

PUCRS

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIA DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA**

CRISTINA SEBASTIÃO MATUSHITA

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE
PÓSITRONS (PET) COM ANTÍGENO DA MEMBRANA ESPECÍFICA DA PRÓSTATA (PSMA)
MARCADO COM ⁶⁸GA, NO CÂNCER DE PRÓSTATA.**

Porto Alegre

2018

PÓS-GRADUAÇÃO - STRICTO SENSU



**Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIA DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA**

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE TOMOGRAFIA POR EMISSÃO
DE PÓSITRONS (PET) COM ANTÍGENO DA MEMBRANA ESPECÍFICA DA
PRÓSTATA (PSMA) MARCADO COM ⁶⁸GA, NO CÂNCER DE PRÓSTATA.**

CRISTINA SEBASTIÃO MATUSHITA

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: **Prof. Dr. Bruno Hochegger**

Co-orientadora: **Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva**

Porto Alegre

2018

Ficha Catalográfica

M445r Matushita, Cristina Sebastião

Revisão sistemática e meta-análise de tomografia por emissão de pósitrons (PET) com antígeno da membrana específica da próstata (PSMA) marcado com ^{68}Ga , no câncer de próstata. / Cristina Sebastião Matushita. – Porto Alegre, 2018.

76 f.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS

Orientador: Pror. Dr. Bruno Hochegger; Co-orientador: Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva

1. Câncer de Próstata. 2. Medicina Nuclear. 3. Tomografia por Emissão de pósitrons.
4. PET-CT. 5. Gálio 68. 6. Meta Análise I.Hochegger, Bruno, orient. II. Silva, Ana Maria Marques da, co-orient. III. Título.

CDD: 616.6

Bibliotecário Responsável: Nelson Antunes de Farias Júnior – CRB 7- 6492

CRISTINA SEBASTIÃO MATUSHITA

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET) COM ANTÍGENO DA MEMBRANA ESPECÍFICA DA PRÓSTATA(PSMA) MARCADO COM 68GA, NO CÂNCER DE PRÓSTATA.

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciência da Saúde – Área de Concentração em Clínica Médica – da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: 27 de junho de 2018.

Prof. Dr. Ermani Rhoden
Escola de Medicina – USCSPA

Prof. Dr Gustavo Carvallhal
Escola de Medicina – PUCRS

Prof. Dr. Jorge Antonio Pastro Noronha
Escola de Medicina– PUCRS

Prof. Dr. Ricardo Bernardi Soder
Escola de Medicina – PUCRS

Porto Alegre

2018

Smile

Smile, though your heart is aching

Smile, even though it's breaking

When there are clouds in the sky

You'll get by...

If you smile

With your fear and sorrow

Smile and maybe tomorrow

You'll see the sun come shining through, for you

Light, up your face with gladness

Hide, every trace of sadness

Although a tear may be ever so near

That's the time you must keep on trying

Smile, what's the use of crying?

You'll find that life is still worthwhile

If you'll just smile

Charles Chaplin, 1936, Movie Modern Times.

AGRADECIMENTOS

Ao meus pais, que me ensinaram a ousar, questionar, amar e, acima de tudo, ser curiosa. Muito curiosa. João Paulo e Julieta Matushita, pelo exemplo de dignidade e perseverança, pela confiança na minha capacidade e sólida formação que me proporcionou a continuidade nos estudos até a chegada a este mestrado, meus eternos agradecimentos.

Ao João Paulo Matushita Junior, meu irmão e melhor amigo, companheiro de todas as horas, exemplo de ser humano e profissional.

Ao meu namorado Nelson Antunes Junior, meu amigo e companheiro, pela sua compreensão, respeito, tolerância e por todas as atitudes que o faz merecedor do meu amor.

Às minhas tias Malak e Cida Sebastião, amigas de todas as horas, pela paciência, ensinamentos e amor.

Às colegas de mestrado, Barbara Schaefer, Evandra Durayski, Marcia Moraes e Nathalia Missima pela amizade, paciência, pelos ensinamentos, trocas de conhecimentos e vivências, nas horas intermináveis de estudo.

Aos Profs Drs. Jaderson Costa e Costa e Matteo Baldisserotto pela acolhida e por abrir-me as portas na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

À Profa. Dra Mirna Portugal pela acolhida e carinho de mãe em Porto Alegre.

À Dra. Rita Mathiello e aos Drs. Mario Wagner e Eduardo Mundstock pelo assessoramento estatístico e receptividade em esclarecer dúvidas.

Ao amigo Prof. Dr. Juliano C. Cerci pela infinita disponibilidade, por todos os ensinamentos e por ser meu maior incentivador em minha vida profissional.

Ao amigo e colega de profissão Diego B Pianta (DBP) que me auxiliou na coleta de dados deste trabalho.

Ao amigo Phelipi Schuck por toda disponibilidade e ajuda a qualquer momento.

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e à Faculdade de medicina, por me oportunizar um aperfeiçoamento de excelência.

Aos amigos e familiares que de alguma forma me estimularam, acreditaram e me apoiaram nesta caminhada.

À CAPES e ao CNPq pelo investimento no meu aprendizado e pela confiança em mim depositada.

Por último, um agradecimento especial aos meus orientadores Prof. Dr. Bruno Hochhegger e Profa Dra. Ana Maria Marques da Silva, pelos ensinamentos, por seus exemplos de ética e cidadania, pela capacidade que vocês têm de agregar pessoas interessadas na busca de evidências para auxílio dos pacientes, pela dedicação à profissão sem descuidar da família. Por acreditar e valorizar a especialidade da Medicina Nuclear, por confiar na minha capacidade, pela amizade, cuidado e, sobretudo, paciência em todos os momentos. Muito obrigada!

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET) COM ANTÍGENO DA MEMBRANA ESPECÍFICA DA PRÓSTATA (PSMA) MARCADO COM ⁶⁸GA, NO CÂNCER DE PRÓSTATA.

Resumo : *Outline* do Estudo

Procedimentos:	Diagnóstico por Imagem
Doença alvo:	Câncer de Próstata.
Objetivo Geral:	Estudo de avaliação comparativa da acurácia diagnóstica de método de diagnóstico por imagem não invasivos utilizando tomógrafo de emissão de pósitrons (PET) em portadores de câncer de próstata, com falha bioquímica e seu impacto no manejo dos pacientes.
Objetivos Específicos:	- Sensibilidade. - Especificidade. - Razão de Verossimilhança negativo e positivo.
Desenho do estudo:	Revisão Sistemática com Meta-Análise
Duração do estudo	2 anos
Centros envolvidos	Instituto do Cérebro/PUCRS.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho diagnóstico da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com antígeno de membrana específico da Próstata (PSMA) para detecção de câncer de próstata e câncer de próstata recorrente. **Métodos:** uma pesquisa sistemática foi realizada em PubMed, Cochrane e Embase para identificar estudos relevantes publicados que relatam o desempenho do PSMA PET marcado com ^{68}Ga em pacientes com câncer de próstata suspeito, confirmado, não tratado ou recorrente. Um composto padronizado incluiu alteração nos valores de PSA, acompanhamento clínico e achados histopatológicos como padrão de referência. **Resultados:** trinta e cinco estudos, que incluíram no total 3532 pacientes submetidos a um PET de ^{68}Ga -PSMA, atendiam aos critérios de inclusão. Obtivemos uma razão de verossimilhança positiva combinada (LR) de 1,81 (0,75 a 4,36) com 0% de heterogeneidade. Para pacientes com PSA $<0,5\text{ng/mL}$, a estimativa de LR combinada positiva foi de 1,17 (0,37-3,73) e a sensibilidade foi de 56% (0,42-0,68). **Conclusão:** Esta meta-análise de estudos disponíveis demonstra que o PET de ^{68}Ga -PSMA parece fornecer boa sensibilidade e especificidade.

Palavras-chave: *câncer de próstata; ^{68}Ga -PSMA-PET; sensibilidade e especificidade; meta-análise.*

ABSTRACT

The purpose of this study was to assess the diagnostic performance of 68Ga–Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) for detection of prostate cancer and recurrent prostate cancer. Methods: A systematic search was performed in PubMed, Cochrane and Embase to identify relevant published studies reporting on the performance of 68Ga–Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) PET in patients with suspected, confirmed, untreated or recurrent Prostate Cancer. A composite standard included changing in PSA values, clinical follow-up and histopathological findings as reference standard. Results: Thirty-five studies including in total 3532 patients who underwent a 68Ga-PSMA PET met our inclusion criteria. We obtained a pooled positive likelihood ratio (LR) of 1.81 (0.75 to 4.36) with 0% heterogeneity. For patients with PSA <0.5ng/mL, the positive LR pooled estimate was 1.17 (0.37-3.73) and the sensitivity was 56% (0.42-0.68). Conclusion: This meta-analysis of available studies demonstrates that 68Ga-PSMA PET appears to provide good sensitivity and specificity.

Keywords: *prostate cancer; 68Ga–PSMA-PET; sensitivity and specificity; meta-analysis*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Resumo dos processos de seleção dos artigos	30
Figura 2: Resumo dos resultados encontrados na avaliação do QUADAS-2.	37
Figura 3: Razão de verossimilhança e heterogeneidade para diagnóstico / estadiamento	38
Figura 4: Razão de verossimilhança e heterogeneidade para diagnóstico / estadiamento sem o estudo de Rahbar et al. (23).	38
Figura 5: Razão de verossimilhança e heterogeneidade para reestadiamento	39
Figura 6: Curva SROC sensibilidade X especificidade para reestadiamento	40
Figura 7: Curva SROC sensibilidade X especificidade para diagnóstico/estadiamento	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo dos conteúdos do delineamento do estudo – Diagnóstico	32
Tabela 2. Resumo dos conteúdos do delineamento do estudo – Estadiamento	33
Tabela 3. Resumo dos conteúdos do delineamento do estudo – Recorrência	34
Tabela 4. Risco de viés e interesse de aplicabilidade	36
Tabela 5. A positividade do PET ⁶⁸ Ga-PSMA em relação a categoria PSA	40

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

^{18}F-FDG	Fluorodeoxiglicose marcada com ^{18}F Fluor
^{68}Ga-PSMA-11	^{68}Ga -PSMA-HBED-CC
^{68}Ga-PSMA-HBED-CC	Antígeno de membrana específico da próstata marcado com ^{68}Ga e estabilizado com HBED-CC
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	^{68}Ge Germanio/ ^{68}Ga Galio
CSM	Cristina Sebatião Matushita
DBP	Diego Bromfman Pianta
DIPs	Lesões intraprostáticas dominantes
EUA	Estados Unidos da América
FDG	Fluorodeoxiglicose
FDG-PET -	^{18}F -FDG-PET/CT
GLUT	Proteínas transportadoras de glicose
GSC	Pontuação Gleason
ICs	Intervalos de confiança
LR	Razão de verossimilhança positiva
mpRNM	Ressonancia nuclear magnética multiparamétrica
PCa –	Câncer de Próstata
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PR	Prostatectomia radical
PSA	Antígeno prostático específico
PSMA	Antígeno de membrana específico da próstata
PSMA-PET	^{68}Ga -PSMA-PET/TC
QUADAS-2	Ferramenta de verificação de qualidade diagnóstica de estudos de precisão diagnóstica 2
RNM	Ressonância nuclear magnética
ROC	Características de operação do receptor
SUV	Standard Uptake Value – medida da atividade de captação do radiofármaco (^{18}F -FDG) na região de interesse

TC	Tomografia computadorizada
US	Ultrassonografia
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	AVALIAÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA POR EXAMES DE IMAGENS	18
1.2	¹⁸ F-FDG-PET	19
1.3	⁶⁸ GA-PSMA E CÂNCER DE PRÓSTATA	21
2	OBJETIVOS	25
2.1	OBJETIVO GERAL	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3	JUSTIFICATIVA	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1	REVISÃO DE LITERATURA	26
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	26
4.2.1	Teste de índice.....	27
4.2.2	condição alvo.....	27
4.2.3	Desenho do estudo	27
4.2.4	Critérios de exclusão	27
4.2.5	Idioma.....	27
4.2.6	Padrão de referência	27
4.2.7	Medidas de desfecho	27
4.2.8	Seleção de estudo	27
4.2.9	avaliação de qualidade	28
4.2.10	Extração de dados.....	28
5	RESULTADOS	29

5.1	IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	29
5.2	DESENHO DO ESTUDO E QUALIDADE.....	30
5.3	SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ÍNDICE DE PROBABILIDADE DIAGNÓSTICA E RAZÕES DE VEROSSIMILHANÇA.	37
6	DISCUSSÕES	42
7	CONCLUSÕES.....	45
8	REFERÊNCIAS	46
	APÊNDICE A	55
	APÊNDICE B.....	56
	APÊNDICE C	57

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo câncer mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma), com estimativa de 61.200 novos casos para o ano de 2016 (KESSLER; ALBERTSEN, 2003); sendo que em 2013, 13.772 pacientes foram a óbito em decorrência de câncer de próstata. Em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em pacientes, representando cerca de 10% do total de cânceres. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. Com o aumento da expectativa de vida, também haverá um aumento na incidência desta doença, que está se tornando uma epidemia em termos de saúde pública masculina. Nos Estados Unidos, o câncer de próstata também é o segundo tipo de câncer mais frequente e a segunda principal causa de morte por câncer (superado apenas pelo câncer de pulmão). Em 2016, a incidência e óbitos por esta doença foram de 180.890 casos e 26.120 casos, respectivamente(DONG et al., 1996).

O câncer de próstata é uma doença clinicamente heterogênea, caracterizada por uma longa história natural em comparação com outros tumores sólidos, apresentando um amplo espectro de comportamento biológico, variando o padrão de comportamento desde o indolente ao mais agressivo(KESSLER; ALBERTSEN, 2003). O rastreamento com o antígeno prostático específico (PSA) resultou em um considerável aumento na detecção do câncer de próstata clinicamente insignificante, determinando eventualmente terapia precoce desnecessária em muitos pacientes. Na era pós PSA, no momento da apresentação inicial, 80% dos pacientes apresentam doença confinada à próstata (localizada), 12% com doença locorregional, e 4% com doença metastática, sendo os outros 4% classificados como estágio desconhecido(DONG et al., 1996).

Apesar da alta taxa de sucesso no tratamento para o câncer de próstata localizado, aproximadamente 15-40% dos pacientes irão apresentar aumento no nível sérico de PSA (falha bioquímica) no prazo de 10 anos a partir do tratamento de primeira linha(DONG et al., 1996). Cerca de 25 a 35% dos pacientes com um aumento do nível sérico do PSA irão desenvolver apenas recidiva local, 20 a 25% desenvolverão apenas doença metastática e 45 a 55% irão apresentar tanto recidiva local quanto doença metastática(KESSLER; ALBERTSEN, 2003). Pound e cols(POUND et al., 1999) em um artigo marcante descreveram a história natural da progressão da doença metastática e óbito após a elevação do PSA em pacientes submetidos a prostatectomia radical sem

terapia hormonal adjuvante. Um nível sérico de PSA detectável de pelo menos 0,2 ng/mL foi considerado evidência de recorrência bioquímica. Após 15 anos da cirurgia, a sobrevida livre de metástases média para todos os pacientes foi de 82%. O tempo médio para detecção de metástases foi de 8 anos a partir do momento da falha bioquímica por PSA. Uma vez que os pacientes apresentaram evidência de doença metastática, a sobrevida média até o óbito foi de 5 anos. O tempo até a falha bioquímica, o intervalo de tempo para dobrar o PSA e a classificação de Gleason foram os fatores prognósticos significativos relacionados a sobrevida livre de doença metastática. O intervalo de tempo entre a cirurgia e o aparecimento de doença metastática foi preditivo de sobrevida global. Depois do aparecimento de doença metastática resistente à castração, a sobrevida de 1 ano é cerca de 24%, com sobrevida média de apenas 8-18 meses(JADVAR; ALAVI, 2009)

1.1 AVALIAÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA POR EXAMES DE IMAGENS

A avaliação do câncer de próstata por exames de imagens ainda é um desafio(JADVAR; ALAVI, 2009). O papel dos exames de imagem no câncer de próstata inclui o diagnóstico, localização e caracterização do tumor primário (indolente vs. agressivo), determinação da disseminação extracapsular, orientação e avaliação da terapia local na doença confinada a próstata, estadiamento linfonodal locorregional, localização de recidiva local e metastática na falha bioquímica, planejamento de radioterapia, tratamento e avaliação da resposta terapêutica após terapia de resgate e terapia sistêmica, monitoramento com vigilância ativa e definição do momento para o tratamento definitivo, avaliação do prognóstico e da sobrevida global para refratariedade hormonal na doença de castração.

O diagnóstico por imagem inicial pode ser realizado pela ultrassonografia (US) ou ressonância nuclear magnética (RNM) utilizando sonda endorretal e biópsia guiada por imagem quando se suspeita de doença baseada no exame de toque retal ou do nível do PSA. O papel dos exames de imagens na localização e caracterização do tumor primário é evidente levando-se em conta que o câncer de próstata apresenta muitas vezes padrão multifocal e convencionalmente são colhidos 10 a 12 fragmentos através da biópsia prostática endorretal, podendo ainda assim ser falso-negativo em cerca de 38% dos casos ou sub-estadiando os focos de tumor(PATEL et al., 2004). Nesse

contexto a descrição precisa dos focos do tumor primário pode orientar e avaliar a resposta às terapias focais ("lumpectomia masculina") de tumores agressivos (15% dos tumores) e evitar o tratamento precoce de tumor indolente, que pode ser acompanhado ativamente(MAZZUCHELLI et al., 2009).

Os métodos de imagens também fornecem informações importantes sobre a extensão local da doença e avaliação de doença regional e à distância em pacientes de alto risco. O método ideal para avaliação por imagem dos pacientes com falha bioquímica (PSA) ainda não está definido, mas o objetivo é determinar se há recidiva local ou à distância (ou ambos), porque essa definição afeta a conduta terapêutica, incluindo a consideração de terapia de resgate para recidiva local e tratamento sistêmico para a doença metastática. Apesar da sua utilidade, os exames de imagens atuais, US, tomografia computadorizada (TC), RNM e cintilografia óssea não são suficientemente precisos na detecção e caracterização da doença no câncer de próstata(ENGELBRECHT et al., 2000).

1.2 ¹⁸F-FDG-PET

Em meados da década de 80, a tomografia por emissão de pósitrons (PET), utilizando a fluorodeoxiglicose marcada com ¹⁸Flúor (¹⁸F-FDG), foi introduzida como método de imagem *in vivo* da atividade metabólica glicolítica do corpo humano. Desde então, as informações adquiridas com o método promoveram inegável avanço, principalmente na oncologia. As células malignas, em sua grande maioria, apresentam alto metabolismo glicolítico comparado com as células normais. Esta diferença no consumo de glicose e conseqüentemente na concentração de FDG permite a sua detecção pela PET. Assim, notou-se uma mudança no paradigma de avaliação dos tumores, que eram historicamente avaliados apenas por métodos de imagens morfológicos com caracterização anatômica como a TC, para uma análise baseada no metabolismo. Uma vez que os processos metabólico-bioquímicos precedem as alterações anatômicas, há nesse conceito uma vantagem inequívoca na avaliação por PET tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento de pacientes oncológicos. A ¹⁸F-FDG-PET auxilia no diagnóstico de neoplasias (diferenciando tumores benignos de malignos), estadiamento, avaliação da resposta terapêutica precoce e tardia, avaliação de recidiva tumoral e no reestadiamento de pacientes oncológicos.

Desde a sua introdução rotineira nos EUA e na Europa, uma vasta literatura e experiência clínica conferiram ao método um papel fundamental na avaliação de pacientes oncológicos. Em 2001, ocorreu um avanço tecnológico com a adição da TC à PET, formando os equipamentos híbridos PET/TC. Estes equipamentos permitem a aquisição simultânea das imagens da PET e TC tornando o método ainda mais completo, ao agregar as informações metabólicas com as informações anatômicas em um único exame. A constatação de seus excelentes resultados em termos de acurácia e efetividade clínicas permitiram a rápida disseminação do método, culminando com o reembolso do exame por inúmeros programas e sistemas de saúde nos EUA, Europa e em alguns países em desenvolvimento como Brasil pela Agência Nacional de Saúde Suplementar em julho de 2010.

No Brasil, a metodologia PET foi inicialmente introduzida em 1998 através das câmaras de cintilação com circuito de coincidência. Posteriormente, em 2003, equipamentos PET dedicados e PET/TC foram gradativamente incorporados ao arsenal diagnóstico. Recentemente, notou-se um avanço crescente no número de equipamentos instalados em instituições públicas e privadas, associado a um número, também crescente, de instalações de cíclotrons (equipamentos que produzem os isótopos emissores de pósitron utilizados na realização dos exames). Os cíclotrons existentes no Brasil estão localizados em diferentes regiões do país, o que possibilita a descentralização da realização dos exames de PET/TC.

A capacidade da ^{18}F -FDG-PET de detectar tecido neoplásico baseia-se no aumento do metabolismo da glicose nos tecidos malignos em comparação ao tecido normal (efeito Warburg) como resultado de expressão aumentada das proteínas transportadoras de glicose (GLUT), principalmente do tipo 1, na membrana celular e aumento da atividade enzimática da hexoquinase na maioria dos tumores malignos(MACHEDA; ROGERS; BEST, 2005; SMITH, 2000).

Poucos estudos avaliaram a expressão das proteínas transportadoras de glicose no câncer de próstata humano. No entanto sabe-se que a expressão das GLUTs em linhagens celulares andrógeno-independente são maiores que em linhagens celulares andrógeno-sensíveis, sugerindo que o nível de expressão das GLUTs está relacionado com a progressão do grau de malignidade(EFFERT et al., 2004). Recentemente, Stewart e cols(STEWART et al., 2008) avaliaram a expressão de genes associados a hipóxia em

amostras de tecido de hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata (Gleason 5-10). A expressão gênica de GLUT1 foi significativamente maior no câncer de próstata do que na hiperplasia prostática benigna e apresentaram correlação direta com o escore de Gleason (R:0,274, P:0,026). Esses achados podem explicar não apenas a observação de maior acúmulo de ^{18}F -FDG nos tumores resistentes à castração (andrógeno-independente) do que em tumores sensíveis à castração, mas também o efeito modulatório de andrógenos no metabolismo da glicose de tumores sensíveis à castração(JADVAR et al., [s.d.]).

O metabolismo da glicose e a densidade da próstata normal foram avaliados com ^{18}F -FDG-PET/CT (FDG-PET) em relação à idade e tamanho da próstata em 145 pacientes que tinham indicações ao exame não relacionada à patologia da próstata(JADVAR et al., 2008). O tamanho médio da próstata foi de $4,3 \pm 0,5$ cm, variando de 2,9-5,5 cm. A densidade média e máxima à TC, em unidades Hounsfield, foi de $36,0 \pm 5,1$ (variando de 23-57) e $91,7 \pm 20,1$ (variando de 62-211), respectivamente, enquanto a média do valor de captação padronizado (standard uptake value - SUV) médio e os máximo foram de $1,3 \pm 0,4$ (variando de 0,1-2,7) e $1,6 \pm 0,4$ (variando de 1,1-3,7), respectivamente. O SUV médio tende a diminuir com o tamanho da próstata aumentada (R:-0,16, P:0,058), enquanto que o tamanho da próstata tende a aumentar com o aumento da idade (R:0,32, P<0,001).

1.3 ^{68}Ga -PSMA E CÂNCER DE PRÓSTATA

Para obtenção do ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC, é necessário a utilização de um $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -gerador para posterior marcação com o fármaco PSMA-HBED-CC(AFSHAR-OROMIEH et al., 2015a; DIETLEIN et al., 2017). A solução ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC é aplicada por injeção em *bolus* intravenoso no paciente com uma atividade específica de ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC de 2MBq/Kg de peso corporal. A variação da atividade injetada normalmente se dá pela meia vida física curta do ^{68}Ga (68 min) e eficiências variáveis de eluição resultantes durante o tempo de vida do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Não há efeitos farmacológicos adversos ou clinicamente detectáveis em qualquer dos pacientes após a injeção do radiomarcador(AFSHAR-OROMIEH et al., 2015a).

Uma das questões-chave é detecção precoce da doença recorrente. Se o tumor é acessível por cirurgia ou terapia de radiação externa, os pacientes podem ser curados ou, se por terapia sistêmica, os efeitos secundários resultantes podem ser retardados. No entanto, o pré-requisito para estas abordagens é uma modalidade de diagnóstico preciso, com elevada sensibilidade e especificidade. Até o momento, este é um grande desafio para todos os métodos de imagens convencionais (AFSHAR-OROMIEH et al., 2015a; KOSURI et al., 2012).

Embora a tomografia por emissão de pósitrons à base de colina (colina-PET) é amplamente utilizado para este fim, tem havido numerosos estudos que relatam uma baixa sensibilidade e especificidade, especialmente em níveis baixos de PSA e altas pontuações Gleason (GSC) (AFSHAR-OROMIEH et al., 2015a; HÄCKER et al., 2006; IGERC et al., 2008; KWEE; DEGRADO, 2008; SCHMID et al., 2005). Portanto, foi necessário o desenvolvimento de métodos de imagens novos e aperfeiçoados. Neste contexto, o antígeno específico da membrana da próstata (PSMA) recebeu recentemente maior atenção (AFSHAR-OROMIEH et al., 2015a; BANDER, 2006; EDER et al., 2012; HILLIER et al., 2011; HUSARIK et al., 2008; SCHÄFER et al., 2012). Esta proteína da superfície celular é significativamente sobre-expresso em células de Câncer de Próstata (PCa) em comparação com outros tecidos que expressam PSMA- tais como rim, intestino delgado proximal, ou glândulas salivares (AFSHAR-OROMIEH et al., 2015a; LIU et al., 1997; SWEAT et al., 1998). Ele, por conseguinte, proporciona um alvo promissor para a imagiologia PCa-específica e terapia (AFSHAR-OROMIEH et al., 2013b, 2014a, 2014b, 2015a; CHEN et al., 2011; EDER et al., 2013; HILLIER et al., 2011; LAPI et al., 2009; MANNWEILER et al., 2009; ZECHMANN et al., 2014).

^{68}Ga -PSMA PET-TC é uma ferramenta diagnóstica não invasiva para avaliar o câncer de próstata com expressão aumentada do antígeno de membrana específica da próstata (PSMA). Foi demonstrado que o PSMA possui uma alta afinidade com o PSMA humano e internalização específica em células de câncer de próstata (EDER et al., 2012). O ^{68}Ga -PSMA-11 foi sintetizado pela primeira vez e avaliado pelo grupo Heidelberg na Alemanha, e seu acúmulo é proporcional ao nível de expressão do PSMA (AFSHAR-OROMIEH et al., 2013b). Outros ligantes (^{68}Ga -PSMA-617, ^{68}Ga -PSMA-I & T) demonstraram distribuição e propriedades de imagem semelhantes ao ^{68}Ga -PSMA-11 (AFSHAR-OROMIEH et al., 2015b; HERRMANN et al., 2015), e todos os três passarão a ser abreviados neste artigo como ^{68}Ga -PSMA.

Afshar-Oromieh e cols(AFSHAR-OROMIEH et al., 2015a) avaliaram o potencial do PSMA-PET em pacientes com suspeita de progressão da doença durante o tratamento convencional de Câncer de Próstata ou naqueles pacientes em que era necessária a exclusão de metástases antes de iniciar o tratamento. Os doentes com captação patológica do radiofármaco tinha uma mediana do PSA de 6,02ng/mL (intervalo 0,01-41,395 ng/mL) e naqueles sem descobertas patológicas, uma mediana de PSA de 1,14ng/mL (intervalo 0,03-15,8ng/mL). A análise com base nas lesões de sensibilidade, especificidade, VPN e VPP revelou valores de 76,6, 100, 91,4 e 100%. A análise à base de paciente revelou uma sensibilidade de 88,1%. Essa avaliação investigou o valor diagnóstico do PET/CT com o ⁶⁸Ga-PSMA no diagnóstico do câncer de próstata. O PSMA-PET pode detectar o PCa. em uma alta porcentagem de pacientes com suspeita de câncer. Além disso, o marcador é altamente específico para o PCa: análise histológica demonstrou que o acúmulo de ⁶⁸Ga-PSMA em lesões correlaciona-se com manifestações de PCa em praticamente todos os casos. A detecção de PCa é melhorada a níveis mais elevadas de PSA.

Em um estudo recente, Eiber et al(EIBER et al., 2015), em um estudo retrospectivo, para pacientes com recidiva bioquímica após prostatectomia radical. Este estudo relatou uma taxa de detecção de 73% e 58% em pacientes com recidiva bioquímica após prostatectomia radical em uma gama de PSA de 0,5-1,0ng/mL e 0,2-0,5ng/mL, respectivamente. Isso facilita o uso de procedimentos de salvamento (por exemplo linfadenectomia secundária, radioterapia alvo, etc), com intenção inicialmente curativa.

Em resumo, apesar de alguns resultados contraditórios, parece que a sensibilidade do PET pode geralmente depender diretamente do nível sérico de PSA, com a expectativa de que em níveis mais elevados de PSA, aumente a probabilidade de localização da lesão. Ainda que existam algumas lacunas de conhecimento que precisam ser preenchidas em relação ao papel do PSMA-PET em pacientes com câncer de próstata, o benefício de um número significativo de pacientes é inegável. Esta revisão tem como objetivo quantificar o quão eficaz e eficiente a técnica de imagem PSMA-PET é benéfica aos pacientes com diagnóstico de recidiva de câncer de próstata.

Até o momento, o uso do ⁶⁸Ga-PSMA foi bem relatado e as séries iniciais revelaram perfis de sensibilidade e especificidade mais elevados em comparação com traçadores convencionais à base de colina(AFSHAR-OROMIEH et al., 2014a).

Este artigo descreve uma revisão sistemática da literatura descrevendo o uso de exames de imagens PSMA-PET no câncer de próstata. Nosso objetivo foi identificar os preditores positivos de PSMA-PET e a precisão desta técnica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, através de revisão sistemática e meta-análise, a acurácia do ^{68}Ga -PSMA-PET/CT no reestadiamento de pacientes com câncer de próstata que apresentam recidiva bioquímica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar, através de revisão sistemática e meta-análise, a sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança negativa e positiva, acurácia de detecção de recidiva do ^{68}Ga -PSMA-PET/CT no reestadiamento de pacientes com câncer de próstata que apresentam recidiva bioquímica.

3 JUSTIFICATIVA

Há alguns resultados contraditórios em relação ao 68Ga-PSMA-PET/CT, parece que a sensibilidade do PET pode geralmente depender diretamente do nível sérico de PSA, com a expectativa de que em níveis mais elevados de PSA, aumente a probabilidade de localização da lesão. Ainda que existam algumas lacunas de conhecimento que precisam ser preenchidas em relação ao papel do PSMA-PET em pacientes com câncer de próstata, o benefício de um número significativo de pacientes é inegável. Esta revisão tem como objetivo quantificar o quão eficaz e eficiente a técnica de imagem PSMA-PET é benéfica aos pacientes com diagnóstico de recidiva de câncer de próstata.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REVISÃO DE LITERATURA

Uma revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes da Cochrane Collaboration e Preferred Reporting Items for Systematic Review e Meta-analysis (PRISMA)(HIGGINS, JPT, 2011; LIBERATI et al., 2009).

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente do PubMed e da Biblioteca Cochrane sem restrição de data até 01/04/2017, utilizando as seguintes palavras-chave do vocabulário MeSH e palavras de texto livre: (((((Prostate Neoplasms OR Prostate Neoplasm OR Prostatic Neoplasm OR Prostate Cancer OR Prostate Cancers OR Prostatic Cancer OR Prostatic Cancers) AND (Positron Emission Tomography OR PET)))))) AND (PROSTATIC SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN OR PSMA OR GALLIUM OR GA).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos de estadiamento e reestadiamento de pacientes com câncer de próstata diagnosticado e pacientes que inicialmente receberam uma prostatectomia radical (PR) ou radioterapia com intenção curativa, em pacientes com prostatectomia primária que apresentaram recorrência bioquímica definida como elevação do antígeno prostático específico (PSA)>0.2ng/mL, ou em pacientes submetidos a radioterapia primária e que tiveram um PSA acima do nadir (de acordo com os critérios ASTRO 1996)(ROACH et al., 2006).

4.2.1 TESTE DE ÍNDICE

⁶⁸Ga-PSMA PET/TC

4.2.2 CONDIÇÃO ALVO

Diagnóstico, estadiamento, recidiva local, disseminação linfonodal, metástases à distância.

4.2.3 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal de precisão diagnóstica com recrutamento prospectivo ou retrospectivo.

4.2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Relatos de casos, estudos em animais, e estudos fantasmas (phantom studies) foram excluídos.

4.2.5 IDIOMA

Nenhuma restrição de idioma ou tamanho de amostra foi usada.

4.2.6 PADRÃO DE REFERÊNCIA

Um padrão composto incluiu mudanças nos valores de PSA, acompanhamento clínico e achados histopatológicos.

4.2.7 MEDIDAS DE DESFECHO

As medidas de resultado incluíram a identificação de preditores de positividade para o PSMA-PET, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia geral.

4.2.8 SELEÇÃO DE ESTUDO

Títulos e resumos recuperados pela pesquisa bibliográfica foram selecionados de forma independente por dois avaliadores (CSM e DBP). O texto completo de todos os artigos relevantes foram adquiridos e avaliados de forma independente para inclusão pelos mesmos dois autores. Os estudos que não preencheram os critérios de inclusão foram excluídos.

4.2.9 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

Os estudos foram avaliados de forma independente por dois avaliadores (CSM e DBP) usando a ferramenta de verificação de qualidade de diagnóstica de estudos de precisão diagnóstica-2 (QUADAS-2)(WHITING et al., 2011). A ferramenta QUADAS-2 avalia quatro domínios: risco de viés na seleção de pacientes, teste de índice, padrão de referência e no momento do teste de referência. Cada trabalho foi pontuado independentemente por dois avaliadores (CSM e DBP) e as discrepâncias foram resolvidas.

4.2.10 EXTRAÇÃO DE DADOS

As seguintes informações foram extraídas de cada estudo: tamanho da amostra, idade, indicação para PET (estadiamento primário ou reestadiamento), PSA, terapias anteriores, estágio inicial do câncer, características do PSMA-PET, taxas de PSMA-PET positivo e dados de correlação histopatológica . Quando os dados de correlação histopatológica estavam disponíveis, os números de verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos foram coletados conforme apropriado. 68Ga-PSMA-PET para estadiamento primário e reestadiamento, os dados extraídos foram exibidos separadamente quando disponíveis.

Os dados extraídos foram coletados no Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, CA, EUA) e uma análise foi realizada usando o Meta-DiSc 1.4(ZAMORA et al., 2006). As taxas de detecção foram agrupadas usando a abordagem de variância inversa genérica no modelo de efeitos aleatórios (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986). A heterogeneidade na meta-análise das taxas de detecção foi avaliada usando a estatística X^2 na estatística I^2 (HIGGINS, JPT, 2011). A estatística I^2 indica a porcentagem da variabilidade global que pode ser atribuída à variabilidade entre estudos (ou entre estudos), ao contrário da variabilidade dentro do estudo (ou intra-estudo). Um I^2 maior que 50% é considerado para indicar heterogeneidade substancial(HIGGINS, JPT, 2011).

Exploramos a variabilidade na precisão diagnóstica entre os estudos, plotando as estimativas das sensibilidades e especificidades observadas em parcelas de floresta e no espaço de características de operação do receptor (ROC). Sempre que dados para o cálculo de taxas verdadeiro-positivas, falso-negativas, verdadeiro-negativas e falso-positivas estavam disponíveis, realizamos meta-análises usando o modelo bivariado para produzir sensibilidades e especificidades resumidas(ZAMORA et al., 2006). Para

realizar a meta-análise, nos casos em que ocorreram células com o valor zero (sem falsos positivos, verdadeiros positivos, falsos negativos ou verdadeiros negativos) incluímos o valor de 0,5 para evitar divisão por zero. Para verificar se um dos estudos é o maior responsável pela heterogeneidade na meta-análise, então recalculamos, excluindo um artigo de cada vez.

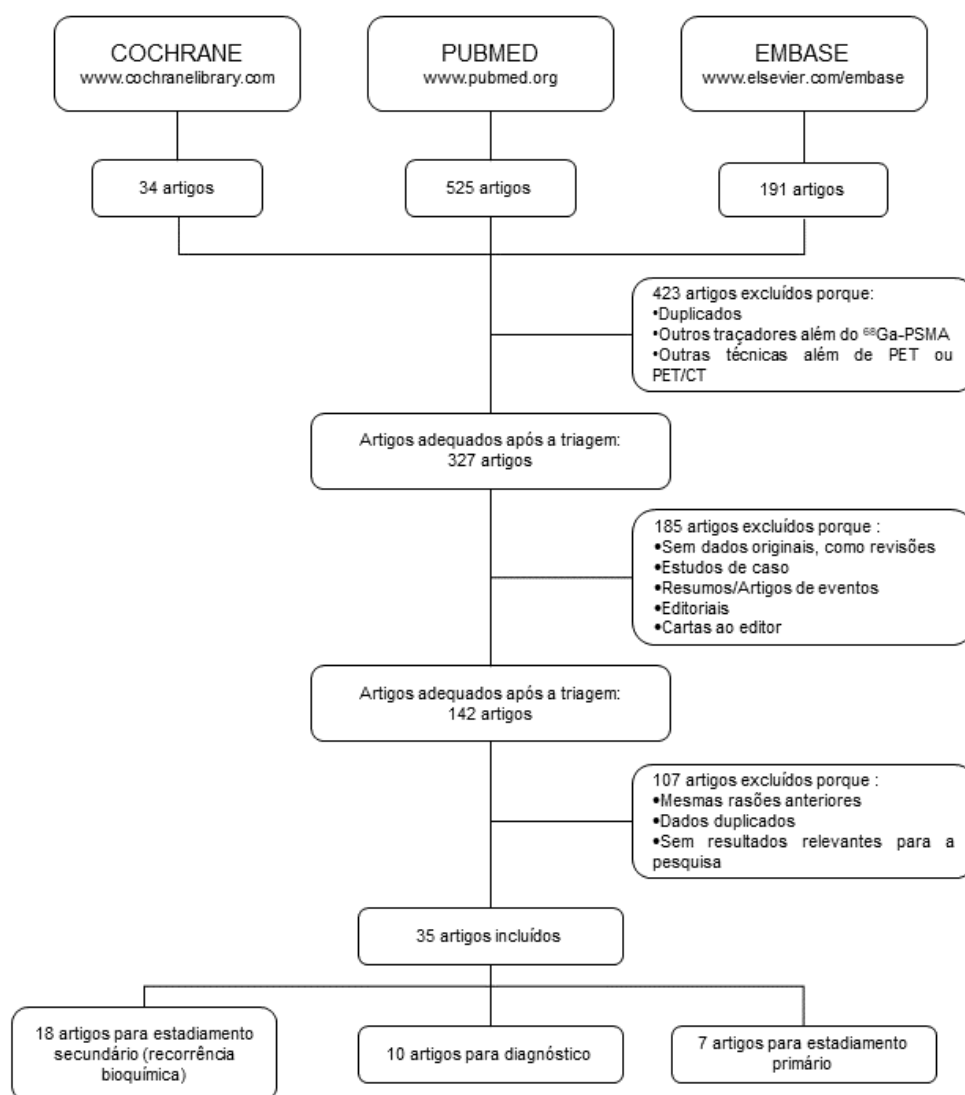
O modelo bivariado conjuntamente modela sensibilidade e especificidade, especificando suas *logits* como efeitos aleatórios do estudo; um resumo da curva ROC pode ser derivado dos parâmetros do modelo. Quando heterogeneidade substancial na prevalência foi observada entre os estudos, estimamos VPPs e VPNs considerando sua relação em sensibilidade, especificidade e prevalência, e geramos diferentes cenários com diferentes prevalências. O nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$. Foi realizada uma análise do nível de PSA em pacientes submetidos a uma varredura para recorrência da doença.

5 RESULTADOS

5.1 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

A figura 1 resume o processo de identificação e seleção de estudos. A busca eletrônica foi complementada pela verificação manual das listas de referência em artigo de revisão e em todos os estudos incluídos. No geral, incluímos 35 estudos com 3532 pacientes (variação de 6 a 532 pacientes por estudo): 10 estudos no diagnóstico (EIBER et al., 2016; FENDLER et al., 2016; HIJAZI et al., 2015; KABASAKAL et al., 2015; RAHBAR et al., 2016; RHEE et al., 2016; SACHPEKIDIS et al., 2016a; SAHLMANN et al., 2016; ZAMBOGLOU et al., 2016, 2017a), 7 estudos no estadiamento (FENDLER et al., 2017; GIESEL et al., 2016; HERLEMANN et al., 2016; MAURER et al., 2016; PYKA et al., 2016; UPRIMNY et al., 2017a; VAN LEEUWEN et al., 2017; ZANG et al., 2017) e 18 estudos no reestadiamento (AFSHAR-OROMIEH et al., 2014b, 2015a; BERLINER et al., 2017; BLUEMEL et al., 2016; CECI et al., 2015; DIETLEIN et al., 2017; EIBER et al., 2015; EINSPIELER et al., 2017; HENKENBERENS et al., 2016; HRUBY et al., 2016; KABASAKAL et al., 2017; MEREDITH et al., 2016; PFISTER et al., 2016; SACHPEKIDIS et al., 2016a; SCHMUCK et al., 2017; SCHWENCK et al., 2017; UPRIMNY et al., 2017a; VAN LEEUWEN et al., 2016; VERBURG et al., 2016).

Figura 1. Resumo dos processos de seleção dos artigos



5.2 DESENHO DO ESTUDO E QUALIDADE

Vinte e quarto estudos utilizaram um delineamento retrospectivo (AFSHAR-OROMIEH et al., 2014b, 2015a; BERLINER et al., 2017; BLUEMEL et al., 2016; CECI et al., 2015; EIBER et al., 2015, 2016; EINSPIELER et al., 2017; FENDLER et al., 2016, 2017; GIESEL et al., 2016; HIJAZI et al., 2015; KABASAKAL et al., 2015, 2017; MAURER et al., 2016; MEREDITH et al., 2016; PYKA et al., 2016; RAHBAR et al., 2016; RHEE et al., 2016; SAHLMANN et al., 2016; SCHMUCK et al., 2017; SCHWENCK et al., 2017; UPRIMNY et al., 2017b, 2017a; VAN LEEUWEN et al., 2016; VERBURG et al., 2016), 8 estudos utilizaram um delineamento prospectivo (DIETLEIN et al., 2017; FENDLER et al., 2016; HENKENBERENS et al., 2016; PFISTER et al., 2016; RHEE et al., 2016; VAN LEEUWEN et al., 2016, 2017; ZANG

et al., 2017) e um deles utilizou o desenho do coorte (HRUBY et al., 2016). Três estudos não indicaram como os dados foram incluídos ou adquiridos (SACHPEKIDIS et al., 2016b; ZAMBOGLOU et al., 2016, 2017a). Os detalhes básicos dos estudos incluídos estão listados nas tabelas 1, 2 e 3.

Embora a seleção de pacientes fosse geralmente aceitável nos estudos incluídos, alguns estudos não relataram claramente os critérios de inclusão. Todos os estudos relataram claramente a metodologia para o teste de índice e, portanto, não foram considerados uma fonte significativa de viés potencial. Houve uma ampla variabilidade no teste de referência: os resultados da biópsia da próstata foram usados em oito estudos (FENDLER et al., 2017; GIESEL et al., 2016; HIJAZI et al., 2015; MAURER et al., 2016; RHEE et al., 2016; SAHLMANN et al., 2016; UPRIMNY et al., 2017b; ZANG et al., 2017), resultados histológicos da prostatovesiculectomia radical ou linfonodectomia em 15 estudos (AFSHAR-OROMIEH et al., 2014b, 2015a; EIBER et al., 2016; EINSPIELER et al., 2017; FENDLER et al., 2016, 2017; HERLEMANN et al., 2016; HIJAZI et al., 2015; KABASAKAL et al., 2015; PFISTER et al., 2016; RAHBAR et al., 2016; RHEE et al., 2016; VAN LEEUWEN et al., 2017; ZAMBOGLOU et al., 2016, 2017a) e desfechos combinados usando imagens adicionais com ressonância magnética (RNM) ou cintilografia óssea e/ou acompanhamento clínico e/ou resposta ao tratamento (em sua maioria testes de PSA ao longo do tempo) em 18 estudos (AFSHAR-OROMIEH et al., 2014b, 2015a; BERLINER et al., 2017; BLUEMEL et al., 2016; CECI et al., 2015; DIETLEIN et al., 2017; EIBER et al., 2015; HENKENBERENS et al., 2016; HIJAZI et al., 2015; KABASAKAL et al., 2017; MEREDITH et al., 2016; SACHPEKIDIS et al., 2016b, 2016a; SCHMUCK et al., 2017; SCHWENCK et al., 2017; UPRIMNY et al., 2017a; VERBURG et al., 2016). As descobertas resumidas para a avaliação do QUADAS-2 estão ilustradas na Tabela 4 e na Figura 2.

Tabela 1. Resumo dos conteúdos do delineamento do estudo - Diagnóstico

Autor	D*	País	N	Tempo de Imageamento	Padrão Ouro	Idade	População	Conclusão
Eiber et al. (16)	R	Alemanha	53	60	Histologia	62-72	Pacientes com câncer de próstata	PSMA aumenta a acurácia para diagnóstico e localização do câncer de próstata
Zamboglou et al. (17)		Alemanha	7	-	Histologia	52-74	Pacientes com câncer de próstata candidatos com posterior prostatectomia	⁶⁸ Ga-PSMA PET e MRI têm alta sensibilidade e especificidade, a combinação das técnicas melhora o desempenho
Sachpekidis et al. (18)		Alemanha	24	60	PSA	43-84	Pacientes com câncer de próstata	⁶⁸ Ga-PSMA tem alto índice de detecção
Fendler et al. (19)	P	Alemanha	21	60	Histopatologia	-	Pacientes com câncer de próstata	⁶⁸ Ga-PSMA detecta a localização e extensão do câncer de próstata primário
Zamboglou et al. (21)		Alemanha	9	60	Histologia	49-74	Pacientes com câncer de próstata	⁶⁸ Ga-PSMA teve boa correlação com a histologia
Sahlmann et al. (22)	R	Alemanha	35	60 e 180	Biópsia ou CT inequívoco	49-78	Pacientes com câncer de próstata	⁶⁸ Ga-PSMA é uma ferramenta que pode ser utilizada para diagnosticar metástases de câncer de próstata
Rahbar et al. (23)	R	Alemanha	6	65	Histopatologia	56-73	Pacientes com risco de câncer de próstata	⁶⁸ Ga-PSMA pode detectar lesões e colaborar na estratégia clínica
Hijazi et al. (24)	R	Alemanha	35	60 e 180	PSA e Biópsia	49-77	Pacientes com câncer de próstata ou com recidiva bioquímica de câncer de próstata	⁶⁸ Ga-PSMA aumenta a acurácia do diagnóstico de micro metástases
Kabasakal et al. (25)	R	Turquia	28	5 e 60	Histopatologia	55-85	Pacientes com câncer de próstata	⁶⁸ Ga-PSMA é valioso para avaliação de câncer de próstata primário
Rhee et al. (20)	P	Austrália	20	90	Biópsia	62±7	Pacientes com câncer de próstata	Tanto PSMA quanto MRI deixaram de diagnosticar um número expressivo de lesões

*D = Delineamento do estudo. R para estudo retrospectivo, P para estudo prospectivo e, C for coorte.

Tabela 2. Resumo dos conteúdos do delineamento do estudo - Estadiamento

Autor	D*	País	N	Tempo de Imageamento	Padrão Ouro	Idade	População	Conclusão
Uprimny et al. (26)	R	Áustria	90	60	Biópsia/Gleason score	47-83	Pacientes com câncer de próstata não tratado	68Ga-PSMA está correlacionado com PSA e com GS
Fendler et al. (28)	R	Multicêntrico	50	54	Histologia, Biópsia	49-83	Pacientes com câncer de próstata	Correlação interobservadores para o estadiamento é boa quando os observadores tem média ou grande experiência
Zang et al. (29)	P	China	40	60	Biópsia	53-91	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	68GA-PSMA tem alta sensibilidade e especificidade
van Leeuwen, et al. (30)	P	Austrália	30	60	Histopatologia	65.0±8.5	Pacientes em risco de câncer de próstata	68Ga-PSMA tem alta especificidade e moderada sensibilidade em detectar lymph node metastases
Pyka et al. (31)	R	Alemanha	126	60	"best valuable comparator " (Informação de imagem e clínica)	68.9±7.7	Pacientes com câncer de próstata	68Ga-PSMA é melhor que cintilografia óssea tanto no estadiamento quanto na detecção
Herlemann et al. (32)	R	Alemanha	34	60	Histopatologia	50-80	Pacientes com câncer de próstata	68Ga-PSMA é acurado em detectar a disseminação do tumor
Giesel et al. (33)	R	Alemanha	10	60	Biópsia	61-74	Pacientes com câncer de próstata	MP-MRI e PSMA-PET/CT são acurados em localizar o câncer de próstata
Maurer et al. (27)	R	Alemanha	130	59	Biópsia	45-84	Pacientes com suspeita de câncer de próstata	68Ga-PSMA tem desempenho superior em detectar o estágio do linfonodo

*D = Study design. R for retrospective study, P for prospective study, C for cohort.

Tabela 3. Resumo dos conteúdos do delineamento do estudo - Recorrência

Autor	D*	País	N	Tempo de Imagem	Padrão Ouro	Idade	População	Conclusão
Schmuck et al. (34)	R	Alemanha	240	180	PSA, Histologia e seguimento	59.8±7.5	Pacientes com câncer de próstata recorrente	68Ga-PSMA teve altos índices de detecção em pacientes com PSA persistente ou persistência bioquímica do câncer de próstata.
Uprimny et al. (35)	R	Áustria	80	60	PSA	47-92	Pacientes com câncer de próstata recorrente	68Ga-PSMA é confiável em distinguir lesão de atividade da bexiga
Berliner et al. (36)	R	Alemanha	83	80	PSA	68±7	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	68Ga-PSMA tem altos índices de detecção de câncer recorrente, quanto maior o nível de PSA maior o de detecção
Einspieler et al. (37)	R	Alemanha	118	60	Histologia	50-87	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	68Ga-PSMA tem altos níveis de detecção de câncer
Kabasakal et al. (38)	R	Turquia	50	60	Mudança no PSA com tratamento pós ¹⁷¹ Lu-PSMA	67.3±8.7	Pacientes encaminhados para reestagiamento	68Ga-PSMA é acurado para reestagiar pacientes com recidiva
Schwenck et al. (39)	R	Alemanha	123	60	PSA	?	Pacientes com câncer de próstata recorrente	68Ga-PSMA é mais acurado do que C-choline para detectar nodos linfáticos e lesões ósseas
Hruby et al. (40)	C	Austrália	419		Recidiva bioquímica	?	Pacientes submetidos à radioterapia	68Ga-PSMA detectou todos os casos de recidiva bioquímica
Dietlein et al. (41)	P	Alemanha	129	60-120	PSA	-	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	F-DCFPyL não é inferior a 68Ga-PSMA-HBED-CC
Meredith et al. (42)	R	Austrália	532	60	PSA	44-85	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	PSMA é uma nova modalidade de imagem para detectar câncer de próstata
Bluemel et al. (43)	R	Alemanha	32	60	PSA	69.4±6.8	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata e Colina-PET/CT negativo	Incluir PSMA em pacientes negativos na Choline-PET/CT aumenta razão de diagnósticos positivos
Pfister et al. (44)	P	Alemanha	28	45	Histopatologia	46-79	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	PSMA é mais acurado do que Fluoroethylcholine PET/CT
Sachpekidis et al. (45)	-	Alemanha	31	60	PSA	54-77	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	PSMA tem níveis promissores e satisfatórios de detecção
Henkenberen et al. (46)	P	Alemanha	29		PSA	51-86	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	Radioterapia guiada por PSMA tem bons resultados
van Leeuwen et al. (47)	P	Austrália	70	45	PSA	57-67	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	68Ga-PSMA tem razoável desempenho em identificar recorrencia de cancer de prostata em pacientes com PSA baixo
Verburg et al. (48)	R	Alemanha	155	60	PSA	43-86	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	68Ga-PSMA é uma ferramenta promissora e com utilidade clínica
Ceci, F et al. (49)	R	Áustria	70	60	PSA	38-91	Pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata	68Ga-PSMA tem o potencial confirmado em pacientes com recidiva bioquímica.
Eiber et al. (50)	R	Alemanha	248	54	PSA	46-85	Pacientes com câncer de próstata recorrente	68Ga-PSMA tem substancial mior indice de detecção em relação a outros exames de imagem

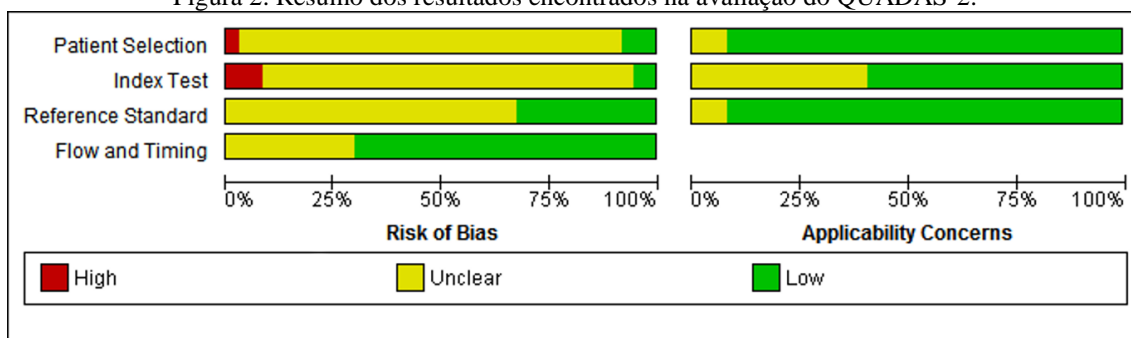
Afshar-Oromieh et al. (51)	R	Alemanha	310	60	PSA e Histologia	46-86	Pacientes com câncer de próstata recorrente	68Ga-PSMA pode detectar a recorrência de cancer de próstata em um elevado número de pacientes
Afshar-Oromieh et al. (9)	R	Alemanha	37	60	PSA e Histologia	57-85	Pacientes com câncer de próstata recorrente	68Ga-PSMA identifica um número maior de pacientes do que Fluoroethylcholine

*D = Study design. R for retrospective study, P for prospective study, C for cohort.

Tabela 4. Risco de viés e interesse de aplicabilidade.

<i>Autor</i>	<i>Risco de viés</i>				<i>Interesse de Aplicabilidade</i>		
	Seleção de Pacientes	Teste de Índice	Padrão de Referência	Fluxo e Tempo	Seleção de Pacientes	Teste de Índice	Padrão de Referência
Eiber et al. (16)	Pouco Claro	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Schmuck et al. (34)	Pouco Claro	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Uprimny et al. (a) (26)	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Uprimny et al. (b) (35)	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Pouco Claro	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Fendler et al. (28)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Pouco Claro	Pouco Claro
Berliner et al. (36)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Einspieler et al. (37)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Zang et al. (29)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
van Leeuwen et al. (30)	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Kabasakal et al. (38)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo
Schwenck et al. (39)	Baixo	Alto	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Hruby et al. (40)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo
Zamboglou et al. (17)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Dietlein et al. (41)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Sachpekidis et al. (18)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Pyka et al. (31)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Pouco Claro
Fendler et al. (19)	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Meredith et al. (42)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Herlemann et al. (32)	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Rhee et al. (20)	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Bluemel et al. (43)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Pfister et al. (44)	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Giesel et al. (33)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Pouco Claro
Sachpekidis, et al.(45)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Henkenberens et al. (46)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Zamboglou et al. (21)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
van Leeuwen et al. (47)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Sahlmann et al. (22)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Maurer et al. (27)	Baixo	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo
Rahbar et al. (23)	Baixo	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Verburg et al. (48)	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Hijazi et al. (24)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Ceci et al. (49)	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo	Baixo
Kabasakal et al. (25)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Eiber, M et al. (50)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Baixo	Pouco Claro	Baixo
Afshar-Oromieh et al. (51)	Alto	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo
Afshar-Oromieh et al. (9)	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Pouco Claro	Baixo	Pouco Claro	Baixo

Figura 2. Resumo dos resultados encontrados na avaliação do QUADAS-2.

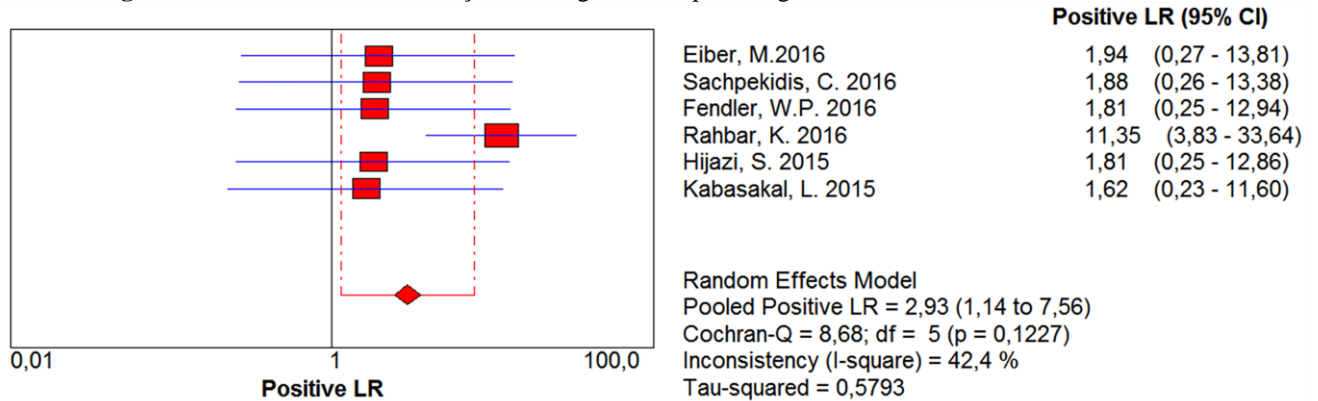


5.3 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ÍNDICE DE PROBABILIDADE DIAGNÓSTICA E RAZÕES DE VEROSSIMILHANÇA.

A exigência mínima foi a disponibilidade de dados originais e a possibilidade de construir uma tabela dois-por-dois (AFSHAR-OROMIEH et al., 2014b, 2015a; BLUEMEL et al., 2016; CECI et al., 2015; DIETLEIN et al., 2017; EIBER et al., 2015, 2016; EINSPIELER et al., 2017; FENDLER et al., 2016; GIESEL et al., 2016; HENKENBERENS et al., 2016; HIJAZI et al., 2015; HRUBY et al., 2016; KABASAKAL et al., 2015, 2017; MEREDITH et al., 2016; PFISTER et al., 2016; RAHBAR et al., 2016; RHEE et al., 2016; SACHPEKIDIS et al., 2016b, 2016a; SCHMUCK et al., 2017; VAN LEEUWEN et al., 2016; VERBURG et al., 2016). Infelizmente, excluímos os estudos de sensibilidade, especificidade, *odds ratio* diagnóstica e análise da razão de verossimilhança que não puderam ser preenchidas na tabela 2x2.

No geral, incluímos nesta análise 22 artigos adequados para esta meta-análise, com um total de 2665 pacientes que foram submetidos a PSMA-PET foram incluídos, com 5 estudos (167 pacientes) em diagnóstico/estadiamento e 17 estudos (2498 pacientes) em reestadiamento. Para o diagnóstico/estadiamento, a razão de verossimilhança positiva foi de 2,93 (1,14 a 7,56). No entanto, para este resultado, obtivemos uma heterogeneidade de 42,4% (Figura 3).

Figura 3. Razão de verossimilhança e heterogeneidade para diagnóstico/estadiamento.

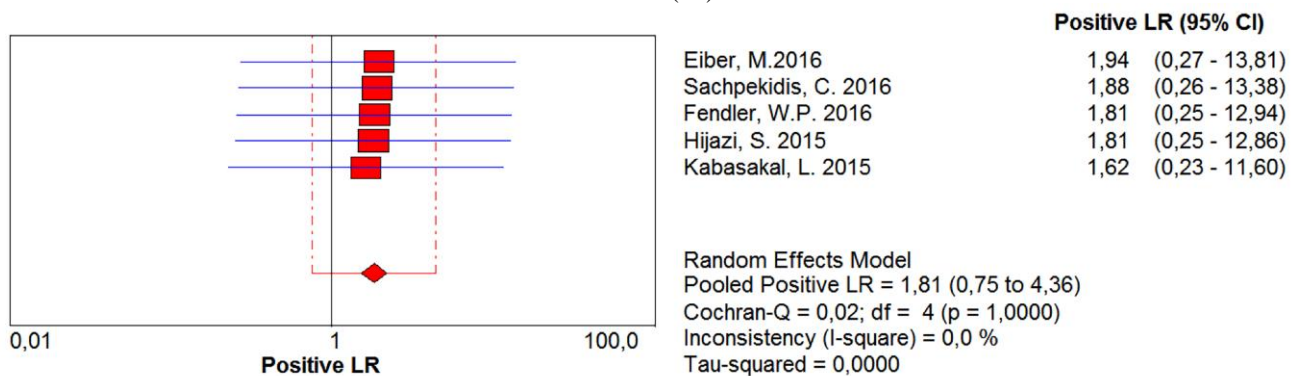


Analysis Options:

Add 1/2 to all cells of the studies with zero
 Filter OFF

Realizamos a análise retirando os estudos um a um para identificar qual estudo gerou tal heterogeneidade. Retirando o estudo de Rahbar K 2016(RAHBAR et al., 2016), obtivemos um LR positivo agrupado de 1,81 (0,75 a 4,36) com 0% de heterogeneidade, presente na figura 4.

Figura 4. Razão de verossimilhança e heterogeneidade para diagnóstico / estadiamento sem o estudo de Rahbar et al. (23).

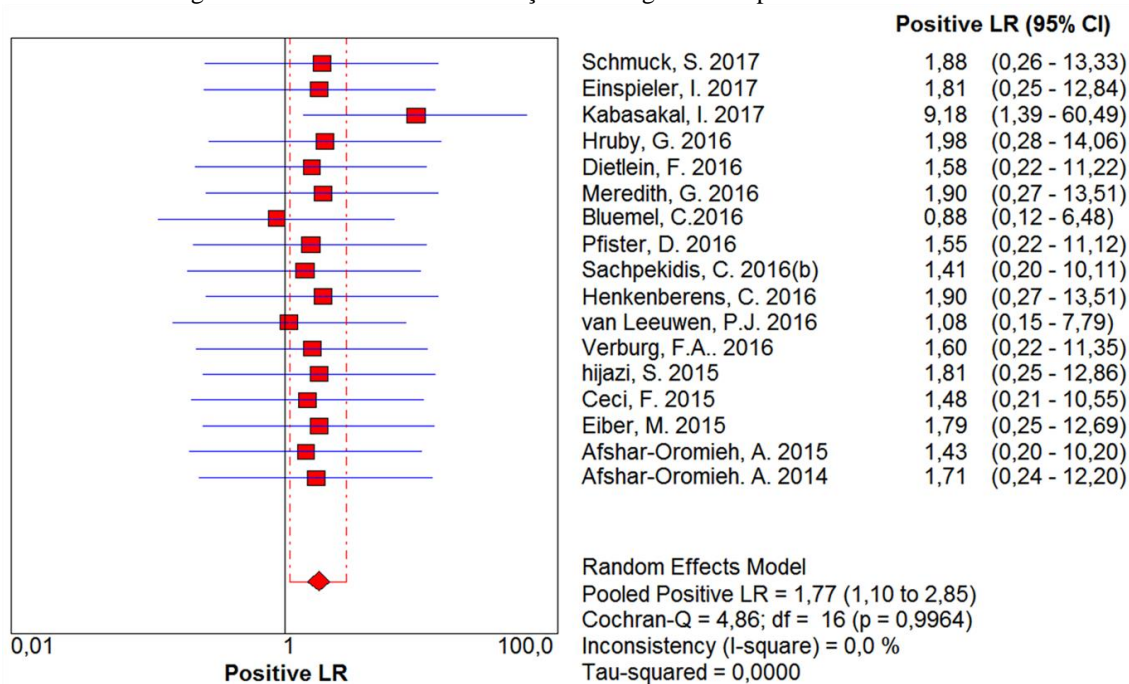


Analysis Options:

Add 1/2 to all cells of the studies with zero
 Filter ON (Estudos = 1) Study excluded: Rahbar, K. 2016

Por outro lado, para o reestadiamento, 1,77 (1,10 a 2,85) foi a razão de verossimilhança positiva, com uma heterogeneidade de 0% (fig. 5).

Figura 5. Razão de verossimilhança e heterogeneidade para reestabelecimento.



Analysis Options:
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero
 Filter OFF

Na avaliação da recorrência da doença, a positividade do PSMA-PET aumentou com a categoria PSA (tabela 5). Para pacientes com PSA <0,5ng / mL, a estimativa agrupada de LR positiva foi 1,17 (0,37-3,73) e a sensibilidade foi de 56% (0,42-0,68), do que a positividade de LR foi para 1,04 (0,38-2,85) e sensibilidade para 58% (0,47-0,68) em pacientes com PSA entre 0,5 e 1ng/mL, que aumentaram para 1,44 (0,59-3,51) e 81% (0,74-0,87) para pacientes com PSA 1 a <2ng / mL e 1,78 (0,66-4,77) com sensibilidade de 96% (0,93 -0,97) para pacientes com PSA > 2ng / mL. Nos estudos incluídos, 15 relataram correlação histopatológica com PSMA-PET, entretanto, para reestadiamento (Figura 6), a especificidade combinada é de 0,68 (0,348-0,84) e para a sensibilidade agrupada, 0,81 (0,79 -0,83). E para diagnosticar a indicação (figura 7), a especificidade agrupada é 0,93 (0,89-0,96) e para a sensibilidade agrupada, 0,87 (0,73-0,95).

Tabela 5. A positividade do PET ⁶⁸Ga-PSMA em relação à categoria PSA.

Autor	LR positivo	(95% CI)	Sensitividade	(95% CI)
PSA < 0.5				
Berliner et al. (36)	1.03	0.14 - 7.51	0.51	0.34 - 0.69
Meredith et al. (47)	1.38	0.18 - 10.31	0.69	0.29 - 0.94
Eiber et al. (50)	1.15	0.16 - 8.16	0.58	0.34 - 0.79
LR Positivo Agrupado	1.17	0.37 - 3.73	0.56	0.42 - 0.68
PSA 0.5 - 1.0				
Berliner et al. (36)	1.08	0.14 - 8.23	0.54	0.24 - 0.82
Schmuck et al. (37)	1.17	0.16 - 8.48	0.58	0.39 - 0.76
Bluemel et al. (43)	0.6	0.07 - 4.93	0.3	0.10 - 0.58
Eiber et al. (50)	1.44	0.20 - 10.35	0.72	0.54 - 0.86
LR Positivo Agrupado	1.04	0.38 - 2.85	0.58	0.47 - 0.68
PSA 1.0 - 2.0				
Schmuck et al. (37)	1.43	0.20 - 10.22	0.71	0.55 - 0.84
Berliner et al. (36)	1.36	0.18 - 10.09	0.68	0.35 - 0.92
Meredith et al. (47)	1.81	0.25 - 12.95	0.91	0.66 - 0.99
Bluemel et al. (43)	0.92	0.12 - 7.15	0.46	0.18 - 0.76
Eiber et al. (50)	1.85	0.26 - 13.14	0.92	0.84 - 0.97
LR Positivo Agrupado	1.44	0.59 - 3.51	0.81	0.74 - 0.87
PSA > 2.0				
Schmuck et al. (37)	1.88	0.26 - 13.33	0.94	0.88 - 0.97
Meredith et al. (47)	1.99	0.28 - 14.11	0.99	0.95 - 1.00
Bluemel et al. (43)	1.38	0.18 - 10.31	0.69	0.29 - 0.94
Eiber et al. (50)	1.93	0.27 - 13.69	0.96	0.91 - 0.99
LR Positivo Agrupado	1.78	0.66 - 4.77	0.96	0.93 - 0.97

Figura 6. Curva SROC (sensitividade x especificidade para reestadiamento).

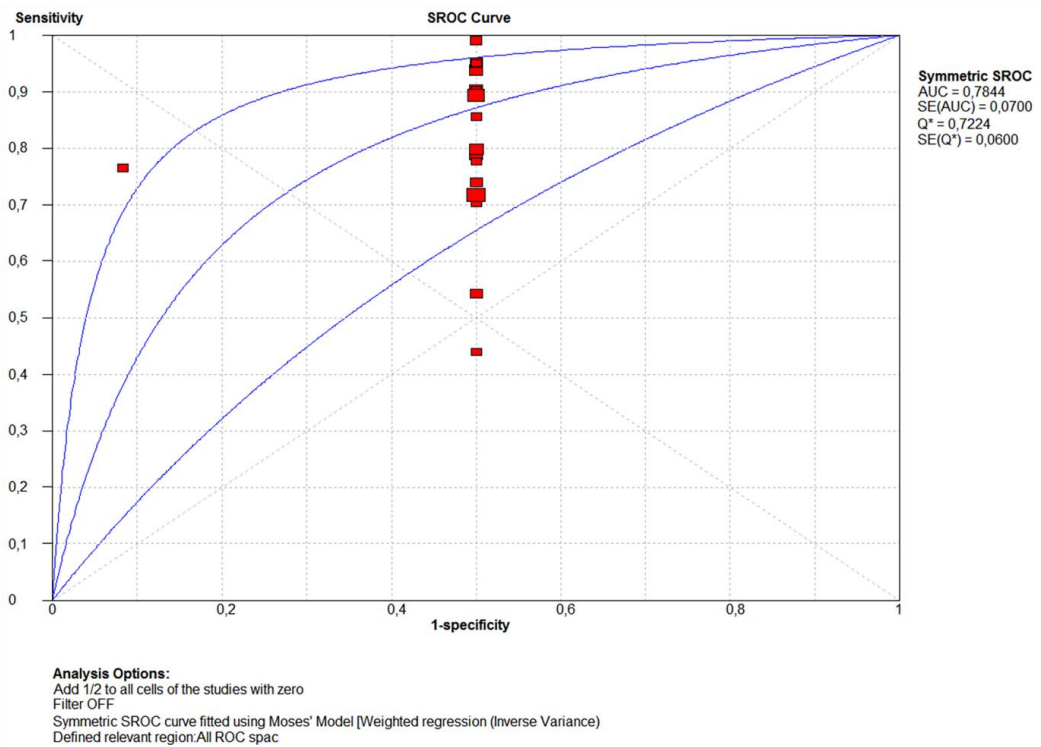
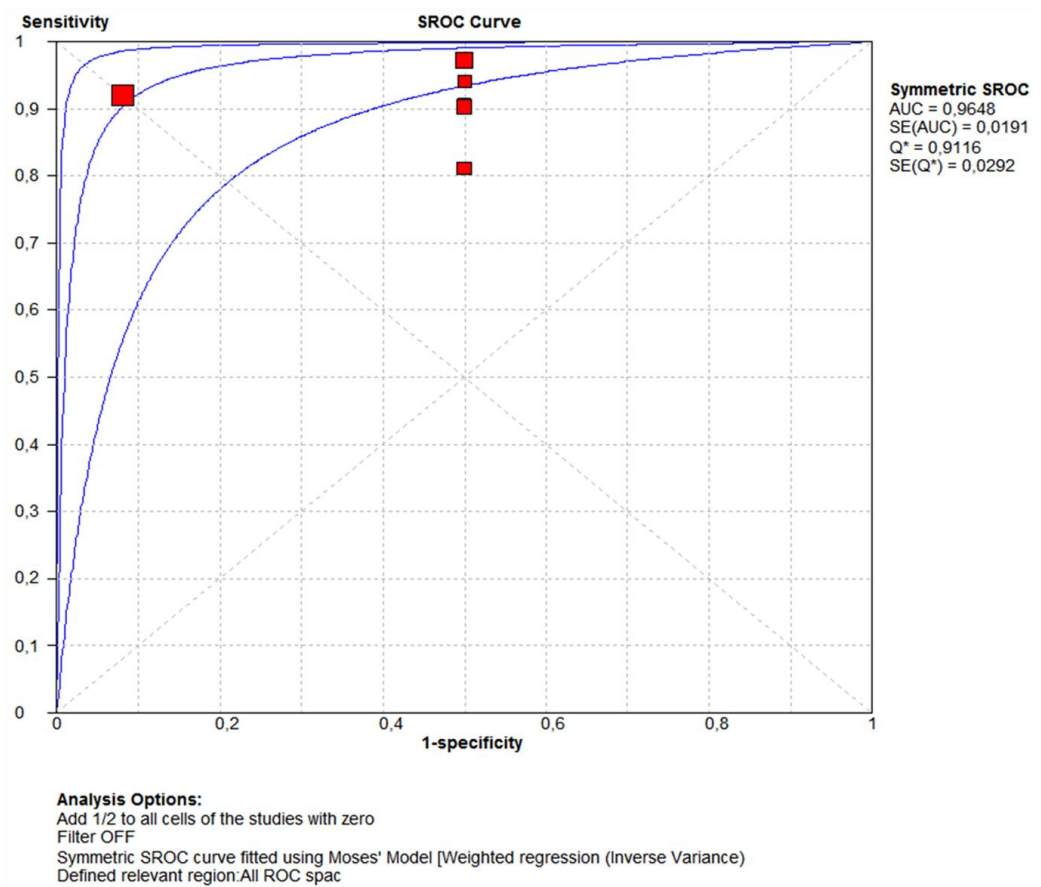


Figura 7. Curva SROC (sensitividade x especificidade para diagnóstico e estadiamento).



6 DISCUSSÕES

A recorrência bioquímica precoce representa o subgrupo clinicamente mais relevante, oferecendo a possibilidade de potenciais conceitos curativos de terapia de resgate que podem ter grande impacto no desfecho do paciente (OST et al., 2015; SUARDI et al., 2015). Na recorrência bioquímica, as abordagens tradicionais de imagens (ressonância magnética, tomografia computadorizada e PET com base em colina) frequentemente não localizam a doença, principalmente quando o PSA varia abaixo de 2 ng / mL. Em nossa meta-análise, definimos 4 subgrupos de nível de PSA com base definido como muito baixo (<0,5ng/mL), baixo (> 0,5-1,0ng/mL), relativo (0,1-2,0ng/mL) e absolutas (> 2,0 ng/mL), frequências de detecção incluindo intervalos de confiança de 95% (ICs) são relatadas. Nossos resultados para eficácia de detecção se encaixam bem em um relatório de meta-análise publicado recentemente que a especificidade de sensibilidade agrupada para os dados disponíveis parece promissora em comparação com as modalidades de imagem alternativa para câncer de próstata metastático (PERERA et al., 2016). Os dados agrupados do estudo atual destacam as promissoras taxas de detecção do PSMA-PET no câncer de próstata com baixo PSA. Até o momento, a PET/TC à base de colina não é recomendada para pacientes com câncer recorrente e PSA <1-2ng / mL (MARTIN G. SANDA, MD; RONALD C. CHEN et al., 2017; N. MOTTET, J. BELLMUNT, E. BRIERS, M. BOLLA, P. CORNFORD, M. DE SANTIS, A. HENRY, S. JONIAU, T. LAM, M. D. MASON, V. MATVEEV, H. VAN DER POEL, T.H. VAN DER KWAST, 2016). Em comparação com a PET/TC à base de colina, as evidências sugerem que o PSMA-PET tem melhor sensibilidade na detecção da recorrência do câncer de próstata. Na análise combinada, a sensibilidade do PSMA-PET foi de 56% para o PSA abaixo de 0,5 ng/mL. Até o momento, a maioria dos dados que descrevem a utilidade do PSMA-PET está no estágio de reestadiamento da recorrência bioquímica após a terapia definitiva.

A detecção e o delineamento precisos da carga dos tumores intraprostáticos são importantes para o diagnóstico e o planejamento do tratamento para pacientes com câncer de próstata primário. Embora o câncer de próstata seja principalmente uma doença multifocal, há evidências crescentes de que lesões intraprostáticas dominantes (DIPs) podem ser responsáveis por câncer de próstata metastático e recorrente (PUCAR et al., 2007). A maioria dos estudos em andamento usa ressonância magnética multiparamétrica (mpRNM), no entanto Zamboglou et

al(ZAMBOGLOU et al., 2017a) compararam 7 pacientes submetidos a mpRNM e PSMA-PET antes de prostatectomia radical com correlogisto entre PSMA-PET, mpMRI e histopatologia. Sensibilidade e especificidade para PET 68Ga-PSMA foram 75% e 87% e 70% e 82% para mpRNM, respectivamente.

Este estudo atual destaca a possibilidade de melhora no diagnóstico do câncer de próstata apoiando o uso PSMA-PET para o diagnóstico e estadiamento. O estadiamento tradicionalmente primário dos linfonodos é realizado por meio de ressonância nuclear magnética (RNM), mas isso depende de alterações patológicas nos critérios de morfologia e tamanho dos linfonodos. No entanto, até 80% dos linfonodos comprometidos com metástases são menores que o limite de 8mm tipicamente usado na prática clínica(HÖVELS et al., 2008). Os dados meta-analíticos para as abordagens tradicionais de imagem por TC e RNM sugerem sensibilidade de 39-42% e especificidade de 82%. Uma metanálise recente de traçadores baseados em colina para PET/TC revisou a sensibilidade de 49,2% e especificidade de 95% para detecção de linfonodos (HÖVELS et al., 2008). Maurer et al (MAURER et al., 2016) realizaram uma revisão retrospectiva de 130 pacientes submetidos ao câncer de próstata de alto risco, com sensibilidade de 65,9% e especificidade de 98,9%. Nosso estudo obteve sensibilidade de 93% e especificidade de 87% (fig7). Como esses valores são superiores aos da imagem tradicional, o PSMA-PET pode permitir um diagnóstico mais completo e preciso e o estadiamento primário em comparação com a prática atual e a melhoria potencial no atendimento ao paciente.

Apesar dos avanços significativos, há espaço considerável para novas pesquisas com o PSMA-PET. Há uma necessidade de dados mais robustos de sensibilidade e especificidade. Nesta meta-análise, muitos dos dados de correlação histopatológica disponíveis não foram adequados para inclusão em nossa análise porque a biópsia foi realizada de acordo com a descrição do médico. A biópsia seletiva da lesão não fornece taxas ou especificidades falsas negativas significativas. Vários grupos relataram o uso de PSMA-PET para localização de malignidades intraprostáticas, particularmente no contexto de terapias focais(EIBER et al., 2015).

Existem várias limitações para este estudo. Primeiro, a maioria das séries usadas para meta-análise foi derivada de estudos pequenos, retrospectivos e uni-institucionais. A ausência de estudos maiores pode ser justificada, porque esta técnica é nova e ainda está sendo explorada, a fim de adicioná-los às diretrizes recentes do câncer

de próstata. Além disso, a natureza heterogênea de coortes de pacientes, protocolos de tratamento e estudos usados para dados de sensibilidade e especificidade agrupados, a maioria tinha um tamanho de amostra pequeno e avaliou os pacientes no cenário de estadiamento primário. Os pesquisadores devem ser encorajados a concordar com os protocolos de aquisição de dados e com os algoritmos de análise de dados para aumentar a comparabilidade dos estudos, o que é um dos principais problemas no ganho de evidências financiadas. O relato cuidadoso desses métodos facilitará a avaliação na medida em que os resultados sejam aplicáveis em outros contextos clínicos.

O PSMA-PET parece fornecer sensibilidade e especificidade superiores em comparação com as técnicas alternativas. Nossos resultados reforçam a evidência atual da utilidade do PSMA-PET, em que a evidência diagnóstica é mais forte no reestadiamento na recorrência bioquímica. O maior valor do PSMA-PET certamente está no reestadiamento de pacientes com recorrência bioquímica após tratamento local com intenção curativa.

7 CONCLUSÕES

Esta meta-análise de estudos disponíveis demonstra que o PSMA-PET parece fornecer boa sensibilidade e especificidade. Nossos resultados reforçam a evidência atual da utilidade do PSMA-PET, em que a evidência diagnóstica é mais forte no reestadiamento na recorrência bioquímica. O maior valor do PSMA-PET é certamente o reestadiamento de pacientes com recorrência bioquímica após tratamento local com intenção curativa.

8 REFERÊNCIAS

AFSHAR-OROMIEH, A. et al. Reply to Reske 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. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, A. Afshar-Oromieh, Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Heidelberg, 69120 Heidelberg, Germany, v. 40, p. 971–972, 2013. a. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52523430> <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2386-y>>

AFSHAR-OROMIEH, A. 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. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 486–495, 2013. b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23179945>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

AFSHAR-OROMIEH, A. et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 11–20, 2014. a.

AFSHAR-OROMIEH, A. et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 887–897, 2014. b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352789>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

AFSHAR-OROMIEH, A. et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120, Heidelberg, Germany, a.afshar@gmx.de., v. 42, v. 2014/11/21, p. 197–209, 2015. a.

AFSHAR-OROMIEH, A. et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 56, n. 11, p. 1697–1705, 2015. b. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.161299>>

BANDER, N. H. Technology Insight: monoclonal antibody imaging of prostate cancer. **Nature Clinical Practice Urology**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 216–225, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607370>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

BERLINER, C. et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [68Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [68Ga]PSMA HBED-CC. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 670–677, 2017.

BLUEMEL, C. et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative 18F-Choline-PET/CT. **Clinical Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 515–521, 2016.

CECI, F. et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer:

which factors are associated with PET/CT detection rate? **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, Department of Nuclear Medicine, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstrasse 35, A-6020, Innsbruck, Austria, francesco.ceci83@gmail.com., v. 42, n. 2015/05/16, p. 1284–1294, 2015.

CHEN, Y. et al. 2-(3- -Ureido)-Pentanedioic Acid, [18F]DCFPyL, a PSMA-Based PET Imaging Agent for Prostate Cancer. **Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 17, n. 24, p. 7645–7653, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042970>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-Analysis in Clinical Trials*. **Statistics in medicine**, [s. l.], v. 188, p. 177–188, 1986.

DIETLEIN, F. et al. PSA-Stratified Performance of ¹⁸F- and ⁶⁸Ga-PSMA PET in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 58, n. 6, p. 947–952, 2017. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.185538>>

DONG, J.-T. et al. Prostate cancer? biology of metastasis and its clinical implications. **World Journal of Urology**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 182–189, 1996. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF00186898>>. Acesso em: 26 mar. 2018.

EDER, M. et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. **Bioconjugate Chemistry**, M. Eder, Radiopharmaceutical Chemistry, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany, v. 23, p. 688–697, 2012. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364658605> <http://dx.doi.org/10.1021/bc200279b>>

EDER, M. et al. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 819–23, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463331>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

EFFERT, P. et al. Expression of glucose transporter 1 (Glut-1) in cell lines and clinical specimens from human prostate adenocarcinoma. **Anticancer Research**, [s. l.], v. 24, n. 5A, p. 3057–3063, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517916>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

EIBER, M. et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Journal of Nuclear Medicine**, M. Eiber, Department of Nuclear Medicine, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany, v. 56, p. 668–674, 2015. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604239586> <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.154153>>

EIBER, M. et al. Simultaneous ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. **European Urology**, M. Eiber, Department of Nuclear Medicine, Klinikum rechts der Isar der TUM, Munich, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany, 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608011823> <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.053>>

EINSPIELER, I. et al. Detection Efficacy of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand

PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence After Primary Radiation Therapy Defined by Phoenix Criteria. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 58, n. 7, p. 1081–1087, 2017. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.184457>>

ENGELBRECHT, M. R. et al. Prostate cancer staging using imaging. **BJU international**, [s. l.], v. 86 Suppl 1, p. 123–134, 2000. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464-410X.2000.00592.x>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

FENDLER, W. P. et al. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 57, n. 11, p. 1720–1725, 2016. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.116.172627>>

FENDLER, W. P. et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Interobserver Agreement for Prostate Cancer Assessments: An International Multicenter Prospective Study. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 58, n. 10, p. 1617–1623, 2017. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.190827>>

GIESEL, F. L. et al. Intra-individual comparison of Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, INF 400, 69120, Heidelberg, Germany. frederik@egiesel.com. Unit of Radiopharmaceutic Chemistry, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany. frederik@egiesel.com. Department of RadioOn, v. 2016/03/15, 2016.

HÄCKER, A. et al. Detection of Pelvic Lymph Node Metastases in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer: Comparison of [18F]Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computerized Tomography and Laparoscopic Radioisotope Guided Sentinel Lymph Node Dissection. **The Journal of Urology**, [s. l.], v. 176, n. 5, p. 2014–2019, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070241>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

HENKENBERENS, C. et al. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT-based radiotherapy in locally recurrent and recurrent oligometastatic prostate cancer : Early efficacy after primary therapy. **Strahlenther Onkol**, [s. l.], v. 192, n. 7, p. 431–439, 2016.

HERLEMANN, A. et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. **European Urology**, W.P. Fendler, Department of Nuclear Medicine, Marchioninistrasse 15, 81377 Munich, Germany, 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607904105> <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.051>>

HERRMANN, K. et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry for a Probe Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Imaging and Therapy. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 855–861, 2015. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.156133>>

HIGGINS, JPT, G. S. (ED.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 5, ed. [s.l.] : The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <<http://handbook.cochrane.org>>

HIJAZI, S. et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic

prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. **Prostate**, [s. l.], v. 75, n. 16, p. 1934–1940, 2015.

HILLIER, S. M. et al. 123I-MIP-1072, a Small-Molecule Inhibitor of Prostate-Specific Membrane Antigen, Is Effective at Monitoring Tumor Response to Taxane Therapy. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 52, n. 7, p. 1087–1093, 2011. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.110.086751>>

HÖVELS, A. M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. **Clinical Radiology**, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 387–395, 2008.

HRUBY, G. et al. Delineating biochemical failure with 68Ga-PSMA-PET following definitive external beam radiation treatment for prostate cancer. **Radiotherapy and Oncology**, [s. l.], v. 122, n. 1, p. 99–102, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.11.023>>

HUSARIK, D. B. et al. Evaluation of [18F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 253–263, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

IGERC, I. et al. The value of 18F-Choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 976–983, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18188560>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

JADVAR, H. et al. Glucose Metabolism of Human Prostate Cancer Mouse Xenografts. [s. l.], [s.d.]. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1162/15353500200505118>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

JADVAR, H. et al. [F-18]-fluorodeoxyglucose PET-CT of the normal prostate gland. **Annals of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 787–793, 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12149-008-0177-5>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

JADVAR, H.; ALAVI, A. **Role of Imaging in Prostate Cancer**, Elsevier, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20161047>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

KABASAKAL, L. et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. **Nuclear Medicine Communications**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 582–587, 2015. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006231-201506000-00006>>

KABASAKAL, L. et al. The role of PSMA PET/CT imaging in restaging of prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. **Nuclear Medicine Communications**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 149–155, 2017.

KESSLER, B.; ALBERTSEN, P. **The natural history of prostate cancer**, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735499>>. Acesso em: 26 mar. 2018.

KOSURI, S. et al. Review of salvage therapy for biochemically recurrent

prostate cancer: The role of imaging and rationale for systemic salvage targeted anti-prostate-specific membrane antigen radioimmunotherapy. **Advances in Urology**, [s. l.], v. 2012, 2012.

KWEE, S. A.; DEGRADO, T. Prostate biopsy guided by 18F-fluorocholine PET in men with persistently elevated PSA levels. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 1567–1569, 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00259-008-0781-6>>

LAPI, S. E. et al. Assessment of an 18F-Labeled Phosphoramidate Peptidomimetic as a New Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Imaging Agent for Prostate Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 50, n. 12, p. 2042–2048, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910433>>. Acesso em: 9 abr. 2018.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 339, 2009.

LIU, H. et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. **Cancer research**, [s. l.], v. 57, n. 17, p. 3629–34, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9288760>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

MACHEDA, M. L.; ROGERS, S.; BEST, J. D. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 202, n. 3, p. 654–662, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389572>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

MANNWEILER, S. et al. Heterogeneity of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in Prostate Carcinoma with Distant Metastasis. **Pathology & Oncology Research**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 167–172, 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12253-008-9104-2>>

MARTIN G. SANDA, MD; RONALD C. CHEN, M. T. C. S. F. et al. CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER: American Urological Association (AUA) / American Society for Radiation Oncology (ASTRO) / Society of Urologic Oncology (SUO) Clinically Localized Prostate Cancer. [s. l.], n. April, p. 1–56, 2017.

MAURER, T. et al. Diagnostic Efficacy of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. **The Journal of Urology**, [s. l.], v. 195, n. 5, p. 1436–1443, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534715053975>>

MAZZUCHELLI, R. et al. Pathology of prostate cancer and focal therapy ('male lumpectomy'). **Anticancer Research**, [s. l.], v. 29, n. 12, p. 5155–5161, 2009.

MEREDITH, G. et al. The use of 68Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. **BJU International**, [s. l.], v. 118, p. 49–55, 2016.

N. MOTTET, J. BELLMUNT, E. BRIERS, M. BOLLA, P. CORNFORD, M. DE SANTIS, A. HENRY, S. JONIAU, T. LAM, M. D. MASON, V. MATVEEV, H. VAN DER POEL, T.H. VAN DER KWAST, O. R. **EAU- ESTRO - SIOG Guidelines**

on **Prostate Cancer**, 2016. Disponível em: <<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>>

NATIONAL CANCER INSTITUTE SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, And E. R. P. **Prostate Cancer**. 2017.

OST, P. et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. **European Urology**, [s. l.], v. 67, n. 5, p. 852–863, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.004>>

PATEL, A. R. et al. Parasagittal biopsies add minimal information in repeat saturation prostate biopsy. **Urology**, [s. l.], v. 63, n. 1, p. 87–89, 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429503009324>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

PERERA, M. et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga–Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **European Urology**, [s. l.], v. 70, n. 6, p. 926–937, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.021>>

PFISTER, D. et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 43, n. 8, p. 1410–1417, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3366-9>>

POUND, C. R. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. **JAMA**, [s. l.], v. 281, n. 17, p. 1591–7, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

PUCAR, D. et al. {A figure is presented}Clinically Significant Prostate Cancer Local Recurrence After Radiation Therapy Occurs at the Site of Primary Tumor: Magnetic Resonance Imaging and Step-Section Pathology Evidence. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 62–69, 2007.

PYKA, T. et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 43, n. 12, p. 2114–2121, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3435-0>>

RAHBAR, K. et al. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with 68Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 563–567, 2016. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.169243>>

RHEE, H. et al. Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. **Journal of Urology**, [s. l.], v. 196, n. 4, p. 1261–1267, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.3000>>

ROACH, M. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 965–974, 2006.

SACHPEKIDIS, C. et al. 68Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in primary prostate cancer. **Clinical Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 41, n. 11, p. e473–e479, 2016. a.

SACHPEKIDIS, C. et al. 68Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in biochemical relapse of prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, C. Sachpekidis, Medical PET Group-Biological Imaging, Clinical Cooperation Unit Nuclear Medicine, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany, p. 1–12, 2016. b. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607725497> <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3302-4>>

SAHLMANN, C. O. et al. Biphasic 68Ga-PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, C.-O. Sahlmann, Department of Nuclear Medicine, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany, v. 43, p. 898–905, 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606901117> <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3251-y>>

SCHÄFER, M. et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer. **EJNMMI research**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 23, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673157>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

SCHMID, D. T. et al. Fluorocholine PET/CT in Patients with Prostate Cancer: Initial Experience. **Radiology**, [s. l.], v. 235, n. 2, p. 623–628, 2005. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2352040494>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

SCHMUCK, S. et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [68Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 960–968, 2017.

SCHWENCK, J. et al. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 92–101, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3490-6>>

SMITH, T. A. Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. **British journal of biomedical science**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 170–8, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912295>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

STEELE, C. B. et al. Prostate cancer survival in the United States by race and stage (2001–2009): Findings from the CONCORD-2 study. **Cancer**, [s. l.], v. 123, n. i, p. 5160–5177, 2017.

STEWART, G. D. et al. Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score. **Oncology reports**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 1561–7, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020742>>. Acesso em: 27 mar. 2018.

SUARDI, N. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: Results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. **European Urology**, [s. l.], v. 67, n. 2, p. 299–309, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.011>>

SWEAT, S. D. et al. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. **Urology**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 637–40, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763084>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

UMBEHR, M. H. et al. The Role of 11C-Choline and 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **European Urology**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 106–117, 2013.

UPRIMNY, C. et al. Early dynamic imaging in 68Ga-PSMA-11 PET/CT allows discrimination of urinary bladder activity and prostate cancer lesions. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 765–775, 2017. a.

UPRIMNY, C. et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 941–949, 2017. b.

VAN LEEUWEN, P. J. et al. 68Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. **BJU International**, [s. l.], v. 117, n. 5, p. 732–739, 2016.

VAN LEEUWEN, P. J. et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. **BJU International**, [s. l.], v. 119, n. 2, p. 209–215, 2017.

VERBURG, F. A. et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, Department of Nuclear Medicine, RWTH University Hospital Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52074, Aachen, Germany. fverborg@ukaachen.de. Department of Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands. fverborg@ukaachen.de. Depa, v. 43, v. 2015/11/14, p. 397–403, 2016.

WHITING, P. F. et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 155, n. 8, p. 529–536, 2011. Disponível em: <<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>>

ZAMBOGLOU, C. et al. 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT versus histopathology in primary localized prostate cancer: A voxel-wise comparison. **Theranostics**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. 1619–1628, 2016.

ZAMBOGLOU, C. et al. Comparison of 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. **Theranostics**, [s. l.], 2017. a.

ZAMBOGLOU, C. et al. Comparison of 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and

multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. **Theranostics**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 228–237, 2017. b.

ZAMORA, J. et al. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. **BMC Medical Research Methodology**, [s. l.], v. 6, p. 1–12, 2006.

ZANG, S. et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 7, p. 12247–12258, 2017. Disponível em: <<http://www.oncotarget.com/abstract/14691>>

ZECHMANN, C. M. et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a ¹²⁴I/¹³¹I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 1280–1292, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577951>>. Acesso em: 9 abr. 2018.

APÊNDICE A

29/05/2018

Gmail - ENC: [SIPESQ] Resultado da Análise do Projeto



Cristina Matushita <crismatsu@gmail.com>

ENC: [SIPESQ] Resultado da Análise do Projeto

Matteo Baldisserotto <matteo.baldisserotto@pucrs.br>
Para: "crismatsu@gmail.com" <crismatsu@gmail.com>

4 de agosto de 2016 16:39



Matteo Baldisserotto, MD, PhD

Professor da Faculdade de Medicina
Professor at the School of Medicine

Radiologista e Pesquisador no Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul
Radiologist and Researcher at the Brain Institute of Rio Grande do Sul

lattes.cnpq.br/8435791387500365

Endereço/Address: Av. Ipiranga, 6690 – Prédio/Building: 63

CEP/Zip Code: 90610-000 Cidade/City: Porto Alegre – RS

Fone/Phone Number: 55 51 3320.3485 R./E. 2494

matteo.baldisserotto@pucrs.br – www.pucr.br/inscer

De: Sistema de Pesquisas - SIPESQ [mailto:noreply@pucrs.br]

Enviada em: terça-feira, 2 de agosto de 2016 13:05

Para: Matteo Baldisserotto <matteo.baldisserotto@pucrs.br>

Assunto: [SIPESQ] Resultado da Análise do Projeto



Esta mensagem foi emitida automaticamente pelo SIPESQ - Sistema de Pesquisas da PUC

Prezado(a) Coordenador(a) de Projeto de Pesquisa,

A Comissão Científica da(o) INSTITUTO DO CÉREBRO DO RS considerou que o projeto **7499 - Revisão Sistemática e Meta-análise de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com Antígeno da Membrana Específica Prostática (PSMA) ligada com HBED-CC, marcada com 68Ga, no diagnóstico de recidiva de câncer de Próstata** atende aos requisitos por ela definidos.

Desta forma, o projeto passa a constar nos dados oficiais relativos à pesquisa da Universidade, e caso necessário, já pode ser encaminhado para análise da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) ou Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Atenciosamente,
Pró-Reitoria de Pesquisa, Inovação e Desenvolvimento

https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=cfc5b6d89f&jsver=ytpWPM6Hbkg.pt_BR.&cbl=gmail_fe_180516.06_p8&view=pt&msg=1565711c0acf185c&q=... 1/2

APÊNDICE B

29/05/2018

Gmail - JNUMED/2018/211045 -- Manuscript Conversion Completed PLEASE APPROVE



Cristina Matushita <crismatsu@gmail.com>

JNUMED/2018/211045 -- Manuscript Conversion Completed PLEASE APPROVE

1 mensagem

salexand@snmmi.org <salexand@snmmi.org>
Para: CRISTINA MATUSHITA <crismatsu@gmail.com>
Cc: CRISTINA MATUSHITA <crismatsu@gmail.com>

6 de março de 2018 14:39

MS ID#: JNUMED/2018/211045
MS TITLE: 68Ga?Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Dear Dr. MATUSHITA,

The file(s) for manuscript JNUMED/2018/211045 (uploaded by yourself or the The Journal of Nuclear Medicine Editorial Office) have been successfully converted to PDF format on the JNM online submission system.

IMPORTANT: The corresponding author of the paper must now proof and approve the converted manuscript. In addition, if you submitted files in the supplemental data area, please check the "supplemental data" section on the proofing page because these do not appear on the converted PDF.

Please return to the "Author Area":

(<https://submit-jnm.snmjournals.org/submission/submit?msid=JNUMED/2018/211045>) to proof and approve your submission.

Corresponding and/or submitting authors MUST be registered in the JNM online submission system. If you have not used the system before, please go to:

<https://submit-jnm.snmjournals.org>

and click on 'create a new account'

Please contact the Editorial Office at: salexand@snmmi.org should you have any problems.

Thank you for submitting to The Journal of Nuclear Medicine.

Best regards,

Susan Alexander
Associate Director of Communications
The Journal of Nuclear Medicine

https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=cfc5b6d89f&jsver=y1pWPM6Hbkg_pt_BR.&cbl=gmail_fe_180516.06_p8&view=pt&q=jnm&search=query&th=16... 1/1

APÊNDICE C

⁶⁸Ga-Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Cristina S. Matushita¹, Ana M. Marques da Silva^{1,2}, Phelipi N Schuck², Diego B Pianta¹, Juliano J Cerci³, Matteo Baldisserotto^{1,4}, Eduardo Mundstock⁴, Jonatas L Pereira⁵, George B Coura-Filho⁶, Fabio P Esteves⁷, Barbara J Amorim⁸, Gustavo V Gomes⁹, Ana Emília T Brito¹⁰, Wanderley M Bernardo¹¹, Stefano Fanti¹², Lukas Gaßmann¹³, Bruno Hochhegger¹.

¹ Brain Institute of Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, Brazil

² Laboratory of Medical Imaging, School of Science, PUCRS, Porto Alegre, Brazil

³ Quanta – Diagnostic and Therapy, Curitiba, Brazil.

⁴ Graduate Program in Children Health, School of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, Brazil

⁵ Institute Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Brazil

⁶ Department of Nuclear Medicine, Cancer Institute of São Paulo. São Paulo, Brazil

⁷ OncoPETscan, Blumenau, Brazil.

⁸ Department of Nuclear Medicine, State University of Campinas, Campinas, Brazil

⁹ Núcleos – Nuclear Medicine Center, Guará, Brazil

¹⁰ Real Hospital Português de Beneficência, Pernambuco, Brazil

¹¹ Graduate Program in Medicine, School of Medicine, USP, São Paulo, Brazil

¹² Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine – DIMES, Bologna University, Bologna, Italy.

¹³ Georg-August Universität Göttingen, Göttingen, Germany.

***Corresponding author: Cristina Sebastião Matushita. Av. Ipiranga, 6690. Building 63. Jardim Botânico. Porto Alegre/RS, Brazil. Phone: +5551989332638 e-mail: crismatsu@gmail.com**

Word count: 6935

ABSTRACT

The purpose of this study was to assess the diagnostic performance of ⁶⁸Ga-Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) for detection of prostate cancer and recurrent prostate cancer. **Methods:** A systematic search was performed in PubMed, Cochrane and Embase to identify relevant published studies reporting on the performance of ⁶⁸Ga-Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) PET in patients with suspected, confirmed, untreated or recurrent Prostate Cancer. A composite standard included changing in PSA values, clinical follow-up and histopathological findings as reference standard. **Results:** Thirty-five studies including in total 3532 patients who underwent a ⁶⁸Ga-PSMA PET met our inclusion criteria. We obtained a pooled positive likelihood ratio (LR) of 1.81 (0.75 to 4.36) with 0% heterogeneity. For patients with PSA <0.5ng/mL, the positive LR pooled estimate was 1.17 (0.37-3.73) and the sensitivity was 56% (0.42-0.68). **Conclusion:** This meta-analysis of available studies demonstrates that ⁶⁸Ga-PSMA PET appears to provide good sensitivity and specificity.

INTRODUCTION

Prostate cancer is the second most commonly diagnosed cancer in males worldwide and, in the United States, the most commonly diagnosed invasive cancer in males. Prostate cancer is also the fifth leading cancer-related cause of death world wide(1). With the increase in life expectancy, there will also be an increase in the incidence of this disease, which is becoming an epidemic in terms of male public health. In the United States, prostate cancer is also the second most common type of cancer and the second leading cause of cancer death (second only to lung cancer). In 2017, the incidence and deaths from this disease were 161,360 cases and 26,730 cases, respectively(2).

While the introduction of PSA-screening has led to earlier diagnosis of prostate cancer, a subset of patients develops high-risk or metastatic disease(3). A more accurate way of assessing the disease stage is crucial for treatment decisions. However, all current conventional image modalities have its limitations and optimizing these imaging modalities is an intense and rapidly developing field of research. In the last decades, functional images have been developing and improving. Among them, positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT) is one of the most promising techniques(4).

^{68}Ga -PSMA PET-CT is a non-invasive diagnostic tool to evaluate prostate cancer with increased prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression. ^{68}Ga is obtained from a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator system with 68min of half life. It was demonstrated that PSMA has high affinity and specific internalization into prostate cancer cells(5). ^{68}Ga -PSMA-11 was first synthesized and evaluated by the Heidelberg group in Germany and its accumulation is proportional to the expression level of PSMA(6). Other ligands (^{68}Ga -PSMA-617, ^{68}Ga -PSMA-I&T) demonstrated similar distribution and image properties to ^{68}Ga -PSMA-11(7,8), that's why all three will henceforth be abbreviated ^{68}Ga -PSMA.

To the date, use of ^{68}Ga -PSMA has been well reported and initial series revealed superior sensitivity and specificity profiles compared to conventional choline-based tracers(9). We systematically reviewed the literature outlining the use of ^{68}Ga -PSMA PET imaging in prostate cancer. Our aim was to identify predictors of positive ^{68}Ga -PSMA PET and the accuracy of this technique.

MATERIALS AND METHODS

BIBLIOGRAPHIC SEARCH

A systematic review was performed in accordance with Cochrane Collaboration and Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) guidelines(10,11).

We performed a comprehensive literature search of PubMed and the Cochrane Library without date restriction up to 01/04/2017 using the following MeSH vocabulary keywords and free text words: (((((Prostate Neoplasms OR Prostate Neoplasm OR Prostatic Neoplasm OR Prostate Cancer OR Prostate Cancers OR Prostatic Cancer OR Prostatic Cancers) AND (Positron Emission Tomography OR PET)))) AND (PROSTATIC SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN OR PSMA OR GALLIUM OR GA).

INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Patients: patients diagnosed with prostate cancer and patients initially received radical prostatectomy (RP) or radiotherapy with curative intent who showed biochemical recurrence defined as a prostate-specific antigen (PSA) elevation of $\geq 0,2$ ng/mL in patients with primary prostatectomy or as a PSA above the nadir after primary radiation therapy (according to the ASTRO 1996 criteria(12)).

Index test: ^{68}Ga -PSMA-PET

Target condition: Diagnostic, Staging, local recurrence, lymph nodal spread, distant metastasis

Study design: Diagnostic accuracy cross sectional study with prospective or retrospective recruitment.

Exclusion criteria: case reports, animal and phantom studies were excluded.

No language or sample-size restrictions were used.

REFERENCE STANDARD

A composite standard including changing in PSA values, clinical follow –up and histopathological findings.

OUTCOME MEASURES

The outcome measures included identification of predictors of ^{68}Ga -PSMA-PET positivity, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and overall accuracy.

STUDY SELECTION

Titles and abstracts retrieved by de bibliographic search were independently screened by two authors (M.C.S and P.D.B). The full text of all relevant articles was acquired and the study was further assessed for inclusion independently by the same two authors and studies not fulfilling the inclusion criteria were excluded.

QUALITY ASSESSMENT

Studies were independently assessed by two authors (M.C. S and P.D.B) using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS 2) checklist tool(13). The QUADAS-2 tool assesses four domains: risk of bias in patient selection, index test, reference standard and the timing of reference test. Each paper was scored independently by two evaluators (M.C.S and P.D.B) and discrepancies were resolved.

DATA EXTRACTION

The following information was extracted from each study: sample size, age, indication for PET (primary staging or recurrent disease staging), PSA, previous therapies, initial cancer stage, ^{68}Ga -PSMA-PET characteristics, rates of positive PET, and histopathologic correlation data. When histopathologic correlation data were available, numbers of true positives, false positives, true negatives and false negatives were collected as appropriate. ^{68}Ga -PSMA-PET for both primary staging and recurrent cancer staging, the extracted data were displayed separately when available.

Extracted data were collected in Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, CA, USA) and analysis was performed using Meta-Disc 1,4(14). The detection rates were pooled using the generic inverse variance approach in the random-effects model(15). Heterogeneity in the meta-analysis of detection rates was assessed using the X^2 statistic in the I^2 statistic(11). The I^2 statistic indicates the percentage of the overall variability that can be attributed to between-study (or interstudy) variability, as opposed to within-study (or intrastudy) variability. An I^2 greater than 50% is considered to indicate substantial heterogeneity(11).

We explored the variability in diagnostic accuracy across studies by plotting the estimates of the observed sensitivities and specificities in forest plots and in receiver-operating characteristic (ROC) space. Whenever data for computing true-positive, false-negative, true-negative and false-positive rates were available, we performed meta-analyses using the bivariate model to produce summary sensitivities and specificities(14). To perform the meta-analysis, in the cases where there were cells with zero (no false positives, true positives, false negatives or true negatives) we included the value of 0.5, to avoid division by zero. To verify if one of the studies is the main responsible for the heterogeneity in the meta-analyses we re-make the calculations excluding one article at a time.

The bivariate model jointly models sensitivity and specificity, specifying their logits as random study effects; a summary the ROC curve can be derived from the model parameters. If substantial heterogeneity in the prevalence among the studies was observed, we estimated PPVs and NPVs by considering their relationship in the sensitivity, specificity and prevalence, and generating different scenarios with different prevalences. The significance level was set at $\alpha=0.05$. In patients undergoing a scan for disease recurrence, we performed a PSA level analysis.

RESULTS

Identification of Studies

Figure 1 summarizes the process of identification and selection of studies. The electronic search was complemented by manual checking of reference lists in review papers and in all included studies. Overall, we included 35 studies containing 3532 patients (range: 6 – 532 patients per study): 10 studies in diagnostic(16–25), 7 studies in staging(26–33) and 18 studies in restaging(9,34–51).

STUDY DESIGN AND QUALITY

Twenty-four studies used a retrospective design(9,16,19,20,22–28,31,33–39,42,43,47–51), 8 studies used a prospective design(19,20,29,30,41,44,46,47) and 1 of them used coorte design(40). Three studies did not indicate how data were included or acquired(17,18,21).

Basic details for the studies included are listed in Table 1, Table 2, Table 3 and Figure 2.

While patient selection was generally acceptable in the studies included, a few studies did not clearly report the inclusion criteria. All the studies clearly reported methodology for the index test and were thus not considered a significant source of potential bias. There was a broad variability in the reference test: Prostate biopsy results were used in eight studies (20,22,24,26–29,33), histologic results from radical prostatovesiculectomy or lymphonodectomy in 15 studies(9,16,17,19–21,23–25,28,30,32,37,44,51) and combined outcomes using additional imaging with magnetic resonance imaging (MRI) or bone scan and/or clinical follow-up and/or response to treatment (mostly PSA testing courses over time) in 18 studies (9,18,24,34–36,38,39,41–43,45–51).

Summary findings for the QUADAS-2 appraisal are illustrated in Table 4 and Figure 2.

POOLED SENSITIVITY, SPECIFICITY AND DIAGNOSTIC ODDS RATIOS; LIKELIHOOD RATIOS.

Minimum requirement was the availability of original data and the possibility of constructing a two-by-two table (9,16,18,19,23–25,33,34,37,38,40–51). Unfortunately we excluded studies from sensitivity, specificity, diagnostic odds ratios and likelihood ratios analyses that were unable to be completed the 2x2 table.

Overall, we included in this analyses 22 articles suitable for this meta-analyses, with total of 2665 patients who underwent a 68-Ga-PSMA PET were included, with 5 studies (167 patients) in diagnostic setting and 17 studies (2498 patients) in a restaging setting. For diagnosis/staging, the likelihood ratio positive were 2.93 (1.14 to 7.56). However, for this result, we obtained a heterogeneity of 42.4% (Figure 3). We carried out the analysis by withdrawing the studies one by one in order to identify which study generated such heterogeneity. Recalling the Rahbar K 2016(23) study, we obtained a pooled positive LR of 1.81 (0.75 to 4.36) with 0% heterogeneity (Figure 4). On the other hand, for restaging, 1.77 (1.10 to 2.85) was the likelihood ratio positive, with a heterogeneity of 0% (Figure 5).

In assessing disease recurrence, ⁶⁸Ga-PSMA PET positivity increased with the PSA category (Table 5). For patients with PSA <0,5ng/mL, the positive LR pooled estimate was 1,17 (0,37-3,73) and the sensitivity was 56% (0,42-0,68), than the positivity LR went to 1,04 (0,38-2,85) and the sensitivity to 58% (0,47-0,68) in patients with PSA between 0,5 and 1ng/mL, which increased to 1,44

(0,59-3,51) and 81% (0,74-0,87) for patients with PSA 1to<2ng/mL and to 1,78 (0,66-4,77) with sensitivity of 96% (0,93-0,97) for patients with PSA >2ng/mL.

On the studies included, 15 reported histopathologic correlation with 68Ga-PSMA PET, however, for restaging (Figure 6) indication the pooled specificity is 0,68 (0,348-0,84) and for the pooled sensitivity, 0,81 (0,79-0,83). And for diagnose (Figure 7) indication the pooled specificity is 0,93 (0,89-0,96) and for the pooled sensitivity, 0,87 (0,73-0,95).

DISCUSSION

Early biochemical recurrence represents the clinically most relevant subgroup offering the possibility of potential curative salvage therapy concepts that might have major impact on patients outcome(52,53). In biochemical recurrence, traditional imaging approaches (MRI, CT and choline based PET-CT) often fail to localize disease, mainly when PSA ranges lower than 2ng/mL. In our meta-analysis, we defined 4 subgroups PSA level based defined as very low (<0,5ng/mL), low (>0,5-1,0ng/mL), intermediate (0,1-2,0ng/mL) and high (>2,0ng/mL) frequencies of detection including exact 95% confidence intervals (CIs) are reported. Our results for diagnostic accuracy are in line to a recently published meta-analysis reporting that pooled sensitivity specificity (3). Pooled data form the current study highlight the promising detection rates for 68Ga-PSMA PET in prostate cancer with low PSA. Until now, choline-based PET/CT is not recommended for patients with recurrent cancer and PSA<1-2ng/mL(54,55). Compared to choline-based PET/CT, evidence suggests that 68Ga-PSMA PET has better sensitivity in detecting prostate cancer recurrence. On pooled analysis, 68Ga-PSMA PET sensitivity was 56% for PSA under 0,5ng/mL. To the date, the majority of data outlining the utility of 68Ga-PSMA PET are in the restaging stage for biochemical recurrence after definitive therapy.

The accurate detection and delineation of intraprostatic tumours burden is important for diagnosis and treatment planning for patients with primary prostate cancer. Although prostate cancer is mostly a multifocal disease, there is growing evidence that dominant intraprostatic lesions (DILs) may be responsible for metastatic and recurrent prostate cancer(56). Most of the ongoing studies use multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), however Zamboglou et al(57) compaired 7 patients that underwent mpMRI and 68Ga-PSMA PET before radical prostatectomy with coregistration

between 68Ga-PSMA PET, mpMRI and histopathology. Sensitivity and specificity for 68Ga-PSMA PET were 75% and 87% and 70% and 82% for mpMRI, respectively.

This current study highlights the possibility of improvement on evaluating prostate cancer supporting the use of 68Ga-PSMA PET for diagnosing and staging. Traditionally primary staging of lymph nodes is performed using CT MRI, but this relies on pathologic changes in lymph node morphology and size criteria. However, up to 80% of metastasis-involved nodes are smaller than the threshold limit of 8mm typically used in clinical practice(58). Meta analytical data for the traditional CT and MRI imaging approaches suggest sensitivity of 39-42% and specificity of 82%. A recent meta analysis of choline-based tracers for PET/CT reviewed sensitivity of 49,2% and specificity of 95% for detection of lymph nodes(58). Maurer et al (27) performed a retrospective review of 130 patients undergoing high-risk prostate cancer, with sensitivity of 65.9% and specificity of 98.9%. Our study got the sensitivity of 93% and the specificity of 87%(Figure 7). As these values are superior to those for traditional imaging, 68Ga-PSMA PET could allow more complete and accurate diagnosing and primary staging compared to current practice and potential improvement in patient care.

Despite significant advances, there is considerable scope for further research with 68Ga-PSMA PET. There is a need for more robust sensitivity and specificity data. In this meta-analysis, much of the histopathologic correlation data available were not suitable for inclusion in our analysis because biopsy was performed according to clinician discretion. Selective lesion biopsy does not provide meaningful false negative rates or specificity. Several groups have reported the use of 68Ga-PSMA PET for localization of intraprostatic malignancies, particularly in the context of focal therapies(50).

There are several limitations to this study. First, most of the series used for meta-analysis were derived from small, retrospective and single-institutional studies. The absence of larger studies can be justified because this technique is new and is still being explored in order to add them to recent prostate cancer guidelines. In addition, the heterogeneous nature of patient cohorts, treatment protocols and studies used for pooled sensitivity and specificity data, the majority had a small sample size and assessed the patients in the primary staging setting. Researchers should be encouraged to agree on data acquisition protocols and data analysis algorithms to increase the comparability of studies, which is one of the major issues in gain of funded evidence. Careful reporting of those methods will facilitate the evaluation to the extent that the results are applicable in other clinical settings.

CONCLUSIONS

⁶⁸Ga-PSMA PET appears to provide superior sensitivity and specificity compared to alternative techniques. Our results strengthen the current evidence of the usefulness of ⁶⁸Ga-PSMA PET whereby the diagnostic evidence is stronger in restaging in biochemical recurrence. PET's highest value certainly is in restaging of patients with biochemical recurrence after local treatment with curative intent.

REFERENCES

1. Steele CB, Li J, Huang B, Weir HK. Prostate cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*. 2017;123(i):5160–77.
2. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and ERP. Prostate Cancer. *Cancer Stat Facts*. 2017. p. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
3. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ⁶⁸Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(6):926–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.021>
4. Umbehre MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The Role of ¹¹C-Choline and ¹⁸F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;64(1):106–17.
5. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* [Internet]. 2012;23:688–97. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364658605>
<http://dx.doi.org/10.1021/bc200279b>
6. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. Reply to Reske 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;40:971–2. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52523430>
<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2386-y>
7. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56(11):1697–705. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.161299>

8. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, Schottelius M, Wester H-J, Czernin J, et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry for a Probe Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Imaging and Therapy. *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56(6):855–61. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.156133>
9. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11–20.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339.
11. Higgins, JPT GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5., The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org>
12. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965–74.
13. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 18;155(8):529–36. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
14. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:1–12.
15. Dersimonian R, Laird N. Meta-Analysis in Clinical Trials*. *Stat Med*. 1986;188:177–88.
16. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608011823>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.053>

17. Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, Rischke HC, Beck TI, Schultze-Seemann W, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. *Theranostics*. 2017;7(1):228–37.
18. Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in primary prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41(11):e473–9.
19. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2016;57(11):1720–5. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.116.172627>
20. Rhee H, Thomas P, Shepherd B, Gustafson S, Vela I, Russell PJ, et al. Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. *J Urol* [Internet]. 2016;196(4):1261–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.3000>
21. Zamboglou C, Schiller F, Fechter T, Wieser G, Jilg CA, Chirindel A, et al. ⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT versus histopathology in primary localized prostate cancer: A voxel-wise comparison. *Theranostics*. 2016;6(10):1619–28.
22. Sahlmann CO, Meller B, Bouter C, Ritter CO, Ströbel P, Lotz J, et al. Biphaseic ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016;43:898–905. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606901117>
<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3251-y>
23. Rahbar K, Weckesser M, Huss S, Semjonow A, Breyholz H-J, Schrader AJ, et al. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with ⁶⁸Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2016;57(4):563–7. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.169243>
24. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Meller J, Ritter CO, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ⁶⁸Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate*. 2015;75(16):1934–40.

25. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Akyel R, Nematyazar J, Aygun A, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a ⁶⁸Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2015;36(6):582–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006231-201506000-00006>
26. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):941–9.
27. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of ⁶⁸Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* [Internet]. 2016;195(5):1436–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534715053975>
28. Fendler WP, Calais J, Allen-Auerbach M, Bluemel C, Eberhardt N, Emmett L, et al. ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT Interobserver Agreement for Prostate Cancer Assessments: An International Multicenter Prospective Study. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;58(10):1617–23. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.190827>
29. Zang S, Shao G, Cui C, Li T-N, Huang Y, Yao X, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(7):12247–58. Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/14691>
30. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q, et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int*. 2017;119(2):209–15.
31. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and ⁶⁸Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016;43(12):2114–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3435-0>

32. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607904105>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.051>
33. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer HP, Holland-Letz T, Mier W, Rius M, et al. Intra-individual comparison of Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016/03/15. 2016;
34. Schmuck S, Nordlohne S, von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [68Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):960–8.
35. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, Warwitz B, Scarpa L, et al. Early dynamic imaging in 68Ga-PSMA-11 PET/CT allows discrimination of urinary bladder activity and prostate cancer lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(5):765–75.
36. Berliner C, Tienken M, Frenzel T, Kobayashi Y, Helberg A, Kirchner U, et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [68Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [68Ga]PSMA HBED-CC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):670–7.
37. Einspieler I, Rauscher I, Düwel C, Krönke M, Rischpler C, Habl G, et al. Detection Efficacy of Hybrid 68 Ga-PSMA Ligand PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence After Primary Radiation Therapy Defined by Phoenix Criteria. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;58(7):1081–7. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.184457>
38. Kabasakal L, Demirci E, Nematyazar J, Akyel R, Razavi B, Ocak M, et al. The role of PSMA PET/CT imaging in restaging of prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. *Nucl Med Commun*. 2017;38(2):149–55.
39. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of 68Ga-

- labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017;44(1):92–101. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3490-6>
40. Hruby G, Eade T, Kneebone A, Emmett L, Guo L, Ho B, et al. Delineating biochemical failure with 68Ga-PSMA-PET following definitive external beam radiation treatment for prostate cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016;122(1):99–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.11.023>
 41. Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, Schmidt M, Stockter S, Fischer T, et al. PSA-Stratified Performance of 18 F- and 68 Ga-PSMA PET in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;58(6):947–52. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.185538>
 42. Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, et al. The use of 68Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int*. 2016;118:49–55.
 43. Bluemel C, Krebs M, Polat B, Linke F, Eiber M, Samnick S, et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative 18F-Choline-PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41(7):515–21.
 44. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016;43(8):1410–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3366-9>
 45. Sachpekidis C, Eder M, Kopka K, Mier W, Hadaschik BA, Haberkorn U, et al. 68Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in biochemical relapse of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016;1–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607725497>
<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3302-4>
 46. Henkenberens C, von Klot CA, Ross TL, Bengel FM, Wester HJ, Merseburger AS, et al. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT-based radiotherapy in locally recurrent and recurrent oligometastatic prostate cancer : Early efficacy after primary therapy. *Strahlenther Onkol*. 2016;192(7):431–9.

47. Van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, et al. ^{68}Ga -PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int.* 2016;117(5):732–9.
48. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Voo S, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by ^{68}Ga PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015/11/14. 2016;43:397–403.
49. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015/05/16. 2015;42:1284–94.
50. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56:668–74. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604239586>
<http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.154153>
51. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ^{68}Ga -labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014/11/21. 2015;42:197–209.
52. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: Results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(2):299–309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.011>
53. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(5):852–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.004>
54. N. Mottet, J. Bellmunt, E. Briers, M. Bolla, P. Cornford, M. De Santis, A. Henry, S. Joniau, T. Lam, M. D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast OR. EAU- ESTRO - SIOG

- Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. European Association of Urology. 2016. p. 1–146. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
55. Martin G. Sanda, MD; Ronald C. Chen MTCFS, MD; Kirsten Greene, MD; Laurence H. Klotz, MD; Danil V. Makarov MJB, Nelson, MD; James Reston, PhD; George Rodrigues, MD; Howard M. Sandler M, Mary Ellen Taplin, MD; Jeffrey A. Cadeddu M. CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER: American Urological Association (AUA) / American Society for Radiation Oncology (ASTRO) / Society of Urologic Oncology (SUO) Clinically Localized Prostate Cancer. 2017;(April):1–56.
 56. Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, Kuroiwa K, Drobnjak M, Eastham J, et al. {A figure is presented}Clinically Significant Prostate Cancer Local Recurrence After Radiation Therapy Occurs at the Site of Primary Tumor: Magnetic Resonance Imaging and Step-Section Pathology Evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(1):62–9.
 57. Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, Rischke HC, Beck TI, Schultze-Seemann W, et al. Comparison of⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. *Theranostics.* 2017;
 58. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(4):387–95.

ATTACHEMENTS

TABLE 1 Summary of contents of study design - Diagnosis

Author	D*	Country	N	Scan Time	Reference text	Age	Patient Characteristics	Results
Eiber et al. (16)	R	Germany	53	60	Histology	62-72	Confirmed Prostate Cancer	68Ga-PSMA PET improves accuracy for diagnosis and localization of prostate cancer
Zamboglou et al. (17)		Germany	7	-	Histology	52-74	Patients with prostate cancer candidates with subsequent prostatectomy	68Ga-PSMA PET and MRI have high sensitivity and specificity, the combination of techniques improves performance
Sachpekidis et al. (18)		Germany	24	60	PSA	43-84	Confirmed Prostate Cancer	68Ga-PSMA PET has a high detection rate
Fendler et al. (19)	P	Germany	21	60	Histopathology	-	Confirmed Prostate Cancer	68Ga-PSMA PET detects the location and extent of primary prostate cancer
Zamboglou et al. (21)		Germany	9	60	Histology	49-74	Confirmed Prostate Cancer	68Ga-PSMA PET had a good correlation with histology
Sahlmann et al. (22)	R	Germany	35	60 180	e Biopsy or unequivocal findings	CT 49-78	Confirmed Prostate Cancer	68-Ga PSMA PET is a tool that can be used to diagnose metastases of prostate cancer
Rahbar et al. (23)	R	Germany	6	65	Histopathology	56-73	High risk prostate cancer	68Ga-PSMA PET can detect injuries and collaborate on clinical strategy
Hijazi et al. (24)	R	Germany	35	60 180	e PSA and biopsy	49-77	Confirmed Prostate Cancer or Patients with biochemical relapse	68Ga-PSMA PET improves the accuracy of micro-metastases diagnosis
Kabasakal et al. (25)	R	Turkey	28	5 e 60	Histopathology	55-85	Confirmed Prostate Cancer	68Ga-PSMA PET is valuable for assessing primary prostate cancer
Rhee et al. (20)	P	Australia	20	90	Biopsy	62±7	Confirmed Prostate Cancer	Both PSMA and MRI failed to diagnose an expressive number of lesions

*D = Study design. R for retrospective study, P for prospective study, C for cohort.

TABLE 2. Summary of contents of study design – Staging

Author	D*	Country	N	Scan Time	Reference text	Age	Patient Characteristics	Results
Uprimny et al. (26)	R	Austria	90	60	Biopsy/Gleason score	47-83	Patients with untreated prostate cancer	68Ga-PSMA PET is correlated with PSA and Gleason score
Fendler et al. (28)	R	Multicentric	50	54	Histology, biopsy	49-83	Confirmed Prostate Cancer	Interobserver correlation for staging is good when observers have medium or large experience
Zang et al. (29)	P	China	40	60	biopsy	53-91	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET has high sensitivity and specificity
van Leeuwen, et al. (30)	P	Australia	30	60	Histopathology	65.0±8.5	Patients at Risk for Prostate Cancer	68Ga-PSMA PET has high specificity and moderate sensitivity in seven lymph node metastases
Pyka et al. (31)	R	Germany	126	60	"best valuable comparator (Clinical and Imaging Information)	68.9±7.7	Confirmed Prostate Cancer	PSMA is better than bone scintigraphy in both staging and detection
Herlemann et al. (32)	R	Germany	34	60	Histopathology	50-80	Confirmed Prostate Cancer	68-PSMA PET is accurate in detecting the spread of the tumor
Giesel et al. (33)	R	Germany	10	60	Biopsy	61-74	Confirmed Prostate Cancer	MP-MRI and PSMA-PET / CT are accurate in localizing prostate cancer
Maurer et al. (27)	R	Germany	130	59	Biopsy	45-84	Patients with suspected prostate cancer	68Ga-PSMA PET has superior performance in detecting lymph node stage

*D = Study design. R for retrospective study, P for prospective study, C for cohort.

TABLE 3. Summary of contents of study design - Recurrence

Author	D*	Country	N	Scan Time	Reference text	Age	Patient Characteristics	Results
Schmuck et al. (34)	R	Germany	240	180	PSA, Histology and follow-up	59.8±7.5	Patients with recurrent prostate cancer	68Ga-PSMA PET had high detection rates in patients with persistent PSA or biochemical persistence of prostate cancer.
Uprimny et al. (35)	R	Austria	80	60	PSA	47-92	Patients with recurrent prostate cancer	68Ga-PSMA PET is reliable in distinguishing lesion from bladder activity
Berliner et al. (36)	R	Germany	83	80	PSA	68±7	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET has high rates of detection of recurrent cancer, the higher the level of PSA the greater the detection rate
Einspieler et al. (37)	R	Germany	118	60	Histology	50-87	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET has high levels of cancer detection
Kabasakal et al. (38)	R	Turkey	50	60	Change in PSA levels posterior 171Lu-PSMA treatment	67.3±8.7	Patients referred for restaging	68Ga-PSMA PET is accurate to reestablish patients with relapse
Schwenck et al. (39)	R	Germany	123	60	PSA	-	Patients with recurrent prostate cancer	PSMA is more accurate than C-choline to detect lymph nodes and bone lesions
Hruby et al. (40)	C	Australia	419		Biochemical recurrence	-	Patients submitted to radiotherapy	68Ga-PSMA PET detected all cases of biochemical recurrence
Dietlein et al. (41)	P	Germany	129	60-120	PSA	-	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	F-DCFPyL is not inferior than 68Ga-PSMA-HBED-CC
Meredith et al. (42)	R	Australia	532	60	PSA	44-85	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET is a new imaging modality to detect prostate cancer
Bluemel et al. (43)	R	Germany	32	60	PSA	69.4±6.8	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer and negative Choline-PET/CT	Including 68Ga-PSMA PET in Choline-PET / CT negative patients increases the ratio of positive diagnoses
Pfister et al. (44)	P	Germany	28	45	Histopathology	46-79	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET is more accurate than Fluoroethylcholine PET/CT
Sachpekidis et al. (45)	-	Germany	31	60	PSA	54-77	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET has promising and satisfactory detection levels
Henkenberen et al. (46)	P	Germany	29		PSA	51-86	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	Radiation therapy guided by 68Ga-PSMA PET has good results
van Leeuwen et al. (47)	P	Australia	70	45	PSA	57-67	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET has reasonable performance in identifying recurrence of prostate cancer in patients with low PSA
Verburg et al. (48)	R	Germany	155	60	PSA	43-86	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET is a promising and clinically useful tool
Ceci, F et al. (49)	R	Austria	70	60	PSA	38-91	Patients with biochemical recurrence of prostate cancer	68Ga-PSMA PET has the potential confirmed in patients with biochemical relapse
Eiber et al. (50)	R	Germany	248	54	PSA	46-85	Patients with recurrent prostate cancer	68Ga-PSMA PET has a substantially higher detection rate compared to other imaging tests
Afshar-Oromieh et al. (51)	R	Germany	310	60	PSA and Histology	46-86	Patients with recurrent prostate cancer	68Ga-PSMA PET can detect the recurrence of prostate cancer

al. (51)
Afshar-Oromieh et R Germany 37 60 PSA and Histology 57-85 cancer Patients with recurrent prostate cancer in a large number of patients
al. (9) 68Ga-PSMA PET identifies a larger number of patients than Fluoroethylcholine

*D = Study design. R for retrospective study, P for prospective study, C for cohort.

TABLE 4. Risk of Bias and Applicability Concerns Summary

Author	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Eiber et al. (16)	Unclear	High	Low	Low	Low	Unclear	Low
Schmuck et al. (34)	Unclear	High	Low	Low	Low	Unclear	Low
Uprimny et al. (a) (26)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Low
Uprimny et al. (b) (35)	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear	Low
Fendler et al. (28)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Berliner et al. (36)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Einspieler et al. (37)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Zang et al. (29)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
van Leeuwen et al. (30)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low risk	Low
Kabasakal et al. (38)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low risk	Low
Schwenck et al. (39)	Low	High	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Hruby et al. (40)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low risk	Low
Zamboglou et al. (17)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
Dietlein et al. (41)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
Sachpekidis et al. (18)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
Pyka et al. (31)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Unclear
Fendler et al. (19)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low risk	Low
Meredith et al. (42)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
Herlemann et al. (32)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low risk	Low
Rhee et al. (20)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low risk	Low
Bluemel et al. (43)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Pfister et al. (44)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low risk	Low
Giesel et al. (33)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Unclear
Sachpekidis, et al.(45)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
Henkenberens et al. (46)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
Zamboglou et al. (21)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
van Leeuwen et al. (47)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
Sahlmann et al. (22)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Maurer et al. (27)	Low	Low risk	Low	Unclear	Low	Low risk	Low
Rahbar et al. (23)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low risk	Low
Verburg et al. (48)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low risk	Low
Hijazi et al. (24)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Ceci et al. (49)	Unclear	Low risk	Low	Low	Unclear	Low risk	Low
Kabasakal et al. (25)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Eiber, M et al. (50)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Afshar-Oromieh et al. (51)	High	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Afshar-Oromieh et al. (9)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low

TABLE 5. The positivity of 68Ga-PSMA PET in relation to PSA category

Author	Positive LR	(95% CI)	Sensitivity	(95% CI)
PSA < 0.5				
Berliner et al. (36)	1.03	0.14 - 7.51	0.51	0.34 - 0.69
Meredith et al. (47)	1.38	0.18 - 10.31	0.69	0.29 - 0.94
Eiber et al. (50)	1.15	0.16 - 8.16	0.58	0.34 - 0.79
Pooled Positive LR	1.17	0.37 - 3.73	0.56	0.42 - 0.68
PSA 0.5 - 1.0				
Berliner et al. (36)	1.08	0.14 - 8.23	0.54	0.24 - 0.82
Schmuck et al. (37)	1.17	0.16 - 8.48	0.58	0.39 - 0.76
Bluemel et al. (43)	0.6	0.07 - 4.93	0.3	0.10 - 0.58
Eiber et al. (50)	1.44	0.20 - 10.35	0.72	0.54 - 0.86
Pooled Positive LR	1.04	0.38 - 2.85	0.58	0.47 - 0.68
PSA 1.0 - 2.0				
Schmuck et al. (37)	1.43	0.20 - 10.22	0.71	0.55 - 0.84
Berliner et al. (36)	1.36	0.18 - 10.09	0.68	0.35 - 0.92
Meredith et al. (47)	1.81	0.25 - 12.95	0.91	0.66 - 0.99
Bluemel et al. (43)	0.92	0.12 - 7.15	0.46	0.18 - 0.76
Eiber et al. (50)	1.85	0.26 - 13.14	0.92	0.84 - 0.97
Pooled Positive LR	1.44	0.59 - 3.51	0.81	0.74 - 0.87
PSA > 2.0				
Schmuck et al. (37)	1.88	0.26 - 13.33	0.94	0.88 - 0.97
Meredith et al. (47)	1.99	0.28 - 14.11	0.99	0.95 - 1.00
Bluemel et al. (43)	1.38	0.18 - 10.31	0.69	0.29 - 0.94
Eiber et al. (50)	1.93	0.27 - 13.69	0.96	0.91 - 0.99
Pooled Positive LR	1.78	0.66 - 4.77	0.96	0.93 - 0.97

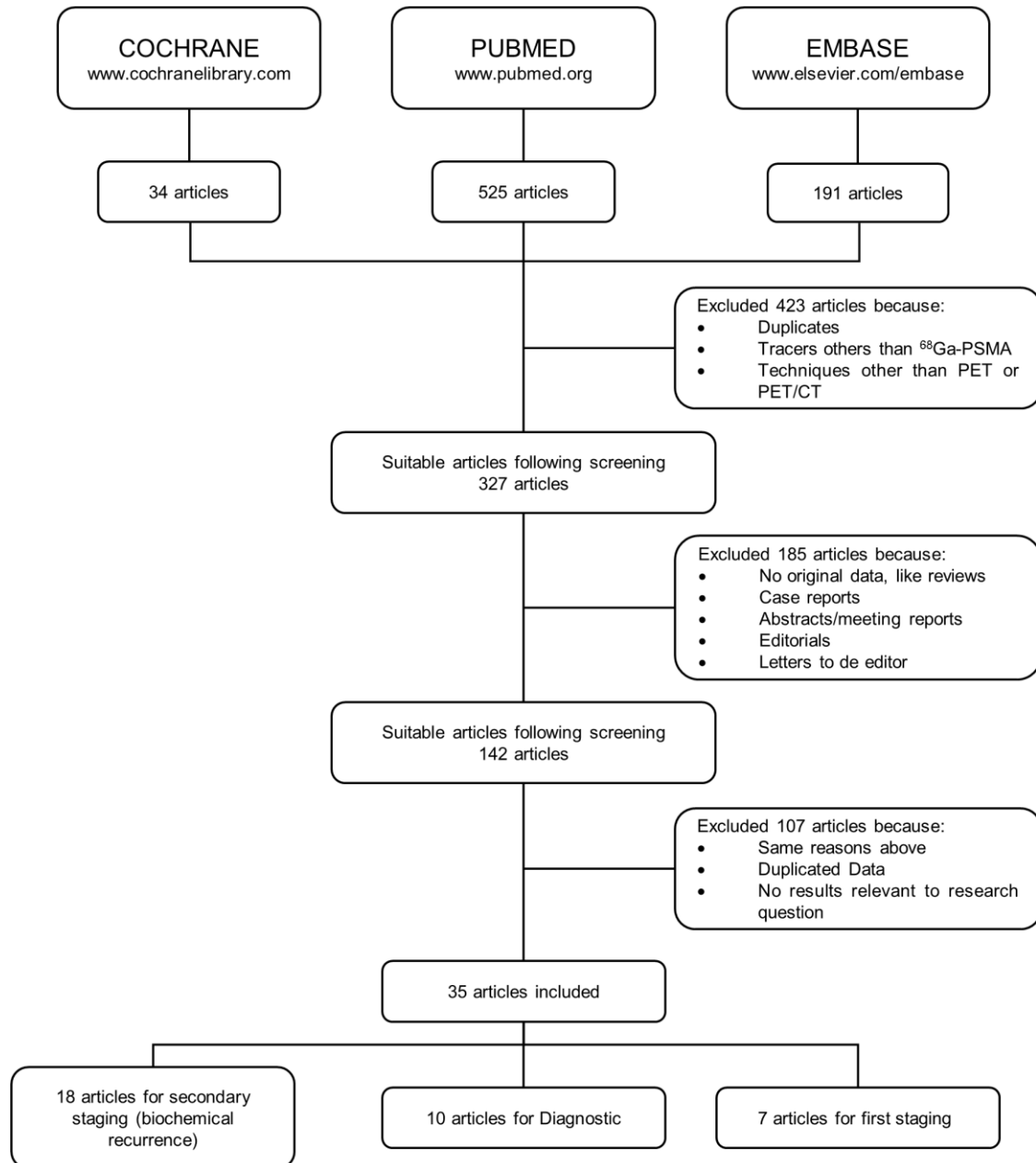


FIGURE 1. Identification summary of studies selection.

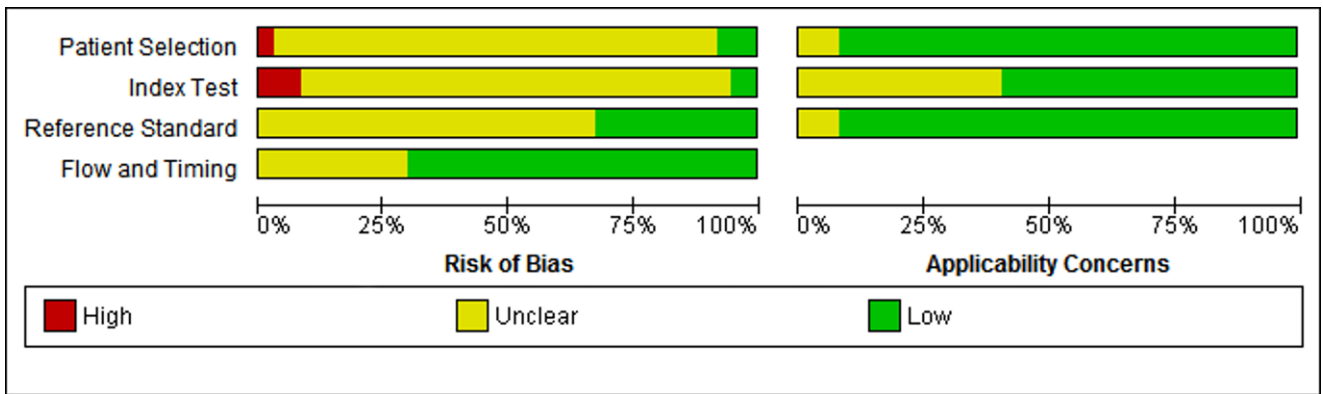
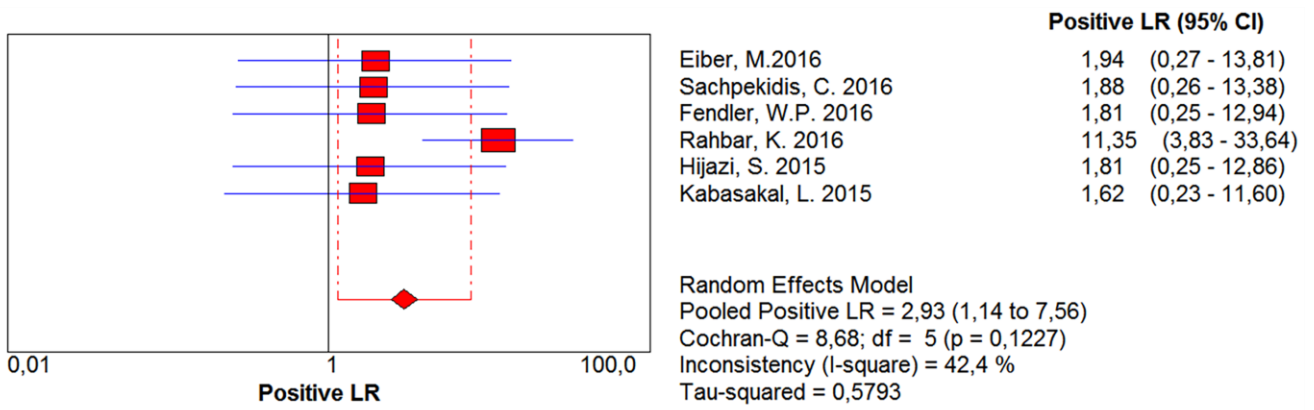
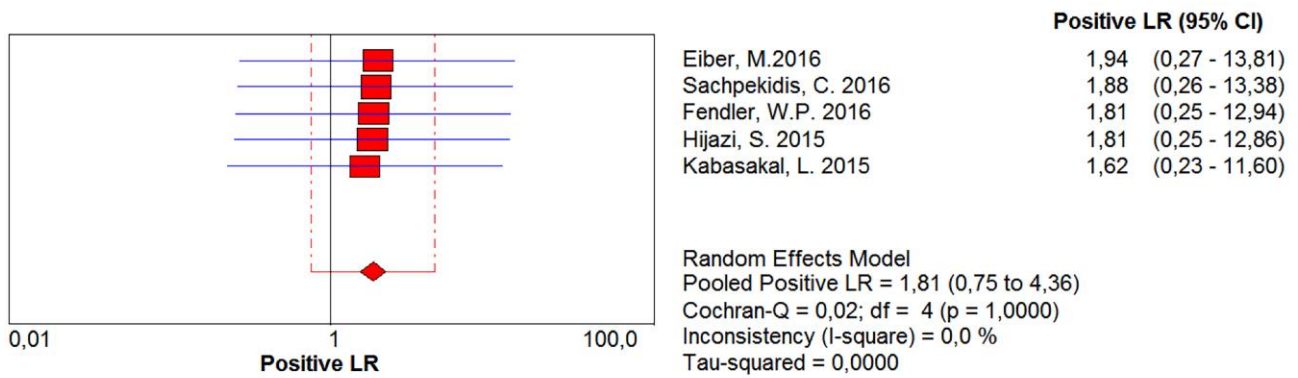


FIGURE 2. Summary of finding of QUADAS-2 appraisal.



Analysis Options:
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero
 Filter OFF

FIGURE 3. Likelihood ratio and heterogeneity for diagnosis/staging.

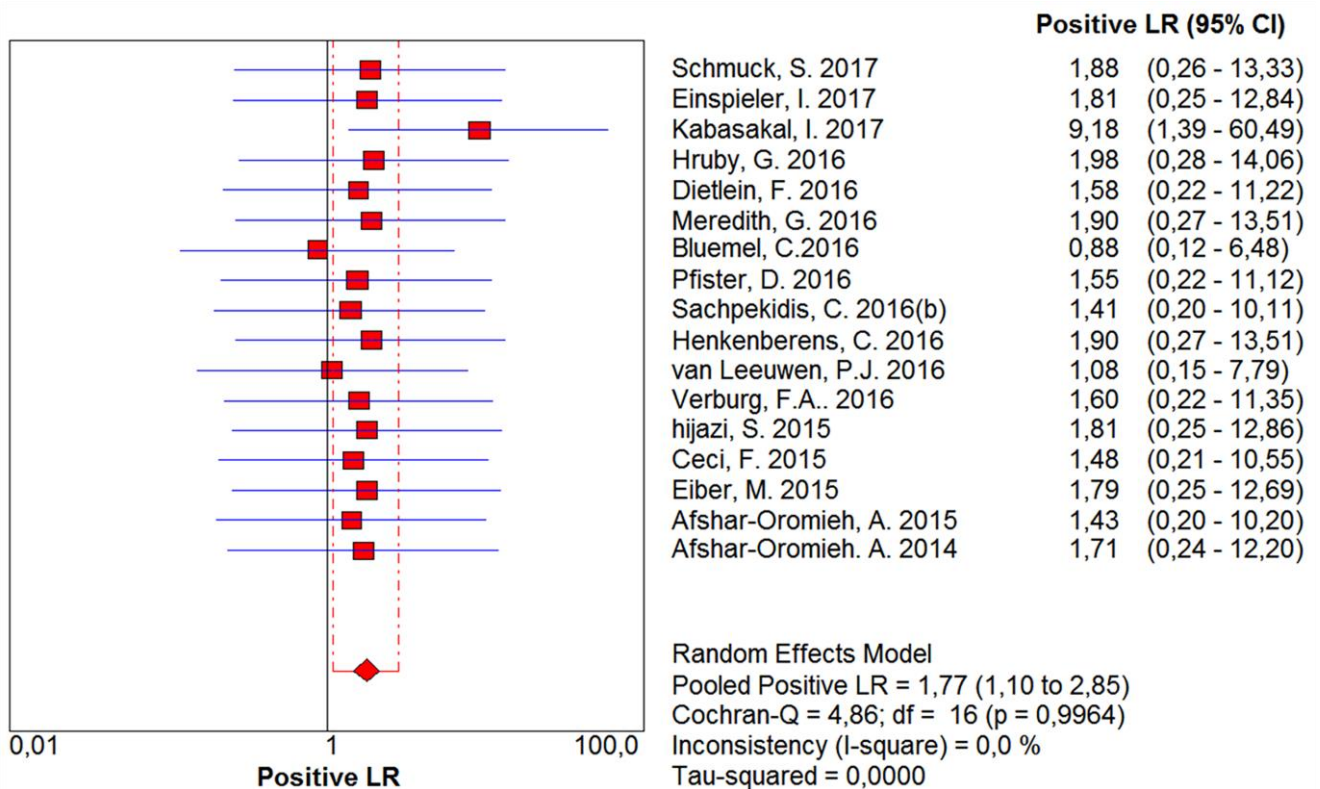


Analysis Options:

Add 1/2 to all cells of the studies with zero

Filter ON (Estudos = 1) Study excluded: Rahbar, K. 2016

FIGURE 4. Likelihood ratio and heterogeneity for diagnosis/staging without Rahbar et al. (23) study.

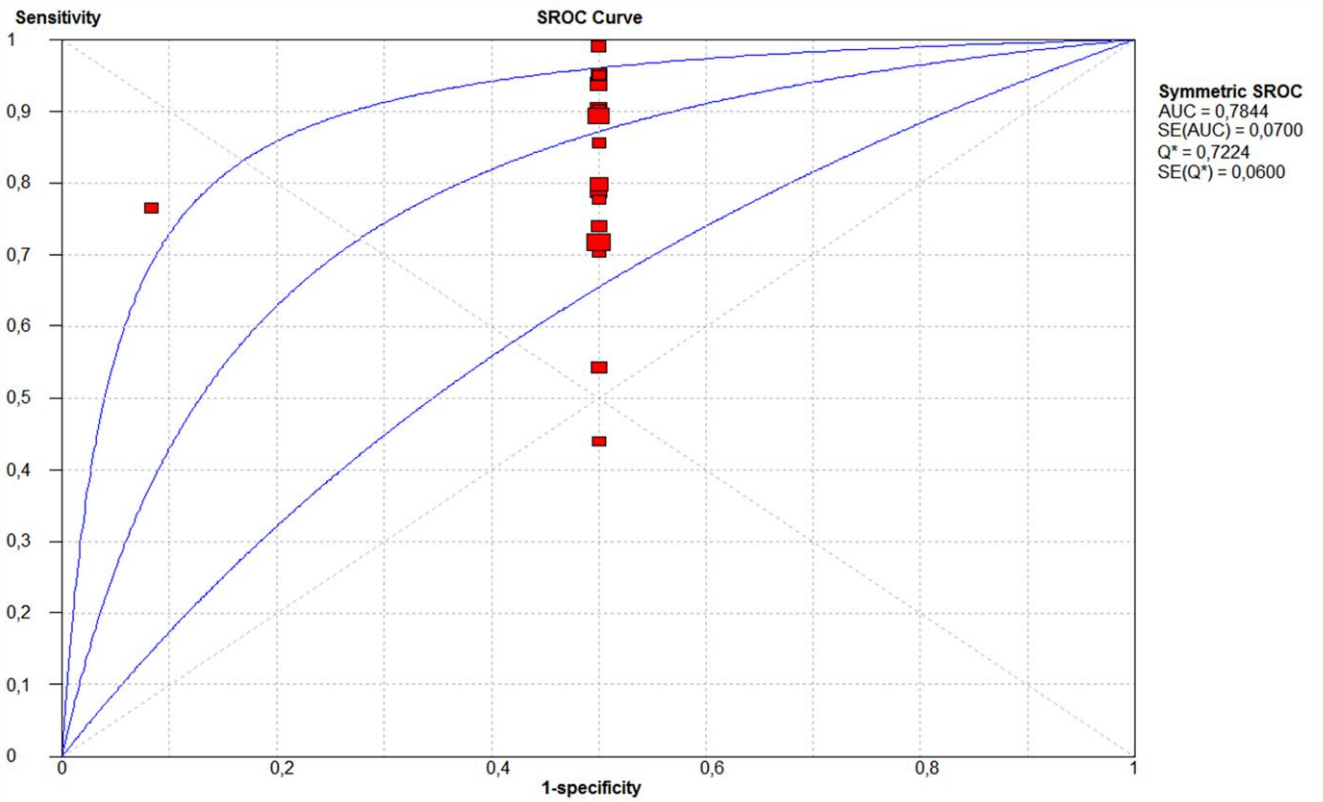


Analysis Options:

Add 1/2 to all cells of the studies with zero

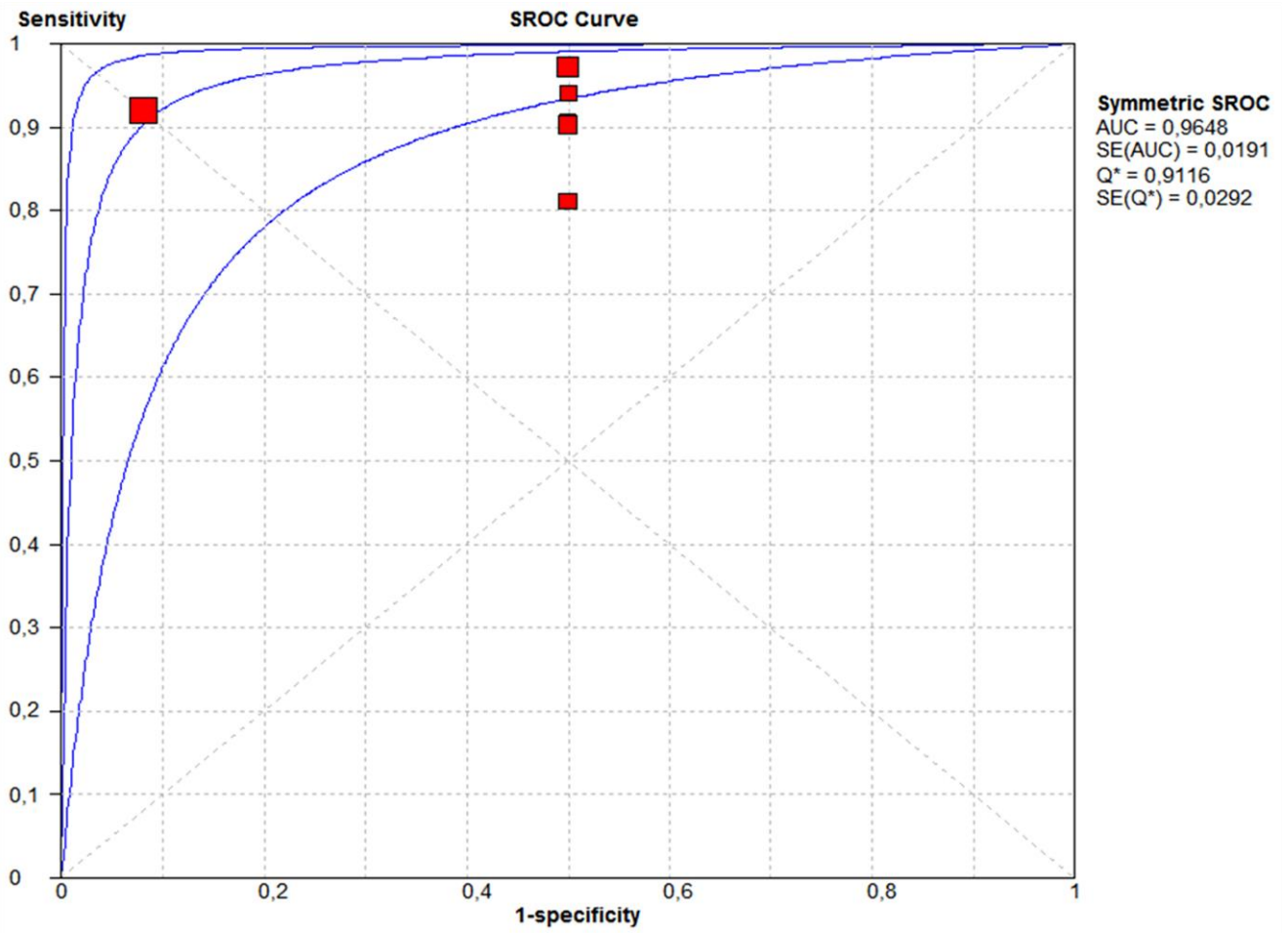
Filter OFF

FIGURE 5. Likelihood ratio and heterogeneity for restaging.



Analysis Options:
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero
 Filter OFF
 Symmetric SROC curve fitted using Moses' Model [Weighted regression (Inverse Variance)]
 Defined relevant region: All ROC spac

FIGURE 6. SROC Curve (sensitivity x specificity for reestaging)



Analysis Options:
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero
 Filter OFF
 Symmetric SROC curve fitted using Moses' Model [Weighted regression (Inverse Variance)]
 Defined relevant region: All ROC spac

FIGURE 7. SROC Curve (sensitivity x specificity for diagnosis/staging)