



O cenário mundial de radiofármacos emissores de pósitrons para diagnóstico e estadiamento de câncer de próstata em medicina nuclear

Videira^{a,b,c,d} H. S., Fonda^d U. S., Itikawa^d E. N., Guimarães^d, M. I. C. C., Okamoto^{b,d} M. Y., Sá^b U. L. F., Vitoria^b A., Buchpiguel^{b,d} C. A., Filho^c R. M., Fernandes^a B. L.

^aPrograma de tecnologia em saúde, escolar politécnica, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, PUCPR.

^bCinRad, Unidade produtora de radiofármacos do instituto de radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

^cUnidade PET/CT do Centro de Tomografia Computadorizada LTDA.

^dServiço de Medicina Nuclear do instituto de radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Cep: 05403-911, Rua Ovídio Pires de Campos, 872 Cerqueira César – SP.

heber.videira@hc.fm.usp.br

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa do cenário mundial dos radiofármacos para diagnóstico e estadiamento de câncer de próstata (CaP). A revisão foi realizada utilizando o seletor de busca PUBMED a partir dos termos: (Prostate cancer and PET), ¹⁸F-FDG, N-3-[¹⁸F]fluoropropylputrescine [1], ¹¹C-Acetate [2], ¹⁸F-Acetate, ¹¹C-Colina [3], ¹⁸F-Fluorometilcolina, ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC, ¹⁸F-FDCFBBC, ¹⁸F-FACBC, ¹⁸F-DCFPyL, Al¹⁸F-PSMA-11 e ¹⁸F-PSMA-1007. A pesquisa foi realizada considerando o período de 1989 a 2019. Os radiofármacos ¹¹C-Colina e ¹⁸F-FCH foram durante vários anos os biomarcadores de imagem molecular padrão para CaP. Contudo, o ⁶⁸Ga-PSMA-11, devido a melhor acurácia e facilidade de obtenção, viabilizou que clínicas de medicina nuclear, distantes de unidades produtoras de radiofármacos, realizassem exames no PET/CT ou PET/RM, tornando-se o radiofármaco mais utilizado atualmente em diagnóstico e estadiamento de CaP. Radiofármacos fluorados para próstata também foram desenvolvidos na tentativa de

substituir o ^{68}Ga -PSMA-11 e reduzir a dependência das clínicas com os geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Nesse sentido, os radiofármacos fluorados mais destacados na literatura nos últimos cinco anos foram: ^{18}F -FACBC, ^{18}F -DCPyL, Al^{18}F -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007. Através dessa revisão, verificamos uma lacuna na literatura acerca da comparação entre esses radiofármacos devido às dificuldades de obtê-los para fins de pesquisa e, principalmente, às patentes do ^{18}F -DCPyL e ^{18}F -PSMA-1007. A literatura encoraja estudos de maior impacto na comparação da eficácia dos radiofármacos. A tendência é o crescimento de radiofármacos a base de ^{18}F , como o ^{18}F -PSMA-1007 e ^{18}F -DCPyL devido, principalmente, a excreção renal tardia que eles proporcionam.

Palavras-chave: câncer de próstata, tomografia por emissão de pósitrons, radiofármacos, PET/CT, PET/RM.

ABSTRACT

This study aimed to perform a narrative review of the world scenario of radiopharmaceuticals for diagnosis and staging of prostate cancer (CaP). A narrative literature review was performed using the search selector PUBMED. The survey of the radiopharmaceuticals scenario for diagnosis and staging of prostate cancer using PET technology was done using the terms: (Prostate cancer and PET), ^{18}F -FDG, N-3- [^{18}F] fluoropropylputrescine [1], ^{11}C - Acetate [2], ^{18}F -Acetate, ^{11}C -Choline [3], ^{18}F -Fluoromethylcholine, ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC, ^{18}F -FDCFBBC, ^{18}F -FACBC, ^{18}F -DCFPyL, Al^{18}F -PSMA-11 and ^{18}F -PSMA-1007. The research was conducted from 1989 to 2019. ^{11}C -Colina and ^{18}F -FCH radiopharmaceuticals were the standard molecular imaging biomarkers for CaP for several years. However, the ^{68}Ga -PSMA-11, due to its better accuracy and easy way to produce by $^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$ generators, become the most widely used radiopharmaceutical in CaP staging and biochemical recurrence. Fluorinated radiopharmaceuticals have been developed in an attempt to replace ^{68}Ga -PSMA-11 and reduce dependence on clinics supplied with $^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$ generators. In this sense, the most prominent radiopharmaceuticals in the last five years were: ^{18}F -FACBC, ^{18}F -DCPyL, Al^{18}F -PSMA-11, and ^{18}F -PSMA-1007. Studies of comparison between ^{18}F -FACBC, ^{18}F -DCPyL, Al^{18}F -PSMA-11, and ^{18}F -PSMA-1007 were not found, probably due to the difficulties of obtaining them for research purposes and, mainly, due to the patents of ^{18}F -DCPyL and ^{18}F -PSMA-1007. The literature encourages studies of greater impact in comparing the efficacy of radiopharmaceuticals. The trend is the growth of ^{18}F -based radiopharmaceuticals such as ^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -DCPyL, mainly due to the slow renal excretion they provide.

Keywords: prostate cancer, positron emission tomography, radiopharmaceuticals, PET/CT; PET/MR.

1. INTRODUÇÃO

A incidência do câncer de próstata (CaP) é mais comum em homens na faixa etária entre cinquenta e sessenta anos [4]. O CaP caracteriza-se pelo aumento de volume da próstata, acompanhado de alguns sinais e sintomas como a diminuição do calibre e da intensidade do jato urinário, dor durante a micção (disúria), incômodo ao andar e diminuição da libido. O diagnóstico tardio pode levar ao aparecimento de metástases sistêmicas, destacando-se as metástases ósseas [5]. Nesse aspecto, o diagnóstico precoce e a resposta ao tratamento no CaP são um grande desafio para os profissionais da área em todo o mundo [6].

A avaliação dos estágios desta patologia pode ser confirmada através do toque retal, dosagem do PSA (Antígeno Específico Prostático), ultrassonografia abdominal e transretal, biópsia, tomografia computadorizada e ressonância magnética da pélvis [7]. Contudo, mesmo com grandes avanços nas tecnologias de diagnóstico por imagem, existem limitações em relação ao diagnóstico, como a verdadeira estimativa do estadiamento e, portanto, do prognóstico da doença [8]. O uso da ressonância magnética no diagnóstico da lesão primária e sua relação com estruturas adjacentes na pelve, por exemplo, é limitada na detecção da verdadeira lesão *index*, no estadiamento loco-regional e sistêmico da doença [9]. Assim, se faz necessário o uso de outros métodos e técnicas que possam complementar o diagnóstico, especialmente onde existem limitações clínicas. Essas alternativas de diagnóstico para CaP tem sido apresentadas pela medicina nuclear.

O PET/CT (*Positron Emission Tomography and Computed Tomography*) e mais recentemente o PET/RM (*Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance*) tornam a medicina nuclear uma ferramenta muito importante no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata [10].

Neste aspecto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão narrativa do cenário mundial de radiofármacos para o diagnóstico de CaP através do PET/CT e PET/RM.

2. METODOLOGIA

Uma revisão narrativa da literatura foi realizada utilizando um seletor de busca ligado à MedLine chamado PUBMED [11]. Um levantamento do cenário de radiofármacos para diagnóstico

e estadiamento do câncer de próstata com uso da tecnologia PET foi feito utilizando os termos: (Prostate cancer and PET), ^{18}F -FDG, N-3- ^{18}F fluoropropylputrescine [1], ^{11}C - Acetate [2], ^{18}F -Acetate, ^{11}C -Colina [3], ^{18}F -Fluorometilcolina, ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC, ^{18}F -FDCFBC, ^{18}F -FACBC, ^{18}F -DCFPyL, Al ^{18}F -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007. A pesquisa foi realizada no período de 1989 a 2019.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 mostra os resultados obtidos pela análise dos artigos incluídos nessa revisão para levantamento dos radiofármacos disponíveis para diagnóstico de CaP:

Quadro 1: Análise da literatura para radiofármacos para diagnóstico de CaP.

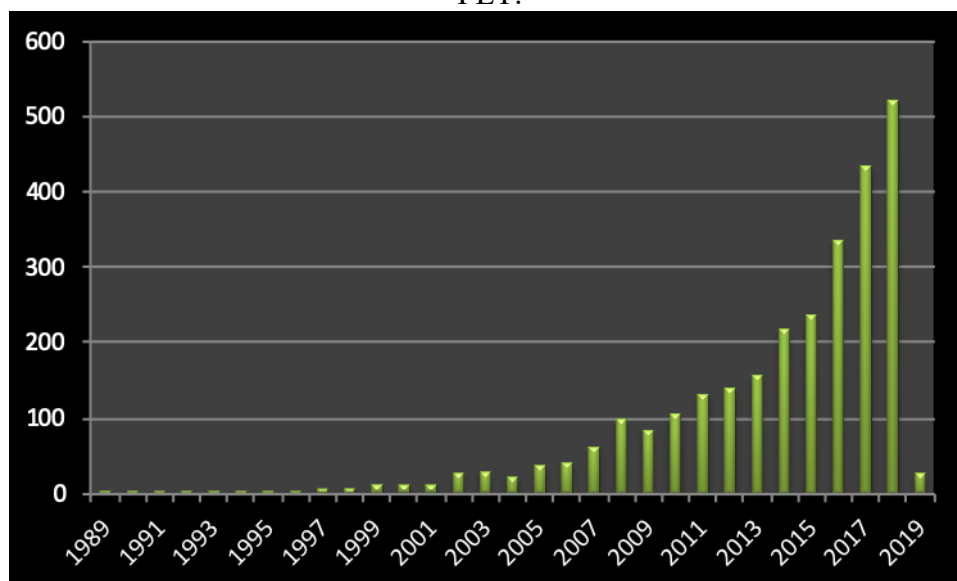
Tópico	Autor	Resultado
Limitação do ^{18}F-FDG em CaP		
^{18}F -FDG	Hossein Jadvar et al., 2012[13].	Esse radiofármaco tem um papel limitado no diagnóstico primário e no estadiamento do câncer de próstata tendo em vista a sobreposição do acúmulo de traçador em tecidos normais e anormais da próstata, sem a devida penetração na membrana prostática.
Principais radiofármacos para CaP desenvolvidos nos últimos 30 anos		
N-3- ^{18}F fluoropropylputrescine	Hwang DR et al., 1989[1].	Em 1989 esse radiofármaco foi proposto como potencial agente para diagnóstico de CaP.
^{11}C - Acetate	D. Roeda et al., 2002[2].	Em 2002 esse artigo propõe melhorias para as sínteses com ^{11}C .
^{11}C -Colina	Quincoes et al., 2006[3].	Este trabalho sintetiza a produção automática de ^{11}C -Colina.
^{18}F -FACBC	Oka et al., 2007[44].	Este trabalho apresenta a ^{18}F -FACBC. A Flucicovina tem seu princípio análogo ao ^{18}F -FDG, pois não sofre o metabolismo na célula fazendo com que o ^{18}F seja acumulado de forma intracelular nas células cancerígenas da próstata e nos principais locais do metabolismo de aminoácidos como o fígado e o pâncreas.
^{68}Ga -PSMA-HBED-CC	Eder et al., 2012[18].	Em 2012 este artigo apresenta o radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11, obtido a partir de geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

^{18}F-FDCFBC	Cho et al., 2012[22].	Este trabalho apresenta o ^{18}F -FDCFBC. Em sua hipótese o ^{18}F -DCFBC pode aumentar as vantagens da imagem molecular em PET/CT para diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata por vários motivos: deve ter rápida e alta penetração no tumor junto com rápida depuração pelo sangue em comparação com os anticorpos radiomarcados, permitindo maiores razões tumor-irradiação de fundo, o ^{18}F -DCFBC teria como alvo um domínio de ligação externa mais acessível ao PSMA, em vez de um domínio intracelular. Adicionalmente, alguns modelos de PET teriam maior resolução energética com ^{18}F quando comparado ao ^{68}Ga e a meia-vida física de ^{18}F permitiria a distribuição desse radiofármaco para clínicas distantes de centros produtores.
^{18}F-DCFPyL	Szabo et al., 2015[24].	Este trabalho apresenta o ^{18}F -DCFPyL. Em 2015, a segunda geração de radiofármacos para diagnóstico e estadiamento de câncer de próstata a base de marcação com o radionuclídeo ^{18}F no hospital Jonh Hopinks foi concretizada. Este trabalho traz melhorias significativas do uso de ^{18}F -DCFPyL quando comparado ao radiofármaco ^{18}F -FDCFBC.
Al^{18}F-PSMA-11	Malik et al., 2015[49].	Este trabalho apresenta o radiofármaco Al^{18}F -PSMA-11, proveniente de marcação direta do peptídeo PSMA-11 por uma rota de síntese simples, não patenteada e, portanto, de livre acesso.
^{18}F-PSMA-1007	Giesel et al., 2016[37].	Este artigo apresenta o radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007. A molécula PSMA-1007 foi desenvolvida a partir da modificação da molécula PSMA-617, desenvolvida pelo mesmo grupo de pesquisa, devido a suas ótimas respostas bioquímicas e radiológicas à terapia com radiofármaco ^{177}Lu -PSMA-617. Isso trouxe a solução teranóstica para dentro do grupo de pesquisa do hospital Heidelberg, na Alemanha.

Legenda: FDG: Fluorodesoxiglicose, PSMA: Antígeno específico de membrana prostática.

No PUBMED foram encontrados 2760 artigos sobre o uso de radiofármacos para diagnóstico ou estadiamento do câncer de próstata usando a tecnologia PET. As primeiras publicações datam de 1989 (Figura 1).

Figura 1: Perfil de publicação de artigos no PUBMED relacionado ao câncer de próstata e o PET.

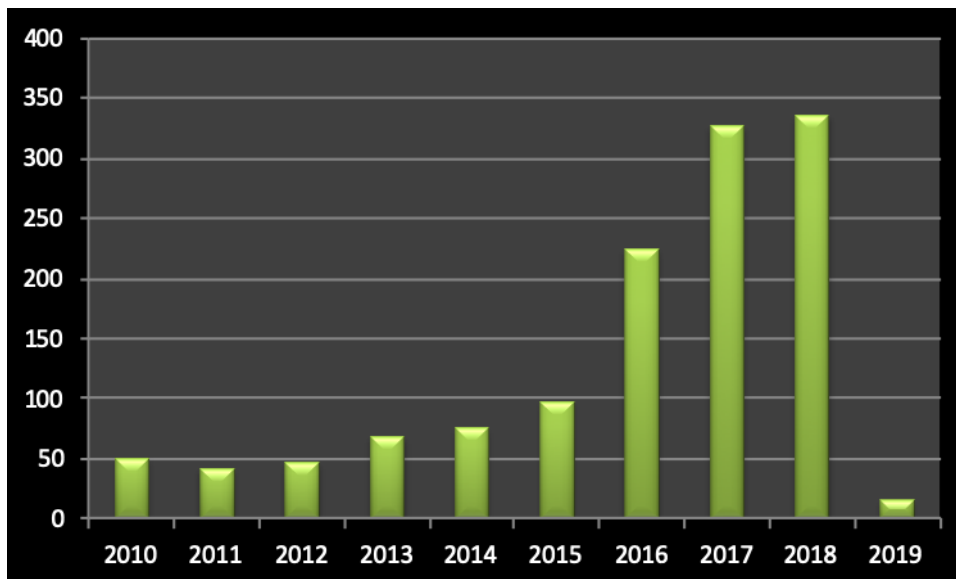


As primeiras publicações mostraram as tentativas do uso do radiofármaco ^{18}F -FDG [12]. Apesar das vantagens deste radiofármaco para diversos estudos em oncologia ou neurologia, o mesmo não traz grandes benefícios ao diagnóstico de CaP. A sobreposição do acúmulo do traçador em tecidos normais e anormais da próstata, sem a devida penetração na membrana prostática é sua maior limitação no diagnóstico primário, bem como no estadiamento do câncer [13]. Desta maneira, vários radiofármacos foram desenvolvidos ao longo dos anos na tentativa de melhorar a acurácia do diagnóstico de CaP. Por exemplo, trabalhos da literatura mostraram tentativas com ^{18}F -FDG, N-3- ^{18}F fluoropropylputrescine, ^{11}C - Acetate, ^{18}F - Acetate, ^{11}C -Colina, ^{18}F -Fluorometilcolina, ^{68}Ga PSMA-HBED-CC, ^{18}F -FDCFBC, ^{18}F -FACBC, ^{18}F -DCFPyL, Al^{18}F -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007.

A colina marcada com Carbono-11, ^{11}C -colina, ou como ^{18}F -Fluorometilcolina (^{18}F -FCH) foi amplamente utilizada como padrão para diagnóstico ou estadiamento de câncer de próstata por aproximadamente 20 anos. Curiosamente, a ^{11}C -colina não foi inicialmente projetada e sintetizada para avaliação de câncer de próstata, mas sim para estudo de tumores cerebrais [14]. Entre os anos de 2003 e 2012, foram realizados diversos estudos clínicos em pacientes portadores de neoplasia prostática utilizando os radiofármacos ^{11}C -Colina ou ^{18}F -FCH, essa revisão encontrou mais de 130 artigos publicados no PUBMED utilizando os mecanismos propostos. As publicações mais

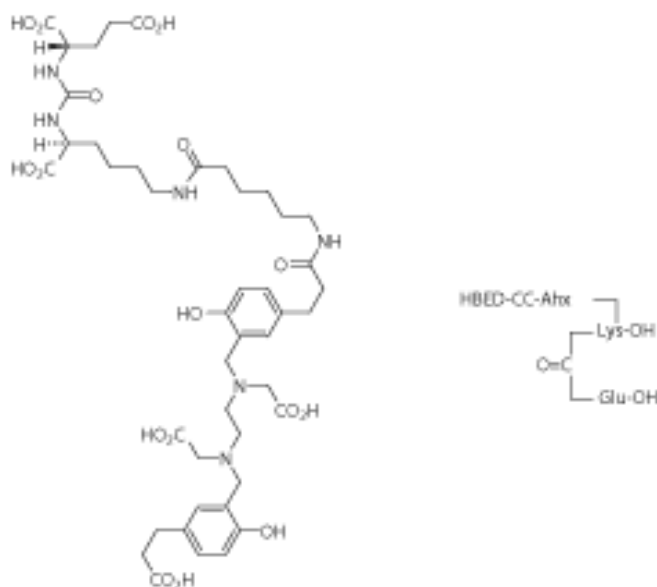
frequentes apresentavam resultados de pacientes em recidiva bioquímica após prostatectomia radical, ou após radioterapia. Também constam diversas publicações em que o radiofármaco ^{18}F -FCH foi utilizado para guiar a radioterapia ou monitorar resposta à quimioterapia [15]. Contudo, seu uso começou a ser discutido devido à superioridade na acurácia diagnóstica do antígeno de membrana prostático específico (PSMA) marcado com isótopos emissores de pósitrons [16].

O PSMA, foi relacionado pela primeira vez ao CaP em 1995, demonstrando sua capacidade de ser sobre expresso na próstata e encontrado em baixos níveis em órgãos saudáveis, como o cérebro, rins e fígado. A partir desta descoberta, estimulou-se o desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras do receptor de PSMA, que carregassem radioisótopos ao tumor e que não fossem prejudicadas pela microvascularização do mesmo. Por esta razão, o antígeno PSMA passou a ser muito estudado a partir de 2010, com possibilidades de marcação com o radioisótopo ^{68}Ga [17]. Desde então, os trabalhos com PSMA ganharam notoriedade e, como resultado, mais de mil e duzentos artigos foram publicados nos últimos nove anos (Figura 2).

Figura 2: Perfil de publicação de artigos no PUBMED relacionado ao câncer de próstata e PSMA.

Eder e colaboradores descreveram pela primeira vez o inibidor de PSMA mais comumente utilizado em exames PET na atualidade, devido a disponibilidade de geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$: o PSMA-HBED-CC (também conhecido como PSMA-11). Este radiofármaco é internalizado e se acumula em altos níveis, mesmo em pequenas metástases [18]; sua estrutura molecular é mostrada na Figura 3:

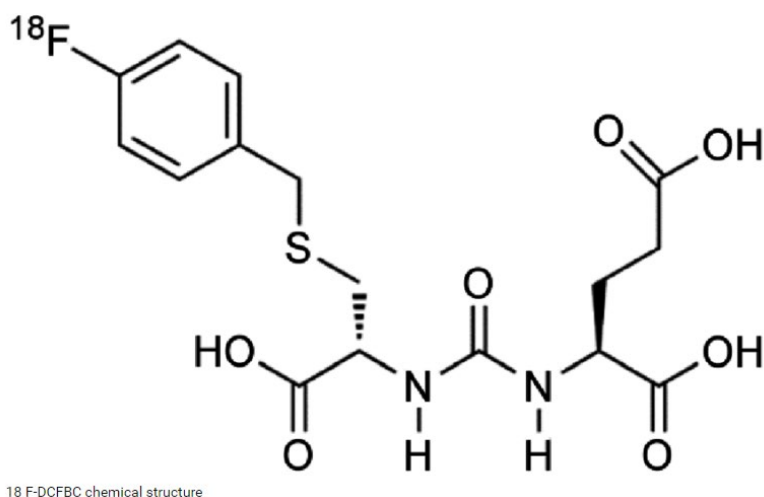
Figura 3: Precursor para $[^{68}\text{Ga}]\text{GaPSMA-11}$, CA index name: 4,6,12,19-Tetraazadocosane-1,3,7-tricarboxylic acid, 22-[3-[[[2-[[[5-(2-carboxyethyl)-2-hydroxyphenyl]methyl](carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]methyl]-4-hydroxyphenyl]-5,13,20-trioxo-, (3S,7S) [19].



Centros de pesquisas universitários ou de empresas buscam desenvolver continuamente novos radiofármacos de modo a obter marcadores mais específicos para o diagnóstico ou terapia, caracterizados por ganhos na qualidade da imagem ou no seu efeito terapêutico. Além disto, há de se considerar a distribuição desses radiofármacos nas clínicas de medicina nuclear, que pode inviabilizar o uso de radionuclídeos com tempo de meia-vida ultracurto, como é o caso do Carbono-11 marcando Colina, cuja meia-vida é de 20.38 minutos [20]. Como o Gálio-68 apresenta meia vida de 68 minutos, a disponibilização de geradores com módulos de síntese específicos permitiu maior difusão do produto através da produção “*in house*” nas próprias clínicas onde seriam realizados os exames. Contudo, a utilização do Gálio-68 ocorre em detrimento de custos mais elevados devido ao investimento em equipamentos, geradores e infraestrutura que a clínica de medicina nuclear deve ter para sua produção [21]. Pelos motivos previamente descritos buscou-se desenvolver um agente PSMA marcado com ^{18}F , devido a sua meia vida de 109,8 min. Essa abordagem foi explorada pela primeira vez no mesmo ano da apresentação do ^{68}Ga -PSMA-11, em 2012, pela Universidade John Hopkins [22] com o desenvolvimento do ^{18}F -DCFBC

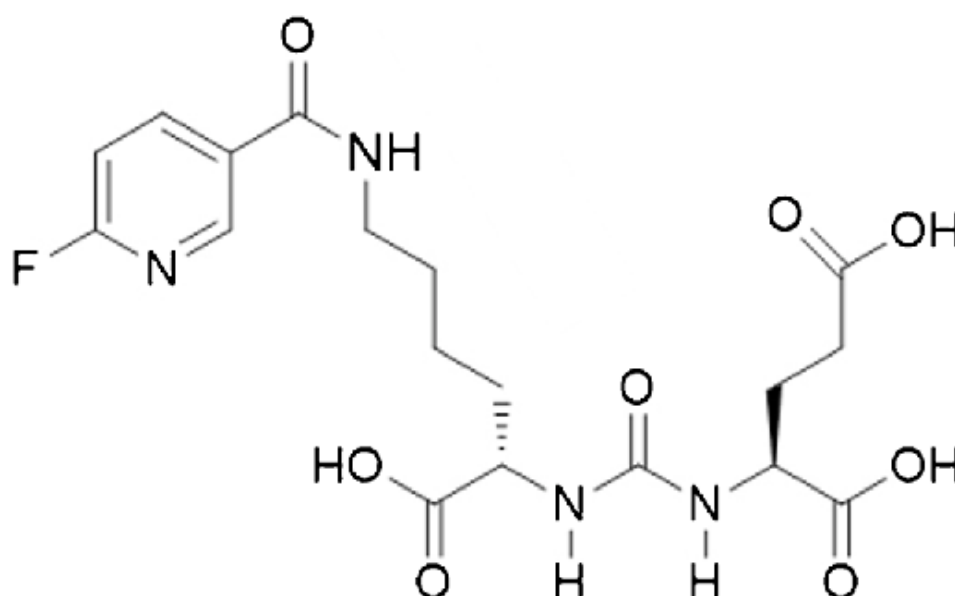
(^{18}F -N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoil]-4-fluorobenzyl-L-cysteine). O ^{18}F -DCFBC tem baixo peso molecular e é um inibidor de PSMA também baseado em ureia assim como o PSMA-HBED-CC. A princípio o ^{18}F -DCFBC pode aumentar as vantagens da imagem molecular de PET/CT para diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata por vários motivos: rápida penetração no tumor e depuração pelo sangue quando comparados aos anticorpos radiomarcados, permitindo maiores razões tumor/radiação de fundo. Ademais, alguns equipamentos PET teriam melhor resolução energética com ^{18}F quando comparado ao ^{68}Ga e, principalmente, a meia-vida física de ^{18}F maior que a do ^{68}Ga permitiria a distribuição desse radiofármaco para clínicas distantes de centros produtores de radiofármacos. A figura 4 mostra a estrutura química do ^{18}F -DCFBC:

Figura 4: Estrutura química do ^{18}F -DCFBC, ^{18}F -N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoil]-4-fluorobenzyl-L-cysteine [23].



Embora o ^{18}F -DCFBC tenha demonstrado capacidade de detectar com precisão o câncer de próstata primário de alto grau e tenha sido superior às modalidades convencionais de imagem na detecção de câncer de próstata metastático, esse radiotraçador possui algumas características que poderiam ser melhoradas através de refinamentos adicionais na estrutura química. Uma segunda geração dessa linha de radiofármaco foi desenvolvida e apresentada em 2015, dando origem à um inibidor radiofluorado de segunda geração de PSMA, chamado de ^{18}F -DCFpyL (2- (3- {1-carboxi-5 - [(6- [18F] fluoro-piridino-3-carbonil)] -amino} -pentil} -ureido) -pentanodioico). A sua estrutura molecular é mostrada na figura 5:

Figura 5: Estrutura química do 2- (3- {1-carboxi-5 - [(6- [^{18}F] fluoro-piridino-3-carbonil)] -amino} -pentil} -ureido) -pentanodioico ([^{18}F] DCFPyL [24].



Em 2015, ^{18}F -DCFPyL concretiza a segunda geração de radiofármacos para diagnóstico e estadiamento de câncer de próstata que possibilitam a marcação com o radionuclídeo ^{18}F [25]. No mesmo ano, ocorreu a apresentação do conceito de teranóstico aplicado ao câncer de próstata com a introdução da terapia utilizando ^{177}Lu -PSMA-617 [26]. O termo se refere à união do diagnóstico por imagem com a terapia usando a mesma molécula ou moléculas muito similares, que são marcadas com radionuclídeos emissores gama (γ) ou de pósitrons (β^+) para diagnóstico, ou com radionuclídeos emissores beta negativos (β^-) ou alfa (α) para terapia. Assim, esses agentes podem ser usados tanto para imagem quanto para terapia [27].

Sabe-se que pacientes com CaP localizado e detectado precocemente possuem taxa de sobrevida em cinco anos em quase 100 % dos casos. Entretanto, em pacientes com metástases resistentes, a taxa de sobrevida de cinco anos cai para 31 % [28]. Quase todos os pacientes com CaP metastático respondem inicialmente a tratamentos anti-andrógenos inovadores, incluindo os dois agentes de terapia hormonal recentemente aprovados pela Comissão Europeia, o andrógeno antagonista do

receptor, a enzalutamida e o CYP17A1-inibidor de abiraterona, que melhoram significativamente a sobrevida global [29,30]. No entanto, a progressão para a independência (ou resistência) androgênica é a principal causa de morte em pacientes com CaP. A terapia com radionuclídeos direcionados é uma opção terapêutica atrativa e de rápido desenvolvimento para muitos tipos de câncer, como linfoma, melanoma e tumores neuroendócrinos [31].

O PSMA é altamente expresso nas células epiteliais da próstata e fortemente reguladas positivamente no CaP. Seus níveis de expressão estão diretamente correlacionados com a independência androgênica, a metástase e progressão do câncer de próstata [32]. Portanto, o PSMA pode ser atrativo para diagnóstico e terapia de câncer de próstata metastático, principalmente, após o fracasso de alternativas já testadas em medicina nuclear, tais como, a terapia com ^{90}Y -CYT-356 com anticorpo monoclonal (mAb), que se ligava ao vírus intracelular no domínio do PSMA [33].

O ^{177}Lu -DKFZ-617 PSMA (^{177}Lu -PSMA-617) foi desenvolvido no departamento de medicina nuclear do Hospital Universitário Heidelberg na Alemanha para o tratamento de pacientes com CaP metastático resistente à castração [34,35]. Como pode-se observar nas citações, o cenário de radiofármacos para diagnóstico e terapia de CaP está em evidência nos últimos 10 anos. Nesse período, o desenvolvimento e as modificações em diversos radiofármacos no intuito de alcançar a melhor solução teranóstica ao paciente têm sido constantes [36]. Foi nesse cenário que, em meados de 2016, surgiu o radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007, também no departamento de medicina nuclear do hospital universitário Heidelberg, Alemanha, como uma modificação da molécula PSMA-617 [37]. As respostas bioquímicas e radiológicas à terapia com ^{177}Lu -PSMA-617 fizeram deste radiofármaco uma abordagem promissora para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. Isso trouxe uma base sólida para o desenvolvimento do composto ^{18}F -PSMA-1007[38]. Como a estrutura química e a absorção no tumor e em órgãos sadios são muito semelhantes entre as moléculas PSMA-1007 e PSMA-617, os radiofármacos ^{18}F -PSMA-1007 e ^{177}Lu -PSMA-617 apresentam uma solução teranóstica promissora ao câncer de próstata [39]. Devido às características físicas do ^{18}F para imagens PET e a possibilidade de sua produção em larga escala em ciclotrons, o ^{18}F -PSMA-1007 também é uma alternativa promissora ao ^{68}Ga -PSMA-11 para fins de diagnóstico; contudo, sua eficácia diagnóstica ainda está em avaliação até os dias atuais [40].

Nesse período de aproximadamente dois anos de uso da molécula ^{18}F -PSMA-1007, poucos estudos comparativos foram realizados. Giesel e colaboradores em 2018, por exemplo, mostraram excelentes imagens obtidas com ^{18}F -DCFPyL e ^{18}F -PSMA-1007, resultando em achados clínicos idênticos para as situações de rotina avaliadas. A excreção não urinária do ^{18}F -PSMA-1007 pode apresentar alguma vantagem em relação à delimitação de recidiva local ou metástase de linfonodos pélvicos em pacientes selecionados. Já a captação fisiológica hepática inferior pode favorecer o ^{18}F -DCFPyL nos estágios finais, em especial na detecção de metástases hepáticas [41]. Em relação ao ^{68}Ga -PSMA-11, o ^{18}F -DCFPyL e o ^{18}F -PSMA-1007 apresentam qualidade de imagem superior, pois apresentam excreção renal tardia, o que melhora a relação com a radiação de fundo. Já o ^{18}F -DCFPyL e o ^{18}F -PSMA-1007 apresentaram sensibilidade e acurácia comparáveis [42,43]. Nessa predominância das gerações de radiofármacos que deram origem ao ^{18}F -DCFPyL e o ^{18}F -PSMA-1007, ocorre em 2018 o registro da patente do ^{18}F -PSMA-1007, conforme relatado na literatura [40]. Utilizando os termos ^{18}F -DCFPyL e ^{18}F -PSMA-1007, respectivamente, foram encontrados 38 artigos na base de dados PUBMED, citando ^{18}F -DCFPyL e 13 artigos citando ^{18}F -PSMA-1007[37]. Isso mostra o quão recente está o avanço na área do diagnóstico de CaP usando esses radiofármacos.

Com a patente do ^{18}F -DCFPyL e do ^{18}F -PSMA-1007, surge a dificuldade de outras unidades produtoras de radiofármacos pelo mundo implementar a rota de produção, a distribuição e o uso desses radiofármacos nas clínicas de medicina nuclear. Isso impacta diretamente na realização de estudos comparativos entre esses radiofármacos. Nessa situação de dificuldade de comparações entre ^{18}F -DCFPyL e o ^{18}F -PSMA-1007, surgem duas outras vertentes no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata: a Flucicovina e o Al^{18}F -PSMA-11.

A Flucicovina (^{18}F -FACBC), apresentada na literatura inicialmente em 2003 por MConathy no departamento de radiologia na Emory University, na forma de síntese automatizada é um aminoácido sintético e um análogo de L-leucina. Ela é preferencialmente absorvida pelas células cancerígenas da próstata e gliomas através de aminoácidos transportadores especializados, nomeadamente transportador de alanina-serina-cisteína 2 (ASCT2) e LAT-1 comumente conhecido por seu nome comercial Axumin [44]. A Flucicovina tem concentração e retenção intracelular análoga ao que ocorre com o ^{18}F -FDG, pois não sofre metabolismo na célula fazendo com que o ^{18}F seja acumulado de forma intracelular nas células cancerígenas da próstata e nos principais locais do

metabolismo de aminoácidos como o fígado e o pâncreas [45]. No PUBMED existem 44 trabalhos relacionados à ^{18}F -FACBC [44]. A maioria dos estudos, entre 2013 a 2016, mostram a eficácia de ^{18}F -FACBC perante os radiofármacos ^{11}C -Colina e ^{18}F -FCH [46]. Estes incluíram uma biodistribuição do radiofármaco mais favorável com relação ao ^{11}C -Colina e ^{18}F -FCH, menor atividade de fundo no abdômen e pelve, e meia-vida relativamente mais longa, possibilitando a realização de imagens tardias [47]. Os radiofármacos ^{11}C -Colina e ^{18}F -FCH foram durante vários anos os biomarcadores de imagem molecular padrão para câncer de próstata [3].

Recentemente, Gasmó e colaboradores em 2017, publicaram uma análise retrospectiva de múltiplos centros de medicina nuclear. Um total de 596 pacientes foram submetidos ao exame de PET/CT com ^{18}F -FACBC em quatro centros distintos. O desempenho diagnóstico foi avaliado contra um padrão de referência histológica em 143 exames. A ^{18}F -FACBC foi capaz de detectar a recorrência do CaP local e distante, através de ampla gama de valores de antígeno específico da próstata [47].

Na segunda alternativa para reverter o cenário de patentes dos radiofármacos fluorados para CaP, surge o Al^{18}F -PSMA-11. Desde 2011, a marcação de composto com alumínio-fluoreto é estudada [48]. Pesquisa no PUBMED com o termo Al^{18}F mostra como resultado apenas 20 artigos nos últimos 10 anos (2009-2019). Esses estudos são a base da origem ao radiofármaco Al^{18}F -PSMA-11, principalmente, o trabalho de D'Souza e colaboradores em 2011, que apresenta uma forma de se obter ótimo rendimento de marcação de peptídeos usando o complexo Al^{18}F [48]. O Al^{18}F -PSMA-11 provém de uma ligação iônica entre o radioisótopo ^{18}F e do metal Al; após esta ligação é realizada uma marcação direta do peptídeo PSMA-11 por uma rota simples, não patenteada e, portanto, de livre acesso [49,50]. Em 2016, Stephany e colaboradores estabeleceram a síntese de um marcador ^{18}F -PSMA usando marcação direta via ligação do Al^{18}F ; este artigo também apresenta o estudo de dosimetria, biodistribuição e especificidade *in vivo*. Em 2018 já é possível encontrar na literatura tentativas de implementação da produção do Al^{18}F -PSMA-11 em escala industrial [51]. Também foram encontrados estudos realizando comparações clínicas entre Al^{18}F -PSMA-11 e ^{68}Ga -PSMA-11 [52]. Artigos de comparação entre os quatro radiofármacos: ^{18}F -FACBC, ^{18}F -DCPyL, Al^{18}F -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007 não foram encontrados. Desenhos de estudos de comparação ainda não foram realizados provavelmente devido a dificuldades de produção e disponibilidade desses radiofármacos.

O ^{68}Ga -PSMA-11 tem sido utilizado devido à facilidade de clínicas de medicina nuclear distantes de centro produtores de radiofármacos PET obterem radiofármaco a partir de sínteses realizadas com o radioisótopo ^{68}Ga , obtido a partir de geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Contudo, os radiofármacos fluorados que predominam o cenário da disputa atual para diagnóstico e estadiamento de CaP são: ^{18}F -FACBC, Al^{18}F -PSMA-11, ^{18}F -PSMA-1007 e ^{18}F -DCPyL. A literatura não apresenta qual é o radiofármaco que ocupará essa posição de destaque, apesar da tendência estar direcionada para a disputa entre o ^{18}F -PSMA-1007 e ^{18}F -DCPyL.

Estudos revelam que eficácia ^{18}F -FACBC ainda deve ser verificada e que novas rotas para síntese do Al^{18}F -PSMA-11 proporcionarão vias mais fáceis e factíveis de serem disseminadas pelo mundo. Com a eficácia desses dois radiofármacos consolidada, novos paradigmas modificarão o cenário das patentes do ^{18}F -PSMA-1007 e ^{18}F -DCPyL, aumentando a distribuição e uso de radiofármacos para diagnóstico e estadiamento de CaP no âmbito da medicina nuclear.

4. CONCLUSÃO

Nos últimos 10 anos, o interesse no desenvolvimento de soluções teranósticas para CaP cresceu proporcionalmente com o envelhecimento demográfico da sociedade e com a prevalência do câncer que mais leva a óbito homens acima de 60 anos.

Os radiofármacos ^{11}C -Colina e ^{18}F -FCH foram durante aproximadamente 20 anos os biomarcadores de imagem molecular padrão para CaP. Contudo, o ^{68}Ga -PSMA-11, devido a melhor acurácia e facilidade de obtenção, viabilizou que clínicas de medicina nuclear, distantes de unidades produtoras de radiofármacos, realizassem exames PET/CT ou PET/RM. Atualmente, o ^{68}Ga -PSMA-11 é o radiofármaco mais utilizado em estadiamento de CaP e recidiva bioquímica.

Com a crescente demanda de imagens moleculares por PET para estadiamento e recidiva bioquímica em CaP, radiofármacos fluorados para próstata foram desenvolvidos na tentativa de se substituir o ^{68}Ga -PSMA-11 visando a redução da dependência das clínicas supridas com geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Nesse sentido, os radiofármacos fluorados mais destacados na literatura nos últimos cinco anos, foram: ^{18}F -FACBC, ^{18}F -DCPyL, Al^{18}F -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007. Com isso, verifica-se uma lacuna na literatura, acerca da comparação entres esses radiofármacos devido às

dificuldades de obtê-los para fins de pesquisa e, principalmente, às patentes do ^{18}F -DCPyL e ^{18}F -PSMA-1007. A literatura encoraja estudos de maior impacto na comparação da eficácia entre esses radiofármacos. A tendência seria o crescimento de radiofármacos a base de ^{18}F , como o ^{18}F -PSMA-1007 e ^{18}F -DCPyL devido, principalmente, à excreção renal tardia que estes proporcionam.

Com novos estudos e com as dificuldades de produção desses radiofármacos solucionadas, certamente os radiofármacos fluorados, desde que bem estabelecidos, terão futuro promissor na avaliação e diagnóstico de neoplasias de próstata.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a Universidade de São Paulo e a Pontifícia Universidade Católica do Paraná pelo suporte acadêmico no desenvolvimento desse trabalho.

REFERÊNCIAS

- [1] HWANG, D. R.; LANG, L. X.; MATHIAS, C. J.; KADMON, D.; WELCH, M. J. N-3-[^{18}F] fluoropropylputrescine as potential PET imaging agent for prostate and prostate derived tumors. **J Nucl Med.**, v. 30, n. 7, p. 1205-1210, 1989.
- [2] ROEDA, D.; DOLLE, F.; CROUZEL, C. An improvement of [^{11}C] acetate synthesis-non-radioactive contaminants by irradiation-induced species emanating from the [^{11}C] carbon dioxide production target. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 57, p. 857-860, 2002.
- [3] QUINCOES, G.; PEÑUELAS, I.; VALERO, M., et al. Simple automated system for simultaneous production of ^{11}C -labeled tracers by solid supported methylation. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 64, p. 808-811, 2006.
- [4] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. **Instituto Nacional de Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer da Próstata**: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2002. Disponível em:
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_da_prostata.pdf>.

- [5] ABREU, B. A. L.; CHAVES, G. A.; SOARES JUNIOR, J., et al. Cintilografia óssea no câncer de próstata. **Radiol Bras**, v. 38, n. 5, set./out. 2005.
- [6] TONON, T. C. A.; SCHOFFEN, J. P. F. Câncer de próstata: uma revisão da literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 2, n. 3, p. 403-410, set./dez. 2009.
- [7] BACELAR JÚNIOR, A. J.; MENEZES, C. S.; BARBOSA, C. A.; FREITAS, G. B. S.; SILVA, G. G.; VAZ, J. P. S.; SOUZA, M. L.; OLIVEIRA, T. M. Câncer de próstata: métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 10, n. 3, p. 40-46, mar./maio 2015.
- [8] QUON, J. S.; MOOSAVI, B.; KHANNA, M.; FLOOD, T. A.; LIM, C. S.; SCHIEDA, N. False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multi-parametric prostate MRI in active surveillance. **Insights Imaging**, v. 6, n. 4, p. 449-463, 2015.
- [9] CASTANHEIRA, L. S.; WERLI-ALVARENGA, A.; CORREA, A. R.; CAMPOS, D. M. P. Escalas de predição de risco para lesão por pressão em pacientes criticamente enfermos: revisão integrativa. **Revista Oficial do Conselho Federal de Enfermagem**, v. 9, n. 2, p. 1073, 2018.
- [10] HOFFMANN, M. A.; WIELER, H. J.; SMOLKA, K.; SCHMELZ, H. U.; WALDECK, S. PSMA PET/CT and PET/MRI in prostate carcinoma diagnosis. **Wehrmedizinische Monatsschrift**, v. 62, n. 8, p. 266-270, 2018.
- [11] ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, abr./jun. 2007.
- [12] HOH, C. K.; HAWKINS, R. A.; GLASPY, J. A., et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. **J Comput Assist Tomogr.**, v. 17, n. 4, p. 582-589, Jul./Aug. 1993. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331230>>.
- [13] HOSSEIN, J. **Molecular imaging of prostate cancer: PET radiotracers**. Available at: <<https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.12.8816>>. Last accessed: 04 jan. 2019.
- [14] HARA, T.; KOSAKA, N.; SHINOURA, N.; KONDO, T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline. **J Nucl Med.**, v. 38, p. 842-847, 1997.
- [15] GIOVACCHINI, G.; GIOVANNINI, E.; LEONCINI, R., et al. PET and PET/CT with radiolabeled choline in prostate cancer: a critical reappraisal of 20 years of clinical studies. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 44, p. 1751-1776, 2017.

- [16] BANERJEE, S. R.; PULLAMBHATLA, M.; BYUN, Y., et al. ^{68}Ga -Labeled Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) for Imaging Prostate Cancer. **J. Med. Chem.**, v. 53, 5333-5341, 2010.
- [17] TROVER, J. K.; BECKETT, M. L.; WRIGHT JR., J. L. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. **International Journal of Cancer**, 1995. Available at: <<https://doi.org/10.1002/ijc.2910620511>>. Last accessed: 04 jan. 2019.
- [18] EDER, M.; SCHAGER, M.; BAUDER, W. U., et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. **Bioconjug Chem.**, v. 23, p. 688-697, 2012.
- [19] ADVANCED BIOCHEMICAL COMPOUNDS. PSMA-11: precursor for [^{68}Ga]GaPSMA-11: PSMA: prostate-specific membrane antigen. Disponível em: <<http://www.abx.de/Product/Index/9920>>. Acesso em: 07 jan. 2019.
- [20] PAYOLLA, F. B.; MASSABNI, A. C.; ORVIG, C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review. **Eclética Química Journal**, v. 44, n. 3, p. 11-19, 2019.
- [21] NANABALA, R.; MUHAMMED, A.; SASIKUMAR, A., et al. Preparation of [^{68}Ga]PSMA-11 for PET-CT imaging using a manual synthesis module and organic matrix based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator. **Nuclear Medicine and Biology**, v. 43, n. 8, p. 463-469, 2016.
- [22] CHO, S. Y.; GAGE, K. L.; MEASE, R. C., et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ^{18}F -DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. **J Nucl Med.**, v. 53, p. 1883-1891, 2012.
- [23] ROWE, S. P.; GAGE, K. L.; FARAJ, S. F., et al. ^{18}F -DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. Journal of nuclear medicine: official publication. **J Nucl Med.**, v. 56, n. 7, p. 1003-1010, 2015.
- [24] SZABO, Z.; MENA, E.; ROWE, S. P., et al. Initial evaluation of [^{18}F]DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. **Mol Imaging Biol.**, v. 17, p. 565-574, 2015.

- [25] ROUSSEAU, E.; WILSON D.; LACROIX-POISSON, F., et al. A Prospective Study on 18F-DCFPyL PSMA PET/CT Imaging in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, Apr. 2019.
- [26] AHMADZADEHFAR, H.; RAHBAR, K.; KURPIG, S., et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. **EJNMMI Res**, v. 5, n. 1, p. 114, 2015.
- [27] GRUPO RPH. **O que é teranóstico?** 2018. Disponível em: <<https://gruporph.com.br/o-que-e-teranostico/>>. Acesso em: 08 out. 2019.
- [28] JEMAL, A.; SIEGEL, R.; XU, J.; WARD, E. Cancer statistics, 2010. **CA Cancer J Clin.**, v. 60, n. 5, p. 277-300, 2010.
- [29] SCHER, H. I.; FIZAZI, K.; SAAD, F., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. **N Engl J Med.**, v. 367, n. 13, p. 1187-1197, 2012.
- [30] RYAN, C. J.; SMITH, M. R.; FIZAZI, K., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study. **Lancet Oncol.**, v. 16, n. 2, p. 152-160, 2015.
- [31] SILVA, J. J. **Radiomarcção de inibidor de PSMA com 177Lu e avaliação biológica do potencial para aplicação no tratamento do câncer de próstata.** 2017. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear - Aplicações) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
- [32] SANTONI, M.; SCARPELLI, M.; MAZZUCHELLI, R., et al. Targeting prostate-specific membrane antigen for personalized therapies in prostate cancer: morphologic and molecular backgrounds and future promises. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 28, n. 4, p. 555-563, 2014.
- [33] DEB, N.; GORIS, M.; TRISLER, K., et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with 90Y-CYT-356 monoclonal antibody. **Clin Cancer Res.**, v. 2, n. 8, p. 1289-1297, 1996.
- [34] KRATOCHWIL, C.; GIESEL, F. L.; EDER, M., et al. [Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.**, v. 42, n. 6, p. 987-988, 2015.

- [35] AGOSTINHO, D.; COSTA, M.; GALAIO, S. Xófigo vs ^{177}Lu -labelled anti-PSMA, In: **PRS 2017 – CONFERENCE "PROTEÇÃO RADIOLÓGICA NA SAÚDE 2017"**, 2017, Lisboa: Instituto Superior Técnico, 2017.
- [36] PROSTATE cancer imaging and therapy. 2018. Disponível em: <https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2018/10/EANM_2018_TechGuide_ONLINE.pdf>. Acesso em: 09 out. 2019.
- [37] GIESEL, F. L.; CARDINALE, J.; SCHÄFER, M., et al. ^{18}F -Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.**, v. 43, n. 10, p. 1929-1930, 2016.
- [38] RAHBAR, K.; AHMADZADEHFAR, H.; KRATOCHWIL, C., et al. German Multicenter Study Investigating ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. **J Nucl Med.**, v. 58, n. 1, p. 85-90, jan. 2017.
- [39] VIRGOLINI, I.; DECRISTOFORO, C.; HAUG, A.; FANTI, S.; UPRIMNY, C. Current status of theranostics in prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.**, v. 45, n. 3, p. 471-495, mar. 2018.
- [40] GIESEL, F. L.; WILL, L.; LAWAL, I., et al. Intraindividual Comparison of ^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: a Pilot Study. **J Nucl Med.**, v. 59, n. 7, p. 1076-1080, 2018.
- [41] DIETLEIN, M.; KOBE, C.; KUHNERT, G., et al. Comparison of ^{18}F -DCFPyL and ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. **Mol Imaging Biol.**, v. 17, n. 4, p. 575-584, 2015.
- [42] RAHBAR, K.; WECKESSER, M.; AHMADZADEHFAR, H., et al. Advantage of ^{18}F -PSMA-1007 over ^{68}Ga -PSMA-11 PET imaging for differentiation of local recurrence vs. urinary tracer excretion. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.**, v. 45, n. 6, p. 1076-1077, 2018.
- [43] MCCONATHY, J.; VOLL, R. J.; YU, W.; CROWE, R. J.; GOODMAN, M. M. Improved synthesis of anti- ^{18}F -FACBC: improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis. **Appl Radiat Isot.**, v. 58, n. 6, p. 657-666, 2003.
- [44] OKA, S.; HATTORI, R.; KUROSAKI, F., et al. A preliminary study of anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutyl-1-carboxylic acid for the detection of prostate cancer. **J Nucl Med.**, v. 48, p. 46-55, 2007.

- [45] NANNI, C.; ZANONI, L.; PULTRONE C., et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 43, n. 9, p. 1601-1610, 2016.
- [46] CECI, F.; CASTELLUCCI, P.; CERCI, J. J.; FANT, S. New aspects of molecular imaging in prostate cancer. **Methods**, v. 130, p. 36-41, 2017.
- [47] BACH-GANSMO, T.; NANNI, C.; NIEH, P. T., et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine ((18)F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. **J. Urol.**, v. 197, n. 3 Pt 1, p. 676-683, 2017.
- [48] D'SOUZA, C. A.; MCBRIDE, W. J.; SHARKEY, R. M.; TODARO, L. J.; GOLDENBERG, D. M. High-yielding aqueous 18F-labeling of peptides via Al18F chelation. **Bioconjugate chem.**, v. 22, n. 9, p. 1793-1803, 2011.
- [49] MALIK, N.; BAUR, B.; WINTER, G.; RESKE, S. N.; BEER, A. J.; SOLBACH, C. Radiofluorination of PSMA-HBED via AIF chelation and biological evaluations in vitro. **Mol Imaging Biol.**, v. 17, n. 6, p. 777-785, 2015.
- [50] MCBRIDE, W. J.; SHARKEY, R. M.; GOLDENBERG, D. M. Radiofluorination using aluminum-fluoride (Al18F). **EJNMMI Res.**, v. 3, p. 36, 2013.
- [51] KERSEMANS, K.; DE MAN, K.; COURTYN, J., et al. Automated radiosynthesis of 18F-PSMA-11 for large scale routine use. **Appl Radiat Isot.**, v. 135, p. 19-27, 2018.
- [52] ALONSO, O; SANTOS, G.; GIGLIO, J.; SAVIO, E.; ENGLER, H. PET/CT evaluation of prostate cancer patients with Al18F-PSMA-HBED-CC: a head-to-head comparison with 68Ga-PSMA-HBED-CC. **J Nucl Med.**, v. 59, supplement 1, p. 1499, 2018.