

PET-CT COM PSMA-GA68 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO METASTÁTICO

68Ga-PSMA PET-CT in Triple Negative Metastatic Breast Cancer

Rodrigo de Almeida¹ | Vinicius Viotto Berto¹ | Miguel Vieira Paschoal¹ | Humberto Pinto de Matos² |
Gilson Luchesi Delgado³ | Luís Antônio Pires³ | Fabiana Trevisan Mori⁴ | Beatriz Birelli do Nascimento⁵

¹ Graduando de Medicina na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

² Residente de Oncologia na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

³ Professor de Oncologia na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

⁴ Supervisora Biomédica do Setor de Medicina Nuclear – Instituto de Diagnósticos (IDs)

⁵ Gerente Médica do Setor de Medicina Nuclear – Instituto de Diagnósticos (IDs)

Data de submissão: 25/09/2021 | Data de aprovação: 12/12/2022

RESUMO

Objetivos: O câncer de mama triplo negativo carece de marcadores e tratamentos-alvo específicos. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio de estudos de casos, o comportamento da tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada (PET-CT) com PSMA-Ga68 para detectar metástases em pacientes com câncer de mama triplo negativo.

Métodos: Foram selecionadas e avaliadas seis pacientes com diagnóstico inicial de câncer de mama triplo negativo metastático ou que apresentaram metástases devido à progressão da doença. As participantes foram submetidas ao exame de PET-CT com PSMA-Ga68 e suas lesões foram classificadas em graus de 0 a 5 quanto à intensidade de captação tumoral do radiofármaco e quanto à localização antatômica. **Resultados:** em relação à distribuição de cada tipo de lesão, uma paciente apresentou recidiva local com captação grau 3; uma paciente apresentou linfonodos locorregionais com captação grau 4; duas pacientes apresentaram linfonodos à distância, uma com captação grau 2 e outra com captação grau 3; quatro pacientes apresentaram metástases ósseas, duas com captação grau 2 e duas com captação grau 3; três pacientes apresentaram metástases pulmonares, uma com captação grau 1, uma com captação grau 2 e uma com captação grau 3; uma paciente apresentou metástases hepáticas com captação grau 3; e uma paciente não apresentou nenhuma lesão com captação do radiofármaco (grau 0). **Conclusão:** O trabalho demonstrou que o PSMA-Ga68, embora originalmente descrito como marcador prostático, é captado por lesões neoplásicas associadas ao câncer de mama triplo negativo.

Palavras-chave: PSMA, PSMA-Ga68, câncer de mama triplo negativo, PET-CT, câncer metastático.

DOI: 10.5935/2763-602X.20220004

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas que mais acomete mulheres em todo o mundo. No Brasil, são estimados 74 mil casos novos dessa neoplasia para cada ano do triênio

2023-2025¹. O principal desafio para o tratamento da doença está na heterogeneidade tumoral, visto que mesmo tumores com tipos histológicos, estadios e graus de diferenciação similares podem apresentar desfechos distintos². As neo-

plasias de mama são, em linhas gerais, divididas de acordo com a presença ou ausência de receptores de estrogênio, progesterona e proteína HER2³. Para os tumores que apresentam receptores hormonais positivos, a terapia hormonal já

se encontra bem estabelecida. Do mesmo modo, terapias-alvo direcionadas contra receptores HER2 são utilizadas no tratamento de tumores HER2 positivos^{4,6}. No entanto, um dos mais importantes desafios clínicos encontra-se nas pacientes cujos tumores não possuem receptores hormonais nem HER2, o chamado câncer de mama triplo negativo³. Nesses casos, a dificuldade diagnóstica e terapêutica se deve à falta de marcadores de superfície celular que possam ser usados como alvos para o diagnóstico e tratamento da doença.

A tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada (PET-CT) é um exame híbrido que auxilia no diagnóstico e tratamento em oncologia. Consiste na fusão de imagens metabólicas (PET), obtidas ao se administrar um radiofármaco com afinidade pelo tecido tumoral, com imagens tomográficas (CT), adquiridas por um tomógrafo emissor de raios-X. O uso clínico do PET-CT se tornou mais difundido com o uso de fluorodesoxiglicose 18F (FDG), um radiofármaco análogo da glicose que se acumula em locais com alta atividade metabólica, como alguns tumores⁷. Posteriormente, a técnica evoluiu com a utilização de novos radiofármacos direcionados a alvos moleculares específicos para determinados tipos de tumores.

A partir de 2013, os primeiros estudos sobre PET-CT com o radiofármaco PSMA-Ga68 foram publicados⁸. O PSMA-Ga68 é formado por uma proteína conhecida como antígeno de membrana específico da próstata (do inglês, *prostate-specific membrane antigen*) marcada com o radioisótopo gálio-68, que tem se tornado cada vez mais utilizado na avaliação do câncer de próstata⁹. Apesar de ser conhecido como antígeno prostático específico, o PSMA não é exclusivo da próstata, pois é hiperexpressado na neovascularização de diversos outros tumores, incluindo as neoplasias de mama, sistema nervoso central (glioblastomas), boca (carcinoma espinocelular), glândulas salivares (carcinoma adenoide cístico), bexiga, estômago, intestino grosso, pâncreas e rins¹⁰⁻¹⁵.

Quanto aos tumores de mama, em um estudo com 315 pacientes com carcinoma invasivo da mama de tipo não especial ou lobular invasivo, 60% das lesões apresentaram endotélio positivo para PSMA,

sendo essa expressão maior naquelas negativas para receptores hormonais¹⁶. Esse achado é interessante, pois o crescimento e a progressão das neoplasias de mama são acompanhados por um aumento da neovascularização, fenômeno que é ainda mais evidente e intenso em tumores triplo negativos¹⁷. Como não possuem moléculas de superfície que possam servir de alvo para técnicas diagnósticas e terapêuticas, a angiogênese pode ser usada como marcador diagnóstico e prognóstico e, potencialmente, como alvo terapêutico nesses tumores¹⁸. Nesse contexto, o uso do PET-CT com PSMA-Ga68 pode ser bastante útil para viabilizar essa abordagem, dada a avidéz do PSMA pela neovascularização dessas neoplasias.

Uma vez estabelecido esse uso clínico do PSMA, abrem-se possibilidades para a terapia-alvo com outro radioisótopo, o lutécio-177, que, uma vez ligado ao PSMA (PSMA-Lu177), pode agir de forma específica sobre as células tumorais, destruindo-as por meio da emissão de radiação beta¹⁸⁻²⁰. Essa estratégia segue o conceito denominado teragnóstico, em que radiofármacos direcionados a alvos tumorais específicos são utilizados na aquisição de imagens (como o PSMA-Ga68) visando selecionar os pacientes que poderiam se beneficiar de terapias direcionadas para esses mesmos alvos (por exemplo, o PSMA-Lu177)²¹. A técnica seria, assim, de grande valia para os pacientes com câncer de mama triplo negativo, uma vez que esses tumores carecem de opções terapêuticas¹⁸. Ademais, poderia auxiliar na estimativa prognóstica e minimizar os efeitos colaterais do tratamento²¹.

Considerando esse racional, este estudo tem como objetivo avaliar o uso de PET-CT com PSMA-Ga68 em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo que avaliou pacientes do sexo feminino maiores de 18 anos com câncer de mama triplo negativo e doença metastática confirmada por exames radiológicos convencionais (linfonodos à distância) acometidos e/ou metástases à distância). Seis pacientes em seguimento oncológico no Conjunto Hospitalar de Sorocaba ou na Santa Casa de Misericórdia de Sorocaba foram recrutadas entre 2019 e 2021. Elas foram submetidas ao

exame de PET-CT com PSMA-Ga68 em um centro de medicina nuclear em Sorocaba, interior do estado de São Paulo.

Em todas as etapas deste trabalho, foram respeitados os princípios éticos para estudos envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob o parecer nº 30165820.6.0000.5373.

Aquisição das imagens

Um equipamento de PET-CT Siemens Biograph™ TruePoint™ foi utilizado para obter imagens do crânio até a raiz das coxas uma hora após a administração da dose média de $3,33 \pm 0,2$ mCi (123,58 Mbq) de PSMA-Ga68. O tempo de aquisição foi de três minutos por bed-position. O exame não necessitou de nenhum preparo.

Análise das imagens

As imagens foram analisadas por um médico nuclear e um radiologista experientes. As lesões foram classificadas quanto a sua localização e intensidade de captação tumoral medida pela unidade de *standardized uptake value* (SUV).

As lesões foram classificadas em quatro diferentes grupos segundo a localização anatômica: 1) recidiva local; 2) lesão linfonodal localizada (axilar, supraclavicular, mamária interna ou mais de uma cadeia locoregional); 3) lesão linfonodal à distância (linfonodos que não se enquadram na classificação de lesão linfonodal localizada); e 4) doença metastática (metástases ósseas e metástases não ósseas).

Em relação à intensidade de captação tumoral, as lesões foram classificadas em cinco diferentes graus: grau 0 – captação tumoral ausente ou de até 25% da média do SUV hepático; grau 1 – captação tumoral entre 25% e 50% da média do SUV hepático; grau 2 – captação tumoral entre 50% e 100% da média de captação hepática; grau 3 – captação tumoral maior que a média de captação hepática, mas menor que a média de captação esplênica; e grau 4 – captação tumoral maior que a média de captação esplênica.

RESULTADOS

As pacientes diferiram de acordo com a extensão da doença metastática. O Quadro 1 apresenta os dados clínicos e demo-

gráficos de cada paciente, assim como as lesões que demonstraram captação de PSMA-Ga68. Assim, dentre todas as pacien-

tes, quatro apresentaram acometimento ósseo, três apresentaram envolvimento pulmonar e uma apresentou envolvimen-

to hepático. A Figura 1 mostra as imagens das lesões pulmonares, hepáticas e ósseas com captação de PSMA-Ga68.

QUADRO 1 - Dados clínicos e demográficos das pacientes submetidas ao PET-CT com PSMA-Ga68 e locais das lesões com captação do radiofármaco

PACIENTE	IDADE	CIRURGIA	QUIMIOTERAPIA*	RADIOTERAPIA	LESÕES APRESENTADAS
1	60	Sim	Sim	Não	Metástase óssea
2	47	Não	Sim	Não	Recidiva local, metástase pulmonar, linfonodos locorreionais e à distância
3	48	Sim	Sim	Sim	Metástases ósseas, pulmonares e linfonodos à distância
4	66	Não	Sim	Não	Metástase óssea
5	39	Não	Sim	Sim	-
6	50	Sim	Sim	Não	Metástase hepática, óssea e pulmonar

* A paciente 1 utilizou paclitaxel (PCT)/capecitabina (CB) com pamidronato, gemcitabina (GCT) com pamidronato e capecitabina; a paciente 2 utilizou vinorelbina (NVB); a paciente 3 utilizou PCT; a paciente 4 utilizou PCT/CB; a paciente 5 utilizou PCT/CB; a paciente 6 utilizou doxorrubicina + ciclofosfamida por quatro ciclos (4XAC) e PCT.

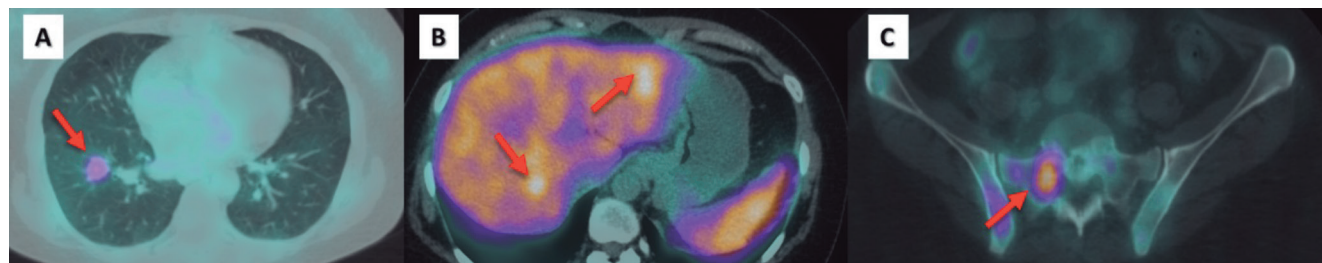


Figura 1. Captação de PSMA-Ga68 pelas lesões metastáticas, indicadas pela seta vermelha: metástases pulmonar (A), hepática (B) e óssea (C).

O SUV médio de todas as lesões, independente da localização, foi 7,0, com maior intensidade de captação em linfonodos locorreionais (SUV = 13,9) e menor em lesões ósseas e pulmonares (SUV = 3,0). A Tabela 1 detalha as médias de SUV observadas em cada tipo de lesão, bem como o número de casos correspondente.

O SUV hepático médio utilizado para classificar a intensidade da captação tumoral, conforme descrito em "Métodos", foi de 5,9 (\pm 0,59), enquanto o SUV esplênico médio foi de 8,9 (\pm 1,7). Apenas uma paciente não apresentou lesões com captação de PSMA-Ga68, sendo seu caso, portanto, classificado apenas quanto à intensidade de captação tumoral (como grau 0), e não quanto à localização anatômica. O número de casos com lesões em cada localização anatômica e sua res-

TABELA 1 - Médias de SUV observadas em cada tipo de lesão e número correspondente de casos

TIPO DE LESÃO	NÚMERO DE CASOS (% DO TOTAL DE PACIENTES)	SUV MÉDIA (MÍNIMO-MÁXIMO)	
Recidiva local	1 (16,7%)	7,1 (7,1-7,1)	
Linfonodos locorreionais	1 (16,7%)	13,9 (13,9-13,9)	
Linfonodos à distância	2 (33,3%)	6,2 (3,8-8,5)	
Metástases à distância	Ósseas	4 (66,6%)	5,35 (3,0-7,6)
	Hepáticas	1 (16,7%)	7,6 (7,6-7,6)
	Pulmonares	3 (50%)	6,36 (3,0-8,5)

Obs: não foi realizada a confirmação anatomopatológica das lesões.

pectiva intensidade de captação tumoral estão detalhados na Tabela 2. As Figuras 2 e 3 ilustram o aspecto da captação tumoral em diferentes pacientes, em comparação com a captação hepática.

DISCUSSÃO

A maioria das pacientes apresentou lesões com grande captação de PSMA-Ga68, incluindo metástases linfonodais, pulmonares, ósseas e hepáticas. Embora tenha sido originalmente descrito como marcador da neoplasia de próstata, estudos recentes demonstraram a presença da proteína PSMA na neovasculatura de outros tumores sólidos^{10-15,18}. A ávida captação de PSMA-Ga68 por lesões metastáticas de câncer de mama triplo negativo neste estudo corrobora achados anteriores sobre a hiperexpressão da proteína nesse tipo de câncer de mama. Como a angiogênese é essencial para a fisiopatologia de muitos tipos de metástases²², especialmente nos tumores triplo negativos¹⁷, teoriza-se que a hiperexpressão de PSMA seja um marcador de doença metastática¹⁸.

Este é o primeiro estudo do tipo no Brasil. A literatura internacional acerca do tema também é escassa. Em uma revisão sistemática, Bertagna *et al.*²³ identificaram apenas 12 trabalhos publicados sobre o assunto, 11 dos quais eram relatos de casos e, desses, apenas oito receberam como diagnóstico final neoplasia maligna de mama^{16,24-30}. Interessante notar que dois desses casos foram achados incidentais de tumores de mama malignos sincrônicos histologicamente confirmados em pacientes que se submeteram ao PET-CT com PSMA-Ga68 para a investigação de câncer de próstata^{24,25}. Os achados deste estudo, portanto, se alinham à hipótese de que lesões metastáticas de câncer de mama triplo negativo apresentam captação positiva de PSMA-Ga68.

Há apenas dois estudos publicados que avaliaram o desempenho do PET-CT com PSMA-Ga68 quanto à detecção de lesões associadas ao câncer de mama. Sathegke *et al.*³¹ avaliaram 19 mulheres com câncer de mama com idades entre 25 e 66 anos, independentemente do tipo de doença, incluindo casos de recidiva locorregional, doença metastática e tumores positivos e negativos para receptor de progesterona. Os autores reportaram uma taxa de detecção de 84% de todas as lesões, sem diferença estatisticamente significativa da taxa

TABELA 2 - Número de pacientes que apresentaram cada tipo de lesão de acordo com a localização anatômica e intensidade de captação tumoral (em SUV, em comparação com a captação hepática e esplênica)

LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA	INTENSIDADE DE CAPTAÇÃO TUMORAL EM SUV (LESÃO/CAPTAÇÃO HEPÁTICA OU ESPLÊNICA)					TOTAL
	GRAU 0 (ATÉ 1,4)	GRAU 1 (1,4-2,9)	GRAU 2 (2,9-5,9)	GRAU 3 (5,9-8,9)	GRAU 4 (> 8,9)	
Recidiva local	1	-	-	1	-	1
Linfonodos locorregionais	1	-	-	-	1	1
Linfonodos à distância	1	-	1	1	-	2
Metástases ósseas	1	-	2	2	-	4
Metástases pulmonares	1	1	1	1	-	3
Metástases hepáticas	1	-	-	1	-	1

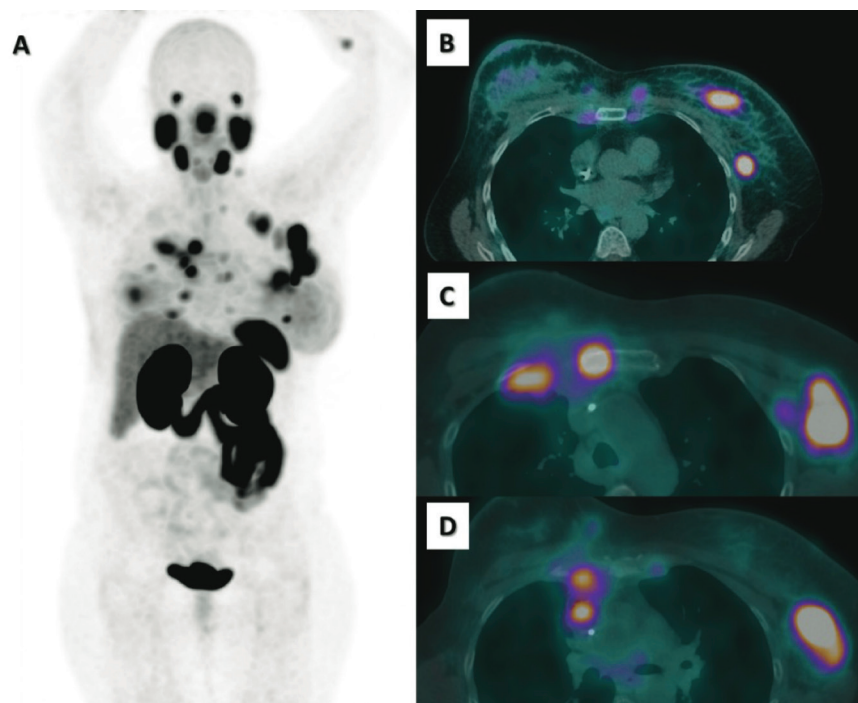


Figura 2. Imagens de corpo inteiro na projeção de máxima intensidade (MIP) demonstrando lesões com captação de PSMA-Ga68 em intensidade superior à captação hepática (A). A captação do traçador pode ser observada na mama e em linfonodos axilares (B), no esterno (C) e em linfonodos mediastinais anteriores (D)

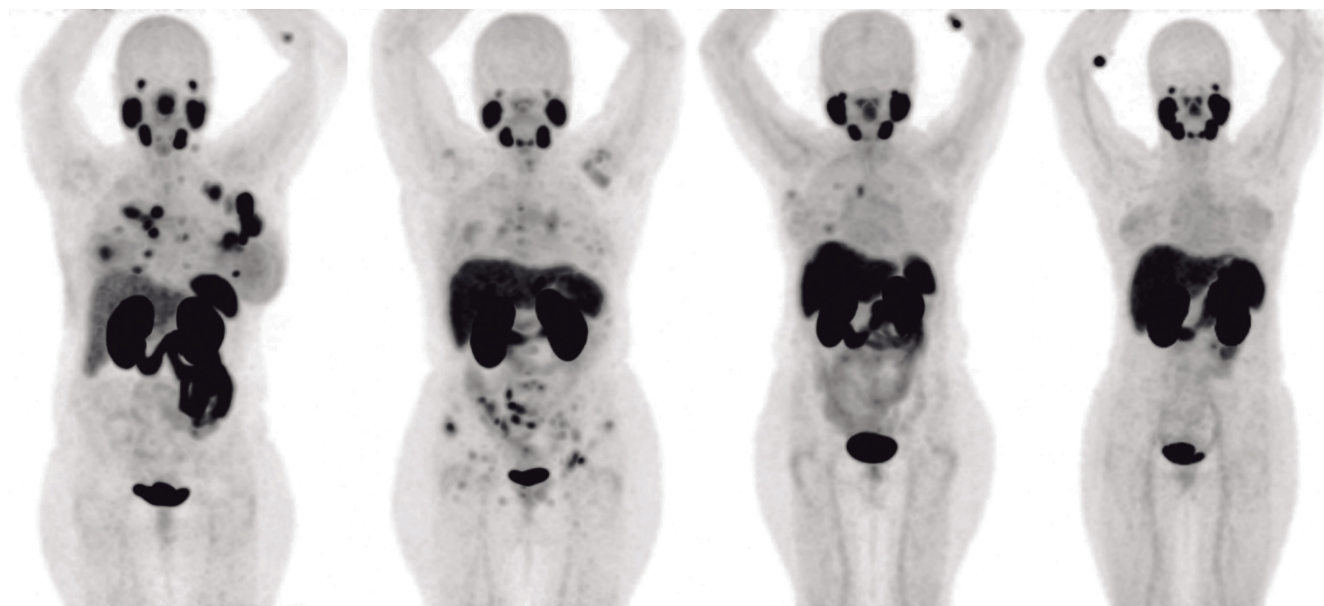


Figura 3. Aspecto da captação de PSMA-Ga68, em comparação à captação hepática, em imagens em MIP de quatro pacientes

de detecção observada com PET-CT com FDG. Outro estudo retrospectivo, conduzido por Medina-Ornelas *et al.*³², comparou as taxas de detecção do PET-CT com PSMA-Ga68 com as do PET-CT com FDG, reportando uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 91,8% para o PET-CT com PSMA-Ga68 versus uma sensibilidade de 99,2% e uma especificidade de 93,6% para o PET-CT com FDG. Embora esse estudo tenha incluído pacientes com diferentes tipos de câncer de mama, os casos foram divididos de acordo com o tipo molecular do tumor. Interessantemente, foi observada uma taxa de detecção do PET-CT com PSMA-Ga68 estatisticamente significativa menor que a do PET-CT com FDG apenas para os subtipos luminal A e luminal B HER2 negativo, sem diferença para os subgrupos luminal B HER2 positivo, com hiperexpressão de HER2 e triplo negativo. Ademais, todas as lesões identificadas com PET-CT com FDG em pacientes com tumores triplo negativos foram identificadas pelo PET-CT com PSMA-Ga68. Esses achados reforçam a importância de abordar o câncer de mama como uma doença heterogênea não apenas do ponto de vista clínico, mas também molecular. Considerando tal heterogeneidade, o câncer de mama triplo negativo parece ter um perfil único quanto à expressão de PSMA, que é até 4,5 vezes maior quando comparado a outros

tipos de câncer de mama¹⁶, possivelmente devido a uma angiogênese mais intensa.

Outra questão que deve ser discutida é a possível diferença da expressão de PSMA por metástases quando comparadas a lesões primárias e locorregionais. No estudo de Sathegke *et al.*³¹, o SUV médio encontrado em metástases foi significativamente maior do que o encontrado em lesões primárias e em recidivas locais e linfonodais. Esse achado é condizente com um estudo de imuno-histoquímica conduzido por Kasoha *et al.*³³, que reportou expressão maior de PSMA em lesões metastáticas comparadas a suas respectivas lesões primárias. Contudo, tal achado só foi observado na neovasculatura das lesões e não nas células tumorais, o que reforça a hipótese de que o PSMA é mais relevante para a fisiopatologia da doença metastática do que para a do tumor primário. É importante considerar, contudo, que esse achado não foi observado por Medina-Ornelas *et al.*³², possivelmente por diferenças entre o desenho desse estudo e o de Sathegke *et al.*³¹. Elucidar esse ponto é crucial para o desenvolvimento do PET-CT com PSMA-Ga68, uma vez que é necessário identificar corretamente os pacientes que mais se beneficiariam com a técnica.

Também é necessário discutir as possíveis diferenças de captação do PSMA-Ga68 entre lesões em diferentes órgãos e tecidos. O estudo de Medina-Ornelas *et*

*al.*³² não encontrou diferenças entre as taxas de detecção de metástases ósseas do PET-CT com PSMA-Ga68 e do PET-CT com FDG, independentemente do subtipo do tumor. Portanto, não foram mais encontradas diferenças nos subtipos luminal A e luminal B HER2 negativo. Esse achado, porém, pode estar relacionado ao baixo poder estatístico do estudo e ao fato de este não ter sido seu principal objetivo. O estudo de Sathegke *et al.*³¹, por sua vez, não avaliou diferenças na captação do PSMA-Ga68 de acordo com o sítio da lesão. Estudos de imuno-histoquímica, porém, sugerem que a expressão do PSMA varia entre diferentes sítios, como reportado por Kasoha *et al.*³³, que encontraram maior expressão de PSMA na neovasculatura (mas não em células tumorais) de metástases cerebrais, comparadas a lesões ósseas. Ademais, o estudo de imuno-histoquímica de Wernicke *et al.*¹³ realizado com 92 pacientes encontrou uma taxa de positividade para PSMA de 74% na neovasculatura de tumores de mama, taxa que subiu para 100% quando foram avaliadas somente as lesões metastáticas cerebrais. Nosso estudo encontrou uma captação mais intensa de PSMA-Ga68 em metástases hepáticas em comparação a ósseas e pulmonares, corroborando achados prévios de menor expressão de PSMA em metástases ósseas.

No entanto, este estudo apresenta limitações importantes. Inicialmen-

te, sua amostra é pequena, embora apenas outros dois estudos no mundo tenham analisado amostras maiores. Ademais, não foi realizada comparação entre o PET-CT com PSMA-Ga68 e outra técnica de imagem, como o PET-CT com FDG, o que não permitiu conduzir uma análise de sensibilidade e de especificidade. A ausência de outro método confirmatório também impossibilitou o controle de resultados falso-positivos, que já foram descritos com o uso de PET-CT com PSMA-Ga68, incluindo condições não malignas da mama, como ginecomastia e hiperplasia estromal pseudoangiomatosa^{34,35}. Além disso, estudos já apontaram a captação de PSMA-Ga68 por lesões benignas como granulomas associados à sarcoidose, doença de Paget do osso, displasia fibrosa, fraturas em consolidação, amiloidose senil, entre outras^{36,37}.

A despeito das limitações, este estudo indica que o PET-CT com PSMA-Ga68 é um exame seguro e bem tolerado, que apresentou boa captação por lesões metastáticas de câncer de mama. Esse achado, reportado pela primeira vez no Brasil, reforça o possível papel do PSMA na fisiopatologia do câncer de mama metastático, em especial em tumores triplo negativos. Este estudo abre caminho para pesquisas futuras sobre o uso do PSMA como alvo para terapia com radiofármacos, o que pode ser de grande valia para pacientes com câncer de mama triplo negativo, haja vista as limitadas opções terapêuticas atualmente disponíveis para esses casos¹⁸. Isso só será possível, contudo, se os pacientes forem adequadamente selecionados, considerando-se a heterogeneidade da doença, que inclui diferenças na biologia tumoral entre subtipos de tumor e o papel da angiogênese na progressão da doença. Uma vez esclarecidos esses pontos, será possível vislumbrar, seguindo o conceito do teragnóstico, o eventual uso do PET-CT com PSMA-Ga68 para selecionar pacientes que possam ser elegíveis a novas terapias-alvo, como a com PSMA-Lu177, que já demonstra resultados promissores no tratamento do câncer de próstata²⁰.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

FONTE DE FINANCIAMENTO

IDS – Instituto de Diagnósticos Sorocaba (financiamento dos exames de PET-CT com PSMA-Ga68).

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP) - Sorocaba - SP

Endereço para correspondência:
Rua Joubert Wey, 290 - CEP:18030-070 - Sorocaba - SP

Autor correspondente:
Rodrigo de Almeida
almeida.rodrigo1@yahoo.com.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025 [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2022 [citado em 06/03/2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.
- [2] Song JL, Chen C, Yuan JP, Sun SR. Progress in the clinical detection of heterogeneity in breast cancer. *Cancer Med*. 2016; 5(12):3475-3488.
- [3] Salles MA, Cúrcio VS, Perez AA, Gomes DS, Gobbi H. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. *J Bras Patol e Med Lab*. 2009; 45(3):213-222.
- [4] Lumachi F, Santeufemia DA, Basso SM. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem*. 2015; 6(3):231-239.
- [5] Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*. 2020; 126(19):4278-4288.
- [6] Reis-Filho JS, Westbury C, Pierga J. The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2006; 59(3):225-231.
- [7] Pfannenberger C, Gueckel B, Wang L, Gatidis S, Olthof SC, Vach W *et al*. Practice-based evidence for the clinical benefit of PET/CT—results of the first oncologic PET/CT registry in Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(1):54-64.
- [8] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M *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*. 2013; 40(4):486-495.

[9] Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I *et al*. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2020; 77(4):403-417.

[10] Kunikowska J, Bartosz K, Leszek K. Glioblastoma multiforme: another potential application for 68 Ga-PSMA PET/CT as a guide for targeted therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(5):886-887.

[11] Fragomeni RAS, Amir T, Sheikhbaehi S, Harvey SC, Javadi MS, Solnes LB *et al*. Imaging of nonprostate cancers using PSMA-targeted radiotracers: rationale, current state of the field, and a call to arms. *J Nucl Med*. 2018; 59(6):871-877.

[12] Verburg FA, Krohn T, Heinzel A, Mottaghy FM, Behrendt FF. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [68Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(10):1622-1623.

[13] Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA, Christos PJ, Chao KSC, Liu H *et al*. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *Apmis*. 2014; 122(6):482-489.

[14] Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, Sheehan CE, Zitt M, Mühlmann G *et al*. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol*. 2009; 40(12):1754-1761.

[15] Bertagna F, Albano D, Giovannella L, Bonacina M, Durmo R, Giubbini R, *et al*. 68Ga-PSMA PET thyroid incidentalomas. *Hormones*. 2019; 18(2):145-149.

[16] Tolkach Y, Gevensleben H, Bundschuh R, Koyun A, Huber D, Kehrner C *et al*. Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 169(3):447-455.

[17] Ribatti D, Nico B, Ruggieri S, Tamma R, Simone G, Mangia A. Angiogenesis and antiangiogenesis in triple-negative breast cancer. *Transl Oncol*. 2016; 9(5):453-457.

[18] Morgenroth A, Tinkir E, Vogt AT, Sankaranarayanan RA, Baazaoui F, Mottaghy FM. Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2019; 21(1):1-11.

[19] Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, Afshar-Oromieh A, Benešová M, Mier W *et al*. [177Lu]

- Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(6):987-988.
- [20] Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K *et al*. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385(12):1091-1103.
- [21] Marin JFG, Nunes RF, Coutinho AM, Zaniboni EC, Costa LB, Barbosa FG *et al*. Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology. *Radiographics*. 2020; 40(6):1715-1740.
- [22] Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med*. 1998; 49(1):407-424.
- [23] Bertagna F, Albano D, Cerudelli E, Gazzilli M, Tomasini D, Bonù M *et al*. Radiolabelled PSMA PET/CT in breast cancer. A systematic review. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2020; 23(1):32-35.
- [24] Polverari G, Ceci F, Calderoni L, Cervati V, Farolfi A, Castellucci P *et al*. Male Breast Cancer Detected by 68 Ga-PSMA-11 PET/CT in a Patient With Prostate Cancer With Pelvic Lymph Node Metastasis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(2):154-156.
- [25] Kumar R, Mittal BR, Bhattacharya A, Singh H, Singh SK. Synchronous Detection of Male Breast Cancer and Prostatic Cancer in a Patient With Suspected Prostatic Carcinoma on 68Ga-PSMA PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(6):431-432.
- [26] Malik D, Kumar R, Mittal BR, Singh H, Bhattacharya A, Singh SK. 68Ga-Labeled PSMA Uptake in Nonprostatic Malignancies: Has the Time Come to Remove "PS" From PSMA? *Clin Nucl Med*. 2018; 43(7):529-532.
- [27] Medina-Ornelas SS, García-Pérez FO, Medel-Gamez C, Paredes-Amoroto E. Metástasis cerebral única, evidenciada mediante PET/TC con 68Ga-PSMA en recurrencia de cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018; 37(1):61-62.
- [28] Parihar AS, Mittal BR, Sood A, Basher RK, Singh G *et al*. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and 18F-FDG PET/CT of Primary Signet Ring Cell Breast Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(11):e414-e416.
- [29] Passah A, Arora S, Damle NA, Tripathi M, Bal C, Subudhi TK *et al*. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(6):460-461.
- [30] Sathekge M, Modiselle M, Vorster M, Mokgoro N, Nyakale N, Mokale B *et al*. 68Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(9):1482-1483.
- [31] Sathekge M, Lengana T, Modiselle M, Vorster M, Zeevaart JR, Maes A *et al*. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(4):689-694.
- [32] Medina-Ornelas S, García-Pérez F, Estrada-Lobato E, Ochoa-Carrillo F. 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of locally advanced and metastatic breast cancer, a single center experience. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 10(3):135-142.
- [33] Kasoha M, Unger C, Solomayer EF, Bohle RM, Zaharia C, Khreich F *et al*. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in breast cancer and its metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2017; 34(8):479-490.
- [34] Sasikumar A, Joy A, Nair BP, Pillai MRA, Madhavan J. False positive uptake in bilateral gynecomastia on 68Ga-PSMA PET/CT scan. *Clin Nucl Med*. 2017; 42(9):e412-e414.
- [35] Malik D, Basher RK, Mittal BR, Jain TK, Bal A, Singh SK. 68Ga-PSMA expression in pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast. *Clin Nucl Med*. 2016; 42(1):58-60.
- [36] Sheikhbaehi S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, Solnes LB, Javadi MS, Ross AE *et al*. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(12):2117-2136.
- [37] Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM, Wang CY *et al*. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006; 30(4):628-636.