          |
| Sangramento retal < 2 dias                         | 2,2                           |
| Prostatite   | 1,0                           |
| Febre > 38,5°C                                     | 0,8                           |
| Epididimite  | 0,7                           |
| Sangramento retal > 2 dias ± intervenção cirúrgica | 0,7                           |
| Outras complicações requerendo hospitalização      | 0,3                           |
| Retenção urinária                                  | 0,2                           |

Tabela 3 – Percentual de complicações por sessão de biópsia, independente do número de núcleos  
 FONTE: Guidelines on Prostate Cancer – update 2015 (adaptado) <sup>(3)</sup>

Assim como o ultrassom (US), a tomografia computadorizada por transmissão de raios X (CT), a ressonância magnética nuclear (RM) e a radiografia planar (RX), geram imagens morfológicas do órgão de interesse do paciente. Por outro lado a cintilografia e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), que utilizam radiofármacos, bem como as novas técnicas multi-paramétricas de RM (RMmp), permitem análises da fisiologia dos sistemas de interesse, normalmente através de imagens. Cada um destes métodos possui vantagens e limitações quando comparados aos demais, a depender do local acometido e do estágio em que a doença se encontra, não existindo um que se sobreponha claramente em relação ao câncer da próstata<sup>(4)</sup>. A possibilidade de gerar danos ao paciente devido ao uso de radiação ionizante (RX, CT, cintilografia e PET), pelos elevados campos magnéticos e radiofrequências (RM) ou, ainda pela utilização de meios de contraste, deve também ser ponderada.

As imagens obtidas por CT normalmente possuem alto nível de detalhes anatômicos a partir das diferenças de densidades entre os tecidos, podendo identificar lesões menores que um milímetro dependendo do protocolo de aquisição. Sua principal aplicação é o estadiamento linfonodos através de medidas do seu diâmetro interno, em que apresenta especificidade estimada da ordem de 100%, para lesões maiores que 1 cm, mas sensibilidade estimada de aproximadamente 7%<sup>(35)</sup>. Sendo assim, sua indicação é restrita a pacientes de alto risco<sup>(3)</sup>.

Cintilografia óssea, também chamada *Bone Scan*, é um método de imagens baseado na administração do radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-MDP (nome IUPAC <sup>99m</sup>Tc-ácido metilenodifosfônico)

que é absorvido pelos cristais de hidroxiapatita da superfície óssea. Áreas com variação da formação do mineral, como ocorre quando há maior atividade osteoblástica ou osteoclástica, terão diferentes concentrações de material radioativo gerando, conseqüentemente, diferentes contrastes na imagem. Devido à alta sensibilidade e disponibilidade, com baixo custo, esta permanece como a técnica mais utilizada para detecção de metástases ósseas, porém possui baixa especificidade e elevado número de falso-positivos<sup>(36)</sup>. Selecionando os parâmetros de aquisição específicos, o valor preditivo positivo (PPV) torna-se comparável à RM<sup>(37)</sup>.

O desenvolvimento dos métodos multi-paramétricos e de campos magnéticos da ordem de 3 Tesla ou mais para imagens por RM faz desta uma das mais promissoras técnicas de imagem atuais. Estudos recentes avaliaram a RMmp para estratificação de risco, com o objetivo de selecionar os pacientes que deveriam seguir para a biopsia, e, em comparação com TRUS, como guia para biopsia do tumor local<sup>(38-40)</sup>. Os resultados apesar de relevantes, não apresentam ainda evidência suficiente para que a técnica seja recomendada pelos consensos<sup>(3,15)</sup>, exceto nos casos em que a suspeita clínica permanece mesmo com repetidas biopsias negativas. O valor para estadiamento de metástases ósseas também vem sendo estudado e demonstrando resultados comparáveis as demais técnicas<sup>(41)</sup>.

Os exames de PET têm, em especial no Brasil, uma história relativamente recente e localizada, baseada fundamentalmente no marcador tumoral análogo da glicose, o radiofármaco <sup>18</sup>F-fludesoxiglicose ou <sup>18</sup>F-FDG (nomenclatura IUPAC 2-deoxi-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glicose e fórmula molecular mínima C<sub>6</sub>H<sub>11</sub><sup>18</sup>FO<sub>5</sub>). Sua produção comercial iniciou em São Paulo pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) localizado na Universidade de São Paulo (USP), há aproximadamente 15 anos, e sua utilização ficou praticamente restrita a esta região devido ao tempo de meia-vida de aproximadamente 110 minutos. Somente a partir de 2006 o governo federal permitiu que instituições privadas realizassem produção de radiofármacos<sup>(42)</sup>, o que possibilitou a chegada eficiente do radiofármaco, e conseqüentemente do exame, aos demais Estados do país, bem como o desenvolvimento de outros radiofármacos que possuem dificuldades logísticas como o <sup>11</sup>C-colina que possui tempo de meia-vida de aproximadamente 20,4 minutos. A tabela 4 apresenta a distribuição e quantidade de instalações autorizadas a produzir <sup>18</sup>F e <sup>11</sup>C por região.



| <b>Região</b>       | <b>Unidade Federativa</b> | <b><sup>18</sup>F</b> | <b><sup>11</sup>C</b> |
|---------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Nordeste</b>     | Pernambuco                | 1                     | -                     |
|                     | Bahia                     | 1                     | 1                     |
| <b>Centro-oeste</b> | Distrito Federal          | 1                     | -                     |
| <b>Sudeste</b>      | Minas Gerais              | 1                     | 1                     |
|                     | Rio de Janeiro            | 1                     | -                     |
|                     | São Paulo                 | 4                     | 1                     |
| <b>Sul</b>          | Paraná                    | 1                     | -                     |
|                     | Rio Grande do Sul         | 2                     | 1                     |

Tabela 4 – Quantidade de instalações autorizadas a produzir <sup>18</sup>F e <sup>11</sup>C.  
 FONTE: Grupo de Cíclotron – DIACO/CGMI/DRS/CNEN

Analogamente a cintilografia óssea, as imagens por PET são baseadas na administração de fármacos com biodistribuição conhecida, ou esperada, ligados a elementos emissores de radiação (pósitrons, neste caso). Os principais elementos radioativos (radionuclídeos) utilizados para PET são os isótopos instáveis de elementos básicos do corpo humano: flúor (<sup>18</sup>F), oxigênio (<sup>15</sup>O), nitrogênio (<sup>13</sup>N), carbono (<sup>11</sup>C) e gálio (<sup>68</sup>Ga). É possível assim a síntese de marcadores radioativos como, por exemplo, as moléculas simples de amônia (<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>), útil na avaliação do fluxo sanguíneo no miocárdio, ou água (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O), para estudos neurológicos. Essa característica confere a técnica uma grande versatilidade, permitindo que doenças como cânceres da próstata sejam estudadas a partir de diferentes mecanismos de interação e subsistência desta com o corpo humano. As tabelas 5 e 6 apresentam informações sobre os principais radionuclídeos e radiofármacos usados e pesquisados atualmente para imagens dos cânceres da próstata.

Apesar da larga disponibilidade do <sup>18</sup>F-FDG e de sua aplicabilidade para diversos tipos de câncer<sup>(43)</sup>, por ser um marcador de metabolismo da glicose, sua utilidade para avaliação de neoplasias prostáticas é muito restrita devido ao crescimento normalmente lento desta e por sua excreção urinária. Quando a neoplasia está confinada à próstata, podem ocorrer falsos-positivos devido ao marcador ter captação aumentada também na hiperplasia benigna e em infecções ou inflamações<sup>(44)</sup>. O <sup>18</sup>F-fluoreto de sódio (Na<sup>18</sup>F) assim como o <sup>99m</sup>Tc-MDP se distribui pela matriz óssea, com acúmulo aumentado em metástases, apresentando alta sensibilidade para metástases ósseas, mas baixa especificidade<sup>(45)</sup>. Apesar de sua superioridade em comparação ao <sup>99m</sup>Tc-MDP bem documentada, permanece sendo pouco utilizado devido à maior dificuldade

de acesso, maiores custos e, principalmente, questionamentos quanto a real evidência científica que justifique seu uso<sup>(46)</sup>.

| Nuclídeo         | $t_{1/2}$ | Energia fóton (fração) | Energia média $\beta^+$ (fração) | Energia média $\beta^-$ (fração) | Produção / Reação Nuclear                                  |
|------------------|-----------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|
| <sup>11</sup> C  | 20,4 min  | 511,00 keV (200 %)     | 385,7 keV                        | -                                | Cíclotron<br><sup>14</sup> N(p, $\alpha$ ) <sup>11</sup> C |
| <sup>18</sup> F  | 109,8 min | 511,00 keV (193 ,00%), | 249,8 keV                        | -                                | Cíclotron<br><sup>18</sup> O(p,n) <sup>18</sup> F          |
| <sup>64</sup> Cu | 12,7 hs   | 511,00 keV (34,00%),   | 275 keV                          | 190 keV (39%)                    | Cíclotron<br><sup>64</sup> Ni(p, n) <sup>64</sup> Cu       |
| <sup>68</sup> Ga | 67,8 min  | 511,00 keV (178 %)     | 836 keV                          | 0,99 keV (13,94%)                | <sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga<br>Gerador              |
| <sup>89</sup> Zr | 78,4 hs   | 511,00 keV (45,50%)    | 395,5 keV                        | 1,91 keV (78,6%)                 | Cíclotron<br><sup>89</sup> Y(p,n) <sup>89</sup> Zr         |

Tabela 5 – Sumário dos principais radionuclídeos utilizados em imagens de cânceres da próstata.  
FONTE: Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods <sup>(47)</sup>

Um método novo para diagnóstico e estadiamento foi proposto por Hara et al.<sup>(48)</sup> que introduziram o cloreto de <sup>11</sup>C-colina (tabela 7) como marcador tumoral da próstata para exames de PET baseados na utilização da colina na síntese de fosfatidilcolina e outros fosfolipídios, componentes essenciais da membrana celular (figura 3). Posteriormente de Jong et al.<sup>(49)</sup> apresentaram uma sensibilidade de 80% e especificidade de 96% para a detecção de linfonodos comprometidos por cânceres da próstata. Apesar disso, sua utilização para diagnóstico e estadiamento inicial tem problemas devido à colina ser difusamente hipercaptante quando há hiperplasia benigna da próstata.

| Radiofármaco                 | Processo de captação/localização                       | Órgão crítico (dose)     | Dose efetiva       |
|------------------------------|--|--------------------------|--------------------|
| <sup>18</sup> F-FDG          | Metabolismo da glicose                                 | bexiga (0,130 mGy/MBq)   | 0.019 mSv/MBq (51) |
| <sup>18</sup> F -Colina      | Lipogênese   | rins (0,097 mGy/MBq)     | 0.020 mSv/MBq (52) |
| <sup>11</sup> C-Colina       | Lipogênese   | pâncreas (0.029 mGy/MBq) | 0.004 mSv/MBq (50) |
| Anti- <sup>18</sup> F -FACBC | Transporte de amino ácidos                             | pancreas (0.102 mGy/MBq) | 0.022 mSv/MBq (53) |
| <sup>18</sup> F -NaF         | Matriz óssea   | bexiga (0.150 mGy/MBq)   | 0.017 mSv/MBq (52) |
| <sup>18</sup> F -FDHT        | Receptores adrenais/andrógenos                         | bexiga (0.087 mGy/MBq)   | 0.018 mSv/MBq (54) |
| <sup>18</sup> F -DCFPyL      | Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA)     | bexiga (0.090 mGy/MBq)   | 0.014 mSv/MBq (55) |
| <sup>68</sup> Ga-PSMA        | Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA)     | bexiga (0.164 mGy/MBq)   | 0.016 mSv/MBq (56) |
| <sup>68</sup> Ga-Pentixafor  | Receptores CXCR  | bexiga (0,081 mGy/MBq)   | 0.016 mSv/MBq (57) |
| <sup>18</sup> F-BAY86-4367   | Receptor do peptídeo liberador da gastrina (bombesina) | bexiga (0,049 mGy/MBq)   | 0.014 mSv/MBq (58) |

Tabela 6 – Principais radiofármacos estudados para imagens de cânceres da próstata.

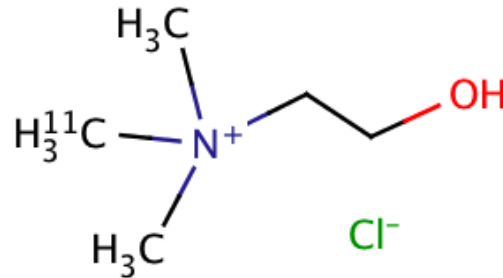
|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>Sinônimos:</b>                | <sup>11</sup> C-colina, metil- <sup>11</sup> C-colina          |
| <b>IUPAC:</b>                    | Cloreto de 2-hidroxietil-N,N,N- <sup>11</sup> C-trimetilamônio |
| <b>Fórmula molecular mínima:</b> | C <sub>4</sub> <sup>11</sup> CH <sub>14</sub> ClNO             |
| <b>Peso molecular:</b>           | 137,62   |
| <b>Aparência:</b>                | Cristais sólidos brancos, higroscópicos                        |
| <b>pH</b>                        | 6-7 (solução aquosa a 5% p/v)                                  |

Tabela 7 – Dados da <sup>11</sup>C-colina  
FONTE: Molecular Imaging and Contrast Agent Database <sup>(59)</sup>

Na célula a fosfocolina é formada pela fosforilação da colina pela enzima colina cinase, em uma reação dependente do trifosfato de adenosina (ATP) e magnésio (Mg<sup>2+</sup>), a qual

é regulada pela via química da MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases). A fosfocolina é assim fixada intracelularmente. Em 2010, Tolvanen et al.<sup>(50)</sup> publicaram dados da biodistribuição e dosimetria interna da  $^{11}\text{C}$ -colina (tabela 8) a partir de análises experimentais em ratos e humanos, conjuntamente com simulações computacionais, demonstrando que pâncreas, rins e fígado são os órgãos mais expostos a radiação.

Figura 3 – Fórmula estrutural do cloreto da  $^{11}\text{C}$ -colina



FONTE: Google, 2015

| Órgão / Tecido  | Dose absorvida média por unidade de atividade administrada ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ) | Órgão / Tecido                             | Dose absorvida média por unidade de atividade administrada ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ) |
|---|--|--|--|
| Adrenal   | 3,59   | Ovários                                    | 2,02   |
| Baço  | 9,16   | Pâncreas                                   | 29,19  |
| Cérebro   | 1,16   | Parede da bexiga                           | 3,41   |
| Coração   | 3,43   | Pele                                       | 1,22   |
| Fígado  | 20,11  | Pulmões                                    | 4,59   |
| GI <sup>1</sup> - Intestino delgado                   | 2,35   | Rins                                       | 20,62  |
| GI <sup>1</sup> - Parede do estômago                  | 6,00   | Testículos                                 | 1,36   |
| GI <sup>1</sup> - Parede inferior do intestino grosso | 1,81   | Timo                                       | 1,69   |
| GI <sup>1</sup> - Parede superior do intestino grosso | 6,41   | Tireoide                                   | 1,49   |
| Mamas   | 1,39   | Vesícula biliar                            | 4,54   |
| Músculos  | 2,54   | Útero                                      | 1,96   |
| Osso – Células oteogênicas                            | 4,81   | Corpo inteiro                              | 2,97   |
| Osso – Medula óssea vermelha                          | 1,90   | Dose Efetiva ( $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ ) | 4,35   |

<sup>1</sup>Gastrointestinal.

Tabela 8 – Dosimetria interna da  $^{11}\text{C}$ -colina.  
FONTE: Tolvanen et al.(adaptado)<sup>(50)</sup>.

Quando há diagnóstico de recidiva, diversas condutas são possíveis, assim como para o diagnóstico inicial. Porém, diferentemente das já citadas limitações das técnicas de imagens, neste caso o exame PET  $^{11}\text{C}$ -colina surge como técnica promissora na complementação do diagnóstico e estadiamento de recidivas dos tumores da próstata<sup>(5,49,60,61)</sup>. A revisão sistemática e metanálise publicada em 2013 por Evangelista et al.<sup>(62)</sup> com 19 estudos entre os anos 2000 e 2012, sendo 12 que consideravam todos os locais de recidiva, e um total de 1555 pacientes reportou, com um intervalo de confiança (IC) no nível de 95%, uma sensibilidade de 85,6% (95% IC, 82,9%-88,1%) e uma especificidade de 92,6% (95% IC, 90,1%-94,6%). Considerando apenas recidiva em linfonodos foram 3 estudos incluídos e sensibilidade de 100% (95% IC, 90,5%-100%) e uma especificidade de 81,8% (95% IC, 48,2%-97,7%). Considerando apenas recidiva na fossa prostática foram 4 estudos incluídos e sensibilidade de 75,4% (95% IC, 66,9%-82,6%) e uma especificidade de 82% (95% IC, 68,6%-91,4%)<sup>(62)</sup>.

O radiofármaco Anti- $^{18}\text{F}$ -FACBC ou  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine (ácido *anti*-1-amino-3- $^{18}\text{F}$ -fluorociclobutano-1-carboxílico) foi testado em pacientes pela primeira vez em 2007<sup>(63)</sup> e teve demonstrado que seu mecanismo de captação nas células dos cânceres da próstata está correlacionado com expressão do sistema de aminoácidos alanina, serina e cisteína (ACS)<sup>(64)</sup>. Em um estudo com 50 indivíduos realizado por Nanni et al. comparando  $^{11}\text{C}$ -colina e  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine foi demonstrada superioridade estatisticamente significativa deste último, sendo que em 12% (6/50) dos pacientes houve mudança do diagnóstico para positivo e nos demais houve concordância<sup>(65)</sup>. Apesar das limitações do estudo, foi demonstrado o potencial do traçador e ensaios clínicos maiores vêm sendo desenvolvidos.

O antígeno específico de membrana prostática (PSMA) é uma proteína de intensa superexpressão na maioria dos cânceres da próstata, tanto primário quanto metastático<sup>(66)</sup>. Assim, sua marcação radioativa com  $^{68}\text{Ga}$  leva a formação do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA usado, recentemente, como um marcador de grande potencial para imagens, mas que pode ainda, modificando o radionuclídeo, ser utilizado para terapia antineoplásica<sup>(67)</sup>. Um dos primeiros estudos publicados com maior amostragem demonstrou uma boa relação de contraste entre o alvo e os demais órgãos e taxas de detecção de 60% para recidivas em indivíduos com PSA menor que 2,2 ng/mL<sup>(68)</sup>. Resultados significativos com este marcador foram apresentados posteriormente<sup>(69)</sup>, bem como para sua versão baseada em flúor,  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL (2-(3-(1-carboxy-5-[(6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid) (55,70,71). Suas limitações e aplicações vem sendo estudadas em ensaios clínicos, porém não foram

encontradas nos consensos recomendações de uso baseadas em evidências científicas até o momento.

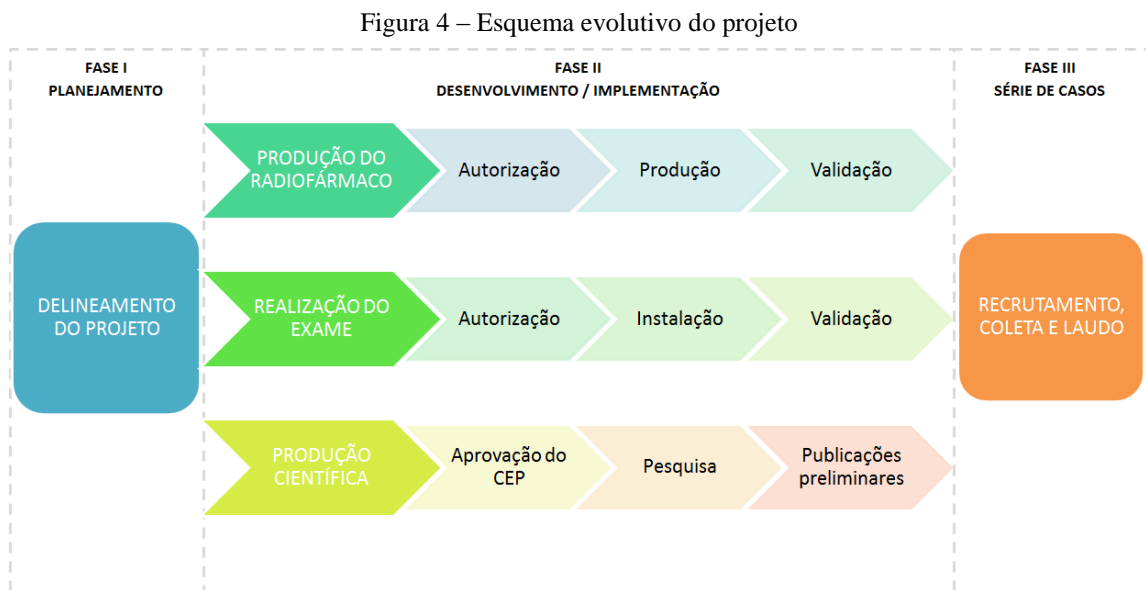
Outros radiofármacos visando avaliar demais características dos cânceres da próstata ainda em fase inicial de pesquisa são o  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor, marcador dos receptores CXCR4<sup>(57)</sup>;  $^{18}\text{F}$ -FDHT ( $^{18}\text{F}$ -fluordihidrotestosterona), marcador dos receptores de androgênio<sup>(72)</sup>; e 18F-BAY864367 (3-cyano-4- $^{18}\text{F}$ -fluorobenzoil-Ala(SO<sub>3</sub>H)-Ala(SO<sub>3</sub>H)-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH<sub>2</sub>), marcador dos receptores de peptídeo liberador da gastrina<sup>(58,73)</sup>.

Apesar das perspectivas de novos radiofármacos, a  $^{11}\text{C}$ -colina, aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) nos EUA em 2012, e a  $^{18}\text{F}$ -colina são os únicos que apresentam grau de evidência reconhecida e são recomendados por consensos internacionais para a recidiva do câncer da próstata<sup>(3,4)</sup>. A revisão sistemática feita por Evangelista et al.<sup>(62)</sup> demonstra que a utilização do PET  $^{11}\text{C}$ -colina apresenta acurácia comparável aos demais métodos bem estabelecidos para recidiva dos tumores da próstata e metástases, sendo que ela está relacionada com o nível de PSA e sua cinética. Estudos mostram ainda que a técnica complementa a informação quando as demais não apresentam resultados e pode ser mais custo-efetiva que as demais por acessar em apenas um procedimento lesões únicas ou múltiplas e locais ou distantes.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Devido à alta complexidade tecnológica, os requisitos da legislação e, para a realidade brasileira, o caráter inovador da técnica de imagem, esse projeto envolveu uma equipe multidisciplinar de engenheiros, físicos, farmacêuticos e médicos.

Inicialmente foram estudadas as necessidades, possíveis dificuldades e prazos, para estruturar um projeto geral com cronograma e responsabilidades. A segunda fase, de desenvolvimento e implementação, ocorreu de forma simultânea em 3 braços, conforme esquematizado na figura 4. Na fase final houve a utilização do radiofármaco desenvolvido em pacientes, na forma de série de casos.



FONTE: Autor (2015)

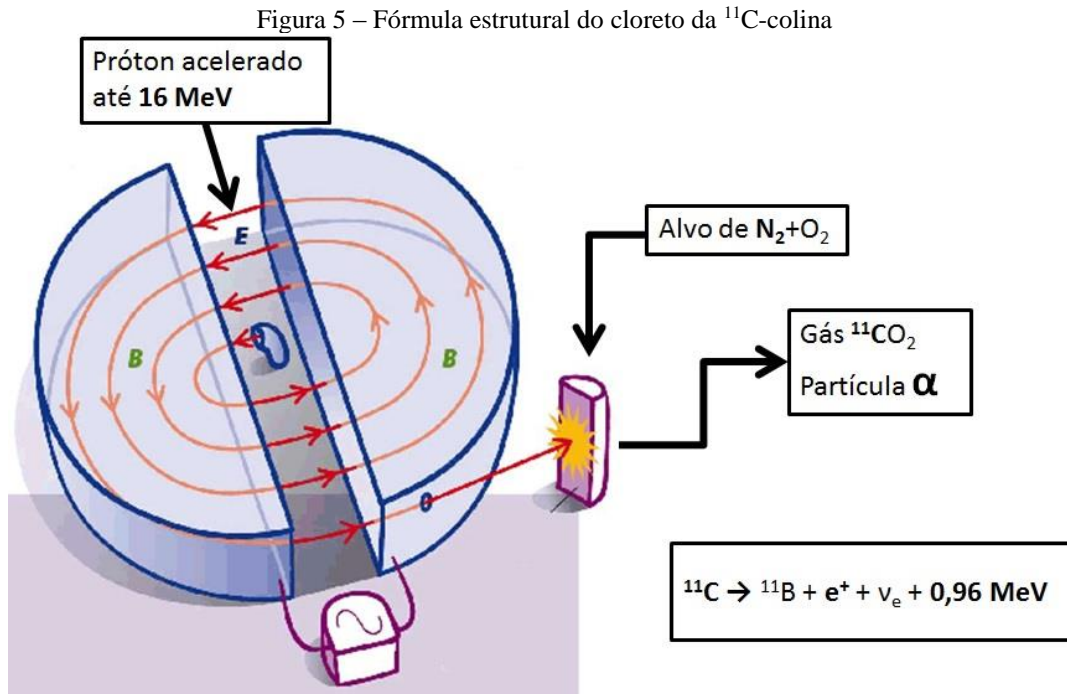
O gerenciamento do projeto foi realizado através do software Microsoft Project Professional 2013<sup>(74)</sup>. Foram inseridas no aplicativo as etapas, prazos e responsabilidades para completar as fases de planejamento, desenvolvimento/implementação e realização da série de casos, sendo determinadas as relações de dependências entre elas.

A fase de desenvolvimento iniciou-se com a formulação de documentos técnicos para aprovação da produção do elemento radioativo carbono 11 ( $^{11}\text{C}$ ) pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e para aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Posteriormente foram importados insumos e instalados os equipamentos necessários para a produção e controle de qualidade do radiofármaco e aquisição das imagens de PET/CT. Ao fim os processos foram validados. Nessa fase foram ainda elaborados os questionários, desenvolvidos protocolos de aquisição e processamento de imagens e definida a forma de documentação de achados.

#### 4.1 Produção do $^{11}\text{C}$

A produção de  $^{11}\text{C}$  ocorre através da reação nuclear do tipo  $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ , em que um porta alvos contendo uma mistura gasosa de  $\text{N}_2$ (pureza 6.0)+ $\text{O}_2$ (0,5%) é irradiado por um feixe de prótons com energia de 16,5 MeV, conforme esquematizado na figura 5. O produto desta irradiação é o  $^{11}\text{C}$  que reage com as moléculas de oxigênio disponíveis e formam o dióxido carbono ( $^{11}\text{CO}_2$ ). O gás é transferido automaticamente do porta alvos para o sintetizador, localizado em uma célula quente. Na reação nuclear ocorre ainda a liberação de uma partícula alfa ( $\alpha$ ).

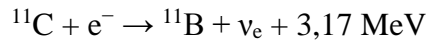
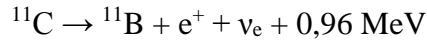


FONTE: <http://rad-planning.com/RADblog/2012/10/15/cyclotron-facilities/>  
(Adaptado pelo Autor - 2015)

O radionuclídeo  $^{11}\text{C}$  possui tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) de 20,4 minutos e decai para boro ( $^{11}\text{B}$ ) por emissão de pósitrons ( $e^+$ ), com abundância de 99,79%, e por captura eletrônica, com



abundância de 0,21%. No processo ocorre ainda a liberação de um neutrino ( $\nu_e$ ) que compartilha a energia em excesso com o pósitron.



Os pósitrons ao interagir com o meio perdem energia e, por fim, junto de um elétron ( $e^-$ ), sofrem o processo de aniquilação emitindo dois fótons gama de 511keV. A propriedade deste par de fótons de se deslocar em direções opostas, com ângulo aproximado de 180°, é fundamental para formação das imagens de PET/CT.

A irradiação foi realizada em um acelerador de partículas do tipo cíclotron PETTrace 800 fabricado pela GE HealthCare. O porta alvos utilizado foi o modelo P520JH  $^{11}\text{CO}_2$  Standard que possui estrutura de alumínio, folhas de havar (uma liga à base de cobalto) e volume interno de 79,5 mL.

A quantidade de material produzido, caracterizada pela atividade ( $A$ ), depende diretamente da corrente do feixe ( $I$ ), do tempo de irradiação ( $t$ ), da constante de decaimento do radionuclídeo ( $\lambda$ ) e do rendimento característico do sistema porta alvos ( $S_Y$ ), podendo ser estimada de forma aproximada pela equação abaixo<sup>(47,75)</sup>.

$$A = S_Y I (1 - e^{-\lambda t})$$

O rendimento do sistema porta alvos, também chamado de *saturation yield*, está relacionado principalmente com a probabilidade da reação nuclear ocorrer, em função da energia do feixe e do número atômico do alvo, e com a espessura do material alvo. Consequentemente, a presença de impurezas, a temperatura e a pressão interna do porta alvos são determinantes.

Foram realizados testes para verificação do rendimento do sistema porta alvos, maior que 117 mCi/ $\mu\text{A}$  segundo o fabricante, e para verificação da estabilidade do mesmo.

## 4.2 Síntese da $^{11}\text{C}$ -colina

Diversos métodos de preparação e purificação da  $^{11}\text{C}$ -colina foram publicados e adotados desde sua primeira versão<sup>(76-79)</sup>. O método utilizado neste estudo sintetiza a  $^{11}\text{C}$ -colina a partir do iodometano ( $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  e também chamado iodeto de metila, ou simplesmente MeI), em um processo chamado de metilação, que é obtido por fase gasosa com a formação inicial de metano ( $^{11}\text{CH}_4$ ) e subsequente reação radical com iodo<sup>(80)</sup>.

Como o  $^{11}\text{C}$  é um emissor de fótons de alta energia e a atividade inicial deste radionuclídeo deve ser alta, dada o seu tempo de meia-vida ultracurto, a preparação do radiofármaco é baseada em um sintetizador TRACERlab FX C Pro, fabricado pela GE HealthCare, totalmente automatizado e instalado dentro de uma célula quente totalmente blindada, modelo MIP1-1100, fabricado pela Comecer. Para garantir a proteção radiológica, o ambiente interno não tem contato com o ambiente externo e sua estanqueidade é garantida. Durante o processo, a célula quente é mantida com pressão negativa, conectada diretamente em um sistema de exaustão de efluentes radioativos.

O TRACERlab é conectado a um computador que controla todo o processo desde o recebimento do  $^{11}\text{CO}_2$  até a liberação do produto final. Existem diversos medidores de atividade, pressão, fluxo e temperatura que permitem monitoramento em tempo real da síntese e possíveis falhas.

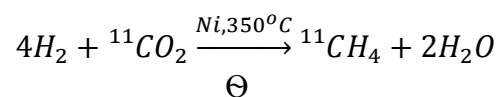
O processo de metilação do  $^{11}\text{CO}_2$  inicia com a transferência e fixação do gás, misturado com hidrogênio ( $\text{H}_2$ ), para uma coluna preenchida com peneiras moleculares (*molecular sieve*) e catalizador de níquel (Ni).

Figura 6 – Célula quente e sintetizador



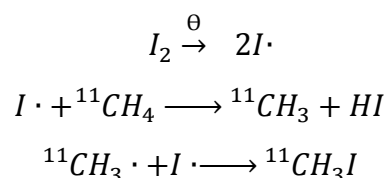
FONTE: Autor, 2015

Ao final do recebimento todas as válvulas de entrada e saída são fechadas e a coluna é aquecida até 350°C. O  $^{11}\text{CO}_2$  é então liberado da coluna, reage com o hidrogênio e com o catalizador para formar  $^{11}\text{CH}_4$ .



A mistura gasosa é então transferida através de uma coluna contendo um secante de pentóxido de fósforo ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) e ascarite® (NaOH adsorvido em grãos de sílica) que retém a água e o  $^{11}\text{CO}_2$  não convertido. O  $^{11}\text{CH}_4$  é então fixado em uma coluna contendo um suporte inerte (carbosphere®) a -175°C, mantida por nitrogênio líquido, e purificado com hélio ( $\text{He}_2$ ).

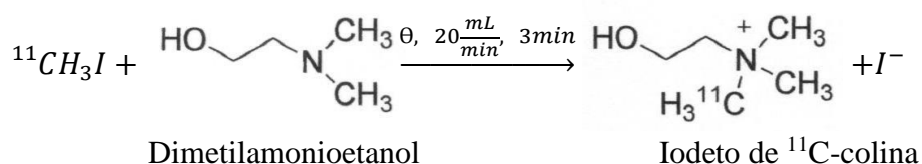
Aquecendo a coluna o gás é liberado e entra em um tubo de quartz a 100°C, em que é misturado ao iodo metálico (I<sub>2</sub>), e segue para um sistema de recirculação, sendo novamente aquecido a 720°C para a formação do <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I.



O MeI é o produto desejado nesta fase, então uma coluna contendo ascarite® é utilizada para reter o ácido iodídrico (HI) e algum traço de água que houver e outra coluna contendo um polímero poroso com grânulos esféricos (porapak™) retém o <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I. O <sup>11</sup>CH<sub>4</sub> que não reagiu retorna ao sistema a fim de otimizar o rendimento final. A recirculação é realizada por aproximadamente 5 minutos de forma que o ganho do processo não seja perdido pelo decaimento radioativo do material.

O processo de obtenção do MeI é comum para a marcação de diferentes radiofármacos. Os precursores e processos específicos realizados após esta etapa é que definirão a forma final do traçador. Neste trabalho o precursor utilizado foi o dimetilamonioetanol (DMAE) que foi depositado em um cartucho de troca iônica com absorvente de sílica (Sep-Pak Accell Plus CM), com volume de 80 µL.

Ao final da fase gasosa o MeI é depositado no Sep-Pak com um fluxo de 20 mL/min por 3 minutos e ocorre a formação da <sup>11</sup>C-colina. Após, o cartucho é lavado com 5 mL de etanol e 10 mL de água, para enfim ser eluído com 5 mL ou 10 mL de salina, a depender do volume final desejado.



O produto final é então transferido para um frasco através de filtro estéril com 0,22 µm, retirado da célula quente através de um braço mecânico articulável e fracionado. São

necessários 1,5 mL para controle de qualidade e o restante é enviado para administração nos pacientes, assim que aprovado o controle de qualidade.

O processo de síntese através do TRACERlab foi considerado como um sistema fechado pois todos materiais iniciais, intermediários e produto final, não são expostos ao ambiente externo em nenhum passo. As colunas foram preenchidas ou substituídas com periodicidades específicas dependendo de cada caso, mas sempre utilizando capelas de fluxo laminar em ambiente estéril e apirogênico. O rendimento de síntese é obtido a partir da razão entre atividade final e inicial do processo, não sendo realizada correção para decaimento radioativo, e, segundo o fabricante, deve ser aproximadamente 15 %.

Tendo em vista a grande quantidade de variáveis envolvidas com a produção do  $^{11}\text{C}$ , síntese da  $^{11}\text{C}$ -colina, controle de qualidade do produto e ainda agendamento dos pacientes, foi criada uma planilha de cálculo da quantidade de material necessária.

### **4.3 Controle de qualidade da $^{11}\text{C}$ -colina**

Todo material injetável em humanos deve passar por uma série de testes que garantam suas características de pureza, eficácia, segurança e biodistribuição. Usualmente esta avaliação é baseada nas monografias das farmacopeias nacionais, e, quando necessário, das farmacopeias americana (USP), europeia (Ph. Eur.) ou internacional (Ph. Int.). A  $^{11}\text{C}$ -colina não possui monografia descrita então foram utilizados os testes descritos para outros radiofármacos baseados em  $^{11}\text{C}$  que possuem monografia, como o  $^{11}\text{C}$ -acetato, e os testes utilizados em publicações<sup>(81,82)</sup>.

#### **4.3.1 Inspeção visual**

A inspeção consiste na avaliação visual do produto quanto a cor, aspecto e ausência de partículas livres.

Devido a radiação, a amostra foi visualizada e trabalhada atrás de um vidro plumbífero e com a utilização de pinças.

#### 4.3.2 Identidade radionuclídica

O objetivo deste teste é identificar qual radionuclídeo existe na amostra e para isso o tempo de meia-vida física ( $t_{1/2}$ ) é útil, pois todo elemento radioativo possui um  $t_{1/2}$  característico.

O calibrador de doses modelo CRC-25PET, fabricado pela Capintec, foi utilizado para medir a atividade do produto em três momentos distintos e, através da equação do decaimento radioativo, foi determinado o seu  $t_{1/2}$ . O valor foi calculado utilizando a equação abaixo, em que  $A_0$  é a atividade inicial e  $t$  é o tempo entre duas medidas. Posteriormente os tempos de meia-vida esperado e calculado são comparados.

$$A = A_0 e^{-\lambda t}, \lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \therefore t_{1/2} = -\ln 2 \cdot t \cdot \ln \frac{A_0}{A}$$

#### 4.3.3 Identidade e pureza radioquímica

A quantidade de  $^{11}\text{C}$  ligado à colina, ou a outra molécula, caracteriza a pureza radioquímica do produto. A identidade radioquímica é verificada comparando o produto com padrão de referência de colina não radioativo.

Para esta avaliação foi utilizado um cromatógrafo líquido de alta performance (HPLC). Neste equipamento a amostra é carregada por uma fase móvel através de uma coluna de troca iônica que interage com as diferentes substâncias separando-as de acordo com a sua carga. Assim, o tempo entre a injeção e a detecção, definido como tempo de retenção, caracteriza a substância. Padrões de referência rastreáveis não radioativos, neste caso DMAE e colina, são utilizados para comparação.

O sistema conta com um detector de condutibilidade e um detector de radiação, que permitem verificar se existe um pico de radiação no tempo de retenção esperado para a colina e se existe outro pico não esperado. O percentual de cada substância na amostra é calculado a partir da área destes picos.

O equipamento utilizado foi da marca Dionex modelo IC1600 com supressora iônica Dionex CERS 500 4, detector de condutividade Dionex DS6, coluna de fase estacionária Waters

SCX (IC-Pak Cation M/D) de 150mm x 3,9mm. A detecção da radiação ocorre por um cristal cintilador de iodeto de cézio impregnado com tálio (CsI(Tl)) com 50 mm x 50 mm x 25 mm acoplado ópticamente a um fotodiodo do tipo PIN de silicone com dimensões de 10mm x 20mm. A fase móvel utilizada foi de 5 nM de HCl e um fluxo de 1,5 mL/min.

#### 4.3.4 Pureza química

Impurezas podem estar presentes na amostra e devem ter suas concentrações determinadas. Neste caso são esperados DMAE e, como solvente residual, etanol e acetonitrila. A literatura cita ainda acetona<sup>(80)</sup> que não é usada neste método de síntese, exceto no caso de alguma eventual limpeza do sistema.

A cromatografia gasosa, que separa as substâncias de forma semelhante ao processo realizado pelo HPLC, foi o método de análise aplicado. O equipamento utilizado foi de marca Bruker, modelo 430CG, com detector de ionização de chama (FID), coluna capilar Varian FactorFour™ VF-200ms, 30m X 0,25mm X 0,32mm (CP8865). A amostragem é automatizada com uma seringa Hamilton de 10 µL. Todo o sistema é controlado pelo software Galaxy Chromatography Application versão 1.9.302.952.

#### 4.3.5 Pureza radionuclídica

A existência de outros elementos radioativos na amostra pode ser verificada através de um espectro de emissão energética. Tendo em vista que os fótons gama derivados da desintegração do <sup>11</sup>C são de 511 keV, qualquer pico energético diferente é considerado como impureza.

Foi utilizado um analisador multicanal Camberra Unispec com detector cintilador do tipo poço modelo 802-2x2w e fotomultiplicadora Osprey modelo 727, operado pelo software Genie 2000 versão 3.2.1.

#### 4.3.6 pH

O pH da amostra foi analisado adicionando quatro alíquotas de 10 µL do produto sobre fita indicadora e, posteriormente, comparada com uma escala fornecida pelo fabricante.

As fitas utilizadas foram da marca EMD modelo colorpHast® cat. 9590 com escala pH 1-13.

#### 4.3.7 Endotoxinas bacterianas

Este teste visa quantificar os níveis de pirógenos exógenos presentes na amostra e que serão administrados ao paciente. Os pirógenos incluem bactérias, fungos e vírus e induzem a elevação da temperatura quando injetados em humanos.

A quantidade de endotoxinas bacterianas foi avaliada com o equipamento EndoSafe® modelo PTS reader da marca Charles River de software versão 7.12.b, método kx122 e cartucho PTS2005F que utiliza o reagente LAL (Limulus Amebocyte Lysate), um extrato aquoso de amebócitos composto de enzimas que reagem na presença de endotoxinas. Foram inseridos 50 µL da amostra do produto em cada um dos três compartimentos do cartucho contendo o reagente e este foi inserido no equipamento para análise.

#### 4.3.8 Integridade de filtro

O filtro estéril utilizado na linha de transferência do produto ao frasco final foi avaliado quanto a sua integridade através do teste bolha que consiste na conexão do filtro usado a uma linha de gás nitrogênio (N<sub>2</sub>) e a uma agulha, que é mergulhada em água. O suprimento do gás é aberto e a pressão aumentada lentamente, verificada a pressão em que surgem as primeiras bolhas, isto é, a integridade do filtro é perdida. Esta pressão deve ser maior que a especificação. Se integridade não é verificada, não é possível garantir esterilidade do produto.

#### 4.3.9 Esterilidade

Meios de cultura com caldos de triptona de soja (TSB) e tioglicolato foram inoculados com amostras do produto por 14 dias, em estufas com 22,5°C e 32,5°C respectivamente, em conjunto com controles negativos de cloreto de sódio (NaCl). Foram realizadas inspeções visuais diárias.



Para validar o processo foram realizadas três produções completas, da irradiação aos controles de qualidade. Adicionalmente, todos os reagentes utilizados tiveram seu certificados de análise do fornecedor verificados e reunidos. Não houve nova purificação destes insumos. Os equipamentos utilizados estavam calibrados e com performance avaliada segundo o programa de garantia de qualidade da instalação.

#### **4.4 Verificação da segurança radiológica**

Esta etapa teve por objetivo avaliar os procedimentos e sistemas de proteção radiológica, sistemas contenção e liberação de efluentes radioativos e blindagens relativas à produção do radionuclídeo  $^{11}\text{C}$ , bem como da síntese da  $^{11}\text{C}$ -colina e sua manipulação para controle de qualidade. Ela é parte integrante obrigatória do processo de Autorização para Modificação que visa obtenção da liberação da CNEN para produção de  $^{11}\text{C}$ , conforme normas CNEN-NE-6.02 “Licenciamento de Instalações Radioativas”<sup>(83)</sup> e Guia de Licenciamento de Instalações produtoras de Radioisótopos com Cíclotrons<sup>(84)</sup>. Houve ainda uma inspeção geral da instalação por fiscais da CNEN para avaliar adequações e modificações realizadas, bem como para acompanhar alguns dos testes.

##### **4.4.1 Controles físicos e administrativos**

Adicionalmente aos controles já existentes para produção de rotina, os seguintes procedimentos foram realizados durante os testes:

- Apenas os supervisores de radioproteção (SPR) da instalação e o titular, também com título de SPR, participaram dos testes.
- Não foi permitido acesso dos demais indivíduos ocupacionalmente expostos (IOEs) às áreas produtivas.
- O sistema de gerenciamento de pressões foi monitorado a fim de identificar variações importantes.

#### 4.4.2 Medidas tomadas para garantir a segurança dos trabalhadores

Foram utilizados os seguintes medidores e procedimentos:

- Medida instantânea de taxas de dose ambientais pelo sistema automatizado de monitoramento MediSmarts.
- Monitoramento individual e instantâneo de taxas de dose e dose acumulada pelos dosímetros de leitura direta Rados RAD-60R1233-218.
- Detectores Geiger-Muller com probes de área (interna) e de superfície estiveram disponíveis, Ludlum 14C e 44-9 respectivamente.
- Foi realizado teste de estanqueidade do alvo, linhas de transferência, célula quente (hot-cell) e Sistema de Decaimento por Retardo (decay pit) por onde o material passaria.
- A irradiação ocorreu dentro do bunker com todos os sistemas de segurança previstos para a produção de  $^{18}\text{F}$ .

O decay pit é constituído de um conjunto de mangueiras enroladas com um comprimento total de aproximadamente 200 metros, de forma que o gás radioativo circula enquanto ocorre o seu decaimento e, ao chegar à extremidade para liberação na atmosfera, sua concentração radioativa está reduzida. Este sistema tem, portanto, a finalidade de garantir que a liberação de rejeitos radioativos gasosos na atmosfera seja menor que o limite de 11 kBq/m<sup>3</sup> estabelecido pela CNEN<sup>(85)</sup>.

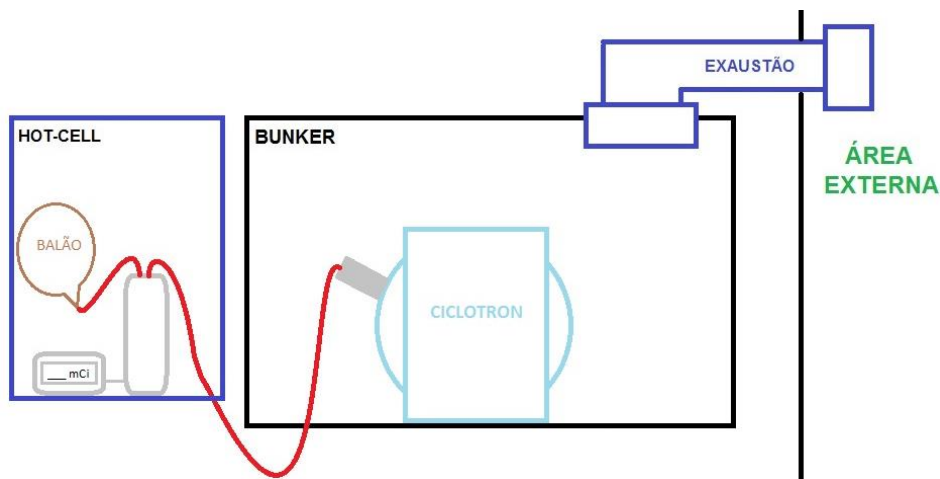
O Sistema de Proteção Radiológica recebe as informações de pressão, temperatura, níveis de radiação no bunker e na exaustão para garantir as condições de operação para irradiação segura. Adicionalmente, sequências lógicas são utilizadas para impedir que seja realizada irradiação por pessoas desautorizadas ou indevidamente e ainda para que não seja possível entrar no bunker quando a radiação estiver acima do limite especificado.

#### 4.4.3 Testes de operação, eficiência dos sistemas e segurança radiológica

Adicionalmente aos controles de rotina realizados nos equipamentos utilizados para a produção do  $^{18}\text{F}$ , foram executados testes para a o desempenho dos sistemas implementados para produção de  $^{11}\text{C}$  e proteção radiológica.

A figura 7 ilustra a montagem do experimento em que é possível medir a atividade produzida. A saída do alvo de  $^{11}\text{C}$  é conectada em um duto de aço que leva o material até a hot-cell. Na célula quente foi instalado um medidor de atividades e dentro deste uma coluna com ascarate® para retenção do gás. Na saída da coluna foi conectado um duto e, em seguida, um balão de coleta para armazenar o material não retido na coluna.

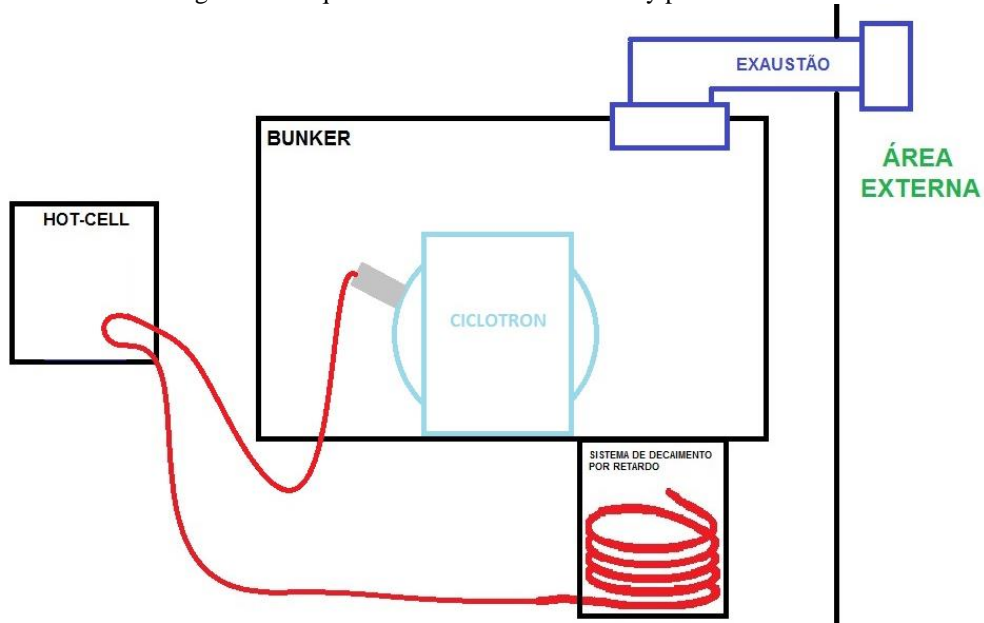
Figura 7 – Esquema Alvo > Medidor de Atividades > Balão



FONTE: Autor, 2015

A figura 8 ilustra a montagem do experimento em que é possível avaliar o funcionamento do decay pit. A montagem é semelhante ao anterior, porém, na célula quente o duto é conectado diretamente no decay pit, simulando uma síntese com rendimento de 0% em que todo o material é descartado (pior condição possível). O decay pit está localizado em um compartimento dentro do bunker, conectando-se direto à célula quente.

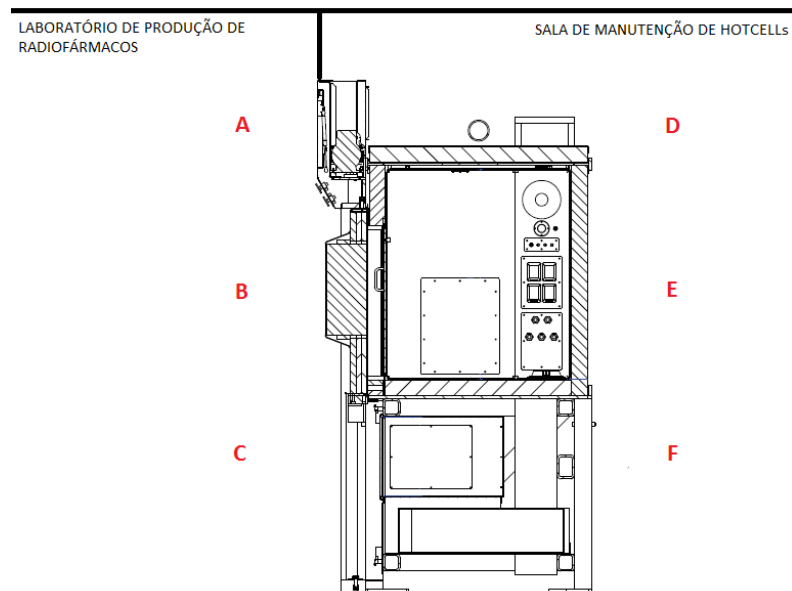
Figura 8 – Esquema Alvo > Hot-cell > Decay pit > Exaustão



FONTE: Autor, 2015

A figura 9 apresenta um corte lateral da hot-cell, em que são identificados os demais pontos de medidas de taxas de dose (pontos A, B, C, D, E e F).

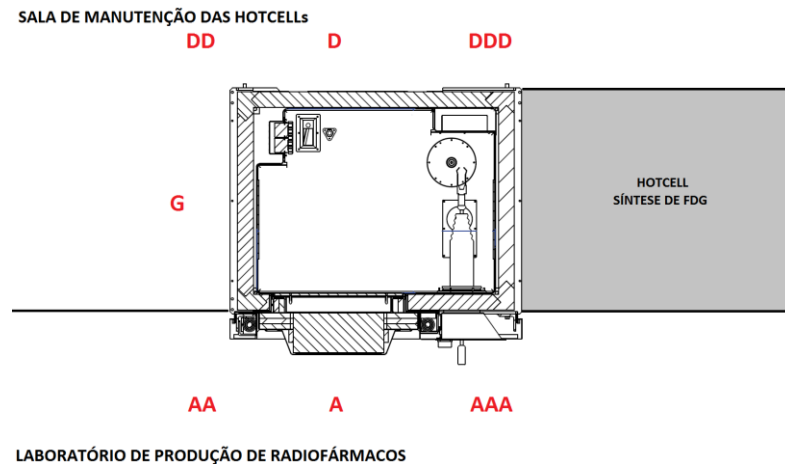
Figura 9 – Esquema de pontos de medida (corte lateral)



FONTE: Adaptado do manual do fabricante, Comecer MIP1-1100 (2010)

A figura 10 apresenta um corte superior da hot-cell, em que são identificados os pontos de medidas de taxas de dose. Os pontos A, B, C, D, E e F são replicados em duas posições paralelas (AA e AAA) e são identificados os pontos G, H e I.

Figura 10 – Esquema de pontos de medida (corte superior)



FONTE: Adaptado do manual do fabricante, Comecer MIP1-1100 (2010)

#### 4.4.3.1. Teste de estanqueidade do alvo de $^{11}\text{C}$ , linhas de transferência, hot-cell, sistema de exaustão e decay pit.

Para avaliar a estanqueidade do alvo, linhas de transferência e decay pit foi realizada análise qualitativa (inspeção física e teste bolha) e quantitativa (variação de pressão interna), cada segmento foi isolado e foi acompanhada a perda de pressão relativa medida no transdutor existente no sistema do porta alvos.

O duto de exaustão foi avaliado a partir da inspeção visual da integridade física, acompanhamento de pressão em relação ao histórico e de medidas de taxas de dose ao longo do duto nos ambientes por onde o duto passa.

Para avaliação da hot-cell foi usado o procedimento de rotina da instalação, que está fundamentado na ISO 10648-2<sup>(86)</sup>.

#### 4.4.3.2. Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade.

Este teste teve a finalidade de avaliar a operação do ciclotron para a produção de  $^{11}\text{C}$ . Para isso foi usada corrente de 5  $\mu\text{A}$  e irradiação de 10 minutos. O material produzido não foi transferido, sendo mantido no alvo até seu decaimento a níveis insignificantes.

Os níveis de radiação no bunker, exaustão e ambientes foram monitorados a fim de avaliar possíveis vazamentos de gás.

*4.4.3.3. Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade, transferindo para hot-cell e balão de coleta.*

Este teste utilizou o esquema da figura 7, para, com baixa atividade e risco, validar a produção, transferência e medida de atividade produzida e rendimento do porta alvos. Para isso foi usada corrente de 5  $\mu\text{A}$  e irradiação de 5 minutos. Foram realizadas ainda medidas de levantamento radiométrico, conforme esquemas apresentados nas figuras 9 e 10.

*4.4.3.4. Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade, transferindo para hot-cell e depois para decay pit.*

Este teste utilizou o esquema da figura 8, para, com baixa atividade e risco, validar a produção, transferência e descarte via decay pit do material produzido. Para isso foi usada corrente de 5  $\mu\text{A}$  e irradiação de 10 min. Foram realizadas ainda medidas de levantamento radiométrico, conforme esquemas apresentados nas figuras 9 e 10.

*4.4.3.5. Teste de irradiação com alta corrente, máxima atividade.*

A fim de avaliar o comportamento do ciclotron e do alvo para a capacidade máxima de produção, o alvo foi irradiado com a corrente máxima recomendada pelo fabricante (50  $\mu\text{A}$ ) e tempo máximo possível (30 min). Neste caso não foi realizada transferência ou medida de atividade produzida, sendo o material mantido no alvo, dentro do bunker, até seu decaimento a níveis insignificantes.

*4.4.3.6. Teste de irradiação com alta corrente, máxima atividade, transferindo para hot-cell e balão de coleta.*

O objetivo deste teste foi demonstrar o funcionamento de todos os sistemas de produção e de segurança durante a produção de  $^{11}\text{C}$  na máxima capacidade, registrando a atividade máxima produzida.

Com a configuração esquematizada na figura 7, foi realizada uma irradiação de 30 min com a corrente de 44  $\mu\text{A}$ . Ao finalizar, o material foi transferido para a hot-cell em que ficará o sintetizador específico para este radionuclídeo.

Foram realizadas ainda medidas de levantamento radiométrico, conforme esquemas apresentados nas figuras 9 e 10.

#### *4.4.3.7. Teste de irradiação alta corrente, máxima atividade, transferindo para hot-cell e depois para decay pit.*

O objetivo deste teste foi demonstrar o funcionamento de todos os sistemas de produção e de segurança durante a produção de  $^{11}\text{C}$  na máxima capacidade, registrando a quantidade de efluentes liberada na atmosfera ao enviar todo o material para o sistema de decaimento por retardo (decay pit).

Com a configuração esquematizada na figura 8, foi realizada uma irradiação de 30 minutos com a corrente de 44  $\mu\text{A}$ . Ao finalizar, o material foi transferido para a hot-cell, em que ficará o sintetizador específico para este radionuclídeo, e direcionado para o decay pit.

Foram realizadas ainda medidas de levantamento radiométrico, conforme esquemas apresentados nas figuras 9 e 10.

## **4.5 Série de casos**

### **4.5.1 Seleção da população e características**

A coleta de dados prospectiva em corte transversal foi realizada de acordo com a declaração de Helsinque, legislações nacionais e recomendações do CEP da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CAAE: 32188014.6.0000.5544). A inclusão dos participantes foi realizada de forma sequencial, por ordem de chegada, e em um único grupo. Todos eles assinaram o consentimento livre e esclarecido permitindo o uso de forma anônima dos seus dados clínicos para pesquisa e publicações científicas.

A indicação dos participantes ocorreu através de e-mail por urologistas e oncologistas de hospitais gerais e secundários, públicos e privados, e de clínicas especializadas, entre outubro e dezembro de 2015.

Foram estudados homens com recidiva laboratorial de câncer da próstata, após prostatectomia, confirmada a partir da dosagem sérica de PSA total segundo os critérios da Associação Europeia de Urologia (EAU)<sup>(3)</sup> e em concordância com a rede nacional americana de câncer (NCCN)<sup>(4)</sup>.

Os critérios de inclusão foram:

- Ter realizado prostatectomia radical a mais de um mês;
- Ter no mínimo duas análises do PSA total com valores maiores que 0,2 ng/mL, após a cirurgia.

Os critérios de exclusão foram:

- Possuir histórico de outros tipos de câncer.
- Ter realizado tratamento complementar com radioterapia há menos de um mês.
- Ter diagnóstico de inflamações ou infecções há menos de um mês.

A coleta de dados ocorreu em apenas um comparecimento de cada paciente ao Serviço de Medicina Nuclear do Complexo Médico-hospitalar Delfin (CMD) em Lauro de Freitas. As análises das imagens e tratamento dos dados ocorreram no próprio centro, enquanto as amostras de sangue foram coletadas e processadas pelo Laboratório São Rafael.

Após o contato inicial, os médicos solicitantes receberam uma carta de introdução ao projeto, uma ficha de indicação com critérios de inclusão e exclusão e informações sobre o preparo para o paciente (anexo B). Foi solicitada também a indicação da conduta clínica planejada antes e depois do recebimento do exame a fim de avaliar se o mesmo agregou valor, modificando o planejamento inicial.



O paciente foi orientado a comparecer em jejum de seis horas, exceto água, e apresentar os laudos do último exame de PSA total anterior e todos posteriores à prostatectomia, de tratamentos e medicações utilizadas antes da cirurgia, laudo patológico da prostatectomia e de outros exames relacionados à doença.

#### 4.5.2 Protocolo de imagens e coleta de dados

Os dados clínicos dos pacientes foram registrados conforme questionários do anexo B, bem como as informações sobre exames anteriores e coletada amostra de sangue para avaliação do PSA total atual.

Após esvaziar a bexiga, cada paciente foi posicionado na maca em decúbito ventral com a cabeça voltada para dentro do gantry do PET/CT e com os braços sobre a cabeça.

O protocolo padrão de aquisição do PET/CT com  $^{11}\text{C}$ -colina, utilizado para todos os pacientes, foi o seguinte:

- 1) Topograma anterior cobrindo base do crânio até fêmur proximal, para planejamento das aquisições seguintes;
- 2) CT de baixa dose da região da pelve;
- 3) Injeção do radiofármaco e PET dinâmico da região da pelve;
- 4) PET de corpo-inteiro, iniciando pela pelve, na direção caudocranial.
- 5) CT de corpo-inteiro, iniciando pela pelve, na direção caudocranial.

Foi utilizado um PET/CT Discovery™ 610 16SL da GE HealthCare. O topograma foi adquirido em aquisição axial com 100 kVp e 10 mA. As demais aquisições com CT foram helicoidais e utilizaram 120 kVp (quilovolt pico), 0,5 segundos/rotação, passo (pitch) de 0,938, espessura de corte de 3,75 mm, e corrente variável de acordo com o controle automático de exposição setado para índice de ruído igual a 28,5, sendo no máximo 220 mA. O PET dinâmico iniciou imediatamente após a administração do radiofármaco e foi realizado em uma única posição da maca com 5 imagens sequenciais de 1 minuto cada em list mode. O PET de corpo-inteiro foi adquirido em 6 a 7 posições de maca, dependendo da altura do paciente, e com 2 minutos cada. Foi administrado entre 10 mCi e 15 mCi de  $^{11}\text{C}$ -colina por via endovenosa, dependendo do peso do paciente.

#### 4.5.3 Análise das imagens

Para análise das imagens foi utilizada uma estação de processamento de imagens AW VolumeShare 5 e software VolumeViewer PET. As séries anonimizadas foram visualizadas em cortes axiais, coronais e sagitais do CT e PET individualmente e fusionadas (PET+CT).

Dois médicos especialistas em medicina nuclear pela Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear e um médico especialista em radiologia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, cegados quanto às informações dos pacientes, avaliaram de forma independente as imagens. Discordâncias foram reavaliadas em conjunto.

A interpretação visual foi utilizada inicialmente para identificar regiões de maior captação do marcador em relação às áreas adjacentes e, posteriormente, foi avaliado o SUV (Standardized Uptake Value) máximo como informação adicional.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Produção do $^{11}\text{C}$

Inicialmente não foi identificada perda de estanqueidade no porta alvos ao preenchê-lo com a mistura de  $\text{N}_2$  e  $\text{O}_2$ , que foram corrigidas com o reassentamento das conexões. O sistema mostrou se também instável nos primeiros testes, com a pressão interna aumentando continuamente até parar a irradiação. Esta falha foi corrigida com otimização da pressão interna inicial do porta alvos e melhora do alinhamento do mesmo com relação ao feixe.

A performance do sistema, avaliada através do cálculo do rendimento do porta alvos (saturation yield) em comparação com o especificado ( $117 \text{ mCi}/\mu\text{A}$ ), ficou acima do esperado, conforme demonstra a figura 11.

Figura 11 – Cálculo para avaliação da performance do porta alvos

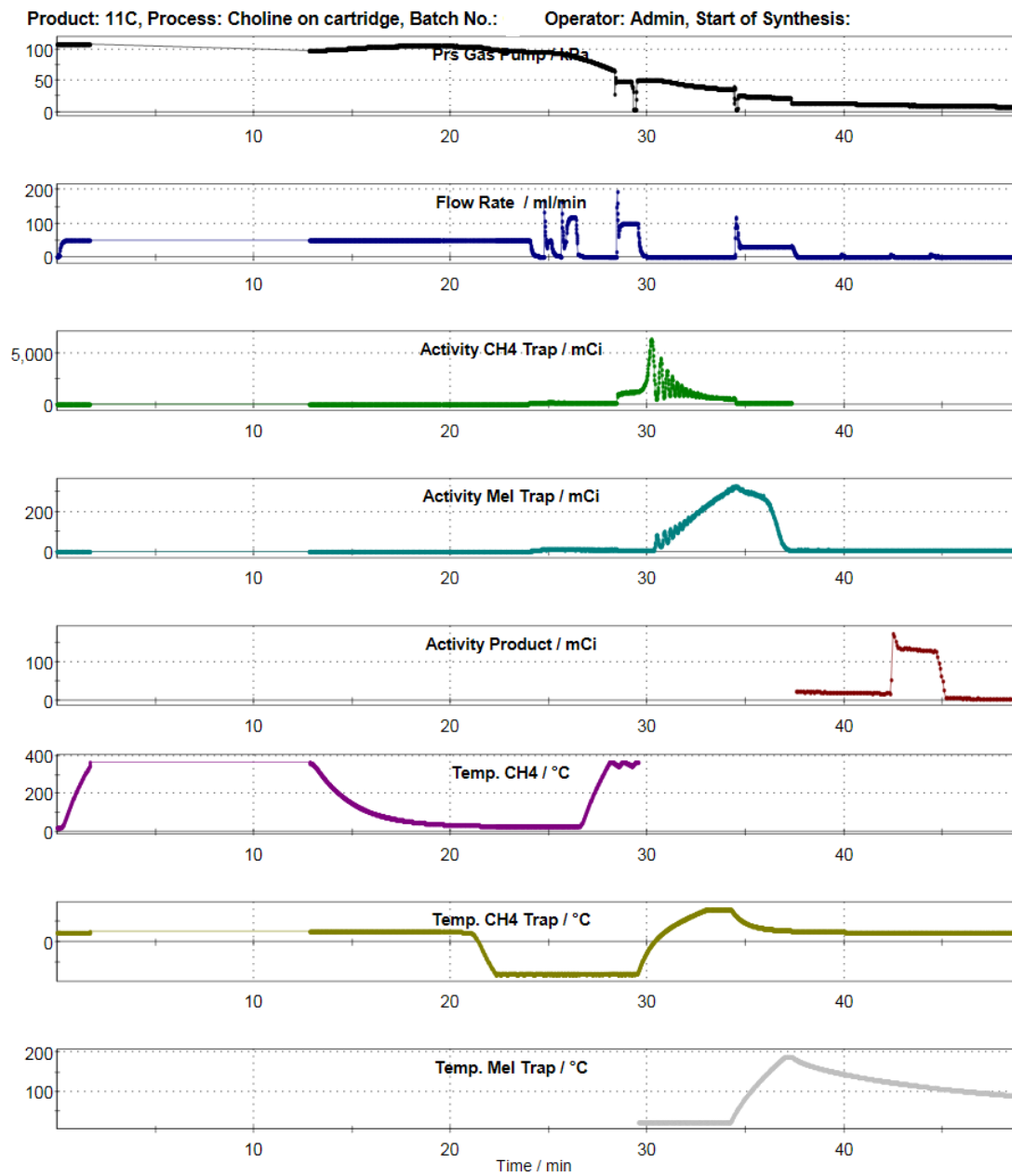
| <b>Cálculo do <i>Saturation Yield</i></b> |         |  |         |
|---|---------|--|---------|
| Meia-vida do isótopo (min):               | 20,35   | Atividade corrigida (mCi)              | 2100,00 |
| Corrente do Feixe ( $\mu\text{A}$ ):      | 30,00   | Atividade EOB (mCi)                    | 2489,90 |
| Tempo de irradiação (min):                | 22,00   | Atividade SAT (mCi)                    | 4721,76 |
| Tempo após EOB (min):                     | 5,00    | a(%)                                   | 52,73   |
| Atividade (mCi):                          | 2100,00 |  |         |
| Atividade inicial no EOB(mCi):            | 0,00    | Saturation YIELD (mCi/ $\mu\text{A}$ ) | 157,39  |

FONTE: GE HealthCare, 2010

### 5.2 Síntese da $^{11}\text{C}$ -colina

A síntese demonstrou-se bastante estável assim que foi definida a melhor forma de realizar o processo e, também, as verificações e condicionamentos prévios necessários. Na figura 12 é apresentado um exemplo de gráficos gerados pelo software do sintetizador para acompanhamento do processo de síntese.

Figura 12 – Gráficos para acompanhamento da síntese



FONTE: Autor, 2015

Na tabela 9 são apresentados dados médios e desvios de nove sínteses realizadas com sucesso. O volume do produto final foi 15 mL e o tempo de síntese foi 15 minutos, contudo os dados não foram corrigidos com relação ao decaimento radioativo.

| Parâmetro  | Média | Desvio padrão | Max – Min   |
|--|-------|---------------|-------------|
| Atividade inicial de $^{11}\text{CO}_2$ [mCi]                      | 2.246 | 1.324         | 4.200 - 160 |
| Rendimento de $^{11}\text{C}[\text{CH}_3\text{I} (\text{MeI})$ [%] | 27    | 11            | 38 – 7      |
| Rendimento de $^{11}\text{C}$ -colina [%]                          | 43    | 15            | 59 – 9      |
| Rendimento total da síntese [%]                                    | 12    | 7             | 20 – 1      |

Tabela 9 – Dados de irradiação e síntese da  $^{11}\text{C}$ -colina

Conhecendo os parâmetros de síntese e controle de qualidade foi desenvolvida uma planilha para cálculos e planejamento das produções (figura 13).

Figura 13 – Planilha de planejamento de pacientes e produção (dados criados para ilustração)

| PLANILHA DE PLANEJAMENTO DE PRODUÇÃO |      |                                      |                                      |
|--------------------------------------|------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Parâmetros básicos</b>            |      |                                      |                                      |
| Tempo entre pacientes (min):         |      | 30                                   |                                      |
| Percentual de perda (%):             |      | 0,05                                 |                                      |
| Tempo de meia-vida (min):            |      | 20,40                                |                                      |
| <b>PLANEJAMENTO DE PACIENTES</b>     |      |                                      |                                      |
| Paciente                             | Peso | Previsão de atividade injetada (mCi) | Atividade necessária no frasco (mCi) |
| Pcte 1                               | 100  | 12,00                                | 12,60                                |
| Pcte 2                               | 75   | 9,00                                 | 44,37                                |
| Pcte 3                               | 80   | 9,60                                 | 133,04                               |
| -                                    | 0    | 0,00                                 | 0,00                                 |
| -                                    | 0    | 0,00                                 | 0,00                                 |
| -                                    | 0    | 0,00                                 | 0,00                                 |
| <b>Total</b>                         |      | <b>30,60</b>                         | <b>133,04</b>                        |
| <b>PLANEJAMENTO DE PRODUÇÃO</b>      |      |                                      |                                      |
| <b>Irradiação</b>                    |      |                                      |                                      |
| Saturation Yield (mCi/uA):           |      | 140,00                               |                                      |
| Corrente prevista (uA):              |      | 60,00                                |                                      |
| Tempo de irradiação (min):           |      | 30,00                                |                                      |
| Atividade EOB (mCi):                 |      | <b>5368,98</b>                       |                                      |
| <b>Síntese</b>                       |      |                                      |                                      |
| Tempo após EOB (min):                |      | 5,00                                 |                                      |
| Atividade SOS (mCi):                 |      | 4530,13                              |                                      |
| Rendimento esperado (%):             |      | 0,15                                 |                                      |
| Atividade EOS (mCi):                 |      | <b>679,52</b>                        |                                      |
| <b>Fracionamento</b>                 |      |                                      |                                      |
| Volume do produto (ml):              |      | 10,00                                |                                      |
| Volume para CQ (ml):                 |      | 1,50                                 |                                      |
| Atividade para CQ (mCi):             |      | 101,93                               |                                      |
| Atividade pacientes (mCi):           |      | <b>577,59</b>                        |                                      |
| <b>Extras</b>                        |      |                                      |                                      |
| Tempo de CQ / transporte (min):      |      | 30,00                                |                                      |
| Perdas não esperadas (%):            |      | 0,00                                 |                                      |
| Atividade pacientes (mCi):           |      | <b>208,42</b>                        |                                      |

FONTE: Autor, 2015

### 5.3 Controle de Qualidade

São apresentados na tabela 10 os resultados de controle de qualidade das três produções completas realizadas para validação do processo. Os níveis de impurezas químicas no produto são normalmente especificados em função do volume máximo recomendado do produto, que neste caso foi de 10 mL.

| Dados/Teste                            | Especificação                             | Teste 1        | Teste 2       | Teste 3       |
|--|---|----------------|---------------|---------------|
| <b>Atividade <sup>11</sup>C-colina</b> | -   | 150 mCi        | 250 mCi       | 660 mCi       |
| <b>Concentração radioativa</b>         | -   | 15 mCi/mL      | 25 mCi/mL     | 66 mCi/mL     |
| <b>Volume</b>                          | -   | 10 mL          | 10 mL         | 10 mL         |
| <b>pH</b>                              | 4,5 - 8,5                                 | 5,5            | 5,5           | 6             |
| <b>Aspecto</b>                         | Solução límpida, incolor e sem partículas | Conforme       | Conforme      | Conforme      |
| <b>Pureza química</b>                  |   |                |               |               |
| <b>DMAE</b>                            | < 0,001 g/100 mL                          | 0,000 g/100mL  | 0,000 g/100mL | 0,000 g/100mL |
| <b>Etanol</b>                          | < 0,50 g/100 mL                           | 0,07 g/100mL   | 0,08 g/100mL  | 0,22 g/100mL  |
| <b>Acetonitrila</b>                    | < 0,04 g/100 mL                           | 0,0051 g/100mL | 0,000 g/100mL | 0,006 g/100mL |
| <b>Identidade radionuclídica</b>       | 19,9 - 20,9 min                           | 20,3           | 20,3          | 20,3          |
| <b>Pureza radionuclídica</b>           | > 99,9 %                                  | 100%           | 100%          | 100%          |
| <b>Pureza radioquímica</b>             | > 95 %                                    | 100%           | 100%          | 100%          |
| <b>Teste bolha</b>                     | > 3,1 bar                                 | 4,2 bar        | 4,0 bar       | 3,5 bar       |
| <b>Esterilidade</b>                    | Ausência de crescimento de microrganismos | Conforme       | Conforme      | Conforme      |
| <b>Endotoxinas bacterianas</b>         | < 12,5 EU/mL                              | < 5,0 EU/mL    | < 5,0 EU/mL   | < 5,0 EU/mL   |

Tabela 10 – resultados de controle de qualidade do produto

### 5.4 Verificação da segurança radiológica

#### 5.4.1 Testes de estanqueidade

A avaliação de integridade física não identificou fissuras, avarias ou falhas de acoplamento, assim como os testes bolha.

Segundo o fabricante o porta alvos deve apresentar perda de pressão menor que 2 psi/h. Nos testes as leituras indicaram perda menor que 1 psi/h. Quando acoplada a linha de transferência, e depois o decay pit, não houve alteração na taxa de perda.

A hot-cell foi classificada como nível IV, segundo recomendados pela ISO 10648-2<sup>(86)</sup>. Os resultados da variação de pressão interna em função do tempo obtidos são apresentados na figura 14.

Figura 14 – Teste de estanqueidade da hot-cell.



### TESTE DE ESTANQUEIDADE DA HOTCELL

Data e hora: 06/04/15 às 12:59

Responsável: Fernando Fernandes

Pressão normal de operação: 125 Pa

| TEMPO<br>seg | TEMPO<br>(min) | Patm<br>Pa | $\Delta P$<br>mmCA | $\Delta P$<br>Pa | Pint<br>Pa | T<br>°C | T<br>°K | L<br>$\Delta V/h$ | L%<br>% |
|--------------|----------------|------------|--------------------|------------------|------------|---------|---------|-------------------|---------|
| 0            | 0,00           | 101300     | 25,5               | 250              | 101050,0   | 20      | 293,15  | -                 | -       |
| 10           | 0,17           | 101300     | 25,5               | 250              | 101050,0   | 20      | 293,15  | 0,0000            | 0,00    |
| 20           | 0,33           | 101300     | 22,9               | 225              | 101075,0   | 20      | 293,15  | 0,0445            | 4,45    |
| 30           | 0,50           | 101300     | 17,8               | 175              | 101125,0   | 20      | 293,15  | 0,0891            | 8,91    |
| 40           | 0,67           | 101300     | 13,3               | 130              | 101170,0   | 20      | 293,15  | 0,1069            | 10,69   |
| 50           | 0,83           | 101300     | 10,2               | 100              | 101200,0   | 20      | 293,15  | 0,1069            | 10,69   |
| 60           | 1,00           | 101300     | 8,7                | 85               | 101215,0   | 20      | 293,15  | 0,0980            | 9,80    |
| 70           | 1,17           | 101300     | 7,1                | 70               | 101230,0   | 20      | 293,15  | 0,0916            | 9,16    |
| 80           | 1,33           | 101300     | 6,1                | 60               | 101240,0   | 20      | 293,15  | 0,0846            | 8,46    |
| 90           | 1,50           | 101300     | 5,1                | 50               | 101250,0   | 20      | 293,15  | 0,0792            | 7,92    |
| 100          | 1,67           | 101300     | 4,6                | 45,0             | 101255,0   | 20      | 293,15  | 0,0730            | 7,30    |
| 110          | 1,83           | 101300     | 3,6                | 35,0             | 101265,0   | 20      | 293,15  | 0,0696            | 6,96    |
| 120          | 2,00           | 101300     | 3,6                | 35,0             | 101265,0   | 20      | 293,15  | 0,0638            | 6,38    |
| 130          | 2,17           | 101300     | 3,6                | 35,0             | 101265,0   | 20      | 293,15  | 0,0589            | 5,89    |
| 140          | 2,33           | 101300     | 3,6                | 35,0             | 101265,0   | 20      | 293,15  | 0,0547            | 5,47    |
| 150          | 2,50           | 101300     | 3,6                | 35,0             | 101265,0   | 20      | 293,15  | 0,0511            | 5,11    |
| 160          | 2,67           | 101300     | 3,6                | 35,0             | 101265,0   | 20      | 293,15  | 0,0479            | 4,79    |
| 170          | 2,83           | 101300     | 3,6                | 35,0             | 101265,0   | 20      | 293,15  | 0,0451            | 4,51    |

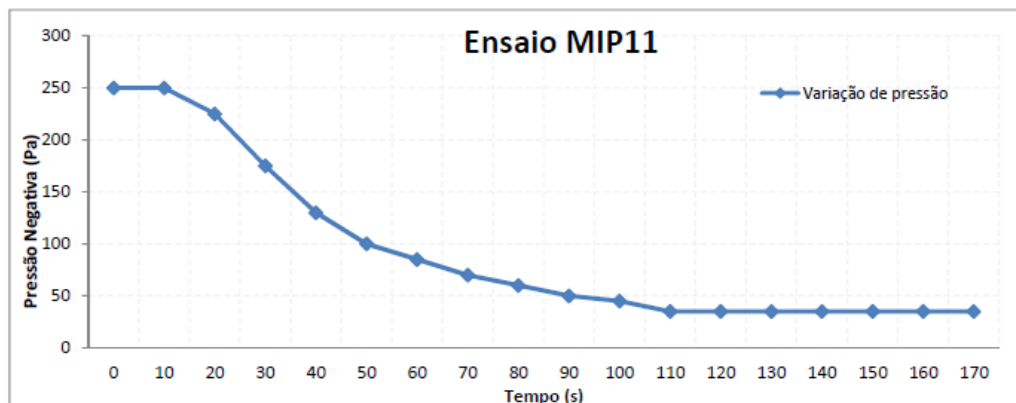
de 130 a 60 Pa = 6,23 %

Perda de condição de operação

de 250 a 45 Pa = 7,30 %

Valor máximo de perda

CORRESPONDE A CLASSE 4 DE ISO PARA CONDIÇÃO DE OPERAÇÃO



FONTE: Autor, 2015

#### 5.4.2 Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade.

Ao realizar as primeiras avaliações, detectou-se que a pressão interna no porta alvos aumentava rapidamente até o sistema de proteção do mesmo interromper o feixe. Foram realizadas trocas de peças, alinhamento e calibrações pelo fabricante resolvendo o problema. O teste foi repetido satisfatoriamente.

#### 5.4.3 Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade, transferindo para hot-cell e balão de coleta.

A irradiação e a transferência ocorram sem intercorrências. As medidas de taxas de dose ambientais e nos pontos especificados, assim como na exaustão, não apresentaram leituras superiores ao background (BG) das salas.

O rendimento (saturation yield) foi calculado, conforme apresentado na figura 15, e ficou em 214,06 mCi/μA, muito acima do especificado.

Figura 15 – Cálculo para avaliação da performance do porta alvos.

| <b>Cálculo do <i>Saturation Yield</i></b> |        |                           |         |
|---|--------|---------------------------|---------|
| Meia-vida do isótopo (min):               | 20,35  | Atividade corrigida (mCi) | 158,00  |
| Corrente do Feixe (μA):                   | 5,00   | Atividade EOB (mCi)       | 169,14  |
| Tempo de irradiação (min):                | 5,05   | Atividade SAT (mCi)       | 1070,30 |
| Tempo após EOB (min):                     | 2,00   | a(%)                      | 15,80   |
| Atividade (mCi):                          | 158,00 |                           |         |
| Atividade inicial no EOB(mCi):            | 0,00   | Saturation YIELD (mCi/μA) | 214,06  |

FONTE: GE HealthCare, 2010

#### 5.4.4 Teste de irradiação com baixa corrente, baixa atividade, transferindo para hot-cell e depois para decay pit.

A irradiação e a transferência ocorreram sem intercorrências. As medidas de taxas de dose ambientais e nos pontos especificados, assim como na exaustão, não apresentaram leituras superiores ao background (BG) das salas.



#### 5.4.5 Teste de irradiação com alta corrente, máxima atividade.

O sistema não foi capaz de chegar a corrente de 60  $\mu\text{A}$ , máxima especificada, devido à alta pressão no alvo, então a irradiação foi realizada com corrente de 50  $\mu\text{A}$  e, neste caso, a irradiação transcorreu sem problemas.

Como o material foi mantido no alvo até seu decaimento, as medidas ambientais e da exaustão não apresentaram qualquer leitura diferente de BG.

#### 5.4.6 Teste de irradiação com alta corrente, máxima atividade, transferindo para hot-cell e balão de coleta.

A figura 16 apresenta o relatório da irradiação gerado pelo software de controle do cíclotron.

Figura 16 – Relatório de irradiação

```

-----
Batch id.                20150709_C_000866

Operator                 PET
Process type             (5) 11C-CO2aux

Preparation started      2015-07-09 11:57:05
Irradiation started      2015-07-09 12:00:32
Irradiation ended        2015-07-09 12:30:43

Selection                Time
                        Set   True
Irr. time [min.sec]     30:00 30:06
Charge [uAh]             2.5   21.8

Calc. Activity [mCi]     4559

Current [uA]             Set   Min   Mean  Max
                        5     4     44   45

Target pressure [psi]    Fill  Min   Mean  Max
                        172.8 216.7 353.0 359.8

Flow [ml/min]           -     -     -
Production exit with code -

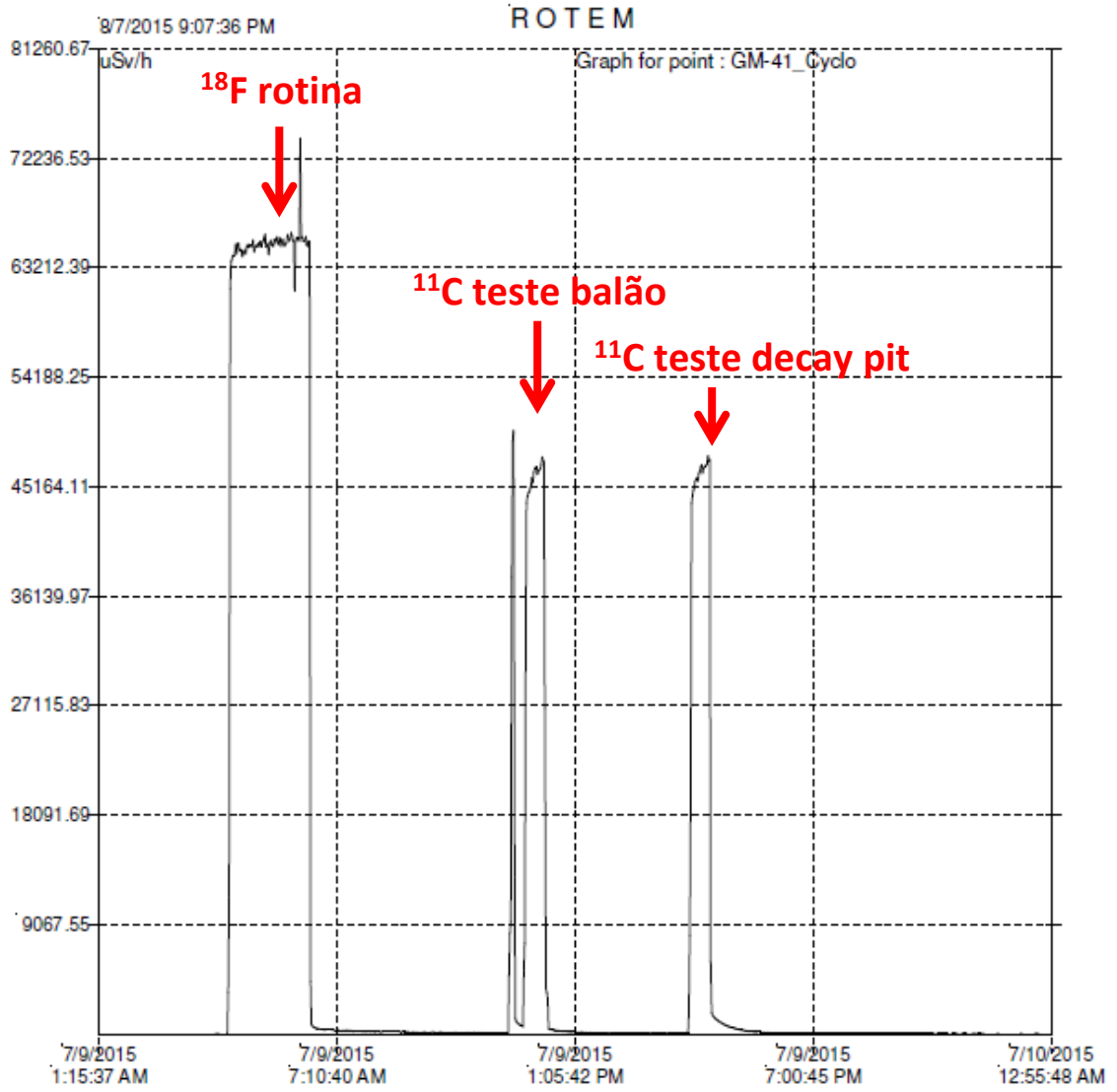
Comment                  Producao C11 vistoria CNEN

```

FONTE: Autor, 2015

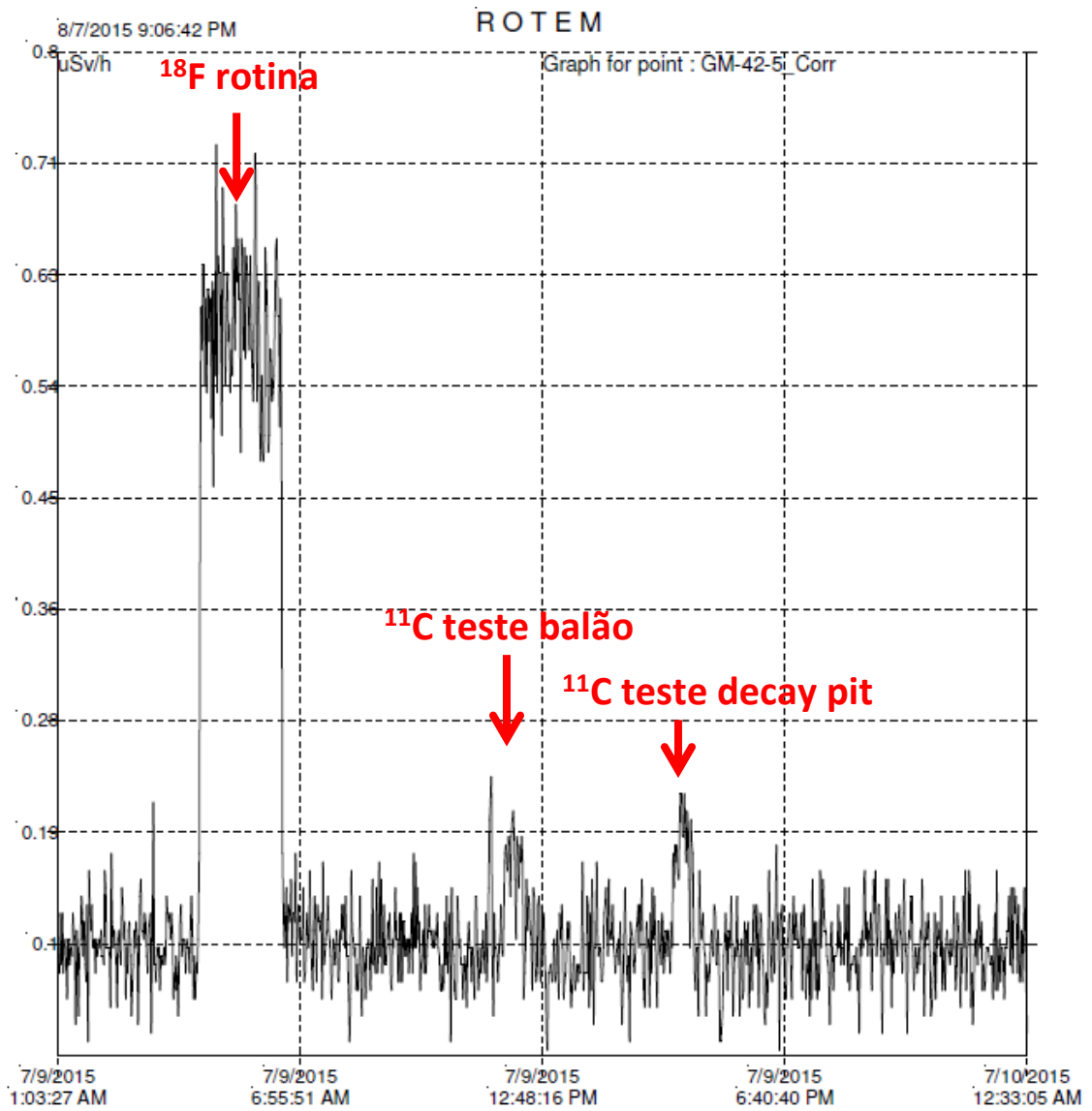
As figuras 17 a 22 apresentam os gráficos de taxa de dose ambiental durante o dia, incluindo dados da irradiação de  $^{18}\text{F}$  de rotina e os dois testes realizados. Exceto o bunker, que não é acessível durante a rotina, as taxas de doses ambientais foram sempre menores do que  $1\mu\text{Sv/h}$ .

Figura 17 – Taxa de dose no bunker



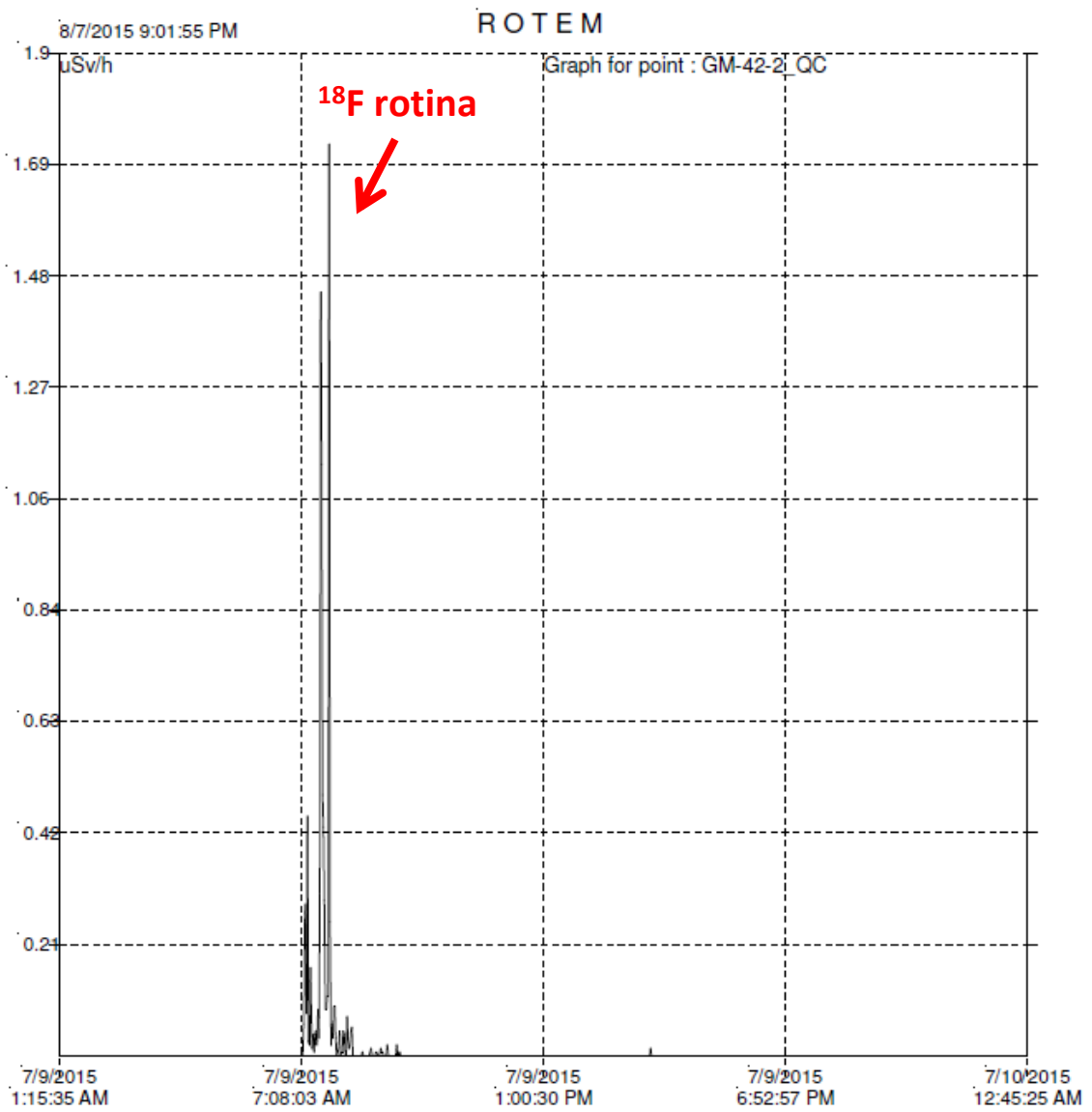
FONTE: Autor, 2015

Figura 18 – Taxa de dose no labirinto do bunker



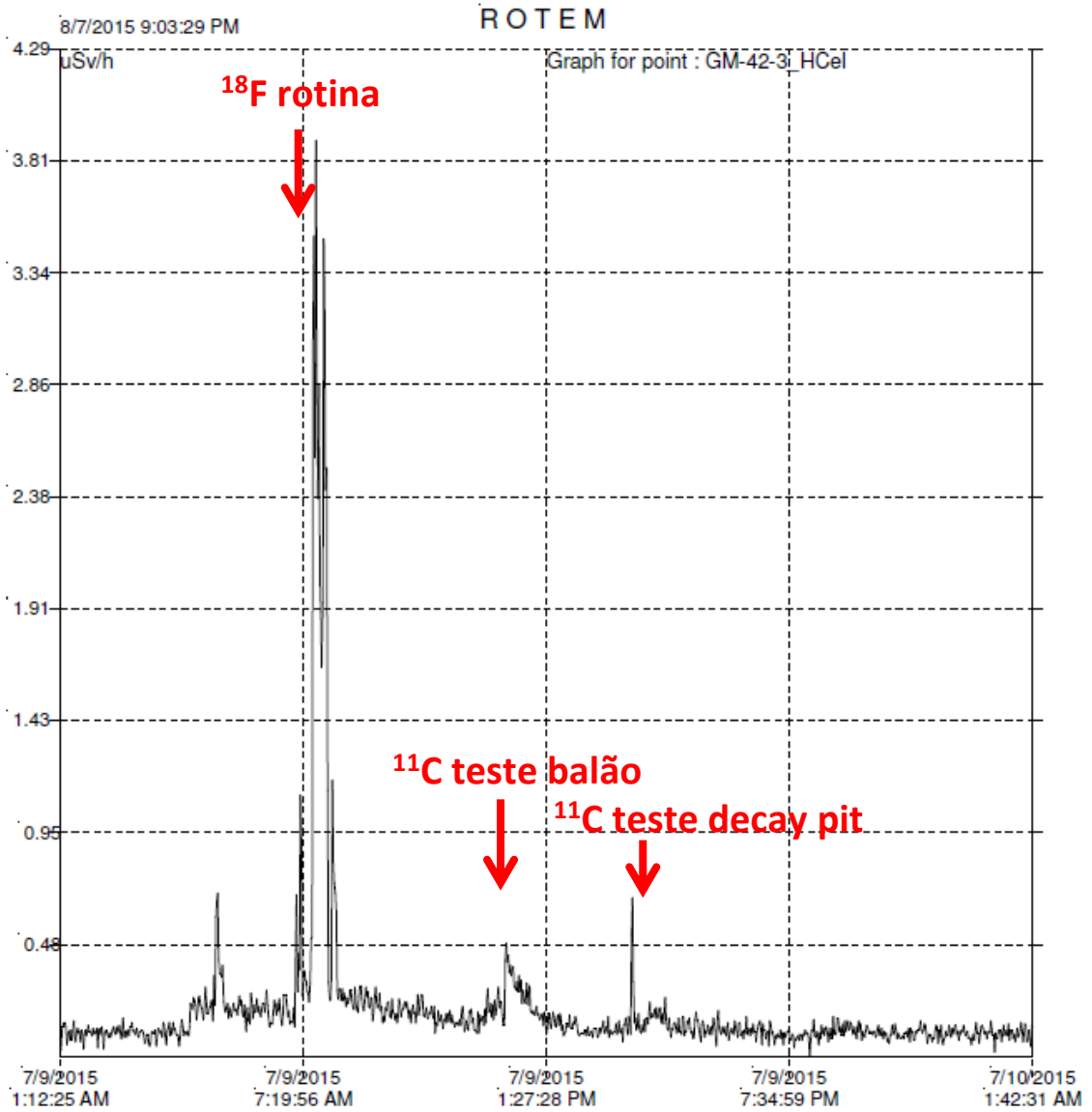
FONTE: Autor, 2015

Figura 19 – Taxa de dose no laboratório de controle de qualidade



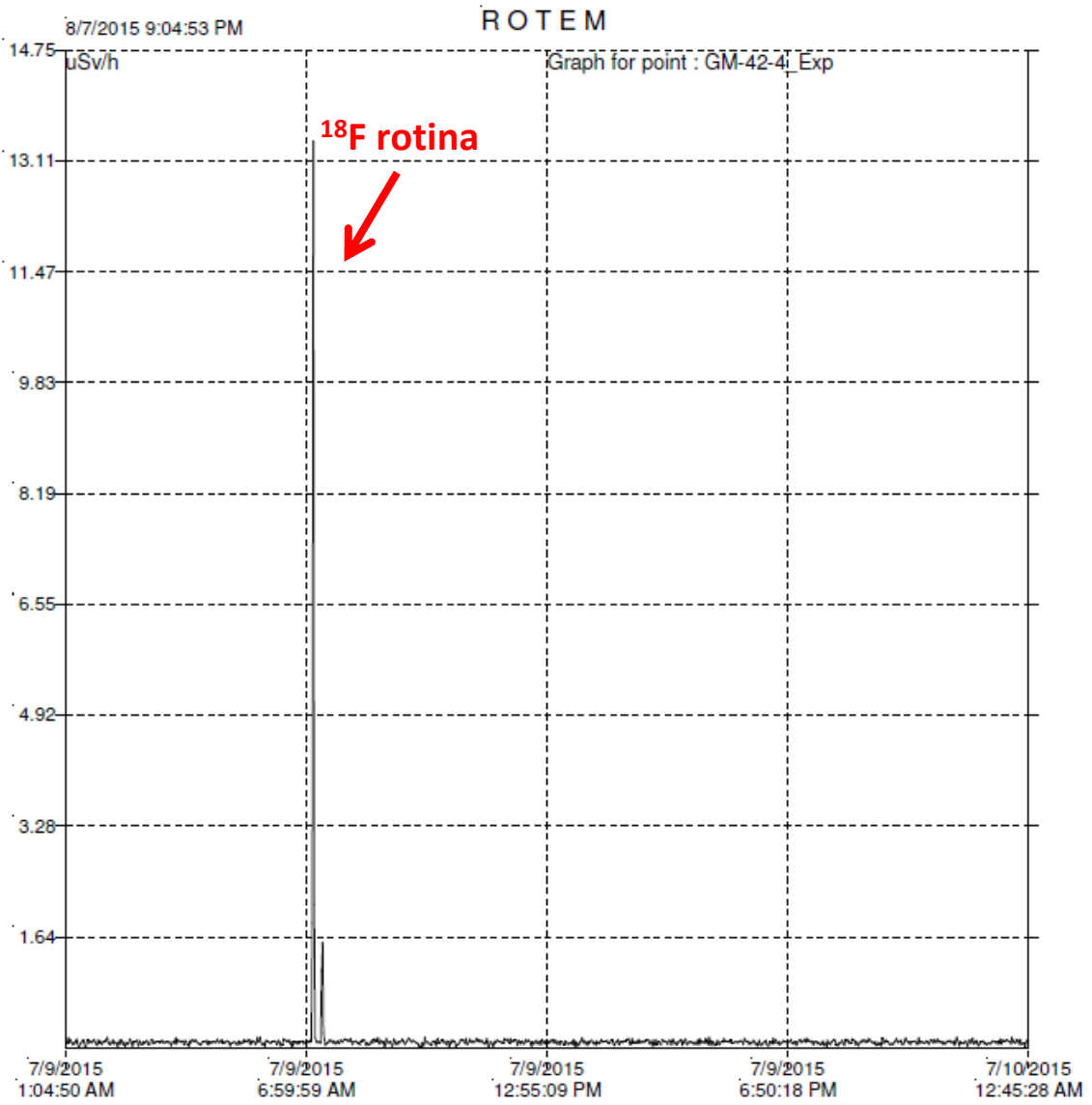
FONTE: Autor, 2015

Figura 20 – Taxa de dose no laboratório de produção de radiofármacos



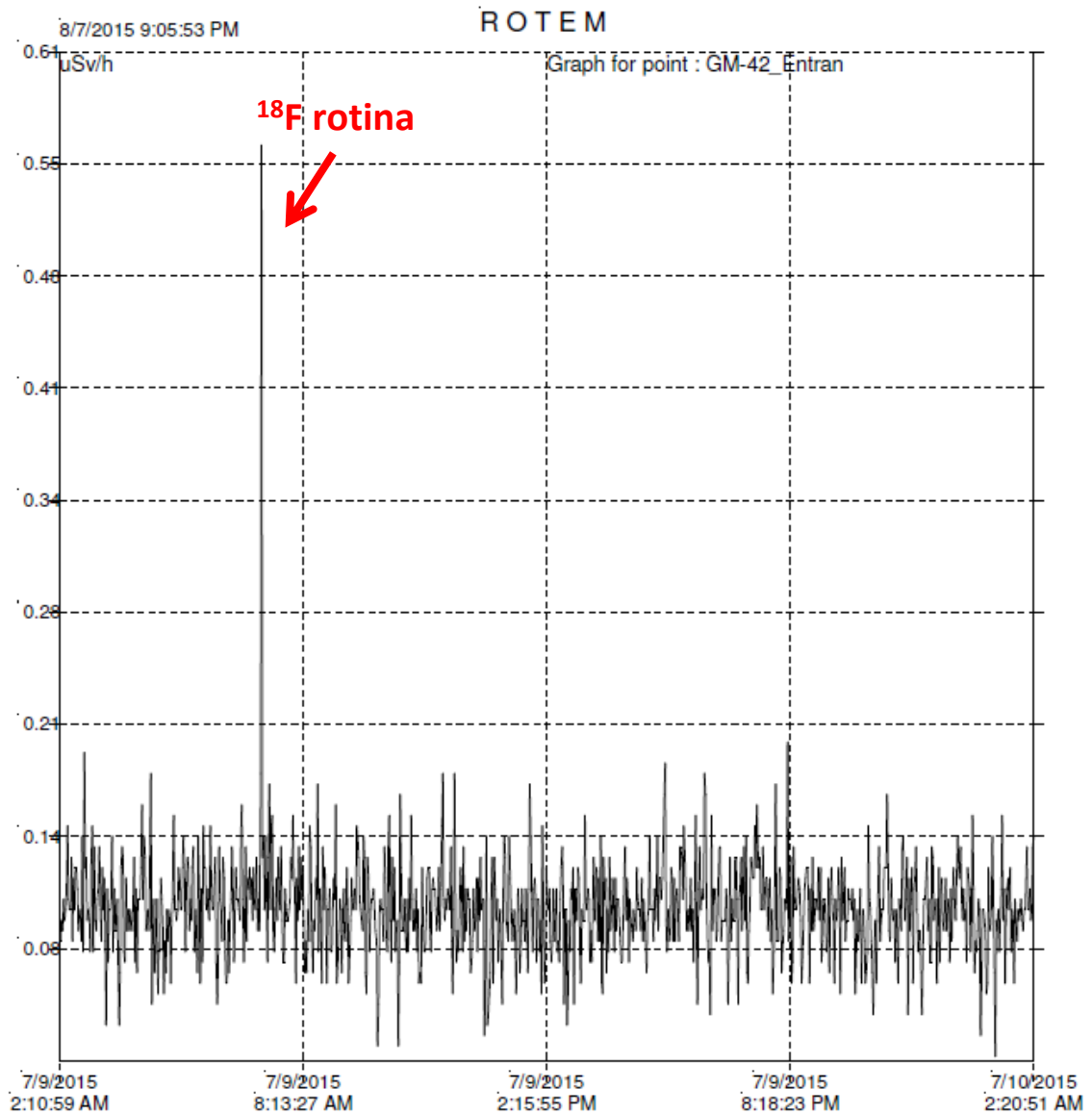
FONTE: Autor, 2015

Figura 21 – Taxa de dose na sala de expedição



FONTE: Autor, 2015

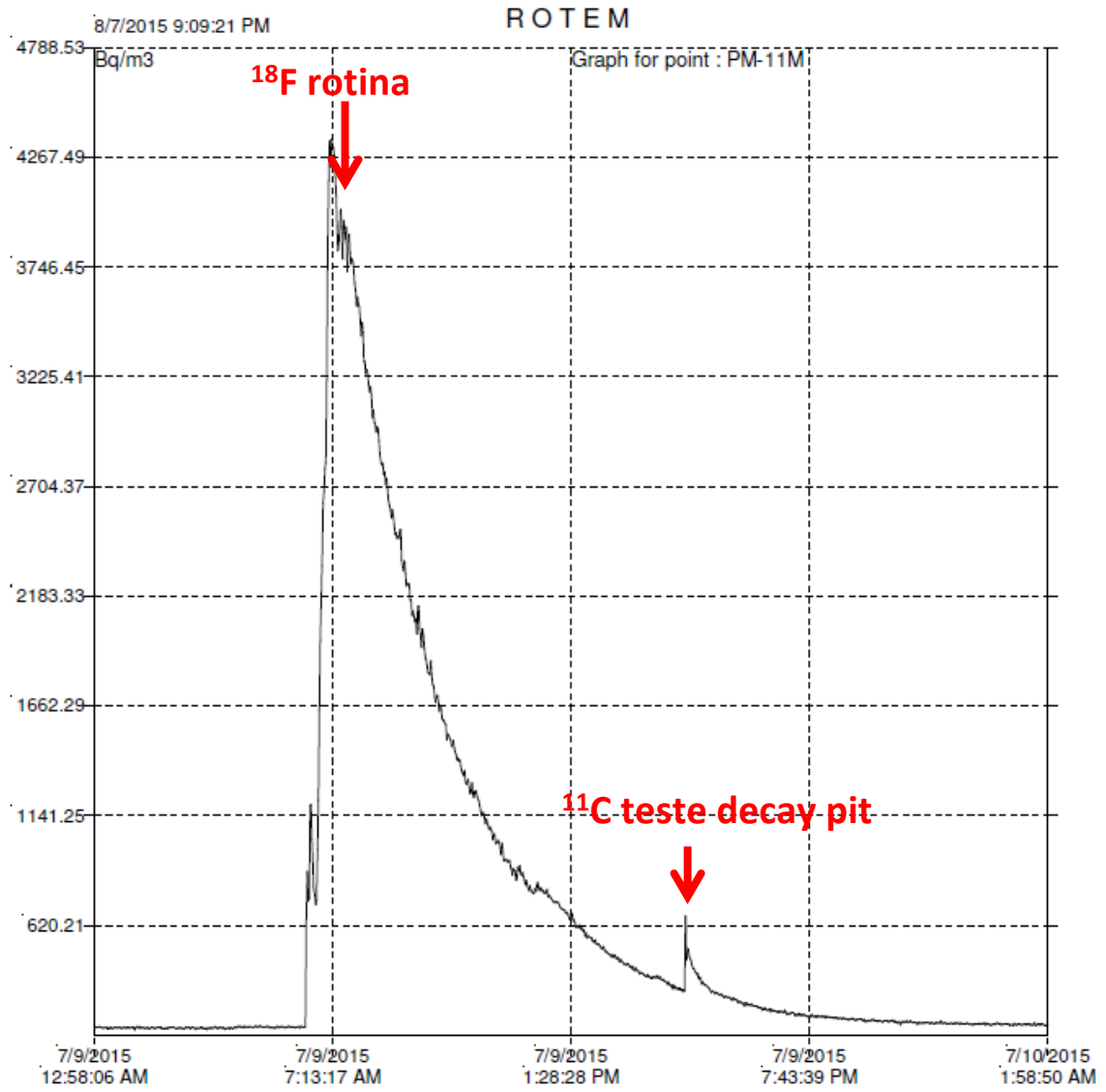
Figura 22 – Taxa de dose no corredor de entrada da área de produção



FONTE: Autor, 2015

As figuras 23 e 24 apresentam os gráficos de liberação de efluentes gasosos radioativos na atmosfera em termos da concentração ( $\text{Bq/m}^3$ ) e da taxa de dose ( $\mu\text{Sv/h}$ ), respectivamente, medidos na exaustão da instalação durante o dia, incluindo dados da irradiação de  $^{18}\text{F}$  de rotina e os dois testes realizados. A concentração máxima medida para  $^{11}\text{C}$  foi  $1 \text{ kBq/m}^3$ .

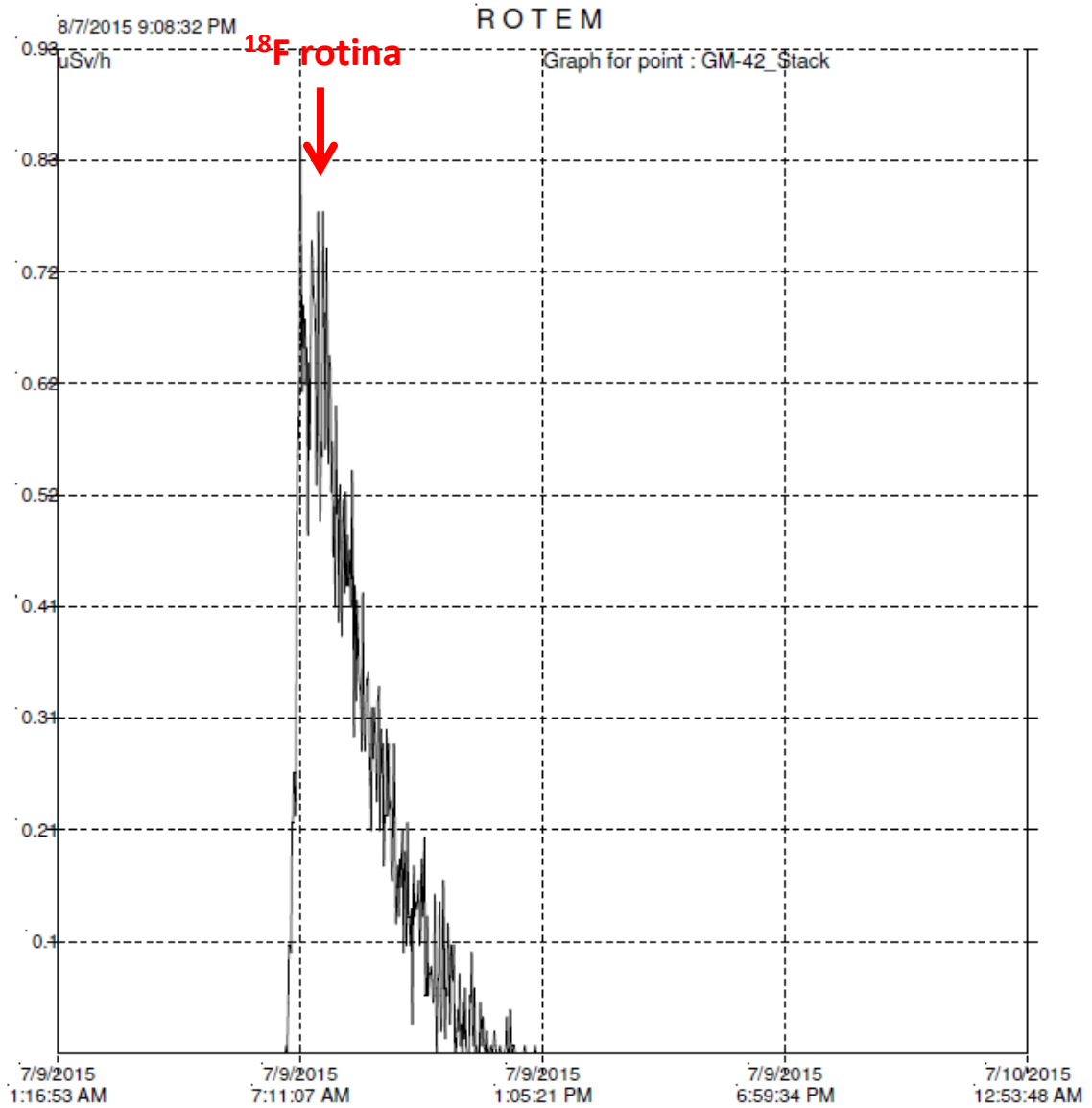
Figura 23 – Concentração liberada na exaustão



FONTE: Autor, 2015



Figura 24 – Taxa de dose na exaustão



FONTE: Autor, 2015

A figura 25 apresenta o cálculo de rendimento do porta alvos (saturation yield)

Figura 25 – Cálculo saturation yield

| Cálculo do <i>Saturation Yield</i>   |         |  |         |
|--------------------------------------|---------|--|---------|
| Meia-vida do isótopo (min):          | 20,35   | Atividade corrigida (mCi)              | 2500,00 |
| Corrente do Feixe ( $\mu\text{A}$ ): | 45,00   | Atividade EOB (mCi)                    | 2676,24 |
| Tempo de irradiação (min):           | 30,00   | Atividade SAT (mCi)                    | 4181,19 |
| Tempo após EOB (min):                | 2,00    | a(%)                                   | 64,01   |
| Atividade (mCi):                     | 2500,00 |  |         |
| Atividade inicial no EOB(mCi):       | 0,00    | Saturation YIELD (mCi/ $\mu\text{A}$ ) | 92,92   |

FONTE: GE HealthCare, 2010

A tabela 11 apresenta as medidas de dose realizadas em torno da hot-cell.

| <b>LABORATÓRIO DE PRODUÇÃO<br/>RADIOFÁRMACOS</b> |                     | <b>SALA DE MANUTENÇÃO DE<br/>HOT-CELLS</b> |                     |
|--|---------------------|--|---------------------|
| <b>Ponto</b>                                     | <b>Taxa de dose</b> | <b>Ponto</b>                               | <b>Taxa de dose</b> |
| AA   | 3,0 µSv/h           | DD   | 2,0 µSv/h           |
| A  | 3,0 µSv/h           | D  | 4,0 µSv/h           |
| AAA  | 2,0 µSv/h           | DDD  | 4,0 µSv/h           |
| BB   | 2,0 µSv/h           | EE   | 2,0 µSv/h           |
| B  | 4,0 µSv/h           | E  | 5,0 µSv/h           |
| BBB  | 3,0 µSv/h           | EEE  | 3,0 µSv/h           |
| CC   | 20,0 µSv/h          | FF   | 2,0 µSv/h           |
| C  | 30,0 µSv/h          | F  | 3,0 µSv/h           |
| CCC  | 10,0 µSv/h          | FFF  | 3,0 µSv/h           |
| Dentro da<br>Hot-cell                            | 45,0 mSv/h          | G  | 3,0 µSv/h           |
|  |                     | H  | 4,0 µSv/h           |
|  |                     | I  | 7,0 µSv/h           |

Tabela 11 – Medidas de dose na hot-cell

#### 5.4.7 Teste de irradiação alta corrente, máxima atividade, transferindo para hot-cell e depois para decay pit.

A figura 26 apresenta o relatório da irradiação gerado pelo ciclotron.

-----  
**Figura 26 – Relatório de irradiação**  
 -----

|                           |                       |       |       |       |
|---------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|
| Batch id.                 | 20150709_C_000867     |       |       |       |
| Operator                  | PET                   |       |       |       |
| Process type              | (5) 11C-CO2aux        |       |       |       |
| Preparation started       | 2015-07-09 16:03:40   |       |       |       |
| Irradiation started       | 2015-07-09 16:07:09   |       |       |       |
| Irradiation ended         | 2015-07-09 16:37:19   |       |       |       |
| Chemistry started         | -                     |       |       |       |
| Chemistry ended           | -                     |       |       |       |
| Selection                 | Time                  |       |       |       |
|                           | Set                   | True  |       |       |
| Irr. time [min.sec]       | 30:00                 | 30:08 |       |       |
| Charge [uAh]              | 5.0                   | 21.8  |       |       |
| Calc. Activity [mCi]      | 4555                  |       |       |       |
|                           | Set                   | Min   | Mean  | Max   |
| Current [uA]              | 10                    | 9     | 44    | 46    |
|                           | Fill                  | Min   | Mean  | Max   |
| Target pressure [psi]     | 172.3                 | 242.1 | 353.4 | 360.3 |
| Oven 1 temp               | -                     | -     | -     | -     |
| Flow [ml/min]             | -                     | -     | -     | -     |
| Production exit with code | -                     |       |       |       |
| Comment                   | TESTE C11 - DECAY PIT |       |       |       |

FONTE: Autor, 2015

Os demais resultados deste teste foram apresentados no item 5.4.6.

#### 5.4.8 Dose acumulada pelos indivíduos participantes dos testes.

Durante o período de testes, nenhum dos participantes dos testes teve dose acumulada diferente de zero.

### 5.5 Série de casos

No total sete pacientes realizaram exames de PET/CT e coleta de sangue para dosagem do PSA total: dois no dia 03/11/15, outros dois em 10/11/15 e mais três em 24/11/15. Uma última coleta com mais três pacientes foi programada para 01/12/15, mas não foi realizada devido a falhas no módulo controlador do TRACERlab. Os dados demográficos são apresentados na tabela 12.

Quando houve variação da captação do traçador, foi medida a maior dimensão da região, estimado o  $SUV_{MAX}$  e classificada a probabilidade de relação com a recidiva do câncer da próstata: alta, média ou baixa. Apenas quando houve consenso sobre achados de alta probabilidade, este foi considerado positivo. O PSA doubling time ( $PSA_{DT}$ ) foi calculado a partir dos resultados anteriores apresentados e do resultado obtido no dia do exame.

Tanto as imagens de CT como de PET, em toda a amostra, foram consideradas de boa qualidade para fins diagnóstico pelos avaliadores.

|  | <b>Média</b> | <b>DP</b> | <b>(min - max)</b> |
|--|--------------|-----------|--------------------|
| <b>Idade (anos)</b>                        | 61,13        | 8,28      | (48 - 75)          |
| <b>Peso (kg)</b>                           | 89,1         | 15,8      | (65 - 110)         |
| <b>PSA<sub>pré</sub> cirúrgico (ng/mL)</b> | 6,86         | 5,95      | (3,6 - 20)         |
| <b>t<sub>cirurgia-exame</sub> (anos)</b>   | 3,70         | 3,36      | (0,19 - 9,51)      |
| <b>PSA<sub>atual</sub> (ng/mL)</b>         | 10,35        | 22,14     | (0,68 - 55,50)     |
| <b>PSA<sub>DT</sub> (meses)</b>            | 8,60         | 6,43      | (2,9 - 21,0)       |

Tabela 12 – Dados demográficos

A figura 27 apresenta a biodistribuição normal do radiofármaco produzido. A atividade média injetada foi de 8,93 mCi (330,65 MBq) ou 0,10 mCi/kg (3,80 MBq/kg), normalizando pelo peso do paciente. A dose efetiva média calculada devido a  $^{11}C$ -colina, considerando os dados da tabela 8, foi de 1,44 mSv. A exposição referente aos raios X do CT realizado para correção de atenuação e correlação anatômica representou uma dose efetiva estimada de 13,26 mSv. Assim a dose efetiva média total estimada do exame foi de 14,70 mSv.

Figura 27 – Exemplo de biodistribuição normal da  $^{11}\text{C}$ -colina



FONTE: Autor, 2015

### *Paciente 1*

O paciente tinha 63 anos e na última avaliação do PSA total antes da cirurgia, em 02/04/13, o nível estava em 2,82 ng/mL. A PR ocorreu em 30/04/13, com margens positivas, porém sem extensão extracapsular ou comprometimento da vesícula seminal e linfonodos pélvicos. Segundo a análise patológica da peça cirúrgica o grau de diferenciação na escala gleason foi 3+3, havia comprometimento de ambos os lobos e de cerca de 5% da área total estudada.

Após a cirurgia, os níveis de PSA no sangue nunca atingiram valores não detectáveis (menores do que 0,2 ng/ml), sendo que a partir de 2014 iniciou uma subida dos níveis e foi estimado  $\text{PSA}_{\text{DT}}$  igual a 8,1 meses. No dia dos exames o resultado foi 1,26 ng/mL.

Ambos os avaliadores consideraram o exame negativo, porém discordaram em classificar os achados de probabilidade baixa e intermediária.

O avaliador 1 considerou de probabilidade intermediária o aumento de captação nos linfonodos periaorticos (infracentimétrico,  $\text{SUV}_{\text{MAX}} = 3,6$ ), retrocaval (medindo 0,7 cm,

SUV<sub>MAX</sub> = 2,7) e paraaortico (medindo 1 cm, SUV<sub>MAX</sub> 2,4). Os linfonodos inguinais (medindo 1,4 cm e SUV<sub>MAX</sub> 2,4) foram considerados de baixa probabilidade.

O avaliador 2 considerou todos os achados como de baixa probabilidade: linfonodos cervicais no nível I bilateral (infracentimétrico, SUV<sub>MAX</sub> = 5,1), inguinais bilaterais (infracentimétrico, SUV<sub>MAX</sub> = 2,4). Articulação coxofemoral esquerda (SUV<sub>MAX</sub> = 2,7).

Em consenso o aumento da expressão do traçador em linfonodos cervicais no nível I e inguinais bilaterais, foi considerado de provável etiologia inflamatória, e na articulação coxofemoral esquerda devido a alterações degenerativas.

O paciente possuía tomografia da pelve, realizada em 2013, e cintilografia óssea, realizada em 2015, ambos sem evidências de achados relacionados à neoplasia.

### ***Paciente 2***

O paciente tinha 58 anos e na última avaliação do PSA total, antes da cirurgia, em 01/11/11, o nível estava em 20,0 ng/mL. Foi realizado tratamento hormonal e radioterapia antes da remoção da próstata. A PR ocorreu em 24/08/15, sem margens positivas, extensão extracapsular ou comprometimento da vesícula seminal e linfonodos pélvicos. Segundo a análise patológica da peça cirúrgica o grau de diferenciação na escala gleason é 4+5, havia comprometimento de ambos os lobos, infiltração perineural e invasão vascular sanguínea.

Após a cirurgia os níveis de PSA no sangue nunca atingiram valores não detectáveis e em 07/10 do mesmo ano estava em 44,81 ng/mL. No dia dos exames o resultado foi 55,50 ng/mL. O PSA<sub>DT</sub> estimado foi de 2,9 meses.

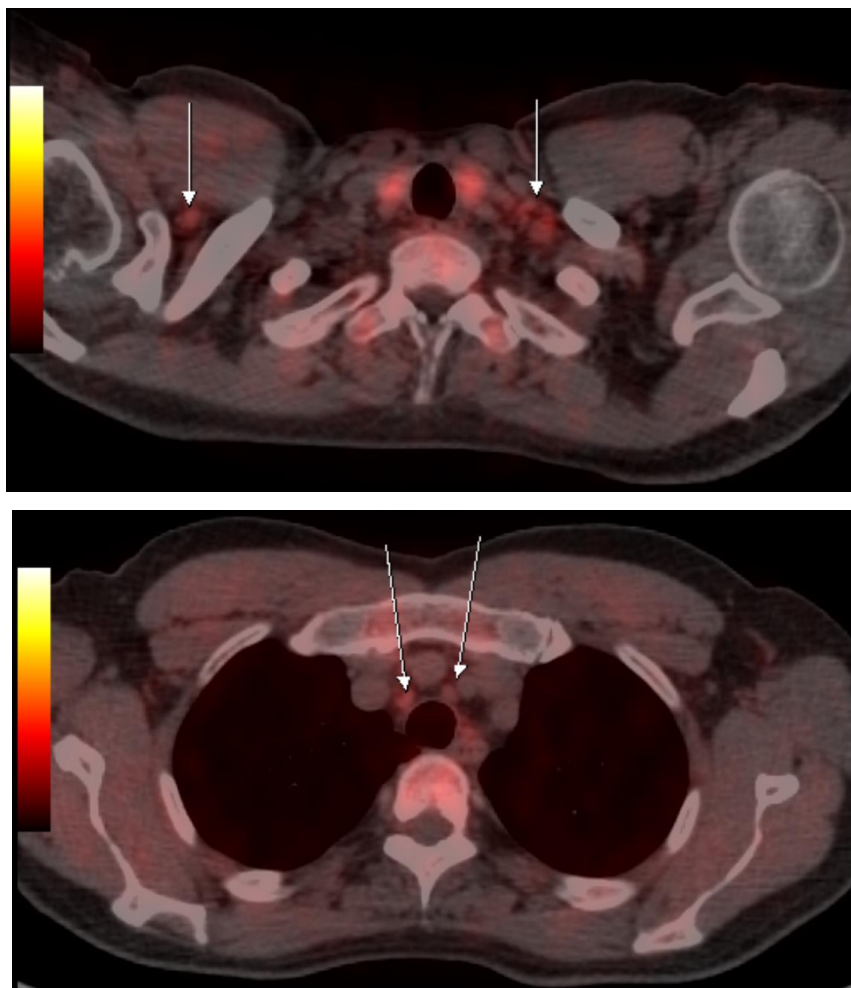
Ambos os avaliadores consideraram o exame positivo devido a hipercaptação nos linfonodos abdominais nas cadeias retrocavais (medindo 0,9cm, SUV<sub>MAX</sub> = 10), paraaorticos (medindo 1,3 cm, SUV<sub>MAX</sub> 15,3), interaorticavais (SUV<sub>MAX</sub> 12).

O avaliador 1 considerou de probabilidade intermediária o aumento de captação nas cadeias linfonodais supra-claviculares esquerda, pré-vascular e paratraqueais superior e inferior direita (infracentimétrico, SUV<sub>MAX</sub> = 11,5). Os linfonodos cervical nível I à direita

(infracentimétrico,  $SUV_{MAX} = 7,3$ ) e uma captação difusa na tireoide ( $SUV_{MAX} = 11,5$ ) foram considerados de baixa probabilidade.

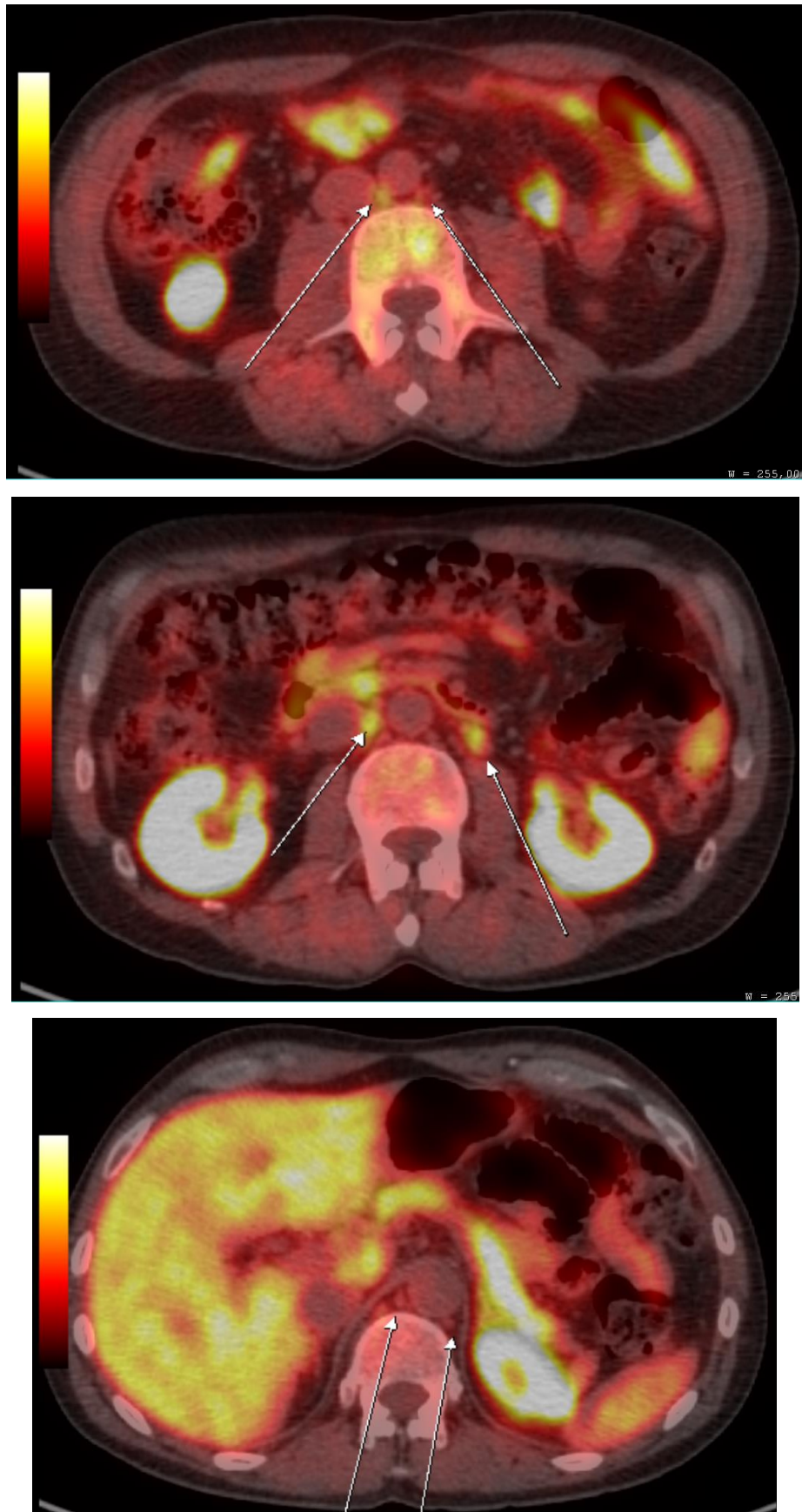
O avaliador 2 considerou todos os demais achados como de baixa probabilidade: tireoide com captação difusa ( $SUV_{MAX} 11,5$ ) e linfonodo cervical no nível IA (medindo 1 cm,  $SUV_{MAX} = 7,3$ ).

Figura 28 – Paciente 2 - cortes axiais fusionados de PET/CT evidenciando achados considerados de baixa e intermediária probabilidade em linfonodos.



FONTE: Autor, 2015

Figura 29 – Paciente 2 - cortes axiais fusionados de PET/CT evidenciando lesões detectadas em linfonodo.



FONTE: Autor, 2015



Revisando o caso, houve consenso sobre os achados intermediários reportados pelo avaliador 1. A expressão do traçador na tireoide foi considerada como provável tireoideopatia, sugerindo correlação com dados clínicos, parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos.

O urologista do paciente indicou que seu planejamento seria solicitar uma RM de corpo inteiro, com a finalidade de avaliar doença metastática tendo em vista que exames de cintilografia óssea e RM de abdômen, prévios à cirurgia, não apresentaram achados. O médico indicou ainda que, como o exame foi positivo para linfonodos, o paciente passaria a fazer tratamento hormonal.

### ***Paciente 3***

O paciente tinha 57 anos e na última avaliação do PSA total antes da cirurgia, em 10/10/08, o nível estava em 5,4 ng/mL. A PR ocorreu em 03/03/09, com extensão extracapsular, porém sem margens positivas ou espalhamento para vesícula seminal e linfonodos livres de neoplasia. Segundo a análise patológica da peça cirúrgica o grau de diferenciação na escala gleason é 3+4 e havia infiltração perineural e vascular linfática.

Após a cirurgia os níveis de PSA no sangue atingiram valores não detectáveis, sendo que em 30/05/14 foi detectada recidiva pela primeira vez. No dia dos exames o resultado foi 2,88 ng/mL e a estimativa do PSA<sub>DT</sub> igual a 6,2 meses. O paciente realizou radioterapia três meses antes do exame.

Ambos os avaliadores consideraram o exame negativo. O avaliador 1 apenas relatou aumento de concentração do traçador na glândula adrenal esquerda (SUV<sub>MAX</sub> = 5,6), enquanto o avaliador 2 não reportou nenhum achado. Em consenso a probabilidade de doença na glândula adrenal foi descartada.

O paciente possuía cintilografia óssea, realizada em 2015, e RM multiparamétrica da pelve, também realizada em 2015, ambos sem evidências de achados relacionados à neoplasia.

#### ***Paciente 4***

O paciente tinha 75 anos e na última avaliação do PSA total antes da cirurgia, em 07/05/14, o nível estava em 3,6 ng/mL. A PR ocorreu em 21/08/14, sem comprometimento de linfonodos pélvicos ou vesícula seminal, extensão extracapsular e margens positivas. Segundo a análise patológica da peça cirurgia o grau de diferenciação na escala gleason é 3+3 e havia comprometimento de menos do que 5% da área total amostrada.

Após a cirurgia os níveis de PSA no sangue nunca atingiram valores não detectáveis. O histórico recente do paciente apresenta níveis variados, sendo que, no dia dos exames, o resultado foi 0,67 ng/mL. Assim, não foi possível estimar o PSA<sub>DT</sub>.

Ambos os avaliadores consideraram o exame negativo, porém discordaram em classificar os achados de probabilidade baixa e intermediária.

O avaliador 1 considerou de probabilidade intermediária o aumento de captação nos linfonodos paratraqueais superior e inferior direitos, paraaorticos esquerdo e hilar direito (medindo 2,2 cm, SUV<sub>MAX</sub> = 3,2). A tireoide difusamente captante (SUV<sub>MAX</sub> 2,8) e glândula adrenal esquerda foram considerados de baixa probabilidade.

O avaliador 2 considerou todos os achados como de baixa probabilidade: pequenos linfonodos de aspecto inflamatório cervicais, inguinais, paratraqueal inferior.

Revisando em conjunto, os avaliadores reportaram aumento da expressão do radiotraçador em formação nodular com atenuação de partes moles adjacente ao polo inferior direito da tireoide, sem nítido plano de clivagem com esta glândula, medindo 2,3 cm no menor eixo axial (SUV<sub>MAX</sub> = 3,2), não relacionada à doença de base, podendo representar nódulo tireoidiano, paratireoide ou linfonodo aumentado. Sugerem, a critério clínico, prosseguir investigação.

O planejamento indicado pelo urologista foi radioterapia e cintilografia óssea, porém não houve retorno sobre a mudança de conduta.

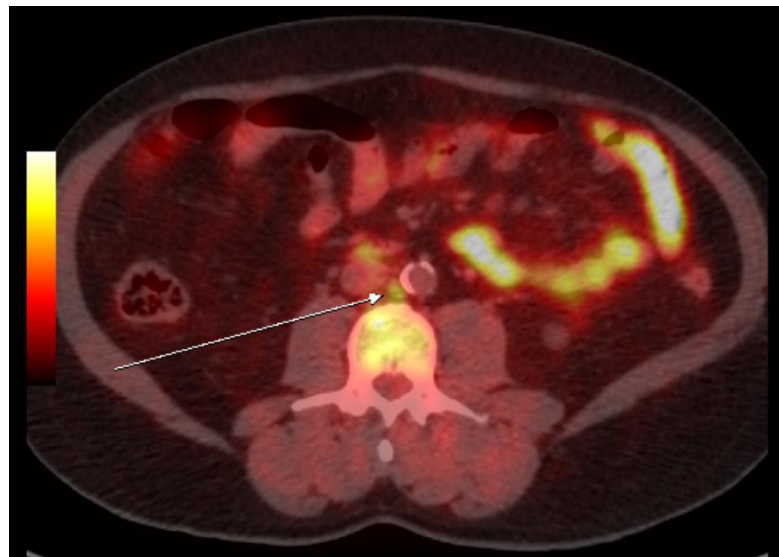
### *Paciente 5*

O paciente tinha 65 anos e na última avaliação do PSA total antes da cirurgia o nível estava em 5 ng/mL, porém não soube reportar a data do exame e se fez algum tipo de tratamento prévio. A PR ocorreu em 11/05/11, com margens positivas, porém sem extensão extracapsular, comprometimento de linfonodos pélvicos ou da vesícula seminal. Segundo a análise patológica da peça cirúrgica o grau de diferenciação na escala gleason é 3+3, havia comprometimento de ambos os lobos e aproximadamente 22% da área total amostrada.

Após a cirurgia os níveis de PSA no sangue atingiram valores não detectáveis, porém o paciente não soube informar quando foi detectada recidiva pela primeira vez. No dia dos exames o resultado foi 0,86 ng/mL e a estimativa do PSA<sub>DT</sub> igual a 4,8 meses.

Ambos os avaliadores consideraram o exame positivo devido a discreta expressão do traçador na topografia do leito prostático à direita (SUV<sub>MAX</sub> = 3,5), sem alteração anatômica associada ao método, e em linfonodos interaortocavais (infracentimétricos, SUV<sub>MAX</sub> = 3,6).

Figura 30 – corte axial fusionado de PET/CT evidenciando lesão detectada em linfonodo.



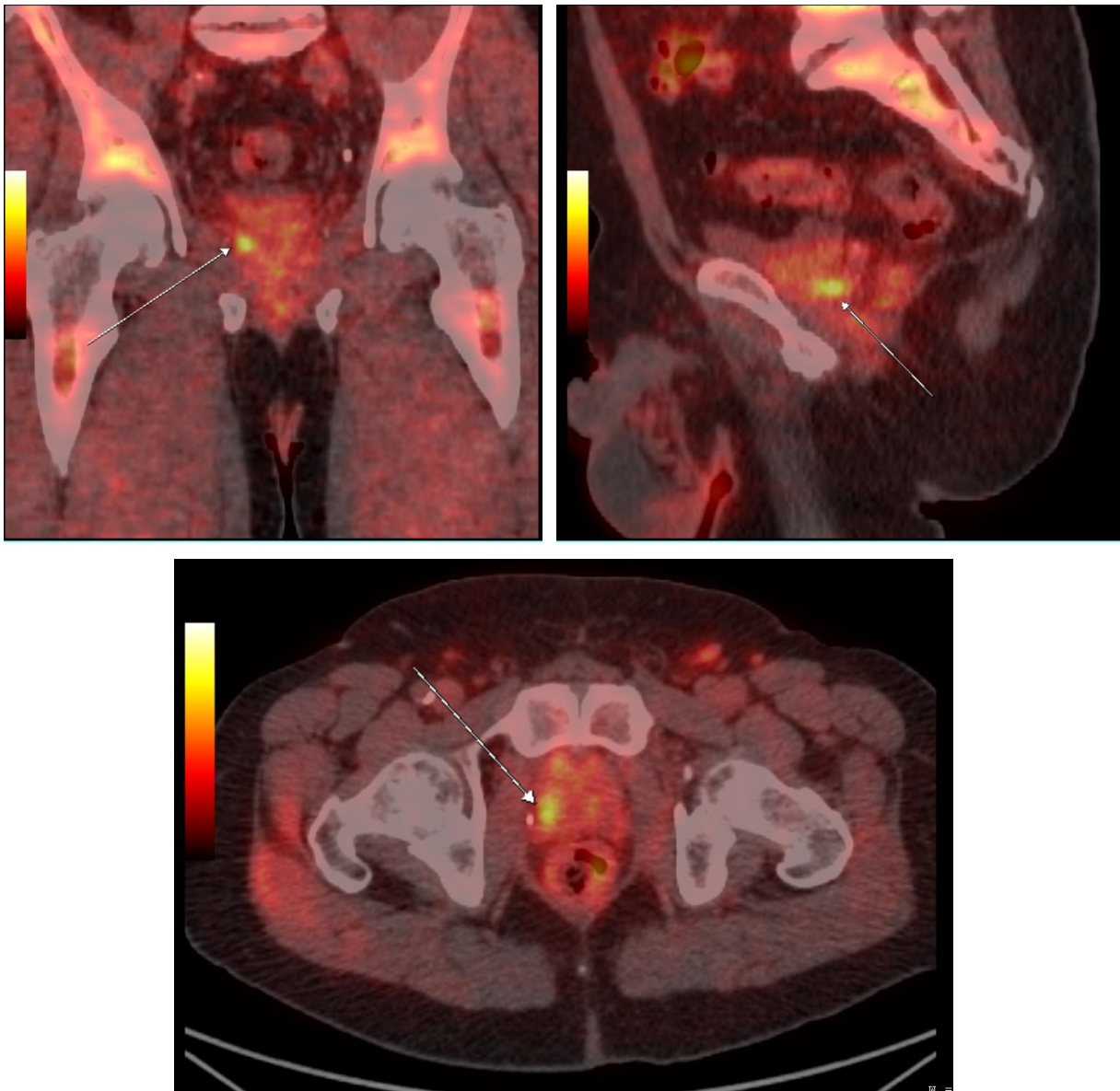
FONTE: Autor, 2015

O avaliador 1 considerou de probabilidade baixa a discreta captação em linfonodos hilar pulmonar, inespecífico, e paratraqueal inferior à direita e inguinais bilaterais, considerados de origem inflamatória.

Revisando o caso, os avaliadores mantiveram os achados de baixa probabilidade como adicionais não relacionados à doença.

O paciente apresentou CT abdome total, realizado em 2015, e cintilografia óssea, também realizada em 2015, sem achados relacionados ao câncer da próstata.

Figura 31 – cortes coronais, axiais e sagitais fusionados de PET/CT evidenciando lesão detectada no leito prostático.



FONTE: Autor, 2015

### ***Paciente 6***

O paciente tinha 65 anos e na última avaliação do PSA total antes da cirurgia, em 04/04/06, o nível estava em 7,0 ng/mL. A PR ocorreu em 04/04/06, sem margens positivas, extensão extracapsular e comprometimento de linfonodos pélvicos ou vesícula seminal. Segundo a análise patológica da peça cirúrgica o grau de diferenciação na escala gleason é 3+3.

Após a cirurgia os níveis de PSA no sangue nunca atingiram valores não detectáveis. No dia dos exames o resultado foi 1,19 ng/mL e a estimativa do PSA<sub>DT</sub> igual a 21 meses.

Ambos os avaliadores consideraram o exame negativo, com achados de baixa probabilidade.

O avaliador 1 relatou linfonodos hipercaptantes não relacionados a doença: cervicais (níveis II e V à esquerda), supracavicular bilaterais, paratraqueal inferior direito, subcranial.

O avaliador 2 relatou linfonodos pequenos e com captação discreta em retroperitônio, paratraqueal inferior direito e inguinais, considerados negativos.

Revisando o caso, os avaliadores mantiveram os achados de baixa probabilidade encontrados por ambos como adicionais e não relacionados a doença.

O paciente possuía cintilografia óssea, realizada em 2015, e RM multiparamétrica da pelve, também realizada em 2015, ambos sem evidências de achados relacionados à neoplasia.

O planejamento indicado pelo urologista foi radioterapia e cintilografia óssea, porém não houve retorno sobre a mudança de conduta.

### ***Paciente 7***

O paciente tinha 48 anos e na última avaliação do PSA total antes da cirurgia, em 02/10/13, o nível estava em 4,21 ng/mL. A PR ocorreu em 04/06/14. Não foi possível obter

informações sobre a análise patológica da peça cirúrgica. Em biópsia prévia a cirurgia, foram identificada neoplasia com o grau de diferenciação na escala gleason de 3+3.

Após a cirurgia os níveis de PSA no sangue atingiram valores não detectáveis e a recidiva foi detectada pela primeira vez em 14/01/15. No dia dos exames o resultado foi 0,98 ng/mL e a estimativa do PSA<sub>DT</sub> igual a 8,6 meses.

O avaliador 1 referiu captação discreta no leito prostático póstero-lateral direito e achados duvidosos, de probabilidade intermediária, em linfonodos ilíacos a direita, sugerindo correlação com RM. Reportou ainda nódulo na tireoide à direita com moderada captação.

Em revisão foi concluído que a captação no leito prostático era na verdade urina concentrada na bexiga, descartando, portanto, este achado e foi relatado aumento da expressão em linfonodos inguinais bilaterais de provável natureza inflamatória. Foi sugerida correlação com parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos para avaliação da captação discreta na tireoide.

O planejamento indicado pela oncologista foi radioterapia, cintilografia óssea e RM, porém não houve retorno sobre a mudança de conduta.

## 6 DISCUSSÃO

Os cânceres da próstata são doenças relevantes no cenário nacional e internacional, com perspectiva de aumento de suas taxas de incidência e mortalidade – já entre as maiores em países desenvolvidos – em decorrência do envelhecimento da população<sup>(2)</sup>.

Assim, diversos grupos de pesquisa trabalham constantemente em busca de melhores técnicas de estadiamento, tratamento, seguimento e melhora da qualidade de vida dos indivíduos com estas neoplasias. Apesar deste esforço e em função da grande variabilidade apresentada pela doença, não há consenso em torno do melhor diagnóstico e estadiamento precoce, tão pouco dos melhores tratamentos e reestadiamentos, questões definitivas na sobrevida e qualidade de vida global do paciente. Cabe então às grandes associações de urologistas e oncologistas publicarem periodicamente recomendações atualizadas das condutas a serem seguidas.

Contudo, em certos casos as técnicas recomendadas pelos consensos não são acessíveis para países menos desenvolvidos ou com menor capacidade financeira. No Brasil, particularmente, o acesso à saúde não é uniformizado para toda a população e o desenvolvimento de novas tecnologias é limitado pelo montante de capital investido e por entraves burocráticos e regulatórios. Por exemplo, o radiofármaco <sup>18</sup>F-FDG que foi registrado na vigilância sanitária pela primeira vez em 2015, sendo incluído na lista de procedimento do Sistema Único de Saúde em abril de 2014, apesar de ter sua produção iniciada em 1997 pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares e estar registrado no FDA desde 2009, sendo padrão ouro para avaliação de diversos tipos de câncer<sup>(43)</sup>, mas que ainda não está disponível em todos Estados do país.

Adicionalmente, para que problemas e doenças específicas da população brasileira sejam investigados, considerando as características da mesma, e novos radiofármacos possam ser propostos sem depender de grandes centros internacionais, os processos envolvidos no desenvolvimento e na avaliação devem ser melhor compreendidos por pesquisadores, gestores, legisladores e reguladores em saúde.

Neste estudo passamos por todas as etapas relacionadas ao desenvolvimento, para fins de pesquisa, de um radiofármaco para avaliação de recidivas de cânceres da próstata, por uma

instalação radioativa privada que produz de rotina o  $^{18}\text{F}$ -FDG, e fizemos testes iniciais em humanos. Tendo em vista que é um radiofármaco largamente testado em outros países quanto a sua eficácia e segurança em humanos, não foram realizados testes pré-clínicos. Que seja de conhecimento dos pesquisadores este foi o primeiro estudo desta natureza com  $^{11}\text{C}$ -colina no Brasil, porém estudos pré-clínicos com  $^{18}\text{F}$ -colina vem sendo realizados pelo Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) da CNEN, em Minas Gerais.

O diagnóstico de recidiva de câncer da próstata é realizado pela análise sérica do PSA, porém a confirmação e o reestadiamento são ainda questões em aberto devido à dificuldade de localização da doença, que pode se situar na região pélvica ou como metástases distantes, e de determinar sua agressividade. Tais fatores são fundamentais na decisão da conduta a ser seguida, impactando a sobrevida e a qualidade de vida do paciente. Após estudos demonstrarem a utilidade do radiofármaco  $^{11}\text{C}$ -colina para esta fase da doença<sup>(87-91)</sup>, o FDA aprovou seu uso comercial em setembro de 2010 e, atualmente, os protocolos NCCN e EAU incluíram o exame em suas recomendações<sup>(3,4)</sup>.

### ***Produção do $^{11}\text{C}$***

A produção do radionuclídeo ocorreu em média por 20 a 30 minutos, possibilitando que todo o processo de produção, marcação e liberação do controle de qualidade seja feito muito rapidamente.

O consumo da mistura gasosa de  $\text{N}_2$  e  $\text{O}_2$  usada como alvo foi praticamente zero durante todo o período em que o projeto se desenvolveu, mostrando ser um radionuclídeo de baixo custo, apesar de seu baixo rendimento.

O rendimento é principalmente limitado pelo tempo de meia-vida de 20,4 minutos do elemento, pois após aproximadamente 40 minutos de irradiação é atingido o equilíbrio transiente e a quantidade de material produzido e desintegrado tende a nivelar. Assim a quantidade total de material produzido é de aproximadamente 3 Ci.



Durante a irradiação existe a probabilidade das reações nucleares  $^{14}\text{N}(p,n)^{14}\text{O}$  e  $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$  ocorrerem e os radionuclídeos  $^{13}\text{N}$  e  $^{14}\text{O}$  serem produzidos junto ao  $^{11}\text{C}$ , bem como impurezas devidas a irradiação das paredes e das folhas de havar existentes no porta alvos.

Devido ao  $t_{1/2}$  de 70,6 segundos, o  $^{14}\text{O}$  não é relevante no processo, assim com o as impurezas produzidas pelo porta alvos, que, devido ao estado gasoso do elemento, não são carregadas para o sintetizador. O  $^{13}\text{N}$  que possui  $t_{1/2}$  de 9,97 minutos é eliminado durante o processo da síntese.

Diferentemente do  $^{18}\text{F}$ , a transferência do material ao fim da produção ocorre por diferença de pressões e não é necessária limpeza das linhas de transferência tampouco sua troca periódica.

### ***Síntese da $^{11}\text{C}$ -colina***

O processo de síntese se mostrou estável, mas apresentou uma variabilidade um pouco maior do que a esperada. Acreditamos que isto seja devido ao caráter mais manual do sintetizador, em comparação com o utilizado rotineiramente pelos pesquisadores, e conjuntamente a inexperiência dos envolvidos com este equipamento. Existe uma série de checagens, preenchimento de reagentes e condicionamento dos cartuchos (trocados com diferentes periodicidades) que devem ser feitas antes de iniciar a síntese e dão margem para erros no processo.

Por outro lado, esta mesma característica permite grande maleabilidade ao processo podendo, por exemplo, simplesmente diminuir a concentração do produto ao inserir maior volume de salina ou ainda melhorar a limpeza das linhas internas utilizando mais etanol.

Existe ainda a possibilidade de realizar modificações no sistema e no programa para a síntese de diferentes radiofármacos derivados do MeI, como por exemplo o  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B ( $^{11}\text{C}$ -PIB de nomenclatura IUPAC 2-(4'-[ $^{11}\text{C}$ ]metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol) utilizado como marcador cerebral<sup>(92)</sup>.

O rendimento final da síntese em média foi de 12 % da atividade inicial de  $^{11}\text{CO}_2$ , o que é baixo, porém dentro do esperado, tendo em vista que o processo dura aproximadamente 15

minutos e o  $t_{1/2}$  é de 20,4 minutos, e concordante com valores publicados em outras pesquisas. Ou seja, 40% do produto é perdido por decaimento radioativo. Contudo observou-se que pequenas melhorias poderiam ser realizada otimizando o sistema e, ainda, diminuindo pequenos vazamentos de gás que ocorreram dentro da hot-cell.

### ***Controle de qualidade da $^{11}\text{C}$ -colina***

O controle de qualidade do traçador foi realizado com sucesso, não apresentando nenhum valor fora das especificações, e dentro de um tempo aceitável, uma vez que o material só é injetado nos pacientes após sua liberação e isto limita a quantidade de material disponível para prática clínica.

O único controle realizado “a posteriori” foi o de esterilidade, pois necessita de 14 dias para realização total. Todos os lotes produzidos foram finalizados e nenhum apresentou crescimento de microrganismos neste prazo. Apesar disso o teste de integridade do filtro esterilizante serve como garantia do processo antes da injeção.

Em uma das produções o etanol apresentou certa elevação com relação ao histórico, porém ainda abaixo do máximo permitido. Em análise posterior, identificou-se que havia sido utilizado maior volume do solvente durante o processo de síntese.

A falta de monografias específicas para  $^{11}\text{C}$ -colina foi superada com a utilização de monografias de outros elementos marcados com  $^{11}\text{C}$  e também a partir de um exemplo de dossiê disponibilizado pela Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM)<sup>(93)</sup>. O dossiê sugere que não é necessária a realização de todos os controles de qualidade antes da síntese, o que melhoraria a capacidade de utilização do material.

Não foi realizada uma verificação da estabilidade do produto em decorrência do tempo de meia-vida ultra curto do radiofármaco que provavelmente seria o fator dominante na determinação da validade do produto. Contudo fica a perspectiva de realização deste teste em uma próxima pesquisa.

### *Verificação da segurança radiológica*

Os testes de estanqueidade apresentaram resultados satisfatórios. Classificada como classe IV segundo norma ISO<sup>(86)</sup>, a hot-cell utilizada ainda um sistema de extração de ar que mantém a pressão interna constante em -125 Pa e que está conectado ao sistema de liberação de efluentes radioativos.

O rendimento do porta alvos, medido nos primeiros testes, foi muito acima do especificado pelo fabricante. Esse resultado inesperado foi devido aos ajustes automáticos do sistema ao iniciar a irradiação, que para baixas correntes é significativa, e ao comportamento não linear da curva de rendimento do sistema. Além disso, o alvo era novo, com pouco uso. Ao realizar a irradiação com o máximo da capacidade obtivemos rendimento dentro do esperado.

A liberação de efluentes gasosos via sistema de decaimento por retardo (decay pit) apresentou resultados satisfatórios, visto que não foi identificado nenhum pico após o tempo esperado para chegada do material. Este comportamento provavelmente é devido há um diferencial de pressão praticamente zero entre as extremidades da linha do decay pit após o termino da transferência.

Uma pequena concentração de material foi identificada logo após a transferência, conforme demonstra a figura 23. Concluímos que esta liberação foi devida a algum pequeno vazamento nas mangueiras do decay pit, visto que o mesmo não ocorreu no teste com balão de coleta e dado o tempo entre transferência e detecção. Essa liberação foi considerada aceitável tendo em vista que:

- o pico ocorreu na condição mais crítica possível, em que a produção máxima é totalmente descartada diretamente na exaustão;
- a concentração máxima medida de 1 kBq/m<sup>3</sup> equivale a concentração atmosférica no nível do solo ( $C_a$ ) de 250 Bq/m<sup>3</sup>, considerando a equação mais conservadora de dispersão atmosférica<sup>(94)</sup>, apresentada abaixo, e a sugerida componente de direção do vento ( $P_p$ ) de 0,25.

A variável  $Q_i$  representa a taxa média de descarga de um radionuclídeo  $i$  e a variável  $v$  o fluxo volumétrico de liberação do material.

$$C_a = \frac{P_p \cdot Q_i}{v}$$

- que o limite especificado na norma CNEN 8.01<sup>(85)</sup> é de 11 kBq/m<sup>3</sup> e, portanto, a liberação representou aproximadamente 2% deste.

O montante de resíduos radioativos sólidos e líquidos gerados não foi analisado em profundidade neste estudo devido ao seu baixo impacto no processo produtivo, bem como na segurança radiológica. O tempo de meia-vida do <sup>11</sup>C é um fator determinante uma vez que, mesmo na condição mais crítica, em que os 3 Ci de <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> produzidos fossem liquefeitos em um volume de 10 mL e classificados como rejeito radioativo, seriam necessárias aproximadamente 9 horas para que pudessem ser descartados como resíduo comum. Uma vez que a concentração estaria abaixo do limite de 0,003 µCi/ml estabelecido pela CNEN para resíduos líquidos de <sup>11</sup>C<sup>(85)</sup>. Analogamente se supusermos que os 3 Ci de gás fossem retidos em um cartucho de troca iônica e tratados como resíduo sólido, seriam necessárias menos do que 6 horas para sua liberação como resíduos comum, dado que para sólidos o limite é de 27 µCi<sup>(85)</sup>. Estes tempos são baixos tendo em vista que a célula quente onde é realizada a síntese só é reaberta 24 horas após o fim do processo, assim como o bunker.

O levantamento radiométrico em torno da hot-cell foi realizado com os parâmetros da irradiação e configurações do sistema exatamente iguais as do teste com a máxima capacidade de produção. Nota-se que existe uma diferença na blindagem abaixo da porta, porém os valores obtidos foram satisfatórios.

### *Série de casos*

Em todos os exames foi observada a biodistribuição esperada do radiofármaco<sup>(59)</sup> e nenhum dos pacientes reportou qualquer reação ou efeito em decorrência do material. Conforme apresentado na tabela 6, estima-se que a <sup>11</sup>C-colina possua as menores dose absorvida pelo órgão crítico e dose efetiva, por unidade de atividade injetada, dentre os radiofármacos utilizados para imagens de cânceres da próstata. Neste estudo a dose efetiva média estimada foi de 1,44 mSv, o que representa 65% da dose calculada para o paciente injetado com <sup>68</sup>Ga-

PSMA, 2,22 mSv (56). Para os marcadores  $^{18}\text{F}$ -FDG e  $^{18}\text{F}$ -ciclovine são esperada doses ainda maiores, 7,03 mSv e 3,38 mSv, respectivamente<sup>(51,53)</sup>.

Os médicos avaliadores consideraram as imagens de CT e PET, bem como fusionadas, como de boa qualidade diagnóstica em todas as etapas do exame. Contudo as imagens dinâmicas foram consideradas desnecessárias por não agregar valor ao procedimento. As pesquisas publicadas não são consensuais sobre o uso desta aquisição inicial para  $^{11}\text{C}$ -colina, diferentemente, para  $^{18}\text{F}$ -colina que tem excreção urinária, a utilização é sempre descrita. Optamos por manter a aquisição tendo em vista que não atrapalha as demais etapas do estudo e pode ser útil em alguns casos raros.

Os achados foram concordantes com a literatura e identificaram lesões quando outros métodos diagnósticos utilizados previamente não foram efetivos. Os linfonodos que apresentaram aumento de captação do  $^{11}\text{C}$ -colina, não apresentaram dimensões internas alteradas no CT para fusão.

Os avaliadores concordaram em todos achados considerados de alta probabilidade. Contudo houve certa discordância entre os achados considerados de média e baixa probabilidade. Esta característica parece ter relação com a literatura que apresenta certa variabilidade em termos de sensibilidade e especificidade da técnica, a depender da forma como a lesão é determinada, bem como do número de falsos-positivos<sup>(62)</sup>. Processos inflamatórios não identificados e captação variável, porém normal, em bexiga, reto e intestino podem dificultar a identificação de lesões, em especial quando o acúmulo da  $^{11}\text{C}$ -colina nas células neoplásicas não for tão evidente. É de se considerar que por ser uma técnica nova para a realidade brasileira e uma amostragem baixa, em que avaliadores foram cegados quanto aos dados clínicos e não houve seguimento dos pacientes, a curva de aprendizagem não foi completada e resultados mais concordantes podem ser obtidos no futuro.

Com base no sistema TNM de classificação de tumores malignos<sup>(14)</sup> Cinco indivíduos possuíam estadiamento T2cN0, um possuía T2aN0 e em um não foi possível determinar o estágio. Se estratificados segundo os grupos de risco de recidiva recomendados pelo consenso EAU de 2015(3), os primeiros seriam classificados como alto risco de recorrência localizada e o único caso com estadiamento T2a seria classificado como baixo risco. O grau de diferenciação da neoplasia segundo o sistema de gradação histopatológica de Gleason foi determinado como

fator preditor positivo independente, quando seu valor for 7 ou maior, em uma análise multivariada realizada em estudo retrospectivo com 1000 indivíduos e  $^{18}\text{F}$ -colina realizado por Cimitan et al.<sup>(95)</sup>. Em nossa amostragem, segundo dados da análise histopatológica da peça cirúrgica, cinco paciente possuíam gleason 6 (bem diferenciado), um paciente gleason 7 (moderadamente diferenciado) e um com gleason 9 (fracamente ou não diferenciado). Apenas esse último teve resultado positivo no PET com  $^{11}\text{C}$ -colina.

Somente dois dos sete pacientes estudados tinham PSA maior do que 2,0 ng/mL, na época do exame, o que pode diminuir a taxa de detecção segundo dados da literatura que apontam valores entre 1,5 e 2 ng/mL acima dos quais é obtida a maior acurácia<sup>(96,97)</sup>. Estudos sugerem que o  $\text{PSA}_{\text{DT}}$  pode ser um parâmetro com maior probabilidade de indicação do exame, sendo recomendado para valores menores do que 6 meses<sup>(98)</sup>. Em nossa pesquisa um indivíduo apresentou recidiva local e em linfonodo distante com nível sérico de PSA igual a 0,86 ng/ml. Por outro lado, os dados obtidos coincidiram com a literatura, pois nos quatro pacientes que apresentaram  $\text{PSA}_{\text{DT}}$  maior que seis, o exame foi considerado negativo e nos dois que apresentaram 2,9 meses (paciente 2) e 4,8 meses (paciente 5) o exame foi positivo. Em um caso que não foi possível estimar o  $\text{PSA}_{\text{DT}}$  devido a variações nos dados de PSA prévios. Contudo, a definição do melhor preditor para realização do exame permanece em aberto tendo em vista os diversos outros parâmetros que podem ser considerados além da necessidade de tratamento, assim que detetada a recidiva.

## 7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO

O principal limitante do projeto foi o tempo, tendo em vista que envolveu licenciamento, desenvolvimento e utilização de um radiofármaco. Sendo assim o tamanho da amostra foi limitada e não foi possível fazer o seguimento dos pacientes para confirmar ou não os achados.

É uma característica dos testes diagnósticos de recidiva de câncer da próstata que a confirmação seja feita pelo seguimento e avaliação histopatológica, quando possível, uma vez que a localização da neoplasia é desconhecida.

Consideramos ainda que um tamanho amostral maior possibilitaria validar estatisticamente os resultados e obter mais experiência na técnica, determinante para uma maior uniformização dos resultados.

A informação sobre a modificação da conduta do paciente não pode ser obtida da maioria dos médicos solicitantes em decorrência da dificuldade de contato e do pouco tempo.

Como perspectiva espera-se continuar o estudo a fim de alcançar um tamanho amostral que valide estatisticamente os resultados e permita realizar o seguimento dos pacientes para determinação da acurácia, bem como sua utilidade na modificação da conduta dos pacientes. Com estes dados será possível uma análise de custo-efetividade e, conseqüentemente, determinação de seu valor para a prática clínica em comparação com as demais técnicas existentes para a realidade brasileira.

## 8 CONCLUSÕES

A  $^{11}\text{C}$ -colina foi produzida de forma segura e eficiente. Foram testados todos os equipamentos, sistemas, blindagens e procedimentos envolvidos e apresentaram resultados satisfatórios que garantiram a qualidade do processo e sua utilização rotineira.

O traçador foi testado em indivíduos com recidiva laboratorial de cânceres da próstata e, em pelos menos dois deles, apresentou informação diagnóstica não detectada em outras técnicas usuais e em concordância com a literatura.



## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [cited 2014 May 31]. 124 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. GLOBOCAN 2012 v1.0. 2013 [cited 2015 Oct 1]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh R, Bolla M, van Casteren N, et al. Guidelines on Prostate Cancer - update 2015 [Internet]. European Association of Urology; 2015. p. 156. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>
4. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2016 Jan;14(1):19–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733552>
5. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. J Nucl Med [Internet]. 1998 Jun;39(6):990–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9627331>
6. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol [Internet]. 2012 Apr;30(2):143–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>
7. Chornokur G, Dalton K, Borysova M, Kumar N. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. Prostate [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2014 May 31];71(9):985–97. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3083484&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Romero FR, Romero AW, Almeida RMS de, Tambara Filho R. The prevalence of prostate cancer in Brazil is higher in Black men than in White men: systematic review and meta-analysis. Int Braz J Urol [Internet]. 38(4):440–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951172>
9. Bailar JC, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report. Cancer Chemother Rep [Internet]. 1966 Mar;50(3):129–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5948715>
10. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep [Internet]. 1966 Mar;50(3):125–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5948714>
11. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological

- grading and clinical staging. 1974. *J Urol* [Internet]. 2002 Feb;167(2 Pt 2):953–8; discussion 959. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905924>.
12. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int* [Internet]. 2002 Apr;89(6):538–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942960>.
  13. Egner JR. *AJCC Cancer Staging Manual*. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2010. p. 1726.
  14. H. Sobin L, K. Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009. 336 p.
  15. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Castle EP, et al. Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2015 Dec;13(12):1534–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656522>.
  16. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, Amico A Vd, Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer Update 2010. *Cancer Journal*, The. 2010;60(2):70–98.
  17. Valicenti RK, Thompson I, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. Adjuvant and Salvage Radiation Therapy After Prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association Guidelines. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;86(5):822–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301613005713>.
  18. Horwich a., Hugosson J, De Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al. Prostate cancer: ESMO consensus conference guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1141–62.
  19. D’Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 Jan;17(1):168–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>.
  20. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* [Internet]. 2005 Jun;173(6):1938–42. Available from: [file:///C:/Users/Neil/Documents/Urology/Reading/UCSF CAPRA.pdf](file:///C:/Users/Neil/Documents/Urology/Reading/UCSF%20CAPRA.pdf).
  21. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(10):766–71.
  22. Morgan WR, Bergstralh EJ, Zincke H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology* [Internet]. 1993

- Feb;41(2):113–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684543>.
23. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or  $=$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 May 27;350(22):2239–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>.
  24. Miller AB. New data on prostate-cancer mortality after PSA screening. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 15;366(11):1047–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417259>.
  25. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Jul 17 [cited 2014 Jun 1];157(2):120–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801674>.
  26. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013;1:CD004720. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>.
  27. Vasarainen H, Malmi H, Määttänen L, Ruutu M, Tammela T, Taari K, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol* [Internet]. 2013 Nov;52(8):1615–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786174>.
  28. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Aug 16;367(7):595–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894572>.
  29. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2012 Nov 17;380(9855):1778–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117178>.
  30. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* [Internet]. 1999 May 5;281(17):1591–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>.
  31. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* [Internet]. 2011 Jun;59(6):893–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388736>.
  32. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* [Internet]. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1506–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523707>.

33. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1998 Dec 2;90(23):1817–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839522>.
34. Presti J. Does the yield of prostate cancer biopsy and repeat biopsy justify the frequency of their use? *Nat Clin Pract Urol* [Internet]. 2008 May;5(5):246–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364716>.
35. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* [Internet]. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>.
36. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalappambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics* [Internet]. 2003;23(2):341–58. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12640151&retmode=ref&cmd=prlinks\papers3://publication/uuid/01658171-4541-4513-9BC1-DC83CB16B84F>.
37. Ghanem N, Uhl M, Brink I, Schäfer O, Kelly T, Moser E, et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *Eur J Radiol* [Internet]. 2005 Jul;55(1):41–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950100>.
38. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, Simpfendörfer T, Boxler S, Alammari K, et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* [Internet]. 2013 Oct;190(4):1380–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608676>.
39. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* [Internet]. 2014 Jul;66(1):22–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666839>.
40. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Mar;69(3):419–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153>.
41. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels J-P, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate* [Internet]. 2014 May;74(5):469–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375774>.

42. Brasil. Emenda Constitucional n°49, de 8 de fevereiro de 2006. Brasil; 2006.
43. Spieth ME, Kasner DL. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* [Internet]. 2002 Mar;43(3):441. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11884507>.
44. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *J Nucl Med* [Internet]. 2011 Jan;52(1):81–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149473>.
45. Li Y, Schiepers C, Lake R, Dadparvar S, Berenji GR. Clinical utility of (18)F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone* [Internet]. 2012 Jan;50(1):128–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001678>.
46. Hillner BE, Siegel B a, Hanna L, Duan F, Shields AF, Coleman RE. Impact of 18F-fluoride PET in patients with known prostate cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med* [Internet]. 2014;55(4):574–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578240>.
47. International Atomic Energy Agency. *Cyclotron Produced Radionuclides : Physical Characteristics and Production Methods*. TRS 468. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2009. 279 p.
48. Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline. *J Nucl Med* [Internet]. 1997 Jul;38(6):842–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18052089>.
49. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med* [Internet]. 2003 Mar;44(3):331–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620996>.
50. Tolvanen T, Yli-Kerttula T, Ujula T, Autio A, Lehtikoinen P, Minn H, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of [(11)C]choline: a comparison between rat and human data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2010 May;37(5):874–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20069295>.
51. ICRP. *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53*. ICRP Publication 106. ICRP; 2008. 195 p.
52. ICRP. *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 4 to ICRP Publication 53*. ICRP; 2014. 22 p.
53. McParland BJ, Wall A, Johansson S, Sørensen J. The clinical safety, biodistribution and internal radiation dosimetry of [<sup>18</sup>F]fluciclovine in healthy adult volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Aug;40(8):1256–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23613104>.
54. Zanzonico PB, Finn R, Pentlow KS, Erdi Y, Beattie B, Akhurst T, et al. PET-based radiation dosimetry in man of 18F- fluorodihydrotestosterone, a new radiotracer for

- imaging prostate cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2004;45(11):1966–71. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-16544375295&partnerID=40&md5=2331de69e65c74dc3fe4590d382962dc>.
55. Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Senthamizhchelvan S, et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [<sup>18</sup>F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011 Dec 15;17(24):7645–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042970>.
  56. Pfob CH, Ziegler S, Graner FP, Köhner M, Schachoff S, Blechert B, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA HBED CC-a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 May 20; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207281>.
  57. Herrmann K, Lapa C, Wester H, Schottelius M, Schiepers C, Eberlein U, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the chemokine receptor CXCR4-targeting probe 68Ga-pentixafor. *J Nucl Med* [Internet]. 2015 Mar;56(3):410–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698782>.
  58. Sah B-R, Burger IA, Schibli R, Friebe M, Dinkelborg L, Graham K, et al. Dosimetry and first clinical evaluation of the new 18F-radiolabeled bombesin analogue BAY 864367 in patients with prostate cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2015 Mar;56(3):372–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678494>.
  59. Leung K. [(11)C]Choline [Internet]. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20641747>.
  60. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, Volkmer B, Guhlmann A, Kleinschmidt K, et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* [Internet]. 2000 Sep;27(9):1415–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007527>.
  61. Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A, Varpula M, Tolvanen T, Lehtikoinen P, et al. Kinetics of [(11)C]choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2004 Mar;31(3):317–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14628097>.
  62. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2013 May;38(5):305–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486334>.
  63. Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-F-18-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *J Nucl Med* [Internet]. 2007;48(1):56–63. Available from: <Go to ISI>://WOS:000243306800041\http://jnm.snmjournals.org/content/48/1/56.full.pdf.

64. Oka S, Okudaira H, Yoshida Y, Schuster DM, Goodman MM, Shirakami Y. Transport mechanisms of trans-1-amino-3-fluoro[1-(14)C]cyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer cells. *Nucl Med Biol* [Internet]. 2012 Jan;39(1):109–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958853>.
65. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Boschi S, Borghesi M, Zanoni L, et al. 18F-fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: a comparison to 11C-choline PET/CT. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2015 Aug;40(8):e386–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053708>.
66. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Jan;43(1):34–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>.
67. Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Jun;40(6):819–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463331>.
68. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Apr 24;40(4):486–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-012-2298-2>.
69. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jan 4];41(1):11–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3843747&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
70. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R, Eisenberger MA, et al. Initial Evaluation of [18F]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2015;17(4):565–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11307-015-0850-8>.
71. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomäcker K, et al. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2015 Aug;17(4):575–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013479>.
72. Dehdashti F, Picus J, Michalski JM, Dence CS, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, et al. Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2005 Mar;32(3):344–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726353>.
73. Sancho V, Di Florio A, Moody TW, Jensen RT. Bombesin receptor-mediated imaging and cytotoxicity: review and current status. *Curr Drug Deliv* [Internet]. 2011

- Jan;8(1):79–134. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034419>.
74. Microsoft. Project Professional 2013. 2013.
  75. International Atomic Energy Agency. Cyclotron Produced Radionuclides: Principles and Practice. TRS 465. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2008. 230 p.
  76. Hara T, Yuasa M. Automated synthesis of [<sup>11</sup>C]choline, a positron-emitting tracer for tumor imaging. *Appl Radiat Isot* [Internet]. 1999 Mar;50(3):531–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10070713>.
  77. Reischl G, Bieg C, Schmiedl O, Solbach C, Machulla H-J. Highly efficient automated synthesis of [(11)C]choline for multi dose utilization. *Appl Radiat Isot* [Internet]. 2004 Jun;60(6):835–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110347>.
  78. Quincoces G, Peñuelas I, Valero M, Serra P, Collantes M, Martí-Climent J, et al. Simple automated system for simultaneous production of <sup>11</sup>C-labeled tracers by solid supported methylation. *Appl Radiat Isot* [Internet]. 2006 Jul;64(7):808–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624561>.
  79. Cheung M, Ho C. A simple, versatile, low-cost and remotely operated apparatus for [<sup>11</sup>C]acetate, [<sup>11</sup>C]choline, [<sup>11</sup>C]methionine and [<sup>11</sup>C]PIB synthesis. *Appl Radiat Isot* [Internet]. 2009 Apr;67(4):581–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168366>.
  80. Shao X, Hockley BG, Hoareau R, Schnau PL, Scott PJH. Fully automated preparation of [<sup>11</sup>C]choline and [<sup>18</sup>F]fluoromethylcholine using TracerLab synthesis modules and facilitated quality control using analytical HPLC. *Appl Radiat Isot*. 2011;69(2):403–9.
  81. Biasiotto G, Bertagna F, Biasiotto U, Rodella C, Bosio G, Caimi L, et al. Description of high purity and high specific activity of [<sup>11</sup>C]Choline synthesis using TRACERlab FXc module, and detailed report of quality controls. *Med Chem (Shāriqah (United Arab Emirates))* [Internet]. 2012 Nov 1;8(6):1182–9. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-4064&volume=8&issue=6&spage=1182>.
  82. Shao X, Hoareau R, Runkle AC, Tluczek LJM, Hockley BG, Henderson BD, et al. Highlighting the versatility of the Tracerlab synthesis modules. Part 2: fully automated production of [<sup>11</sup>C]-labeled radiopharmaceuticals using a Tracerlab FXC-Pro. *J Label Compd Radiopharm* [Internet]. 2011 Dec 30;54(14):819–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21769163>.
  83. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Licenciamento de instalações radiativas. Resolução CNEN N° 166/14 Brasil; 2014 p. 14.
  84. Comissão Nacional de Energia Nuclear - DIACO/CGMI/DRS. Guia de Licenciamento de Instalações Produtoras de Radioisótopos com Cíclotrons. CNEN; 2013. p. 20.
  85. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação. Resolução CNEN N° 167/14 Brasil; 2014 p. 44.



86. International Organization for Standardization. Containment enclosures - Part 2: Classification according to leak tightness and associated checking methods. 1994. p. 14.
87. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* [Internet]. 2007 Aug;52(2):423–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397992>.
88. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, et al. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int* [Internet]. 2008;81(2):191–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758218>.
89. Breeuwsma AJ, Pruijm J, van den Bergh ACM, Leliveld AM, Nijman RJM, Dierckx RAJO, et al. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with psa relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 May 1;77(1):160–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19783375>.
90. Richter JA, Rodríguez M, Rioja J, Peñuelas I, Martí-Climent J, Garrastachu P, et al. Dual tracer 11C-choline and FDG-PET in the diagnosis of biochemical prostate cancer relapse after radical treatment. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2010 Apr;12(2):210–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543774>.
91. García JR, Soler M, Blanch MA, Ramírez I, Riera E, Lozano P, et al. PET/CT with (11)C-choline and (18)F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer. *Rev española Med Nucl* [Internet]. 28(3):95–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558948>.
92. Shao X, Hoareau R, Runkle AC, Tluczek LJM, Hockley BG, Henderson BD, et al. Highlighting the versatility of the Tracerlab synthesis modules. Part 2: fully automated production of [11C]-labeled radiopharmaceuticals using a Tracerlab FXC-Pro. *J Label Compd Radiopharm* [Internet]. 2011 Dec 20 [cited 2014 May 31];54(14):819–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jlcr.1937>.
93. Todde S, Windhorst AD, Behe M, Bormans G, Decristoforo C, Faivre-Chauvet A, et al. EANM guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2014 Nov;41(11):2175–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081821>.
94. International Atomic Energy Agency. Generic Models for Use in Assessing the Impact of discharges of Radioactive Substances to the Environment. Safety rep. Viena; 2001. 216 p.
95. Cimitan M, Evangelista L, Hodoli M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, et al. Gleason score at diagnosis predicts the rate of detection of 18F-choline PET/CT performed

- when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1,000 patients. *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56(2):209–15. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.114.141887>.
96. Bertagna F, Abuhilal M, Bosio G, Simeone C, Rossini P, Pizzocaro C, et al. Role of <sup>11</sup>C-choline positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients affected by prostate cancer with suspected relapse due to prostate-specific antigen elevation. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2011 Jul;29(6):394–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786095>.
97. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, et al. Predictive factors of [11C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(2):301–9.
98. Castellucci P, Picchio M. 11C-choline PET/CT and PSA kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013;40 Suppl 1:S36–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579864>

## ANEXOS

### Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado,

O senhor está sendo convidado como voluntário a participar da pesquisa: “Sensibilidade do exame PET <sup>11</sup>C-Colina, em afro-descendentes, na recidiva de tumor de próstata”.

O motivo que nos leva a estudar a aplicação do exame de PET <sup>11</sup>C-Colina, em afro-descendentes, portadores do câncer de próstata, se baseia no maior número de novos casos da doença e no de indivíduos desta etnia que falecem.

O objetivo desta pesquisa é determinar se o exame de PET <sup>11</sup>C-Colina é melhor para detectar, em afro-descendentes, o retorno do tumor de próstata, após sua retirada cirúrgica.

Os procedimentos de coleta de materiais e dados seguirão o seguinte protocolo:

1. Solicitação do agendamento, com antecedência, para seu comparecimento à clínica;
2. Comparecimento com uma hora de antecedência e com o mesmo preparo de um exame comum de PSA mais um jejum de 6 horas;
3. Coleta de uma amostra de sangue para avaliar o nível de PSA total e níveis de enzimas eritrocitárias;
4. Realização de injeção do traçador <sup>11</sup>C-Colina;
5. Após 5 minutos da injeção do traçador, realizada uma tomografia, para avaliação anatômica.
6. Em seguida, realizado o exame PET, que detectará as regiões do corpo onde houver concentração de <sup>11</sup>C-Colina. Esta etapa demora em torno de 20 minutos.
7. Se necessário, serão realizados novos exames de CT e PET.
8. Finalmente, após esses exames o paciente será liberado, sem a necessidade de cuidados especiais.



Como benefício espera-se a complementação da informação relacionada ao estágio da doença, com a finalidade de confirmar ou alterar o tratamento da mesma.

Exceto uma rara e leve reação no local de injeção, não existem desconfortos ou reações adversas relacionados à injeção de  $^{11}\text{C}$ -Colina, visto que esse é um componente metabolizado pelo nosso organismo.

A exemplo de qualquer droga injetável, reações alérgicas poderão ocorrer, porém sem maiores consequências e não existem contra-indicações descritas até então.

A realização do CT e a injeção de  $^{11}\text{C}$ -Colina implicam na exposição do paciente a uma pequena e limitada quantidade de radiação. Contudo, o risco associado a uma realização destes exames é praticamente nulo. Adicionalmente serão utilizados protocolos otimizados, de acordo com padrões internacionais de segurança, e ajustados para o peso e altura específica de cada paciente visando a minimização da exposição radiação.

O paciente será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. É livre para recusar, retirar seu consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. Participa de modo voluntário e a recusa desta participação não acarretará qualquer consequência.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames laboratoriais e de diagnóstico por imagem serão disponibilizados para o paciente e permanecerão confidenciais. O nome ou o material que indiquem a participação não serão liberados sem a permissão prévia do paciente. Sendo que não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada pelo pesquisador e a outra será fornecida ao paciente.

A participação no estudo não acarretará custos para o paciente, contudo será disponibilizado ressarcimento de transporte coletivo e alimentação, caso solicitado, e não haverá qualquer compensação financeira adicional.



Eu, \_\_\_\_\_ fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada, esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e retirar minha decisão se assim o desejar.

Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar o pesquisador Fernando de Amorim Fernandes no telefone (71)3508.2051, no email [fernando.fernandes2@gmail.com](mailto:fernando.fernandes2@gmail.com) ou no endereço Rua Jackson Buenno, 817 – Quadra G lote 9 - bairro Pitangueiras, Lauro de Freitas/BA; o pesquisador Dr. Luiz Erlon Araújo Rodrigues no email [erlon@svn.com.br](mailto:erlon@svn.com.br) ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública no telefone (71)2101.2944, no email [cep@bahiana.edu.br](mailto:cep@bahiana.edu.br) ou no endereço Rua Frei Henrique, nº8 – Pavilhão 2 – Térreo – bairro Nazaré, Salvador/BA.

Afirmo que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

| Nome | Assinatura do Participante | Data |
|------|----------------------------|------|
| Nome | Assinatura do Pesquisador  | Data |

## Anexo B – Questionários



## FICHA DE INDICAÇÃO DE PACIENTES

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Telefones do paciente: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Email do paciente: \_\_\_\_\_

Responsável pela indicação: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_

## Critérios de inclusão na pesquisa:

1. Realizou prostatectomia radical há mais de um mês?  Sim  Não
2. Após a cirurgia, pelo menos duas análises do PSA total apresentaram valores maiores que 0,2 ng/ml? (confirmação de recidiva bioquímica)  Sim  Não

## Critérios de exclusão:

3. Possui histórico de outros tipos de câncer?  Sim  Não
4. Realizou tratamento complementar com radioterapia há menos de um mês?  Sim  Não
5. Teve diagnóstico de inflamações ou infecções há menos de um mês?  Sim  Não

## Conduta clínica:

- 1) Com as informações disponíveis atualmente sobre o paciente, qual seria o seguimento mais indicado? (Marque e preencha quantos forem necessários)
  - a) Braquiterapia.
  - b) Radioterapia.
  - c) Terapia de Deprivação Androgênica.
  - d) Terapia com radiofármacos / Consulta com medicina nuclear.
  - e) Quimioterapia. Qual? \_\_\_\_\_
  - f) Vigilância ativa.
  - g) Observação.
  - h) Outro. Qual? \_\_\_\_\_
- 2) Se planeja solicitar algum exame complementar, qual seria? (Marque e preencha quantos forem necessários)
  - a) Ressonância magnética (RM). Região? \_\_\_\_\_
  - b) Tomografia computadorizada (CT). Região? \_\_\_\_\_
  - c) Cintilografia óssea.
  - d) PET/CT com <sup>18</sup>F-FDG.
  - e) Biopsia.
  - f) Outro. Qual? \_\_\_\_\_

## Observações:



## INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

Preparo para o exame:

- Jejum de 6 horas, exceto água.

Os seguintes documentos devem ser apresentados no dia do exame:

- Laudo do último exame de PSA antes da prostatectomia.
- Tratamentos realizados antes da prostatectomia
  - Nome das medicações e receitas, quando houver.
  - Relatórios médicos e dos tratamentos, quando houver.
- Laudo da biópsia de retirada completa da próstata (laudo patológico da prostatectomia).
- Resultados de exames de PSA após a prostatectomia.
- Resultados de exames que tenha realizado após a prostatectomia
  - Ressonância Magnética, Tomografia Computadorizada, Cintilografia Óssea e biópsia.



## QUESTIONÁRIO INFORMAÇÕES DO PACIENTE

### 1. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE

- 1.1. Nome completo: \_\_\_\_\_
- 1.2. ID: \_\_\_\_\_
- 1.3. Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- 1.4. Raça (branco, negro, mulato, amarelo): \_\_\_\_\_
- 1.5. Peso: \_\_\_\_\_ kg
- 1.6. Altura: \_\_\_\_\_ m

### 2. DADOS PRÉ-CIRÚRGICOS

- 2.1. PSA antes da cirurgia (último): \_\_\_\_\_ ng/ml      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- 2.2. Realizou tratamento hormonal antes da cirurgia? ( ) Não ( ) Sim. Qual: \_\_\_\_\_  
(Lupron, Taxotere, Casodex, Eulexin, Zoladex, etc.)
- 2.3. Realizou radioterapia antes da cirurgia? ( ) Não ( ) Sim

### 3. DADOS CIRÚRGICOS

- 3.1. Data da realização da cirurgia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- 3.2. Qual foi o Gleason primário (relato patológico da cirurgia)? \_\_\_\_\_
- 3.3. Qual foi o Gleason secundário (relato patológico da cirurgia)? \_\_\_\_\_
- 3.4. Qual foi o escore de Gleason (soma do 1º e 2º)? \_\_\_\_\_
- 3.5. Houve margens positivas (relato patológico da cirurgia)? ( ) Não ( ) Sim  
(quando existem células cancerígenas nos limites da próstata removida)
- 3.6. Houve extensão extracapsular (relato patológico da cirurgia)? ( ) Não ( ) Sim  
(quando existem células cancerígenas fora do órgão)
- 3.7. Houve câncer presente nas vesículas seminais (relato patológico da cirurgia)? ( ) Não ( ) Sim
- 3.8. Houve câncer presente nos linfonodos pélvicos (relato patológico da cirurgia)? ( ) Não ( ) Sim

### 4. DADOS PÓS-CIRÚRGICOS

- 4.1. PSA depois da cirurgia (registrar todos nos últimos 12 meses):
- 4.1.1. Nível: \_\_\_\_\_ ng/ml      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- 4.1.2. Nível: \_\_\_\_\_ ng/ml      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- 4.1.3. Nível: \_\_\_\_\_ ng/ml      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- 4.1.4. Nível: \_\_\_\_\_ ng/ml      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- 4.2. Chegou a nível não detectável? ( ) Não ( ) Sim
- 4.3. Data do primeiro PSA maior que 0,2 ng/ml: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_





## DADOS PET/CT

ID:

Data:

Médico Solicitante:

| DADOS DO PACIENTE  |   |  |
|--|---|--|
| Nome:  | Código:                                     |  |
| Idade:   | Data de nascimento:                         |  |
| Mobilidade:  | Consegue deambular <input type="checkbox"/> | Cadeira de rodas <input type="checkbox"/> Acamado <input type="checkbox"/> |
| Necessidades especiais:  |   |  |
| PLANEJAMENTO INICIAL DO PET-CT   |   |  |
| PET-CT   | Dinâmica Pelve <input type="checkbox"/>     | Corpo Padrão <input type="checkbox"/> CT torax <input type="checkbox"/>    |
| IMAGENS ADICIONAIS   |   |  |
| PREENCHIMENTO PELOS TÉCNICOS E/OU MÉDICOS  |   |  |
| Peso:  | Altura:                                     | Assinatura:  |
| Dose:  | Horário:                                    | Assinatura:  |
| Local da injeção:  | Horário:                                    | Assinatura:  |
| Resíduo:   | Horário:                                    | Assinatura:  |
| <p>Marcar no desenho:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Local da injeção</li> <li>• Cicatrizes</li> <li>• Ostomias</li> </ul> |   |  |
|  |   |  |
| Registro de ocorrências / Observações:   |   |  |