

ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBTIPO “ANEL DE SINETE” PET CT PSMA E FDG NEGATIVOS

Data de aceite: 01/11/2023

Felipe Alves de Oliveira

CASO CLÍNICO

Trata-se do caso de um homem, 75 anos, diabético, hipertenso e tabagista (10 anos-maço), apresentando retenção urinária há 5 anos, e em seguimento urológico habitual

Negava aumento prostático, porém

exame de PSA de rotina havia atingido resultados alterados, com PSA total de 2.6 ng/mL (VR < 4 ng/mL) e livre de 0.51ng/mL, com relação PSA livre/PSA total de 0,2 (VR < 018). Ao exame físico, o toque prostático mostrava glândula endurecida, fixa, aumentada e irregular.

Como parte da avaliação, realizou RM de próstata cujo resultado veio classificado como PIRADS 5, altamente sugestivo de neoplasia de próstata (figura 1).

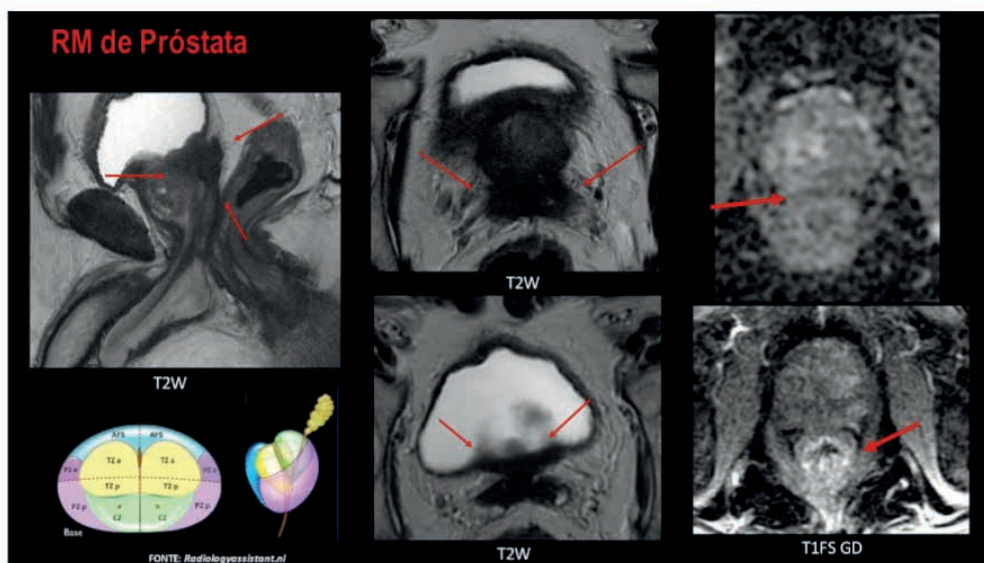
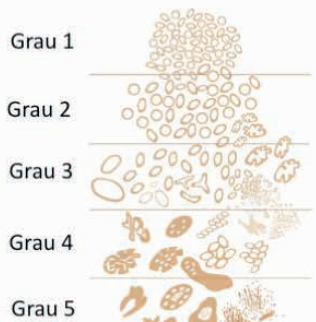


Figura 1: Achados de Ressonância Magnética de Próstata



Na sequência, realizou então biópsia da próstata guiada por ultrassonografia, cuja avaliação anatomopatológica resultou adenocarcinoma de próstata ISUP 5 (Gleasons 9 e 10) (figura 2)

FONTE: *Humphrey et al., 2016. WHO*

Figura 2: Escala Gleason de diferenciação celular da próstata

Em seguida foi realizar o estadiamento neoplásico com PET CT PSMA (figura 3)

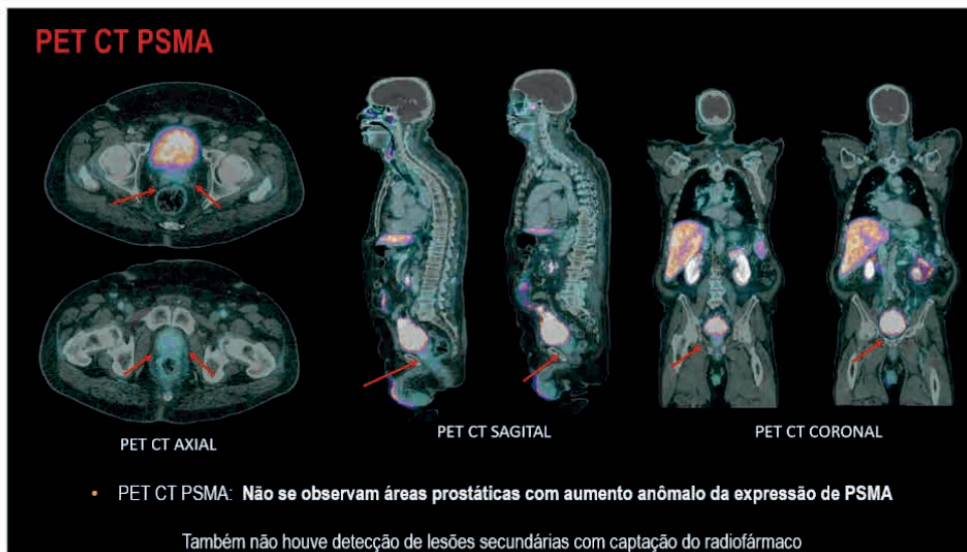


Figura 3: Resultados de PET-CT PSMA

Como não houve captação do radiofármaco específico pela neoplasia prostática, optou-se por reconvocar o paciente para complementação diagnóstica com PET CT FDG (figura 4)

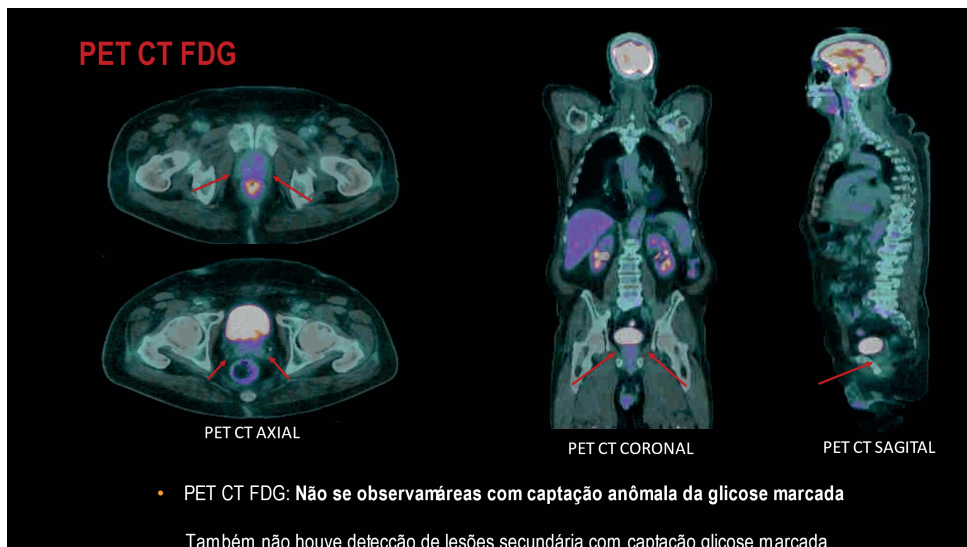


Figura 4: Resultados de PET-CT FDG

Paciente realizou então prostatectomia radical robótica em bloco, com ressecção do colo vesical de glândulas seminais, e da margem prostática, linfadenectomia pélvica e retroperitoneal, e rebaixamento vesical.

A avaliação anatomopatológica pós-cirúrgica então trouxe o resultado final de adenocarcinoma de próstata acinar usual de células isoladas e em “anel de sinete”, além infiltração da margem cirúrgica, embolização neoplásica vascular, comprometimento do colo vesical, infiltração de glândulas seminais e acometimento de linfonodos pélvicos e retroperitoneais. Seu estágio neoplásico considerado foi pT4N1.

Diante da comprovação anatomopatológica pós-cirúrgica, a terapêutica foi definida após reunião multidisciplinar, optando-se por quimioterapia com bloqueio hormonal, baseado no valor do primeiro exame PSA total pós-cirúrgico de 3.8 ng/mL, considerado o valor de referência “nadir”. O paciente segue em tratamento, porém ainda não realizou reestadiamento pós-cirúrgico com novos exames de imagem, principalmente com PET CT PSMA e FDG.

COMENTÁRIOS:

1. Adenocarcinoma de próstata

Representa entre 90-95% das neoplasias de próstata. É o segundo câncer mais incidente em homens, sendo também a segunda maior causa de mortes (só perde para o adenocarcinoma de pulmão), e origina-se de mutações no cromossomo p53 Rb de células glandulares acinares da próstata. Seus subtipos são divididos em acinares

(atrófico, pseudohiperplásico, microcístico, *Foamy glands*, colóide, células em “anel de sinete”, gigantopleomórfico e sarcomatóide), e não-acinares (Ductal, intraductal, urotelial, carcinoma de pequenas células, e outros).

2. Adenocarcinoma de próstata subtipo não-acinar “células em anel de sinete”

Carcinoma mucinoso que recebe este nome devido vacúolo de mucina intracelular único formando um halo citoplasmático e afastando o núcleo para a periferia, o que confere semelhança a imagem de um “anel de sinete” (selo para fechar correspondências, figura 5)

Raro na próstata, sendo mais comum no trato gastrointestinal, principalmente no estômago, porém podendo estar presentes em outros órgãos. É altamente diferenciado, mostrando alta agressividade e um prognóstico reservado.

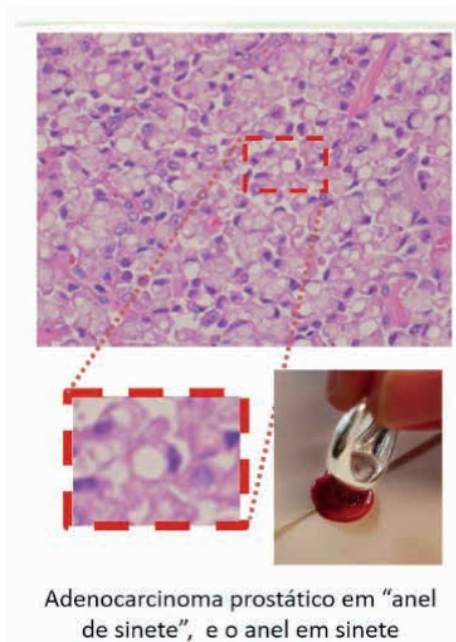


Figura 5: Aspecto histológico de células “anel de sinete”

3. PSMA

PSMA (figura 6) é um antígeno de membrana próstata-específico, basicamente composto de uma proteína transmembrana transfolato hidrolase, expressa em tecidos com neovascularização, não apenas na próstata

Alta expressão de PSMA implica, portanto, em maior o grau tumoral, doença metastática, e doença refratária a hormonioterapia

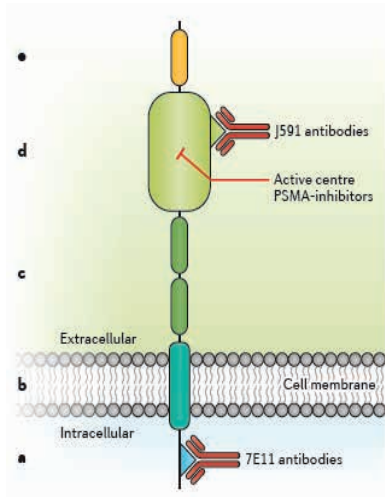


Figura 6: *Prostate Specific Membrane Antigen - PSMA*

FONTE: Maurer T, et Al. 2016

4. Radiofármaco PSMA

O radiofármaco (^{68}Ga)-PSMA-11 é composto pelo radiotraçador Gálio (^{68}Ga) que é quelado ao precursor PSMA-11 através de uma molécula intermediária. Sua captação no contexto do exame do PET-CT pode ser benigna, por exemplo em processos osteohipertróficos (displasia óssea, esclerose, doença de Paget), hemangiomas e inflamação.

Falsos negativos de captação neste exame podem ocorrer até 10%, principalmente em tumores de alto grau e indiferenciados.

Outros tumores malignos captantes de PSMA, além do adenocarcinoma de próstata, são o carcinoma de células renais, o carcinoma ductal de glandulares salivares, o adenocarcinoma pulmonar, o glioblastoma multiforme, e o carcinoma hepatocelular

5. Radiofármaco FDG

Fluorodeoxiglicose (FDG) é uma molécula análoga da glicose, sendo internalizada pelas células como FDG-6-fosfatase (FDG-6P). Obtêm-se o radiofármaco ^{18}F -FDG combinando o FDG ao radiotraçador fluorino 18 (^{18}F) para ser captado pelos tecidos orgânicos (figura 7).

Possui baixa especificidade, porém alta sensibilidade, devido seu perfil de alta captação em muitos processos de alto metabolismo celular. Na neoplasia prostática, no entanto possui uso limitado, já que as células tumorais têm preferência pelos ácidos graxo e pela frutose no metabolismo. Porém existe uma exceção, que são as neoplasias

prostáticas neuroendócrinas e intraductais.

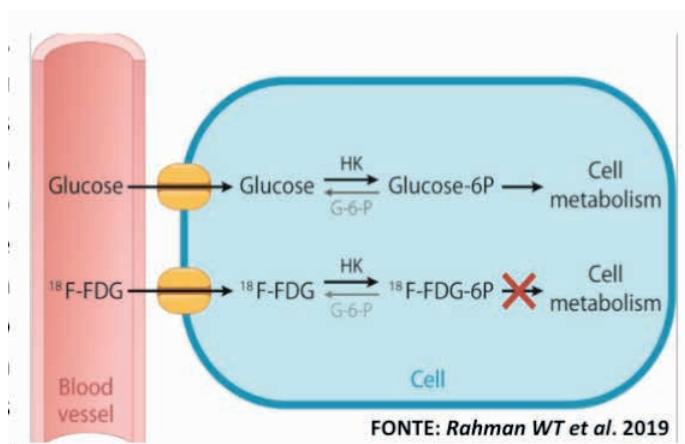


Figura 7: Metabolismo do $^{18}\text{F-FDG}$

Fonte: Rahman WT et al. 2019

6. O papel do PET CT $^{18}\text{F-FDG}$ na avaliação do câncer de próstata

Apesar da pouca avidéz do $^{18}\text{F-FDG}$ por células do adenocarcinoma de próstata, seu uso se justifica no PET-CT como indicador de prognóstico, devido à alta sensibilidade para localização de lesões após recorrência química pós-prostatectomia radical, na identificação de neoplasia prostática oculta na RM para guiar biópsia, na identificação de outros tipos tumorais (neuroendócrino, intraductal), na detecção de neoplasia prostática incidental (figura 8) e metástases ósseas, e por último, no controle de tratamento

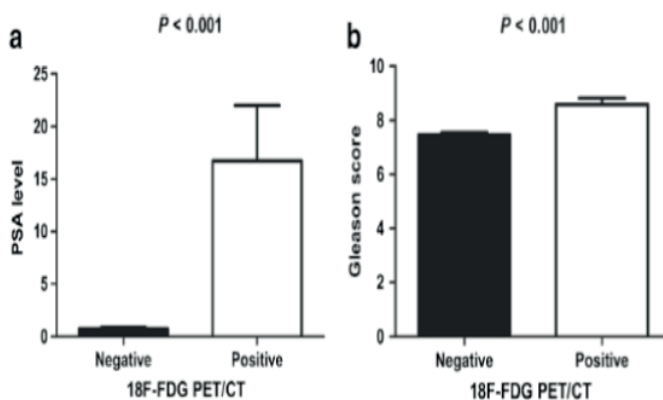


Figura 8: Captação de $^{18}\text{F-FDG}$ por adenocarcinoma de próstata oculto

Fonte: Chen R, et al. 2021

7. Adenocarcinoma de próstata subtipo não-acinar “células em anel de sinete”

O PET CT PSMA mostra captação existente em carcinomas em “anel de sinete” tanto gástricos quanto em outros órgãos, possivelmente devido à alta neovascularização, o que infere alta agressividade. No entanto, na próstata há baixa captação de PSMA pelo adenocarcinoma subtipo “células em anel de sinete”, apesar do pouco número de registros deste tipo de neoplasia na literatura.

Em geral, o PET CT FDG mostra captação habitual de ^{18}F - FDG em neoplasias em “anel de sinete” tanto gástricos, quanto em outras partes do corpo, mesmo que sabidamente carcinomas mucinosos não tenham muita avidez pelo ^{18}F - FDG.

Além disso, tratando-se de lesões ósseas, há maior avidez de PSMA-11 em relação ao ^{18}F - FDG (figura 9).

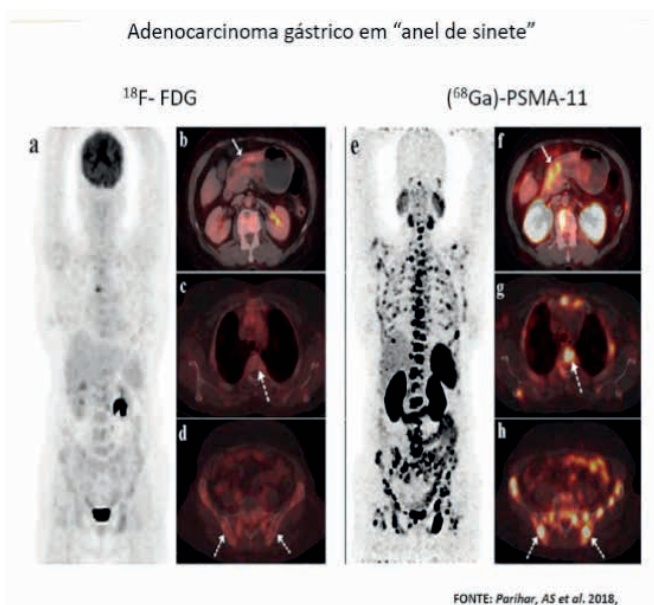


Figura 9: Captação maior de PSMA-11 do que de ^{18}F -FDG por metástases ósseas de carcinoma gástrico tipo “anel de sinete”

CONCLUSÃO

Como explicação deste caso exposto, viu-se que o adenocarcinoma prostático possui subtipos acinares (8 subtipos) e não-acinares (pelo menos 4 subtipos), sendo o adenocarcinoma “células em anel de sinete” relativo ao subtipo acinar.

Este adenocarcinoma de próstata subtipo células em “anel de sinete”, que é raro, tem perfil agressivo e pouca captação no PET CT PSMA, por possível alta diferenciação celular.

Além disso, foi mostrado que o PET CT PSMA é usado em neoplasias prostáticas para estadiamento, apesar de até 10% de falso negativos e apesar de outros órgãos

poderem captar.

Em seguida, mostrou-se também que o PET CT FDG pode ser usado em neoplasias prostáticas para a detecção de metástases ósseas, para definir prognóstico, para a detecção de recorrência química após prostatectomia radical e para a detecção de neoplasias prostáticas não adenocarcinoma.

REFERÊNCIAS

1. Nesrallah, Luciano et al. The role of extended prostate biopsy on prostate cancer detection rate: a study performed on the bench. *International braz j urol* [online]. 2008, v. 34, n. 5 [Accessed 1 December 2022], pp. 563-571. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S1677-55382008000500004>>. Epub 11 Dec 2008. ISSN 1677-6119. <https://doi.org/10.1590/S1677-55382008000500004>.
2. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26996659.
3. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. 2016 Apr;13(4):226-35. doi: 10.1038/nrurol.2016.26. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26902337.
4. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):200-217. doi: 10.1148/rgr.2018170108. PMID: 29320333.
5. Rahman WT, Wale DJ, Viglianti BL, Townsend DM, Manganaro MS, Gross MD, Wong KK, Rubello D. The impact of infection and inflammation in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. *Biomed Pharmacother*. 2019 Sep;117:109168. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109168. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31334700; PMCID: PMC7104808.
6. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017 Jun 27;317(24):2532-2542. doi: 10.1001/jama.2017.7248. PMID: 28655021.
7. Chen R, Wang Y, Shi Y, Zhu Y, Xu L, Huang G, Liu J. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer and negative 68Ga-PSMA PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Aug;48(9):2970-2977. doi: 10.1007/s00259-021-05221-6. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528607.
8. Warner JN, Nakamura LY, Pacelli A, Humphreys MR, Castle EP. Primary signet ring cell carcinoma of the prostate. *Mayo Clin Proc*. 2010 Dec;85(12):1130-6. doi: 10.4065/mcp.2010.0463. PMID: 21123640; PMCID: PMC2996149.
9. Malik D, Kumar R, Mittal BR, Singh H, Bhattacharya A, Sood A, Sharma V, Singh H. 68Ga-labelled PSMA (prostate specific membrane antigen) expression in signet-ring cell gastric carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(7):1276-1277. doi: 10.1007/s00259-018-3993-4. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572728.
10. Parihar AS, Mittal BR, Sood A, Basher RK, Singh G. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and 18F-FDG PET/CT of Primary Signet Ring Cell Breast Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018 Nov;43(11):e414-e416. doi: 10.1097/RLU.0000000000002265. PMID: 30247208.

11. Lane Z, Hansel DE, Epstein JI. Immunohistochemical expression of prostatic antigens in adenocarcinoma and villous adenoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 2008 Sep;32(9):1322-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181656ca0. PMID: 18670358.