

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MATEOS BOGONI

PET/CT PSMA NO SUS REDUZ CUSTOS COM TERAPIAS DE RESGATE  
FÚTEIS NO MANEJO DE PACIENTES COM RECIDIVA BIOQUÍMICA  
DE CÂNCER DE PRÓSTATA.

CURITIBA

2024

MATEOS BOGONI

PET/CT PSMA NO SUS REDUZ CUSTOS COM TERAPIAS DE RESGATE  
FÚTEIS NO MANEJO DE PACIENTES COM RECIDIVA BIOQUÍMICA  
DE CÂNCER DE PRÓSTATA.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação  
em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de  
Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná,  
como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em  
Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Corrêa de Almeida  
Teixeira

Co-orientador: Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da  
Silva

CURITIBA

2024

**B675** Bogoni, Mateos

Pet/ct psma no sus reduz custos com terapias de resgate fúteis no manejo de pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata. [recurso eletrônico] / Mateos Bogoni – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira

Coorientador: Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva

1. Neoplasias da próstata. 2. Recidiva. 3. Custos de cuidados da saúde. I. Teixeira, Bernardo Corrêa de Almeida. II. Silva, Miguel Morita Fernandes da. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **MATEOS BOGONI** intitulada: "**PET/CT 68Ga-PSMA ALTERA O MANEJO DE PACIENTES COM RECIDIVA BIOQUÍMICA DE CÂNCER DE PRÓSTATA NO SUS. VALE A PENA? UM ESTUDO DE COMPARAÇÃO DE CUSTOS.**", sob orientação do Prof. Dr. BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 07 de Dezembro de 2023.

Assinatura Eletrônica

08/12/2023 09:11:48.0

**BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA**

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

31/01/2024 13:19:42.0

**MARCELO ARAÚJO QUEIROZ**

Avaliador Externo (HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS)

Assinatura Eletrônica

07/12/2023 23:18:15.0

**ROGERIO DE FRAGA**

Avaliador Externo (UNIVERSDADE FEDERAL DO PARANÁ - DEPTO CIRURGIA)

---

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 332508

**Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaossinaturas.jsp> e insira o código 332508**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

**Referente à seguinte diligência levantada pela Biblioteca Central no depósito do trabalho de conclusão do programa de Mestrado do discente MATEOS BOGONI:**

*"Título informado no termo de aprovação difere da informação apresentada na capa e folha de rosto. Se a alteração foi sugestão da banca, deve-se incluir no trabalho, documento que comprove a mudança (ATA ou documento equivalente)."*

**Esclarecemos por meio deste que a alteração do título da tese foi realizada entre a defesa e o depósito devido à sugestão da banca. Assim, o título apresentado durante defesa:**

*"“PET/CT 68Ga-PSMA ALTERA O MANEJO DE PACIENTES COM RECIDIVA BIOQUÍMICA DE CÂNCER DE PRÓSTATA NO SUS. VALE A PENA? UM ESTUDO DE COMPARAÇÃO DE CUSTOS.”"*

**Foi posteriormente substituído pelo seguinte:**

**"PET/CT PSMA NO SUS REDUZ CUSTOS COM TERAPIAS DE RESGATE FÚTEIS NO MANEJO DE PACIENTES COM RECIDIVA BIOQUÍMICA DE CÂNCER DE PRÓSTATA".**

**Anexo a este, segue o documento de depósito atualizado com as demais diligências solicitadas pela Biblioteca Central.**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** MATEOS BOGONI  
Data: 02/01/2025 14:30:35-0300  
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

---

**MATEOS BOGONI**  
(DISCENTE)

**Atenciosamente,**  
Documento assinado digitalmente  
**gov.br** BERNARDO CORREIA DE ALMEIDA TEIXEIRA  
Data: 07/01/2025 11:39:39-0300  
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

---

**BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA**  
(ORIENTADOR)

Meu mais sincero agradecimento aos pacientes, orientadores, funcionários, e a todos que colaboraram de alguma forma com o trabalho. A Deus e aos meus pais, por tudo.

À Marianna, por caminhar comigo.

## RESUMO

O presente estudo visa comparar custos entre as estratégias antes e após 68Ga-PSMA PET/CT para pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), no qual este método de imagens médicas ainda não está disponível. Dados foram obtidos de formulários padronizados advindos de um estudo maior multicêntrico e internacional, preenchidos pelos médicos referentes. Os resultados de comparação de custos estão apresentados como mediana de custos (p25;p75) para cada uma das 2 estratégias (antes e após 68Ga-PSMA PET/CT), utilizando 3 cenários diferentes em relação a outros métodos de imagem executados anteriormente à realização do 68Ga-PSMA PET/CT. Para ambas estratégias, as intenções de tratamento foram consideradas com relação às previamente planejadas em contraste com as novas (e ainda não administradas). A mudança no manejo terapêutico foi comparada antes e após a realização do 68Ga-PSMA PET/CT utilizando o teste estatístico de McNemar. O  $n$  do estudo foi = 59 pacientes (idade média: 65,9 anos). O 68Ga-PSMA PET/CT foi considerado positivo em 38 dos 59 pacientes (64,4%). O 68Ga-PSMA PET/CT teve impacto na intenção de tratamento em 36 pacientes (61,0%). Terapia de resgate (i.e, com intenção curativa) era a intenção de tratamento para a maioria dos pacientes anteriormente à informação obtida através do 68Ga-PSMA PET/CT, mas reduziu de forma significativa após (76,3% vs 45,8%,  $p < 0,001$ ). Em contraste, a terapia sistêmica (i.e, paliativa) aumentou como intenção de tratamento após 68Ga-PSMA PET/CT (23,7% vs 54,2% antes e após 68Ga-PSMA PET/CT, respectivamente;  $p < 0,001$ ). A estratégia “após 68Ga-PSMA PET/CT” apresentou maiores custos em comparação à “antes do 68Ga-PSMA PET/CT” em todos os 3 cenários, com a maior diferença de custo entre as estratégias correspondendo a US\$1087,35, e a menor correspondendo a US\$992,17. Em todos os cenários, a análise revelou que a diferença de custo entre as duas estratégias parece ser metade relacionada aos custos do 68Ga-PSMA PET/CT propriamente ditos, e metade relacionada às novas escolhas de tratamento que derivam das informações fornecidas pelo 68Ga-PSMA PET/CT. Prover o 68Ga-PSMA PET/CT para pacientes do SUS apresentou maiores custos em relação à estratégia utilizando métodos de imagem convencionais. Adicionar o 68Ga-PSMA PET/CT ao contexto apresentou impacto no manejo terapêutico, representando principalmente uma mudança de escolha de terapias curativas fúteis para terapias sistêmicas paliativas.

Palavras-chave: câncer de próstata; recidiva bioquímica; PET/CT; PSMA; comparação de custos.

## ABSTRACT

The present study aims to compare costs between strategies prior to and after 68Ga-PSMA PET/CT for prostate cancer biochemical recurrence patients from the perspective of Brazil's public healthcare system (SUS), in which this medical imaging method is not yet available. Data were obtained from standard forms stemming from a larger international multicentric study, filled by the referring physicians. Cost comparison results are presented as costs median (p25; p75) for each of the 2 strategies (prior to and after 68Ga-PSMA PET/CT), using 3 different scenarios regarding other imaging methods offered prior to PET/CT performance. For both strategies, the treatment intentions were addressed regarding the previously planned ones in contrast to the new (and not yet administered) ones. The shift on therapeutic management was compared prior to and after 68Ga-PSMA PET/CT performance using McNemar's statistical test. The study  $n$  was = 59 patients (mean age: 65.9 years). PSMA PET/CT was considered positive in 38 out of 59 patients (64.4%). PSMA PET/CT had an impact on treatment intention in 36 patients (61%). Salvage therapy (i.e, with curative intent) was the preferred treatment intention for most patients prior to obtaining 68Ga-PSMA PET/CT information, but this significantly reduced afterwards (76,3% vs 45,8%,  $p < 0.001$ ). In contrast, systemic therapy (i.e, palliative) increased as the treatment intention after 68Ga-PSMA PET/CT information (23,7% vs 54,2% for prior and after PSMA PET/CT respectively;  $p < 0.001$ ). The "after 68Ga-PSMA PET/CT" strategy presented higher overall costs compared to the "prior to 68Ga-PSMA PET/CT" strategy in all 3 scenarios, with the highest cost difference between the two strategies observed being US\$1087.35, and the lowest being US\$992.17. In all scenarios, the analysis revealed the cost difference between the two strategies to be around half related to the 68Ga-PSMA PET/CT costs themselves, and half related to the new treatment choices that stem from 68Ga-PSMA PET/CT information. Providing 68Ga-PSMA PET/CT to SUS patients presented higher costs when compared to the strategy with conventional imaging methods. Adding 68Ga-PSMA PET/CT to the workflow had an impact on therapeutic management, mainly representing a shift from futile curative treatments to systemic palliative ones.

Keywords: prostate cancer; biochemical recurrence; PET/CT; PSMA; cost comparison.



## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Diagrama de desenho do estudo de comparação de custos..... **20**
- FIGURA 2** - Proporção de pacientes com intenção de terapia sistêmica antes e após a realização do PET/CT PSMA..... **25**
- FIGURA 3** - Diagramas de Sankey ilustrando o impacto do PET/CT PSMA no manejo terapêutico por categoria (resgate e sistêmico) e pormenorizado por modalidade de tratamento..... **26**
- FIGURA 4** - Exemplo ilustrativo do impacto do PET/CT PSMA no manejo terapêutico..... **27**

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Intenção de tratamento antes e após o PET/CT PSMA .....	<b>24</b>
<b>TABELA 2</b> - Categoria de intenção de tratamento antes e após o PET/CT PSMA ...	<b>24</b>
<b>TABELA 3</b> - Custos antes e após o PET/CT PSMA para cada cenário .....	<b>56</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

**68Ga:** gálio-68;

**68Ga-PSMA:** radiofármaco de PET/CT composto por gálio-68 com ligante do antígeno de membrana específico da próstata;

**ADT:** terapia anti-androgênica;

**DATASUS:** Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde;

**DP:** desvio-padrão;

**GS:** Escore de Gleason;

**IAEA:** Agência Internacional de Energia Atômica;

**LNP:** linfadenectomia pélvica;

**ORC:** orquiectomia bilateral;

**PET/CT:** método híbrido de imagem médico composto pela tomografia computadorizada e a tomografia por emissão de pósitron;

**PET/CT 68Ga-PSMA:** exame de PET/CT utilizando o 68Ga-PSMA como radiofármaco (abreviado no texto como PET/CT PSMA);

**PSA:** antígeno prostático específico;

**PSMA:** antígeno de membrana específico da próstata;

**QT:** quimioterapia;

**RP:** prostatectomia radical;

**RT:** radioterapia;

**SIGTAP:** Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde;

**SRV:** vigilância ativa;

**SUS:** Sistema Único de Saúde;

**US\$:** dólares americanos.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
5.1	PACIENTES.....	17
5.2	DADOS.....	18
5.3	ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DE CUSTOS .....	21
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	22
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS.....</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE 1 .....</b>	<b>62</b>
	<b>APÊNDICE 2 .....</b>	<b>63</b>
	<b>APÊNDICE 3 .....</b>	<b>64</b>
	<b>APÊNDICE 4 .....</b>	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia mais comum na população masculina brasileira (com exceção do câncer de pele não-melanoma). Cerca de 65.840 novos casos são estimados para cada ano do triênio de 2020-2022, com risco aproximado de 62,95 novos casos a cada 100.000 homens, com aproximadamente 3.560 casos esperados apenas no estado do Paraná **(1)**.

Após o diagnóstico e estadiamento iniciais segundo os grupos de risco do câncer de próstata, a maioria dos pacientes irá receber tratamento com intenção curativa. Geralmente, este tratamento inicial pode ser administrado de duas formas principais: cirurgia ou radioterapia. Com o tempo, cerca de 27 a 53% dos pacientes tratados primariamente com intenção curativa irão progredir para o estágio de recidiva bioquímica, que corresponde à detecção de doença residual ou recorrente através da elevação do PSA (antígeno prostático específico) em exames de sangue seriados, precedendo o aparecimento de manifestações clínicas ou de imagem de neoplasia viável **(2)**. Variações existem na literatura médica com relação à definição de recidiva bioquímica, sendo a mais comum utilizada (incluindo pelo Ministério da Saúde do Brasil) a que considera duas medidas consecutivas do PSA sérico com valor  $\geq 0.2$  ng/mL para pacientes que foram submetidos à cirurgia, ou um aumento no PSA sérico acima de 2 ng/mL em relação ao nadir para aqueles submetidos à radioterapia **(3,4)**.

A detecção de recidiva bioquímica se traduz na prática clínica em alta suspeição de doença viável, e a avaliação pormenorizada do paciente através de exame clínico e exames de imagem se tornam mandatórios, visto que alguns casos podem ser passíveis de uma segunda abordagem terapêutica com intenção curativa (terapia de resgate). Assim, o principal desafio neste contexto é esclarecer se o aumento progressivo no PSA corresponde a doença local, regional, ou à distância.

O PET/CT 68Ga-PSMA (doravante referido apenas como PET/CT PSMA) é um método de imagem desenvolvido na última década, baseado na administração endovenosa de um radiofármaco que se liga a moléculas de PSMA (antígeno de membrana específico da próstata), que são altamente expressas na superfície de células tumorais de origem prostática **(5-8)**. Em um único equipamento híbrido de PET/CT, dois conjuntos tomográficos de imagens são adquiridos para cada paciente examinado: 1) imagens de PET (tomografia por emissão de pósitrons), que ilustram como o radiofármaco foi absorvido pelo organismo; 2) imagens de CT (tomografia computadorizada), que fornecem alto detalhamento anatômico. Diversos ensaios clínicos estabeleceram as altas sensibilidade e especificidade do PET/CT PSMA, especialmente no cenário de recidiva bioquímica **(9-16)**, o que levou a sua adoção como método de imagem de escolha neste contexto pelos principais protocolos internacionais, como a Associação Européia de Medicina Nuclear e a Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular **(17-19)**.

No entanto, as realidades financeira e tecnológica da maioria dos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, ainda não permitem a adoção estrita desta recomendação, devido ao alto custo e baixa disponibilidade do PET/CT PSMA comparado a outros métodos. Para a incorporação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS), estudos de impacto econômico são necessários para definir a relação entre os custos relacionados à tecnologia e seu impacto real na saúde **(20)**.

O presente estudo é uma análise de comparação de custos entre estratégias antes e após o PET/CT PSMA no manejo de 59 pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata do SUS, com potencial de fornecer informações úteis para o desenvolvimento de análises de custo-efetividade no futuro.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Conforme nossa revisão da literatura, embora existam estudos prévios sobre PET/CT PSMA realizados no Brasil **(9,16,21-23)**, inclusive promovidos por universidades públicas, não encontramos no país trabalhos com enfoque em aspectos econômicos do método.

Em relação à literatura internacional, encontramos exemplos de custos do PET/CT PSMA, que permitem comparações à nossa realidade, em países desenvolvidos como a Suíça, Israel, Dinamarca e Austrália **(24)**. Estas comparações são introduzidas de forma oportuna na seção de Considerações Gerais.

### 3 HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A possibilidade de oferecer um exame de imagem de alto custo, já estabelecido em protocolos internacionais **(17-19)** e indisponível de forma rotineira no SUS, justifica a realização de toda análise útil e plausível da experiência. A adoção (ou não-adoção) futura do método pela rede pública necessita de estudos do ponto de vista econômico, mais especificamente, segundo o CONITEC, estudos de custo-efetividade **(20)**. Embora a realização deste tipo de estudo fosse a intenção inicial do projeto, a análise pormenorizada dos dados disponíveis revelou que o modelo ideal de estudo frente à presente amostra seria a comparação de custos, que apesar de não suprir a necessidade de estudos econômicos exigida, serve como ponto de partida no processo.

A hipótese proposta defende que, com maior probabilidade, a estratégia após a adoção do PET/CT PSMA irá apresentar maior custo em relação à estratégia pré-PSMA, visto que nesta, serão considerados os custos dos métodos de imagem tradicionais (mais disponíveis e mais baratos no cenário nacional), além do conhecimento prévio do alto custo relacionado à tecnologia abordada. Com relação ao impacto no manejo terapêutico, tendo em vista que o estudo multicêntrico de origem já revelou resultado positivo em relação a esta variável, se hipotetiza que a análise do subgrupo da presente amostra (pacientes brasileiros) tende a também apresentar impacto no manejo terapêutico derivado da adoção do PET/CT PSMA.



#### 4 OBJETIVOS

O estudo multicêntrico internacional promovido pela Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA)(25), do qual a presente dissertação deriva, teve por objetivo principal avaliar a acurácia do PET/CT PSMA na detecção de doença local e/ou sistêmica em diferentes centros ao redor do mundo.

A partir da amostra brasileira, de 59 pacientes, o presente estudo tem por objetivo principal comparar custos entre as estratégias antes e após a adoção do PET/CT PSMA especificamente para o cenário brasileiro, da perspectiva do SUS. Como objetivo secundário, se avaliou o impacto do método no manejo terapêutico.

## 5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 5.1 PACIENTES

A amostra de nosso estudo deriva do estudo multicêntrico internacional supracitado, publicado em 2021, que abrangeu mais de mil pacientes ao redor do mundo **(25)**. O objetivo primário deste estudo original foi avaliar a performance do PET/CT PSMA no contexto de recidiva bioquímica entre 15 países. Dos 165 pacientes do Brasil, 59 eram do SUS, que são os pacientes avaliados no presente estudo. Todos os 59 pacientes foram acompanhados no Hospital Erasto Gaertner (Curitiba, Brasil), e todos foram submetidos ao exame de PET/CT PSMA na mesma clínica privada de diagnóstico por imagem.

Todos os pacientes atenderam aos critérios de recidiva bioquímica após o tratamento primário com intenção curativa, foram submetidos ao PET/CT PSMA, e tiveram um período mínimo de 6 meses de acompanhamento. Os critérios de inclusão foram:

- a) idade > 18 anos;
- b) adenocarcinoma de próstata comprovado histologicamente;
- c) tratamento prévio com intenção curativa (prostatectomia radical ou radioterapia);
- d) recidiva bioquímica definida como aumento no PSA sérico acima de 0,2 ng/mL confirmado em duas medidas consecutivas (para pacientes após prostatectomia radical), ou aumento absoluto no PSA sérica de 2 ng/mL acima do nadir (para pacientes após radioterapia);
- e) pacientes com PSA entre 4 e 10 foram considerados elegíveis apenas se métodos de imagem convencionais (tomografia computadorizada e cintilografia óssea) foram negativos);

f) termo de consentimento assinado.

Critério de exclusão foram:

a) histórico de outras neoplasias;

b) histórico de doença de Paget;

c) pacientes com recidiva bioquímica e PSA  $\geq$  10 ng/mL.

O comitê de investigadores responsável pelo estudo multicêntrico desenvolveu um formulário padronizado de coleta de dados, que foi preenchido para cada paciente (Apêndice 4). Estes formulários foram preenchidos de maneira multidisciplinar, pela equipe médica assistente (urologistas e oncologistas) e pela equipe de imagem (radiologistas e médicos nucleares), e foram revisados pelos investigadores principais de cada centro anteriormente à submissão à IAEA. Todos os centros participantes obtiveram aprovação dos comitês de ética locais.

## 5.2 DADOS

Visto que os formulários originais do estudo multicêntrico da IAEA continham múltiplas informações de cada paciente, ressaltamos o que foi de fato utilizado em nossa análise. O objetivo foi comparar custos entre duas estratégias: antes e após o PET/CT PSMA (Figura 1). A primeira estratégia, “antes do PET/CT PSMA”, incluiu os seguintes custos:

a) Custos dos métodos de imagem anteriores ao PET/CT PSMA: são os custos relacionados a todos os métodos de imagem tradicionais que potencialmente foram

realizados (cintilografia óssea, ressonância magnética da pelve, tomografia computadorizada e/ou ultrassonografia transretal). Esta informação foi manejada de forma diferenciada segundo 3 cenários, que serão posteriormente explicados.

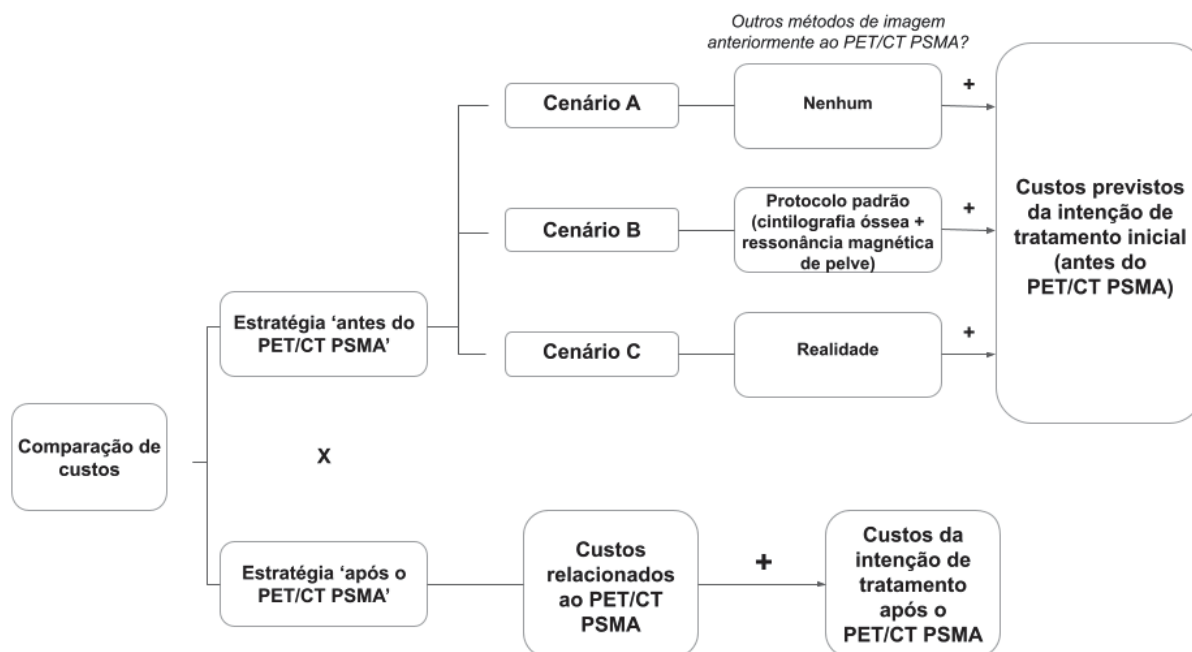
b) Custos de tratamento inicialmente previstos: são os custos relativos às terapias às quais os pacientes teriam sido submetidos caso a informação fornecida pelo PET/CT PSMA não existisse. Informar a intenção de tratamento inicial anteriormente ao PET/CT PSMA era solicitado nos formulários padronizados de coleta de dados.

A segunda estratégia, “após o PET/CT PSMA”, incluiu os seguintes custos:

a) Custos relacionados ao PET/CT PSMA (produção do radiofármaco, equipamentos, mão-de-obra, etc).

b) Custos de intenção de tratamento após o PET/CT PSMA: são os custos relacionados às novas escolhas terapêuticas às quais os pacientes foram submetidos por decisão da equipe médica assistente após as informações do PET/CT PSMA.

Com exceção dos custos relacionados ao PET/CT PSMA (que foram obtidos por consulta ao setor financeiro da clínica privada de diagnóstico por imagem que realizou os exames), todos os outros custos foram obtidos da perspectiva do SUS como pagador, acessando dados no SIGTAP-DATASUS. O SIGTAP-DATASUS é uma ferramenta online de acesso aberto do governo brasileiro, que contém os custos de todos os procedimentos e medicações oferecidos no SUS (26). Os custos foram considerados para um período estimado de 24 meses, com a orientação da equipe médica assistente sobre quais custos levar em consideração.



**Figura 1:** Diagrama de desenho do estudo de comparação de custos.

Para ambas as estratégias, as intenções de tratamento foram divididas em dois grandes grupos: resgate e sistêmico (i.e, curativo e paliativo, respectivamente), com 4 opções de tratamento de resgate: prostatectomia radical (**RP**), radioterapia exclusiva (**RT**), linfadenectomia pélvica (**LNP**) e radioterapia com terapia antiandrogênica combinada (**RT + ADT**); e 4 opções de tratamento sistêmico: terapia antiandrogênica (**ADT**), quimioterapia (**QT**), orquiectomia bilateral (**ORC**) e vigilância ativa (**SRV**). Todos os custos relativos às intenções de tratamento e métodos de imagem estão detalhados nos Apêndices 1 e 2.

### 5.3 ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DE CUSTOS

Para facilitar a revisão por pares, todos os custos são apresentados em dólares americanos (US\$). A conversão a partir da moeda original (Real brasileiro) foi realizada sobre a média de câmbio dos 3 anos do estudo (2019-2021), que representa 1 dólar equivalente a 4,83 reais, de acordo com dados oficiais do governo brasileiro (27). Os custos antes e após a realização do PET/CT PSMA foram tabulados individualmente para cada paciente (Apêndice 3). Na estratégia “antes do PET/CT PSMA”, 3 cenários distintos foram criados e comparados. A diferença entre os 3 cenários diz respeito aos custos relacionados a eventuais métodos de imagem realizados anteriormente ao PET/CT PSMA.

No ‘Cenário A’, nenhum custo relativo a métodos de imagem anteriores ao PET/CT PSMA foram levados em consideração, como se este tivesse sido o primeiro exame de imagem realizado. No ‘Cenário B’, todos os pacientes foram considerados como tendo sido submetidos à cintilografia óssea + ressonância magnética da pelve, que é o protocolo padrão estipulado pelo Serviço para investigação de casos de recidiva bioquímica. No ‘Cenário C’, os custos considerados refletem os métodos de imagem aos quais cada paciente foi de fato submetido, o que na realidade se mostrou altamente heterogêneo.

A lógica por trás da criação destes 3 cenários foi visando levar em conta o possível impacto de custos de outros métodos de imagem que não o PET/CT PSMA caso eles não tenham sido realizados (Cenário A), caso todos os pacientes tivessem sido submetidos ao protocolo padrão do Serviço (Cenário B), e o que de fato foi a realidade da amostra (Cenário C). Todos os outros custos em ambas as estratégias (antes e após o PET/CT PSMA) foram preservados entre os 3 cenários (i.e, custos relacionados à intenção inicial de tratamento antes do PET/CT PSMA, custos relacionados à intenção de tratamento após o PET/CT PSMA; e custos relacionados ao PET/CT PSMA propriamente dito).

#### 5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em cada cenário, as diferenças de custo (antes e após o PET/CT PSMA) foram calculadas para todos os pacientes. Visto que o Teste de Shapiro-Wilk rejeitou a normalidade de distribuição para estas diferenças de custo, o Teste do Sinal foi escolhido para a análise estatística. Para cada um dos 3 cenários, os resultados são apresentados como *mediana* ( $p25$ ;  $p75$ ) de custos para cada uma das 2 estratégias (antes e após o PET/CT PSMA). O impacto do PET/CT PSMA na intenção de tratamento está apresentado na seção de Resultados. A mudança no manejo terapêutico foi comparada antes e após o PET/CT PSMA utilizando o Teste de McNemar, analisando as proporções dos pacientes alocados para terapia de resgate ou sistêmica em cada estratégia. O impacto foi considerado positivo quando houve divergência entre as intenções de tratamento antes e após o PET/CT PSMA.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Stata versão 15.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) e o nível de significância foi definido como  $p < 0,05$ .

## 6 RESULTADOS

A idade média dos 59 pacientes foi de 65,9 anos. O PET/CT PSMA foi considerado positivo (i.e, foi capaz de identificar ao menos um local de doença com expressão de PSMA) em 38 dos 59 pacientes (64,4%). Este resultado foi similar à taxa de positividade encontrada no estudo multicêntrico da IAEA (65,1%).

Ao todo, 44 pacientes haviam sido submetidos à prostatectomia como tratamento primário (74,6%) e 15 haviam sido submetidos à radioterapia (25,4%). Com relação ao Escore de Gleason (EG), esta foi a distribuição da amostra: EG7: 39 pacientes (66,1%), EG8: 10 (16,9%); EG9: 9 (15,2%); EG10: 1 (1,7%). O nível médio do PSA à época de realização do PET/CT PSMA (duas semanas para mais ou para menos) foi de 1,7 ng/mL (0,4 - 8,2). O tempo médio de duplicação do PSA foi de 11,2 meses. O tempo médio de acompanhamento foi de 13,4 meses (6,0 - 29,0).

O PET/CT PSMA apresentou impacto na intenção de tratamento em 36 pacientes (61%; no estudo da IAEA: 56,8%). Anteriormente à obtenção da informação do PET/CT PSMA, a terapia de resgate (i.e, com intenção curativa) era a intenção de tratamento favorecida para manejo da recidiva bioquímica, informada para 45 pacientes (76,3%), sendo 29 através de radioterapia, 11 através de radioterapia combinada à terapia anti-androgênica, 3 por linfadenectomia e 2 por prostatectomia. Terapia sistêmica (i.e, paliativa) era o plano indicado para os outros 14 pacientes (23,7%).

Após o PET/CT PSMA, esta escala se inverteu. A terapia sistêmica se tornou a intenção de tratamento prevalente, sendo escolhida para 32 pacientes (54,2%), contra terapia de resgate para os 27 remanescentes (45,8%) (Figuras 2 e 3). Entre estes 27, nenhum teve cirurgia indicada como nova intenção de tratamento, seja por prostatectomia ou linfadenectomia (contra 5 pacientes para os quais cirurgia com intenção curativa era o tratamento proposto antes do PET/CT PSMA: 3 por linfadenectomia e 2 por prostatectomia).



As tabelas a seguir ilustram a distribuição das intenções de tratamento antes e após a realização do PET/CT PSMA:

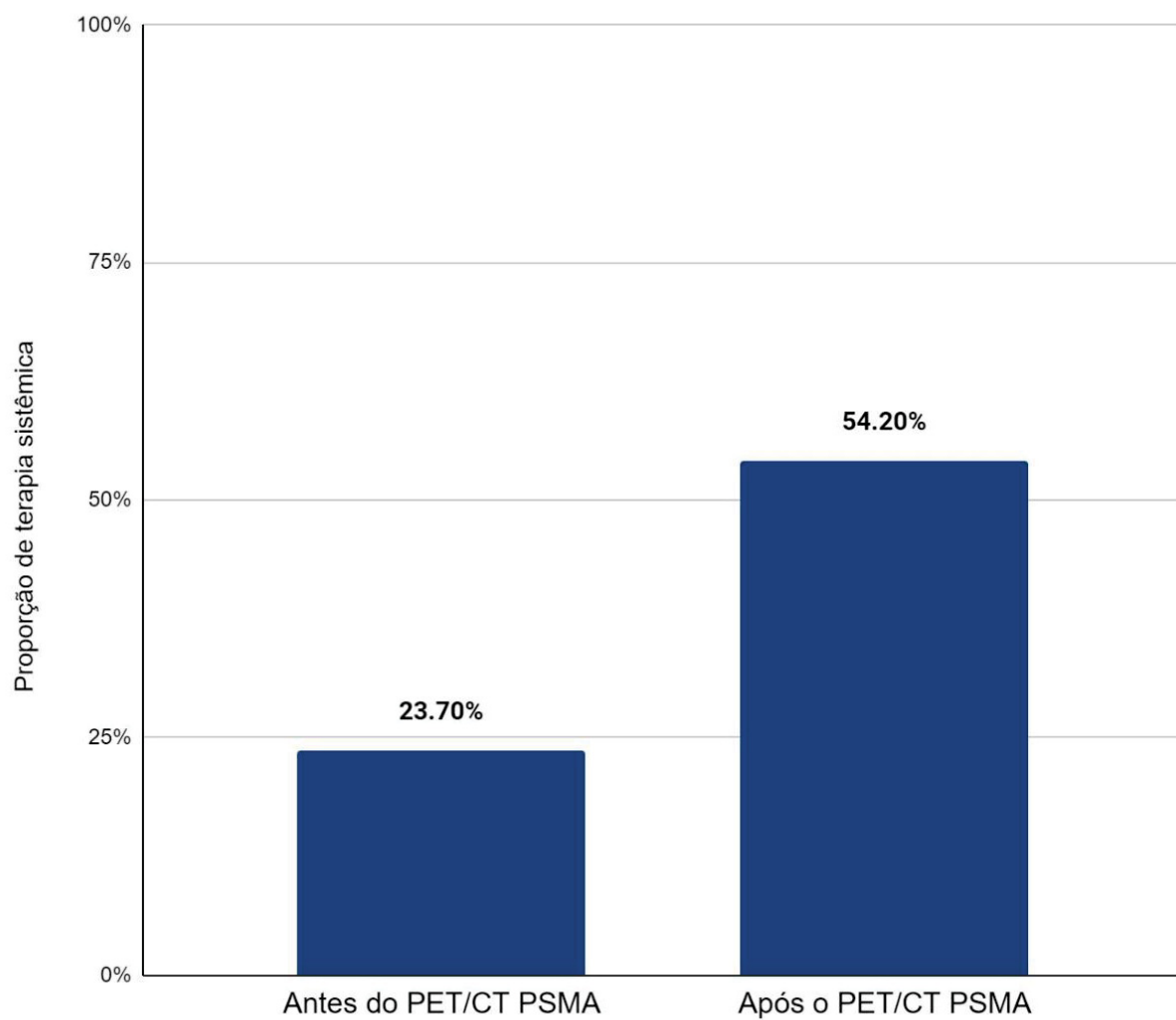
TABELA 1 - INTENÇÃO DE TRATAMENTO ANTES E APÓS O PET/CT PSMA

INTENÇÃO DE TRATAMENTO	ANTES DO PET/CT PSMA n=59	APÓS O PET/CT PSMA n=59	valor de <i>p</i>
Prostatectomia (terapia de resgate) - RP	2 (3,4%)	0	=0,15
Linfadenectomia (terapia de resgate) - LNP	3 (5,1%)	0	=0,08
Radioterapia exclusiva (terapia de resgate) - RT	29 (49,1%)	13 (22,0%)	<0,001
RT + ADT (terapia de resgate)	11 (18,6%)	14 (23,7%)	=0,08
Terapia antiandrogênica (terapia sistêmica) - ADT	12 (20,3%)	23 (39,0%)	<0,05
Quimioterapia (terapia sistêmica) - QT	1 (1,7%)	2 (3,4%)	=0,3
Orquiectomia bilateral (terapia sistêmica) - ORC	1 (1,7%)	2 (3,4%)	=0,3
Vigilância ativa (terapia sistêmica) - SRV	0	5 (8,5%)	<0,05

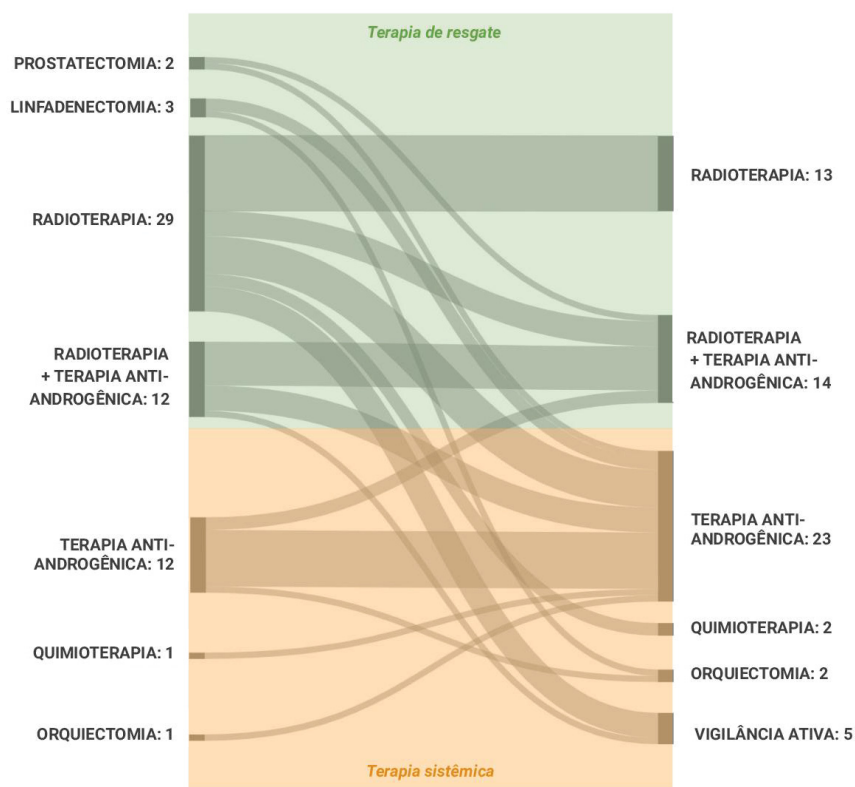
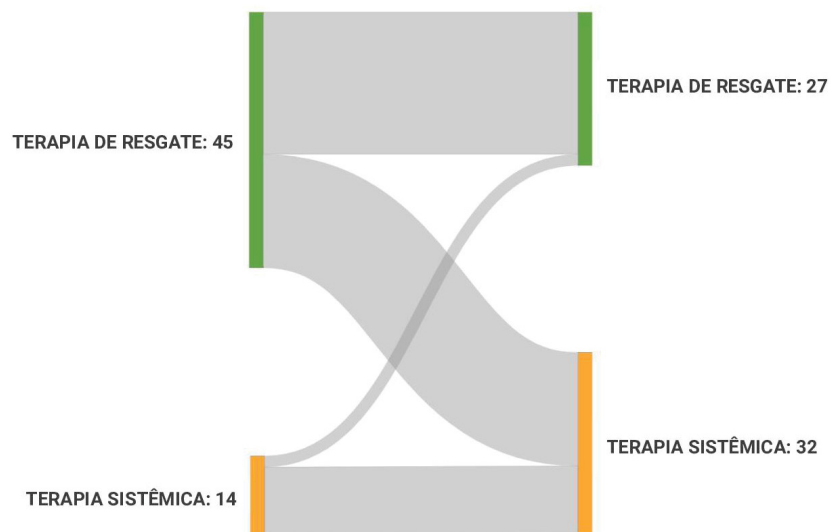
TABELA 2: INTENÇÃO DE TRATAMENTO POR CATEGORIA - ANTES E APÓS O PET/CT PSMA

INTENÇÃO DE TRATAMENTO (n=59)	ANTES DO PET/CT PSMA	APÓS O PET/CT PSMA
Terapia de resgate	45 (76,3%)	27 (45,8%)
Terapia sistêmica	14 (23,7%)	32 (54,2%)

*p*<0,001



**Figura 2: Proporção de pacientes com intenção de terapia sistêmica antes e após a realização do PET/CT PSMA.**



**Figura 3: Diagramas de Sankey ilustrando o impacto do PET/CT PSMA no manejo terapêutico por categoria (resgate e sistêmico) e pormenorizado por modalidade de tratamento.**

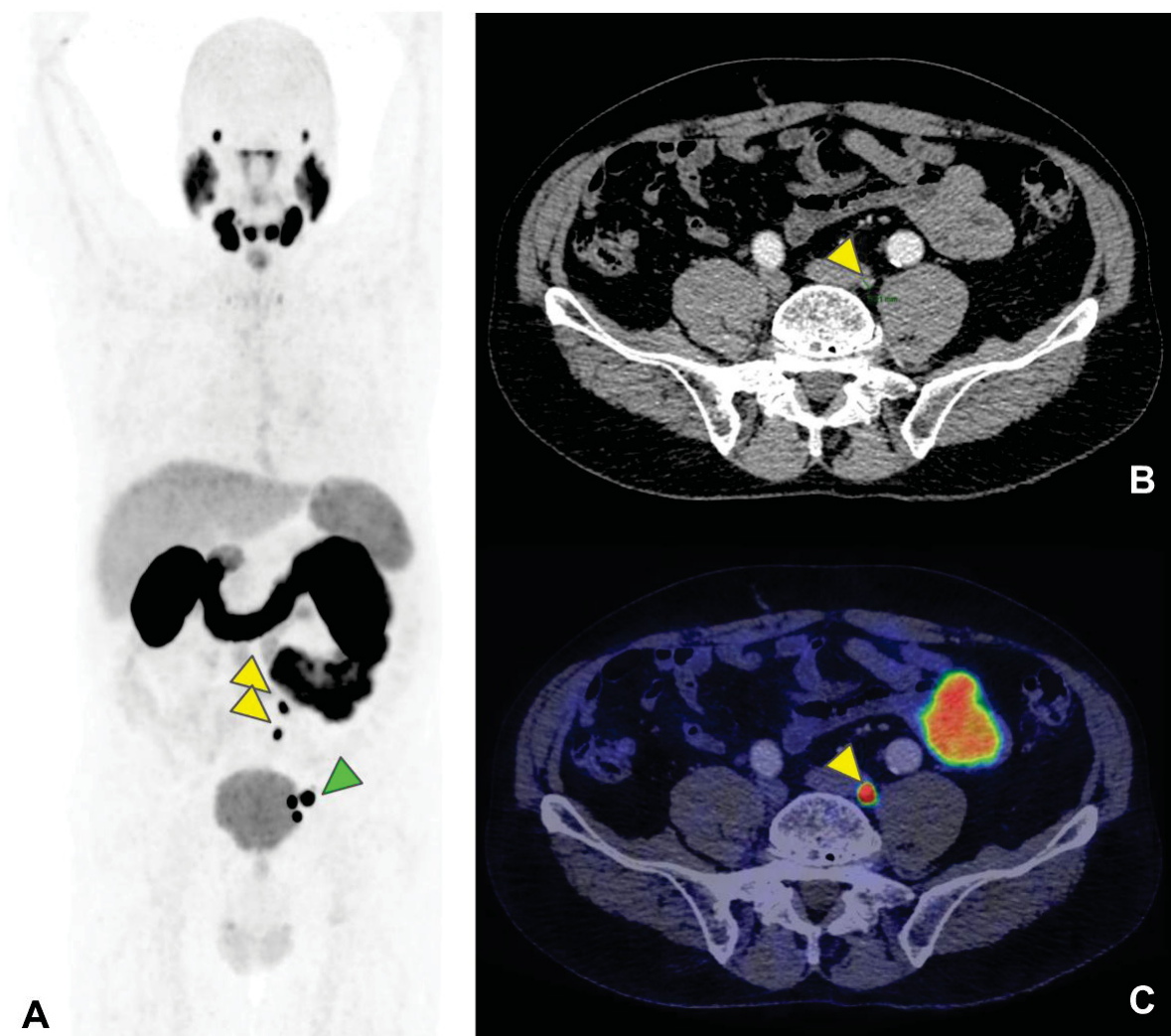


Figura 4: Exemplo ilustrativo do impacto do PET/CT PSMA no manejo terapêutico. A: Reconstrução PET 3D MIP; B: Tomografia computadorizada (CT); C: Imagens de fusão PET/CT. Embora a avaliação por CT seja capaz de identificar o acometimento neoplásico secundário em linfonodos ilíacos internos à esquerda devido a suas grandes dimensões (marcador verde), com base apenas neste achado o paciente seria classificado como N1M0 (acometimento em linfonodos regionais e sem metástases à distância), e portanto candidato à terapia de resgate (com intenção curativa). Contudo, o PET/CT PSMA identificou acometimento também em linfonodos ilíacos comuns à esquerda, baseado apenas na alta expressão do PSMA (marcadores amarelos em A e

**C), uma vez que as dimensões e contornos destes linfonodos estão preservados (marcador amarelo em B), e portanto não seriam considerados como acometidos com base apenas nos critérios morfológicos da CT. O acometimento desta cadeia linfonodal revelado pelo PET/CT PSMA é considerado não-regional (M1), determinando portanto alteração da intenção terapêutica para tratamento sistêmico (paliativo).**

Após a análise do impacto do PET/CT PSMA nas intenções de tratamento, seguimos com a avaliação dos resultados em relação aos custos envolvidos. Em todos os 3 cenários, a estratégia “após o PET/CT PSMA” apresentou maiores custos em comparação à estratégia “antes do PET/CT PSMA” (Tabela 3), com a maior diferença de custo entre as duas estratégias observada no Cenário A (US\$ 1087,35) e menor no Cenários B (US\$ 992,17), o que se traduz em uma diferença média de US\$ 95,18 entre os dois cenários (representando de forma esperada o custo exato da realização dos exames de imagem de cintilografia óssea + ressonância magnética da pelve anteriormente ao PET/CT PSMA, conforme protocolo padrão do Serviço, que é o fator distinto entre estes 2 cenários).

## **7 DISCUSSÃO**

Da presente dissertação, foi produzido o artigo abaixo reproduzido:

**<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT changes management for prostate cancer biochemical recurrence patients in the Brazilian Unified Healthcare System (SUS). Is it worth it? A cost-comparison study.**

**Authors:** Mateos Bogoni<sup>1</sup> (bogonimateos@gmail.com), Juliano Julio Cerci<sup>2</sup> (cercijuliano@hotmail.com), Evelinda Marramon Trindade<sup>3</sup> (evelinda.trindade@hc.fm.usp.br), Miguel Morita Fernandes da Silva<sup>2</sup> (mim247@harvard.mail.edu), Marina Bicalho Silveira<sup>4</sup> (mbs@cdtn.br), Jonas Luiz Pereira<sup>1</sup> (jonataslp@me.com), Murilo de Almeida Luz<sup>1</sup> (muriloaluz@gmail.com), Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira<sup>5</sup> (berteixeira@gmail.com).

<sup>1</sup> Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Brazil.

<sup>2</sup> Quanta Diagnóstico e Terapia, Curitiba, Brazil.

<sup>3</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

<sup>4</sup> Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte, Brazil.

<sup>5</sup> Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Corresponding Author: Mateos Bogoni ([bogonimateos@gmail.com](mailto:bogonimateos@gmail.com); ORCID: 0000-0002-3892-3455)

**Abstract**

*Purpose:* To compare costs between strategies prior to and after  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT for the Brazilian Unified Healthcare System (SUS) and its impact on therapeutic management.

*Methods:* The referring physicians were surveyed on their treatment intentions under two different strategies: prior to and after PSMA PET/CT. Cost comparison results are presented as costs median (p25; p75) for each of the 2 strategies. The shift on therapeutic management was compared prior to and after PSMA PET/CT performance using McNemar's statistical test.

*Results:* The sample studied included 59 patients (mean age: 65.9 years). PSMA PET/CT was considered positive in 38 out of 59 patients (64.4%). Accordingly, PSMA PET/CT impacted on the treatment intention for 36 patients (61%). Prior to obtaining PSMA PET/CT information, salvage therapy (i.e., with curative intent) was the intended treatment for most patients, and afterwards this was significantly reduced (76.3% vs 45.8%,  $p < 0.001$ ). In contrast, systemic therapy (i.e., palliative) increased as the treatment intention after PSMA PET/CT information (23.7% vs 54.2% for prior and after PSMA PET/CT respectively;  $p < 0.001$ ). The "after PSMA PET/CT" strategy presented higher overall costs than the "prior to PSMA PET/CT" strategy in all compared scenarios, with the maximum of \$ 1087.35 cost difference and the minimum of \$ 992.17. In all scenarios, nearly half of this cost difference was related to the PSMA PET/CT costs themselves, and half to the new treatment choices that stem from PSMA PET/CT information.

*Conclusion:* Providing PSMA PET/CT to SUS patients presented higher costs when compared to conventional imaging methods. Adding PSMA PET/CT to the workflow had an impact on therapeutic management, mainly representing a shift from futile curative treatments to systemic palliative ones.

## INTRODUCTION

Prostate cancer is the most common neoplasm in Brazil's male population (with the exception of non-melanoma skin cancer). Around 65,840 new cases are estimated for each year of the 2020-2022 triennium, an approximate risk of 62.95 new cases per 100,000 men, with approximately 3,560 cases expected in the state of Paraná alone [1].

After initial diagnosis and staging according to prostate cancer risk groups, most patients will receive treatment with curative intent. In general, this initial treatment can be carried out in two main ways: surgery or radiotherapy. Over time, about 27 to 53% of patients treated primarily with curative intent will progress to biochemical recurrence, which corresponds to the detection of residual or recurrent disease through PSA (prostate specific antigen) elevation in serial blood assessments, preceding the appearance of clinical or imaging manifestations of viable disease [2]. Variations exist in medical literature regarding biochemical recurrence definition, being the most used (including the Brazilian Ministry of Health) the one considering two consecutive serum PSA measurements of  $\geq 0.2$  ng/mL for patients who underwent surgery, or an increase in serum PSA of 2 ng/mL above the nadir for those who underwent radiotherapy [3,4].

The detection of biochemical recurrence translates into clinical practice into high suspicion of viable disease, and detailed patient assessment through clinical examination and imaging methods are mandatory, since some cases might still enable a second curative approach (salvage therapy). Thus, the main challenge in this context is to clarify whether the progressive increase in PSA reflects local, regional, and/or distant disease.

$^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (henceforth referred to only as PSMA PET/CT) is an imaging method developed in the last decade, based on the intravenous administration of a radiotracer that binds to PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) molecules, which are highly expressed on the surface of prostate tumor cells [5-8]. In a single hybrid PET/CT equipment, two sets of images are acquired for each patient: 1) PET images, which illustrate how the radiotracer was absorbed throughout the body; and 2) CT images, which provide highly detailed anatomical information. Several clinical trials have established the



high sensitivity and specificity of PSMA PET/CT, especially in the setting of biochemical recurrence [9-16], which led to its adoption as imaging method of choice by the main international protocols and guidelines, such as those from the European Association of Nuclear Medicine, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, European Association of Urology (EAU) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [17-19].

However, the financial and technological realities of most developing countries, including Brazil, do not yet allow to strictly follow this recommendation, due to the high cost and low availability of PSMA PET/CT compared to other methods. For the technology to be incorporated into the public healthcare system (SUS), studies of its economic impact are necessary to define the relationship between technology-related expenses and their actual impact on health [20].

The present study is primarily a cost comparison analysis between strategies prior to and after PSMA PET/CT in the workup of 59 prostate cancer patients with biochemical recurrence from the SUS cohort. As a secondary objective, PSMA PET/CT impact on therapeutical management was also accessed. This analysis might provide valuable information for the development of cost-effective estimations in the future.

## **MATERIALS AND METHODS**

### ***Patients***

The cohort from our study stems from a recently published international multicentric study promoted by the International Atomic Energy Agency (IAEA), which enrolled over a thousand patients worldwide [21]. The goal of this primary study was to evaluate PSMA PET/CT performance in the biochemical recurrence setting among 15 countries around the globe. From the 165-patient cohort from Brazil, 59 were from the public healthcare system, *Sistema Único de Saúde* SUS, presently studied. All

59 patients were evaluated and followed at the Hospital Erasto Gaertner (Curitiba, Brazil), and all underwent PSMA PET/CT in the same private diagnostic imaging clinic.

All patients met the criteria of biochemical recurrence after primary treatment with curative intent, were submitted to PSMA PET/CT, and had at least a 6-month period of follow-up. Inclusion criteria were:

- a) age > 18 years;
- b) histologically proven prostate adenocarcinoma;
- c) previous treatment with curative intent (radical prostatectomy or radiotherapy);
- d) biochemical recurrence defined as an increase in serum PSA above 0.2 ng/mL confirmed in 2 consecutive measurements (for patients after radical prostatectomy), or as an absolute increase in serum PSA of 2 ng/mL above the nadir (for patients after radiotherapy);
- e) patients with PSA between 4 and 10 were considered eligible only if conventional imaging methods (computed tomography and bone scintigraphy) were negative;
- f) signed consent form.

Exclusion criteria were:

- a) history of another cancer;
- b) history of Paget's disease;
- c) patients with biochemical recurrence and PSA  $\geq$  10 ng/mL.

The investigators' committee responsible for the multicentric study designed a standardized data collection form, which was completed for each patient (appendix 1 on Supplemental material). These forms were filled out in a multidisciplinary manner, by the assistant medical team (urologists and oncologists) and the imaging team (radiologists and nuclear physicians), and were later reviewed by the principal investigators from each center prior to submission to the IAEA. All participating centers obtained approval from the local ethics committees.

**Data**

Since the forms from the multicentric IAEA study contained multiple information for each patient, we must highlight what was ultimately used in our analysis. The objective was to compare costs between two strategies: prior to and after PSMA PET/CT (Figure 1). The first strategy, "prior to PSMA PET/CT", included the following costs:

a) Imaging methods prior to PSMA PET/CT costs: these are the costs related to traditional imaging methods that may have been performed: bone scintigraphy (\$39.54), pelvic MRI (\$55.64), abdominal computerized tomography (\$28.65) and/or transrectal ultrasound (\$19.12). This information was handled differently in 3 distinct scenarios, which will be later further explained.

b) Initial intended treatment costs prediction: these are the costs related to therapies to which the patients would have been submitted if the information provided by PSMA PET/CT was non-existent. Informing the intended treatment intention prior to PSMA PET/CT was requested in the standard data collection forms.

The second strategy, "after PSMA PET/CT", included the following costs:

a) PSMA PET/CT related costs (radiotracer production, machinery, personnel, etc).

b) Treatment intention after PSMA PET/CT costs: these are the costs related to the new therapies to which the patients will be submitted by decision of the assistant medical team after PSMA PET/CT information.

Except for the PSMA PET/CT costs (which were obtained by consulting the financial sector of the private imaging clinic which performed the scans, estimated to be \$524.19), all other costs were obtained from the perspective of the public healthcare system as payer, accessing the SUS reimbursement list on SIGTAP-DATASUS platform. SIGTAP-DATASUS is a Brazilian government online and open access system, which contains the official fees and conditions list for all procedures and medications offered by the SUS [22]. The costs were estimated considering a 24-month period, with the medical assistants' team guidance about which costs to be considered.

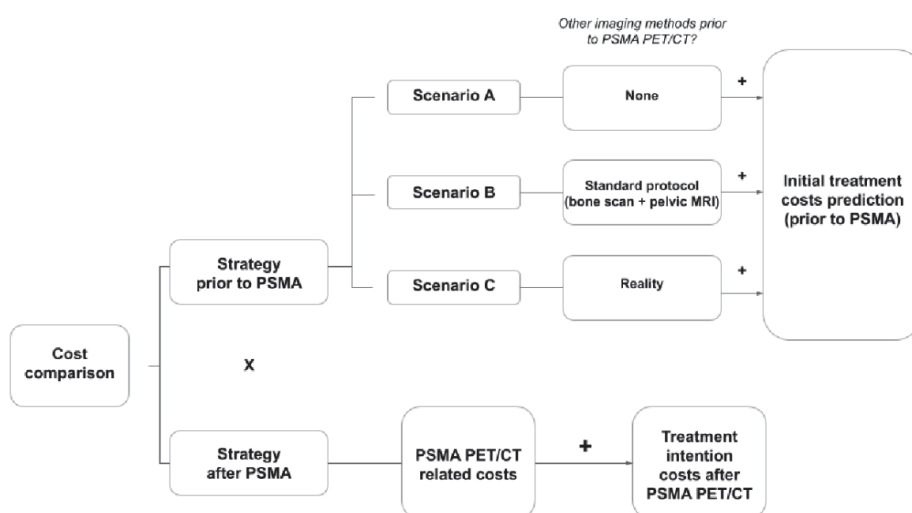


Fig.1 Cost-comparison study design diagram.

For both strategies, the treatment intentions were divided in two broad groups: salvage and systemic (i.e. curative and palliative, respectively), with 4 salvage therapy options: radical prostatectomy (RP; \$134.06), pelvic lymphadenectomy (LNP; \$901.84), exclusive radiotherapy (RT; \$1224.41) and combined radiotherapy and anti-androgenic therapy (RT+ADT; \$4871.79); and 4 systemic therapy options: anti-androgenic therapy (ADT; \$3647.38), chemotherapy (QT; \$160.62), bilateral orchiectomy

(ORC; \$105.04) and active surveillance (SRV; \$157.30). All the costs related to the treatment intentions and imaging methods are detailed in Supplemental material tables 1 and 2.

### ***Cost comparison analysis***

In order to facilitate peer review, all costs are presented in U.S. dollars. The conversion from the original currency (Brazilian Real) was made upon the mean exchange rate from the 3 years of the study (2019 - 2021), resulting in 1 U.S. dollar being equal to 4.83 Brazilian reais, according to official data from the Brazilian government [23]. The costs prior to and after PSMA PET/CT performance were tabulated for each individual patient (Supplemental material table 3). In the “prior to PSMA PET/CT” strategy, three distinct cost scenarios were created and compared. The difference between the 3 scenarios was regarding the costs related to eventual imaging methods performed prior to PSMA PET/CT.

In Scenario A, no imaging method costs prior to PSMA PET/CT were taken into account, as if PSMA PET/CT had been the first imaging study performed. In Scenario B, all patients were accounted for as having been submitted to bone scintigraphy + pelvic MRI, which is the service standard protocol in biochemical recurrence cases. In Scenario C, the costs reflected the real imaging methods to which each patient was submitted, which turned out to be quite heterogeneous.

The reasoning behind creating these 3 scenarios was to account for the possible cost impact of imaging methods other than PSMA PET/CT if they were not performed at all (Scenario A), if all patients were submitted to the service standard protocol (Scenario B), and to the reality of our cohort (Scenario C). All other costs in both strategies (prior to and after PSMA PET/CT performance) were preserved between the 3 scenarios (i.e., costs related to the initial treatment intention prior to PSMA PET/CT; costs related to the treatment intention after PSMA PET/CT; and costs related to PSMA PET/CT imaging).

### **Statistical Analysis**

In each scenario, the cost differences (prior to and after PSMA PET/CT performance) were calculated for all patients. Since the Shapiro-Wilk test rejected normal distribution for these cost differences, the Sign test was chosen for statistical analysis. For each of the 3 scenarios, results are presented as costs *median* (*p25*; *p75*) for each of the 2 strategies (prior to and after PSMA PET/CT). PSMA PET/CT treatment intention impact is presented in the Results. Impact was considered positive when the treatment intention prior to and after PSMA PET/CT information differed. The shift on therapeutic management between the salvage and systemic categories was compared prior to and after PSMA PET/CT performance using McNemar test.

All statistical analyses were performed using Stata version 15.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) and the level of significance was defined as  $p < 0.05$ .

### **RESULTS**

Mean age of the 59 patients was 65.9 years (SD: 7.68). PSMA PET/CT was considered positive (i.e., was able to identify at least one suspected site of disease with PSMA expression) in 38 out of 59 patients (64.4%). This was similar to the resulting positivity rate from the IAEA multicentric study (65.1%).

Overall, 44 patients had been submitted to prostatectomy as primary treatment (74.6%) and 15 had been submitted to radiotherapy (25.4%). This Brazilian cohort's grades of Gleason Score (GS) at prostate biopsy presented the following distribution: GS7: 39 patients (66.1%), GS8: 10 (16.9%); GS9: 9 (15.2%); GS10: 1 (1.7%). Average PSA level at the time of PSMA PET/CT performance (from 2 weeks before up to 2 weeks after the scan) was 1.7 ng/mL (0.4 - 8.2). Mean PSA doubling time was 11.2 months (SD: 8.94). These patients were followed-up during 13.4 months, on average, ranging from 6.0 to 29.0 months.

PSMA PET/CT had an effective impact on treatment intention for 36 patients (61%; comparable to the rate of changes observed in the overall IAEA study: 56.8%). A priori salvage therapy was the informed treatment intention for 45 patients (76.3%), being 29 through radiotherapy, 11 through combined radiotherapy and anti-androgenic therapy, 3 through lymphadenectomy and 2 through prostatectomy. Systemic therapy (i.e., palliative) was the indicated plan for the other 14 patients (23.7%).

After PSMA PET/CT results, this scale was shifted. Systemic therapy became the most prevalent treatment intention, being chosen for 32 patients (54.2%), versus salvage therapy being chosen for the remaining 27 (45.8%) (Figure 2). Among these 27 patients, none had surgery (whether by prostatectomy or lymphadenectomy) indicated as the new intended treatment, in contrast to 5 patients for whom surgery with curative intent was proposed before PSMA PET/CT: 3 lymphadenectomies and 2 prostatectomies.

The tables 1 and 2 illustrate the distribution of the treatment intentions prior to and after PSMA PET/CT performance:

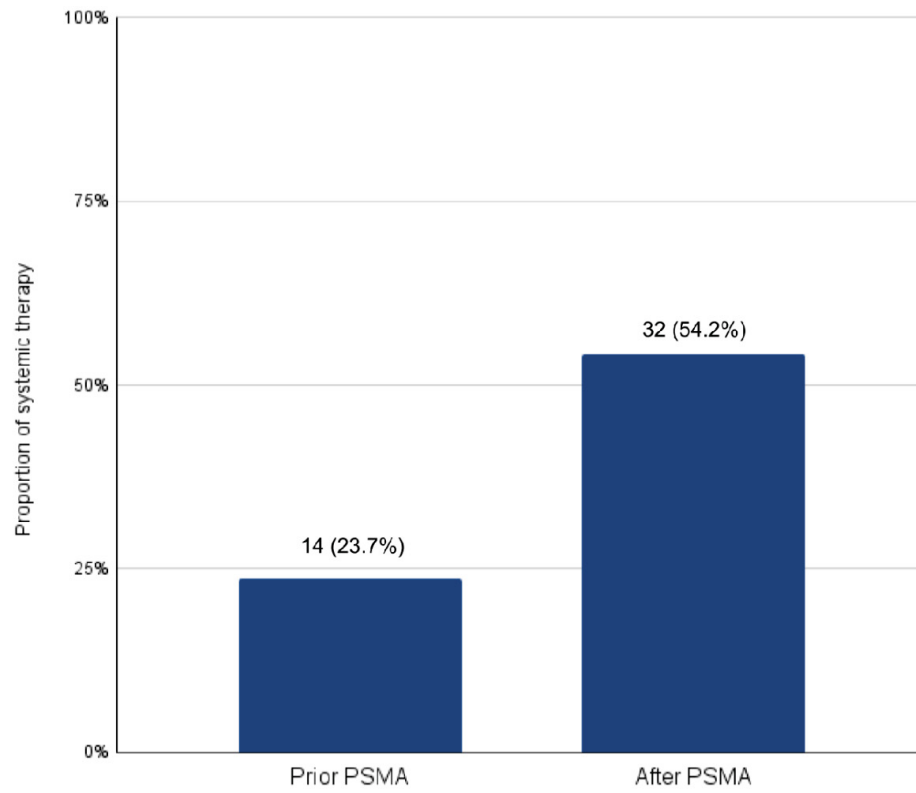
TABLE 1 - TREATMENT INTENTION PRIOR TO AND AFTER PSMA PET/CT

TREATMENT INTENTION	PRIOR TO PSMA PET/CT n=59	AFTER PSMA PET/CT n=59	p value
Prostatectomy (salvage therapy) - RP	2 (3.4%)	0	=0.15
Lymphadenectomy (salvage therapy) - LNP	3 (5.1%)	0	=0.08
Exclusive radiotherapy (salvage therapy) - RT	29 (49.1%)	13 (22.0%)	<0.001
RT + ADT (salvage therapy)	11 (18.6%)	14 (23.7%)	=0.08
Anti-androgenic therapy (systemic therapy) - ADT	12 (20.3%)	23 (39.0%)	<0.05
Chemotherapy (systemic therapy) - QT	1 (1.7%)	2 (3.4%)	=0.3
Bilateral orchiectomy (systemic therapy) - ORC	1 (1.7%)	2 (3.4%)	=0.3
Active surveillance (systemic therapy) - SRV	0	5 (8.5%)	<0.05

TABLE 2 - TREATMENT INTENTION CATEGORY PRIOR TO AND AFTER PSMA PET/CT

TREATMENT INTENTION	PRIOR TO PSMA PET/CT n=59	AFTER PSMA PET/CT n=59	p value
Salvage therapy	45 (76.3%)	27 (45.8%)	<b>p&lt;0.001</b>
Systemic therapy	14 (23.7%)	32 (54.2%)	





**Fig.2** Proportion of patients with systemic therapy intention prior to and after PSMA PET/CT performance.

Following analysis of PSMA PET/CT impact on treatment intentions, we proceeded to evaluate the results regarding the costs involved. In all 3 scenarios, the “after PSMA PET/CT” strategy presented higher overall costs compared to the “prior to PSMA PET/CT” strategy (Table 3), with the highest cost difference between the two strategies observed on Scenario A (\$ 1087.35), and the lowest on Scenario B (\$ 992.17), which stands as a \$ 95.18 mean difference between both scenarios (expectedly representing the exact cost of performing the service standard protocol of bone scintigraphy + pelvic MRI prior to PSMA PET/CT per patient, which is the actual distinctive factor between these 2 scenarios).

## **DISCUSSION**

PSMA PET/CT is an established imaging method in the management of patients with prostate cancer. Over time, indications for PSMA PET/CT have grown. First in biochemical recurrence, then in initial staging of intermediate and high-risk disease and last in the treatment of advanced disease [24-26]. In addition, new randomized trials with new hormonal agents are being designed with innovative primary endpoints based on PET PSMA/CT [27]. In the near future, it may be imperative that new imaging modalities become part of health public practice. Due to its high cost, its adoption in Brazil still lacks feasibility studies.

This first experience of performing PSMA PET/CT for Brazilian public healthcare system patients with prostate cancer biochemical recurrence revealed at least 3 important pieces of information.

First, the method presented a significant impact on therapeutic management, as was observed worldwide [21]. More than half of all patients (61%) had their treatment intention altered because of the information provided by PSMA PET/CT, which was similar to the impact rate found in the IAEA multicentric study (56.8%). Overall, this impact was mainly observed as a shift trend from salvage therapy to systemic therapy, which happened in 18 of the 59 patients (30.5%). Since this represents choosing not to administer a potentially curative treatment, it seems that, for these patients, PSMA PET/CT revealed disease extension to be greater than what was thought based on conventional imaging

methods and clinical data. Hence, in these particular cases, it means that PSMA PET/CT information enabled to avoid treatments with curative intent which would actually have been futile and poorly indicated, including 5 surgical procedures (2 prostatectomies and 3 lymphadenectomies), that were ultimately substituted by systemic therapy.

Second, adding PSMA PET/CT to the workflow brought higher costs in comparison to the strategy without the method. This was expected, since the technology is still quite expensive, relying on imported supplies and demanding high-cost facilities and personnel. In contrast to PSMA PET/CT related costs found in medical literature [28], its cost in Brazil in our experience (\$524.19) seems to be lower in comparison to developed countries such as Switzerland (\$2737.88), Israel (\$1801.85), Denmark (\$1387.90) and Australia (\$680.27). This could be explained by the overall lower supply costs in a country with lower comparative income such as Brazil, although we refrain from further speculation in our analysis.

Third, and perhaps more interestingly, this higher cost observed in the “after PSMA PET/CT” strategy cannot be solely explained by the costs involved with performing the exam. In fact, PSMA PET/CT imaging costs (\$524.19) appear to represent only about half of the cost difference of not performing it, since the mean cost difference between the 2 strategies in the 3 scenarios was equivalent to \$1,028.32.

This implies that the other half of these cost differences (of performing PSMA PET/CT or not) comes from the shift in the therapeutic management itself. Since we have already pointed out the shift trend from salvage to systemic therapy brought out by PSMA PET/CT information, one can assume that lowering the salvage treatment intention rate and increasing the systemic treatment intention rate entails higher costs, at least from our study narrow time window (costs estimated for 24 months).

The Brazilian SUS cohort’s grades of Gleason Score (GS) at prostate biopsy, average PSA level and mean PSA doubling time were comparable to the overall distribution in the IAEA study. The Brazilian SUS cohort’s grades of Gleason Score (GS) were distributed as: GS7: 39 patients (66.1%; IAEA: 61.1%), GS8: 10 (16.9%; IAEA: 19.5%); GS9: 9 (15.2%; IAEA: 17.9%); GS10: 1 (1.7%; IAEA: 1.5%); average PSA level at the time of PSMA PET/CT performance was 1.7 ng/mL (0.4 - 8.2), same as in the IAEA

study (0.1-9.9); and mean PSA doubling time was 11.2 months (SD: 8.94), also similar to the IAEA study: 11.18 months (SD: 13.15).

However, we must remember that this treatment intention change actually represents avoiding curative therapies that would have been futile, and were ultimately not performed because PSMA PET/CT allowed for a better understanding of the real disease burden. Thus, another hypothesis comes to mind: perhaps, from our narrow time window perspective, these higher costs in the “after PSMA PET/CT” strategy actually represent an “anticipation of expenditures”. The reasoning behind this is that these higher costs presented themselves only after futile curative treatments were avoided, and to a great extent (35.6%). Therefore, we highlight the necessity of similar studies, but with broader time windows, hypothesizing that, in the long run, the economic savings of not performing PSMA PET/CT early in the workflow could possibly be outweighed in the future by the costs of performing futile curative treatments, and later also by the costs of the systemic therapies to which these patients would end up being submitted to anyway.

Although we tried to approach the costs involved in each component of the study in great detail (Supplemental material table 1), the impossibility of actually gathering every conceivable cost must be highlighted as a limitation to our study, especially regarding costs related to complications from the therapies (and also from the imaging methods, to a lesser extent). Unfortunately this information was not available in a consistent manner in our data. Another limitation, already mentioned, was our narrow time window, which did not allow for more robust ascertainments regarding the cost differences.

TABLE 3: COSTS PRIOR TO AND AFTER PSMA PET/CT FOR EACH SCENARIO

	Prior to PSMA		After PSMA	
	Mean	Mean	Diff.	p value
	Median	Median		
	(p25; p75)	(p25; p75)		
<b>Scenario A</b>	<b>\$ 230.69</b>	<b>\$ 339.43</b>		
	\$ 122.44	\$ 417.18	<b>\$ 1,087.35</b>	<0.001
	(122.44; 364.76)	(174.86; 417.18)		
<b>Scenario B</b>	<b>\$ 240.21</b>	<b>\$ 339.43</b>		
	\$ 131.96	\$ 417.18	<b>\$ 992.17</b>	<0.001
	(131.96; 374.28)	(174.86; 417.18)		
<b>Scenario C</b>	<b>\$ 238.88</b>	<b>\$ 339.43</b>		
	\$ 134.82	\$ 417.18	<b>\$ 1,005.45</b>	<0.001
	(122.44; 170.10)	(174.86; 417.18)		

*Note: In the "prior to PSMA PET/CT" strategy, 3 distinct cost scenarios were created and compared. The difference between the 3 scenarios was regarding the costs related to eventual imaging methods performed prior to PSMA PET/CT. In Scenario A, no imaging method costs prior to PSMA PET/CT were taken into account, as if PSMA PET/CT had been the first imaging study performed. In Scenario B, all patients were accounted for as having been submitted to bone scintigraphy + pelvic MRI, which is the service standard protocol in biochemical recurrence cases. In Scenario C, the costs reflected the actual imaging methods to which each patient was submitted.*

**CONCLUSION**

Providing PSMA PET/CT to Brazilian Unified Healthcare System (SUS) patients presented higher costs when compared to conventional imaging methods. Adding PSMA PET/CT to the workflow had an impact on therapeutic management, mainly representing a shift from futile curative treatments to systemic palliative ones.

**DATA AVAILABILITY**

All data are openly available in the Supplemental Material tables.

**CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

**FUNDING STATEMENT**

The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript. The multicentric study from which our cohort stems was partially funded by the International Atomic Energy Agency (IAEA).

## SUPPLEMENTAL MATERIALS

All the costs related to the treatment intentions and imaging methods are detailed in Supplemental material tables 1 and 2. The costs prior to and after PSMA PET/CT performance were tabulated for each individual patient in Supplemental material table 3. The standardized data collection form complete for each patient is available in Supplemental material appendix 1.

Additionally, a filled "STROBE Criteria" checklist for cohort studies is supplied.

## REFERENCES

1 Observatório de Oncologia (Org). Indicadores da Oncologia. Observatório de Oncologia. 2023.

<https://observatoriodeoncologia.com.br/indicadores-da-oncologia/>. Accessed 15 Jan 2023.

2 Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243-262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>.

3 Ministério da Saúde do Brasil (Org). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. In: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2015.

[http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT\\_AdenocarcinomadeProstata\\_.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata_.pdf).

Accessed 15 Jan 2023.

4 Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. 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 Jul 15;65(4):965-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>.

5 Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G, Fox JJ, Horti A, Mease RC, Pomper MG. <sup>68</sup>Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem*. 2010 Jul 22;53(14):5333-41. <https://doi.org/10.1021/jm100623e>.

6 Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, Eiber M, Haberkorn U, Hofman MS, Hope TA, Kumar R, Rowe SP, Schwarzenboeck SM, Fanti S, Herrmann K. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1626-1638. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05245-y>.

7 Markowski MC, Chen Y, Feng Z, Cullen J, Trock BJ, Suzman D, Antonarakis ES, Paller CJ, Rosner I, Han M, Walsh PC, Partin AW, Eisenberger M. PSA Doubling Time and Absolute PSA Predict Metastasis-free Survival in Men With Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Dec;17(6):470-475.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.08.002>.



8 Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, Calais J, Fendler WP, Carroll PR. Metaanalysis of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. *J Nucl Med*. 2019 Jun;60(6):786-793. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219501>.

9 Matushita CS, da Silva AMM, Schuck PN, Bardisserotto M, Piant DB, Pereira JL, Cerci JJ, Coura-Filho GB, Esteves FP, Amorim BJ, Gomes GV, Brito AET, Bernardo WM, Mundstock E, Fanti S, Macedo B, Roman DH, Tem-Pass CS, Hochhegger B. 68Ga-Prostate-specific membrane antigen (psma) positron emission tomography (pet) in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2021 Jul-Aug;47(4):705-729. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0817>.

10 Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kübler H, Haberkorn U, Eisenhut M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M. Evaluation of Hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015 May;56(5):668-74. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.154153>.

11 Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, Bektic J, Horninger W, Lukas P, Decristoforo C, Castellucci P, Fanti S, Virgolini IJ. (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 Jul;42(8):1284-94. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3078-6>.

12 Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):200-217. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170108>.

13 Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018 Aug;74(2):179-190. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.030>.

14 Bashir U, Tree A, Mayer E, Levine D, Parker C, Dearnaley D, Oyen WJG. Impact of Ga-68-PSMA PET/CT on management in prostate cancer patients with very early biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Apr;46(4):901-907. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4249-z>.

15 Albisinni S, Artigas C, Aoun F, Biau I, Grosman J, Gil T, Hawaux E, Limani K, Otte FX, Peltier A, Sideris S, Sirtaine N, Flamen P, van Velthoven R. Clinical impact of 68 Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int.* 2017 Aug;120(2):197-203. <https://doi.org/10.1111/bju.13739>.

16 Mattioli AB, Santos A, Vicente A, Queiroz M, Bastos D, Herchenhorn D, Srougi M, Peixoto FA, Morikawa L, da Silva JLF, Etchebehere E. Impact of 68GA-PSMA PET / CT on treatment of patients with recurrent / metastatic high risk prostate cancer - a multicenter study. *Int Braz J Urol.* 2018 Sep-Oct;44(5):892-899. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0632>.

17 Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, Giesel F, Haberkorn U, Hope TA, Kopka K, Krause BJ, Mottaghy FM, Schöder H, Sunderland J, Wan S, Wester HJ, Fanti S, Herrmann K. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Jun;44(6):1014-1024. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3670-z>.

18 Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, der Kwast THV, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, der Poel HGV, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Mottet N. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):263-282. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>.

19 Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, Bryce A, Chapin B, Cheng HH, D'Amico AV, Desai N, Dorff T, Eastham JA, Farrington TA, Gao X, Gupta S, Guzzo T, Ippolito JE, Kuettel MR, Lang JM, Lotan T, McKay RR, Morgan T, Netto G, Pow-Sang JM, Reiter R, Roach M, Robin T, Rosenfeld S, Shabsigh A, Spratt D, Teplý BA, Tward J, Valicenti R, Wong JK, Berardi RA, Sheard DA, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Dec;20(12):1288-1298. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0063>.

20 Ministério da Saúde do Brasil (Org). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. In: Diretrizes Metodológicas Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde: Desinvestimento e Reinvestimento. 2016. [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf\\_investimento\\_reinvestimento.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf). Accessed 15 Jan 2023.

21 Cerci JJ, Fanti S, Lobato EE, Kunikowska J, Alonso O, Medina S, Novruzov F, Lengana T, Granados C, Kumar R, Rangarajan V, Al-Ibraheem A, Hourani M, Ali NS, Ahmad A, Keidar Z, Küçük O, Elboga U, Bogoni M, Paez D. Diagnostic Performance and Clinical Impact of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in

Early Relapsed Prostate Cancer After Radical Therapy: A Prospective Multicenter Study (IAEA-PSMA Study). *J Nucl Med.* 2022 Feb;63(2):240-247. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.261886>.

22 Ministério da Saúde do Brasil (Org). In: Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. <http://www.datasus.gov.br>. Accessed 15 Jan 2023.

23 IPEADATA (Org). Brazilian macroeconomic data. IPEADATA. <http://www.ipeadata.gov.br/Default.aspx>. Accessed 15 Jan 2023.

24 Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong LM, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7).

25 Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, Pattison DA, Tan TH, Kirkwood ID, Ng S, Francis RJ, Gedye C, Rutherford NK, Weickhardt A, Scott AM, Lee ST, Kwan EM, Azad AA, Ramdave S, Redfern AD, Macdonald W, Guminski A, Hsiao E, Chua W, Lin P, Zhang AY, McJannett MM, Stockler MR, Violet JA, Williams SG, Martin AJ, Davis ID; TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021 Feb 27;397(10276):797-804. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3).

26 Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>.

27 National Library of Medicine (U.S.). (2020, September - ). A Study of Adding Apalutamide to Radiotherapy and LHRH Agonist in High-Risk Patients With Prostate-Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography (PSMA-PET) Positive Hormone-Sensitive Prostate Cancer Participants (PRIMORDIUM). Identifier NCT04557059. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557059>.

28 Alberts I, Mingels C, Zacho HD, Lanz S, Schöder H, Rominger A, Zwahlen M, Afshar-Oromieh A. Comparing the clinical performance and cost efficacy of [68Ga]Ga-PSMA-11 and [18F]PSMA-1007 in the diagnosis of recurrent prostate cancer: a Markov chain decision analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Oct;49(12):4252-4261. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05620-9>.

## 8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O PET/CT é um método de imagem já estabelecido no manejo de pacientes com câncer de próstata, com o espectro de indicações em crescimento. Foi primeiro estabelecido especialmente no cenário de recidiva bioquímica, e então no estadiamento inicial da doença de risco intermediário / alto, e por último na avaliação do tratamento da doença avançada **(28-30)**. Além disso, novos ensaios randomizados com agentes hormonais estão sendo desenhados com desfechos primários inovadores baseados no PET/CT PSMA **(31)**. No futuro próximo, talvez se torne imperativa a adoção de novos métodos de imagem na prática de saúde pública. Devido ao alto custo, a adoção do método no Brasil ainda carece de estudos de viabilidade, para esclarecer sua adequação na realidade do país.

Conforme a revisão da literatura, esta é uma das primeiras experiências de realização do PET/CT PSMA no SUS para pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata, tendo sido atingido o objetivo proposto de comparar custos entre as estratégias antes e após a adoção do método, revelando ao menos 3 importantes peças de informação.

Primeiro, o método apresentou um impacto significativo no manejo terapêutico, como foi observado a nível global **(25)**. Mais da metade de todos os pacientes (61%) tiveram suas intenções de tratamento alteradas devido à informação fornecida pelo PET/CT PSMA, que foi similar à taxa de impacto encontrada no estudo multicêntrico da IAEA (56,8%). Ao todo, este impacto foi observado principalmente como uma tendência de mudança da terapia de resgate para a terapia sistêmica, que ocorreu em 18 dos 59 pacientes (30,5%). Visto que isto representa uma escolha de não administrar um tratamento potencialmente curativo, há a impressão que, para estes pacientes, o PET/CT PSMA revelou extensões de doença maiores do que previamente imaginadas, baseado em outros métodos de imagem e nos dados clínicos disponíveis. Assim, nestes casos em particular, se presume que a informação do PET/CT

PSMA permitiu evitar tratamentos com intenção curativa que teriam na verdade sido fúteis e mal-indicados, incluindo 5 procedimentos cirúrgicos (2 prostatectomias e 3 linfadenectomias), que acabaram substituídos pela terapia sistêmica.

Segundo, adicionar o PET/CT PSMA ao manejo clínico trouxe maiores custos em comparação à estratégia sem o método. Isto era esperado, tendo em vista que esta tecnologia ainda é cara, dependendo de insumos importados e demandando mão-de-obra e instalações de alto custo. Em contraste com os custos do PET/CT PSMA encontrados na literatura médica (24), seus custos no Brasil em nossa experiência (US\$524,19) parecem menores em comparação aos de países desenvolvidos como a Suíça (US\$2737,88), Israel (US\$1801,85), Dinamarca (US\$1387,90) e Austrália (US\$680,27). Isto poderia ser explicado pelos menores custos de insumos em geral em um país de menor renda como o Brasil, porém nos abstermos de especulações de maior profundidade em nossa análise.

Terceiro, e talvez mais interessante, o maior custo observado na estratégia “após o PET/CT PSMA” não pode ser totalmente explicado pelos custos envolvidos com a realização do exame. Na realidade, os custos relacionados ao PET/CT PSMA (US\$524,19) parecem representar apenas cerca de metade da diferença de custos em relação a não realizá-lo, visto que a diferença de custo média entre as 2 estratégias nos 3 cenários foi equivalente a US\$1.028,32.

Isso implica que a outra metade destas diferenças de custos (de realizar ou não o PET/CT PSMA) vem da própria mudança nas intenções de tratamento. Tendo em vista a já descrita tendência de mudança da terapia de resgate para a terapia sistêmica advinda das informações do PET/CT PSMA, se pode assumir que reduzir a taxa de intenção de terapia de resgate e aumentar a taxa de intenção de terapia sistêmica acarreta maiores custos, pelo menos da estreita janela temporal de análise do nosso estudo (custos estimados para 24 meses).

Para a amostra brasileira analisada, os graus do Escore de Gleason (GS) à biópsia de próstata, nível médio do PSA e tempo médio de duplicação do PSA, foram comparáveis à distribuição geral do estudo multicêntrico da IAEA. Os graus do Escore de Gleason (GS) da amostra brasileira foram distribuídos como: GS7: 39 pacientes (66,1%; IAEA: 61,1%); GS8: 10 (16,9%; IAEA: 19,5%); GS9: 9 (15,2%; IAEA: 17,9%); GS10: 1 (1,7%; IAEA: 1,5%); o nível médio do PSA ao momento de realização do PET/CT PSMA foi de 1,7 ng/mL (0,4 - 8,2), semelhante em relação ao estudo da IAEA (0,1 - 9,9); e o tempo médio de duplicação do PSA foi de 11,2 meses (DP: 8,94), também similar ao estudo da IAEA: 11,18 meses (DP: 13,15).

Contudo, devemos lembrar que esta mudança na intenção de tratamento na verdade representa uma precaução de terapias curativas que teriam sido fúteis, e que deixaram de ser administradas pela informação do PET/CT PSMA ter permitido melhor compreensão das reais cargas de doença. Assim, uma próxima hipótese vem à mente: é possível que, do ponto de vista de nossa estreita janela temporal, estes altos custos da estratégia “após o PET/CT PSMA” na verdade representam uma “antecipação de gastos”. Este raciocínio presume que estes maiores custos se apresentaram apenas após as terapias curativas fúteis terem sido evitadas, o que de fato ocorreu, e de maneira expressiva (30,5% dos pacientes).

Portanto, ressaltamos a necessidade de estudos similares, porém com janelas temporais maiores, hipotetizando que, a longo prazo, a economia gerada ao se optar pela não-realização do PET/CT PSMA de modo precoce no manejo clínico poderia possivelmente ser suplantada no futuro pelos custos de administrar terapias com intenção curativa fúteis, e mais tarde também pelos custos das terapias sistêmicas paliativas às quais esses pacientes iriam acabar sendo submetidos de qualquer forma. De preferência, o desenho de estudos futuros no modelo de análise de custo-efetividade pode ser particularmente útil da perspectiva de suprir o requerimento deste formato para avaliação formal de adoção do método na saúde pública.



Embora tenhamos tentado abordar os custos envolvidos em cada componente do estudo de forma detalhada (Apêndice 1), a impossibilidade de analisar absolutamente todo custo possível deve ser ressaltada como uma limitação do estudo, especialmente com relação aos custos de eventuais complicações das terapias (e também dos métodos de imagem, em menor extensão). Infelizmente, esta informação não era disponível de forma consistente em nossos dados. Além disso, houve a limitação da comparação entre um custo do setor privado (realização do PET/CT PSMA), com os demais custos advindos do SUS. Outra limitação, já mencionada, foi nossa janela temporal estreita, que não permitiu conclusões mais robustas com relação às diferenças de custos.

TABELA 3: CUSTOS ANTES E APÓS O PET/CT PSMA PARA CADA CENÁRIO

	<b>Antes do PSMA</b> <i>Média</i> <i>Mediana</i> <i>(p25; p75)</i>	<b>Após o PSMA</b> <i>Média</i> <i>Mediana</i> <i>(p25; p75)</i>	<b>Diferença</b>	<b>valor de p</b>
<b>Cenário A</b>	<b>US\$ 230,69</b> US\$ 122,44 (122,44; 364,76)	<b>US\$ 339,43</b> US\$ 417,18 (174,86; 417,18)	<b>US\$ 1087,35</b>	<0,001
<b>Cenário B</b>	<b>US\$ 240,21</b> US\$ 131,96 (131,96; 374,28)	<b>US\$ 339,43</b> US\$ 417,18 (174,86; 417,18)	<b>US\$ 992,17</b>	<0,001
<b>Cenário C</b>	<b>US\$ 238,88</b> US\$ 134,82 (122,44; 170,10)	<b>US\$ 339,43</b> US\$ 417,18 (174,86; 417,18)	<b>US\$ 1005,45</b>	<0,001

*Nota: No 'Cenário A', nenhum custo relativo a métodos de imagem anteriores ao PET/CT PSMA foram levados em consideração, como se este tivesse sido o primeiro exame de imagem realizado. No 'Cenário B', todos os pacientes foram considerados como tendo sido submetidos à cintilografia óssea + ressonância magnética da pelve, que é o protocolo padrão estipulado pelo Serviço para investigação de casos de recidiva bioquímica. No 'Cenário C', os custos considerados refletem os métodos de imagem aos quais cada paciente foi de fato submetido.*

## **9 CONCLUSÃO**

Oferecer o exame de PET/CT PSMA a pacientes do SUS apresentou maiores custos em comparação aos métodos de imagem convencionais. A adição desta tecnologia determinou impacto no manejo terapêutico destes pacientes, traduzido em uma tendência de substituição de tratamentos com intenção curativa fúteis por terapias paliativas sistêmicas.

## REFERÊNCIAS

- 1 OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA (Org). **Indicadores da Oncologia**. Observatório de Oncologia. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/indicadores-da-oncologia/>. Acesso em: 22 de jan. 2021.
- 2 MOTTET, Nicolas et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. **European Urology**, 2020.
- 3 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata**. 2015.
- 4 ROACH III, Mack 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**, v. 65, n. 4, p. 965-974, 2006.
- 5 BANERJEE, Sangeeta Ray et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 14, p. 5333-5341, 2010.
- 6 CECI, Francesco et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1. 0 for PSMA-PET. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, p. 1-13, 2021.
- 7 MARKOWSKI, Mark C. et al. PSA doubling time and absolute PSA predict metastasis-free survival in men with biochemically recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. **Clinical genitourinary cancer**, v. 17, n. 6, p. 470-475. e1, 2019.
- 8 HOPE, Thomas A. et al. Meta-analysis of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy for the detection of prostate cancer validated by histopathology. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 60, n. 6, p. 786-793, 2019.

- 9 MATUSHITA, Cristina S. et al. 68Ga-Prostate-specific membrane antigen (psma) positron emission tomography (pet) in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Int Braz J Urol**, v. 47, p. 705-29, 2021.
- 10 EIBER, Matthias et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Journal of nuclear medicine**, v. 56, n. 5, p. 668-674, 2015.
- 11 CECI, Francesco et al. 68Ga-PSMA PET/CT to restage prostate cancer after radical therapy. Results of a prospective single-center trial. 2017.
- 12 HOFMAN, Michael S. et al. Prostate-specific membrane antigen PET: clinical utility in prostate cancer, normal patterns, pearls, and pitfalls. **Radiographics**, v. 38, n. 1, p. 200-217, 2018.
- 13 HAN, Sangwon et al. Impact of 68Ga-PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **European urology**, v. 74, n. 2, p. 179-190, 2018.
- 14 BASHIR, Usman et al. Impact of Ga-68-PSMA PET/CT on management in prostate cancer patients with very early biochemical recurrence after radical prostatectomy. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 46, n. 4, p. 901-907, 2019.
- 15 ALBISINNI, Simone et al. Clinical impact of 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. **BJU international**, v. 120, n. 2, p. 197-203, 2017.
- 16 MATTIOLLI, Aline B. et al. Impact of 68GA-PSMA PET/CT on treatment of patients with recurrent/metastatic high risk prostate cancer-a multicenter study. **International braz j urol**, v. 44, n. 5, p. 892-899, 2018.

17 FENDLER, Wolfgang P. et al. 68 Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 44, n. 6, p. 1014-1024, 2017.

18 CORNFORD, Philip et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. **Eur Urol**. 2021 Feb;79(2):263-282.

19 SCHAEFFER, Edward M. et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. **J Natl Compr Canc Netw**. 2022 Dec;20(12):1288-1298.

20 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. **Diretrizes Metodológicas Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde: Desinvestimento e reinvestimento**. 2016. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf\\_investimento\\_reinvestimento.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf). Acesso em 22 de janeiro de 2021.

21 QUEIROZ, Marcelo A. et al. Clinical Impact of 68Ga-PSMA PET/CT in a Patient With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. **Clin Nucl Med**. 2016 Sep;41(9):e417-9.

22 BARBOSA, Felipe G. et al. Revisiting Prostate Cancer Recurrence with PSMA PET: Atlas of Typical and Atypical Patterns of Spread. **Radiographics**. 2019 Jan-Feb;39(1):186-212.

23 BARBOSA, Felipe G. et al. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Therapy Response Assessment in Metastatic Prostate Cancer. **Radiographics**. 2020 Sep-Oct;40(5):1412-1430.

24 ALBERTS, Ian et al. Comparing the clinical performance and cost efficacy of [68Ga]Ga-PSMA-11 and [18F]PSMA-1007 in the diagnosis of recurrent prostate cancer: a Markov chain decision analysis. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, 2021.

25 CERCI, Juliano J. et al. Diagnostic Performance and Clinical Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in Early Relapsed Prostate Cancer After Radical Therapy: A Prospective Multicenter Study (IAEA-PSMA Study). **Journal of nuclear medicine**, v. 63, n. 2, p. 240-247, 2021.

26 BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-**DATASUS**. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 3 de março de 2008.

27 BRASIL, **IPEADATA**. Disponível em <http://www.ipeadata.gov.br/Default.aspx>

Acesso em 3 de março de 2022.

28 HOFMAN, Michael S. et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. **Lancet**. 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216.

29 HOFMAN, Michael S. et al. TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. **Lancet**. 2021 Feb 27;397(10276):797-804.

30 SARTOR, Oliver et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **N Engl J Med**. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103.

31 ESTADOS UNIDOS, **NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE**. A Study of Adding Apalutamide to Radiotherapy and LHRH Agonist in High-Risk Patients With Prostate-Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography (PSMA-PET) Positive Hormone-Sensitive Prostate Cancer Participants (PRIMORDIUM). Identifier NCT04557059. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557059>. (2020, September - ).

## APÊNDICE 1 - CUSTOS RELACIONADOS ÀS INTENÇÕES DE TRATAMENTO E AOS MÉTODOS DE IMAGEM

SUPPLEMENTAL MATERIAL TABLE 1. COSTS RELATED TO THE TREATMENT INTENTIONS AND IMAGING METHODS										
TREATMENT INTENTION COSTS (6-month period)										
RP	Initial ambulatory appointment: \$2.07	Initial PSA measurement: \$3.40	Laparoscopic prostatectomy surgery: \$123.12	Admitted patient visitation round: \$0	Second ambulatory appointment: \$2.07	Second PSA measurement: \$3.40				=\$ 134.06
LNP	Initial ambulatory appointment: \$2.07	Initial PSA measurement: \$3.40	Lymphadenectomy surgery: \$890.80	Admitted patient visitation round: \$0	Second ambulatory appointment: \$2.07	Second PSA measurement: \$3.40				=\$ 901.84
RT	Initial ambulatory appointment: \$2.07	Initial PSA measurement: \$3.40	Hospital admission for radiotherapy: \$4.78	Prostate radiotherapy: \$209.70	Second ambulatory appointment: \$2.07	Second PSA measurement: \$3.40				=\$ 1224.41
ADT	Ambulatory appointment every 3 months (8 total): \$16.86	Zolpidem or Elpidem every 3 months (8 total): \$1886.34		PSA measurement every 3 months (8 total): \$17.28		Testosterone measurement every 3 months (8 total): \$17.28				=\$ 3447.38
RT + ADT		RT costs: \$1224.41			ADT costs: \$3647.38					=\$ 4871.79
OT	Initial ambulatory appointment: \$2.07	Initial PSA measurement: \$3.40	Doxorubicin every 3 weeks (8 cycles): \$148.83	Prophylaxis every 12h for 5 days (8 cycles): \$0.75	Second ambulatory appointment: \$2.07	Second PSA measurement: \$3.40				=\$ 160.82
ORC	Initial ambulatory appointment: \$2.07	Initial PSA measurement: \$3.40	Initial radiotherapy: \$2.16	Admitted patient visitation round: \$0.75	Second PSA measurement: \$3.40	Second testosterone measurement: \$2.16				=\$ 105.84
SRV	Ambulatory appointment every 6 months (4 total): \$8.28	PSA measurement every 6 months (4 total): \$13.60	Superior abdomen MRI: \$55.64		Pelvic MRI: \$55.64	Ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: \$24.14				=\$ 157.30
IMAGING METHODS COSTS										
68Ga-PSMA PET/CT*		Pelvic MRI**	Bone Scintigraphy	Abdominal CT	Transrectal Ultrasound					
	\$524.19	55.64	\$38.54	\$28.65		\$18.12				

Note: ADT: androgen deprivation therapy; RP: radical prostatectomy; LNP: pelvic lymphadenectomy; OT: chemotherapy; ORC: bilateral orchiectomy; SRV: active surveillance; MRI: magnetic resonance imaging; ES: bone scintigraphy; CT: computerized tomography; TRUS: transrectal ultrasound.  
\*68Ga-PSMA PET/CT costs were obtained by consulting the financial sector of the private imaging facility in which the scans were performed. For detailed information on the accounted costs, please refer to Supplemental Material Table 2.  
\*\*All other costs were obtained by consultation of public data available on the Ministry of Health's SICTAP/QUISUS website.

**APÊNDICE 2 - CUSTOS RELACIONADOS AO PET/CT PSMA**

	<b>CUSTO DÓLARES</b>	<b>CUSTO REAIS</b>
<b>Insumos de enfermagem*</b>	\$10,88	\$52,56
<b>Equipamento**</b>	\$123,47	\$596,36
<b>Síntese de 68Ga-PSMA <i>in loco</i></b>	\$389,84	\$1882,90
<b>Total</b>	\$524,19	\$2531,84
<i>*Insumos de enfermagem incluem itens como seringas, agulhas, bandagens, solução salina, medicamentos (furosemida), contraste iodado, luvas, etc. **Custos de equipamento incluem aqueles relacionados à aquisição e financiamento e também à manutenção geral.</i>		



**APÊNDICE 3 - CUSTOS ANTES E APÓS O PET/CT PSMA TABULADOS PARA  
CADA PACIENTE INDIVIDUALMENTE**



## APÊNDICE 4 - FORMULÁRIO PADRONIZADO DE COLETA DE DADOS



Version 3

### Case Report Form

IAEA CRP "Use of PET-CT with Gallium-68 Labelled Prostate Specific Membrane Antigen in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Prostate Cancer"

(To be completed by the local centre enrolling the patient)

Form completed (dd/mm/yyyy)	<input type="text"/>	Today	today
Study	<input type="radio"/> Baseline <input type="radio"/> Follow-up		
Follow-up	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13 <input type="radio"/> 14 <input type="radio"/> 15		
<b>Patient information</b>			
01.01 Institution	Select Centre ...		
01.02 Patient Initials	<input type="text"/>		
01.03 Age (at the time of the scan)	<input type="text"/>		
01.04 Weight	<input type="text"/>		
01.05 Height	<input type="text"/>		
<b>Clinical Information</b>			
02.01 Previous malignancies	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes		
02.01.01 If yes, please specify	<input type="text"/>		
02.02 Current infectious disease	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes		
02.02.01 If yes, please specify	<input type="text"/>		
02.03 ECOG Grade	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5		
0 - Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction 1 - Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work 2 - Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours		3 - Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours 4 - Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair 5 - Dead	
02.04 TNM	<input type="text"/>		
02.05 R	<input type="radio"/> Not applicable <input type="radio"/> Negative surgical margin <input type="radio"/> Positive margin		
<b>Pathological data</b>			
03.01 Gleason Score	<input type="text"/> <i>expressed as primary + secondary GS (e.g. 4+3)</i>		
03.02 Initial PSA before primary therapy	<input type="text"/>		
03.03 Radical therapy	<input type="radio"/> Radical prostatectomy <input type="radio"/> Primary radiotherapy		
03.04 Date of diagnosis	<input type="text"/> (dd/mm/yyyy)		
03.05 Date of primary treatment	<input type="text"/> (dd/mm/yyyy)		
03.06 Pelvic lymph node dissection performed	<input type="radio"/> No dissection <input type="radio"/> Pelvic lymph node dissection <input type="radio"/> Not applicable		
03.07 RT-Adjuvant	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes		
03.08 Date RT	<input type="text"/> (dd/mm/yyyy)		
03.09 Site RT	<input type="radio"/> Prostate bed <input type="radio"/> Pelvic lymph nodes <input type="radio"/> Prostate bed + lymph nodes <input type="radio"/> Not applicable		
03.10 ADT Adjuvant	<input type="radio"/> Hormonal therapy after primary treatment with adjuvant intent <input type="radio"/> No ADT		
<b>Biochemical Relapse Data</b>			
04.01 Androgen deprivation therapy (ADT) during biochemical relapse	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes		



04.02 PSA Nadir	<input type="radio"/> Lowest PSA after radiotherapy	<input type="radio"/> Not applicable
04.03 On-going ADT	<input type="radio"/> 1 ADT on-going at the time of the scan	<input type="radio"/> No ADT
04.04 Salvage therapy	<input type="radio"/> Salvage RT <input type="radio"/> Salvage PLND <input type="radio"/> Other salvage procedures <input type="radio"/> No salvage therapy during BCR	
04.05 Date of salvage therapy	<input type="text"/>	(dd/mm/yyyy)
04.06 Site salvage	<input type="radio"/> Prostate Bed <input type="radio"/> Pelvic LNs <input type="radio"/> Retroperitoneal and distant LNs <input type="radio"/> Prostate Bed + LNs <input type="radio"/> Other	
04.07 PSA BCR (ng/mL)	<input type="text"/>	First PSA level as assessed when BCR occurred
04.08 PSA BCR date	<input type="text"/>	(dd/mm/yyyy)
04.09 Time to relapse	<input type="text"/>	(in months)
04.10 Testosterone	<input type="text"/>	
04.11 PSA PET (ng/mL)	<input type="text"/>	At the time of the scan (+2weeks)
04.12 Date of PSA performed for PSMA-PET	<input type="text"/>	(dd/mm/yyyy)
04.13 PSA doubling time (in months)	<input type="text"/>	At the time of the scan
04.14 PSA Velocity (ng/mL/yr)	<input type="text"/>	At the time of the scan
<b>PSMA PET/CT Results and Findings</b>		
05.01 Date of PSMA scan	<input type="text"/>	(dd/mm/yyyy)
05.02 CT of PET/CT	<input type="radio"/> Low dose <input type="radio"/> Diagnostic <input type="radio"/> CECT	
05.03 PET results	<input type="radio"/> Positive for suspected PCa lesions <input type="radio"/> Negative for suspected PCa lesions	
05.04 PET indeterminate finding	<input type="radio"/> An indeterminate for suspected PCa lesions <input type="radio"/> No indeterminate PCa lesions	
05.05 Prostate bed	<input type="radio"/> Prostate/prostate bed relapse <input type="radio"/> No relapse	
05.06 dlocal	<input type="text"/>	Transverse view, dimension of the biggest lesion, e.g.: 2 x 2 cm
05.07 SUVmax local	<input type="text"/>	Of the lesion with highest uptake
05.08 Number of local lesions	Select number...	
05.09 LN local	<input type="radio"/> Pelvic LNs suspected for PCa relapse <input type="radio"/> No suspected pelvic LNs	
05.10 dLN local	<input type="text"/>	Transverse view, dimension of the biggest lesion, e.g.: 2 x 2 cm
05.11 SUVmax LN local	<input type="text"/>	Of the lesion with highest uptake
05.12 Number of lymph nodes	Select number...	
05.13 Bone	<input type="radio"/> Bone lesions <input type="radio"/> No bone lesions	
05.14 dbone	<input type="text"/>	Transverse view, dimension of the biggest lesion, e.g.: 2 x 2 cm
05.15 SUVmax Bone local	<input type="text"/>	Of the lesion with highest uptake
05.16 Bone number lesion	<input type="text"/>	Site of the lesion
05.17 Other	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Lung <input type="radio"/> Liver <input type="radio"/> Other	
05.18 If other, please specify	<input type="radio"/> 0-10 <input type="radio"/> > 10	
05.19 dother	<input type="text"/>	Transverse view, dimension of the biggest lesion, e.g.: 2 x 2
05.20 SUVmax other	<input type="text"/>	Of the lesion with highest uptake
05.21 Doubtful findings	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	
05.22 If yes, please specify	<input type="text"/>	
<b>Correlative Imaging</b>		
06.01 MR	<input type="radio"/> Not performed <input type="radio"/> Negative scan <input type="radio"/> Positive scan	
06.02 CT	<input type="radio"/> Not performed <input type="radio"/> Negative scan <input type="radio"/> Positive scan	
06.02.01 If positive scan showed	<input type="radio"/> Less PCa lesions than PSMS <input type="radio"/> Same lesions as PSMA <input type="radio"/> More PCa lesions than PSMA	
06.03 Bone scan	<input type="radio"/> Not performed <input type="radio"/> Negative scan <input type="radio"/> Positive scan	
06.03.01 If positive scan showed	<input type="radio"/> Less PCa lesions than PSMS <input type="radio"/> Same lesions as PSMA <input type="radio"/> More PCa lesions than PSMA	
06.04 TRUS	<input type="radio"/> Not performed <input type="radio"/> Negative scan <input type="radio"/> Positive scan	



06.04.01 If positive scan showed	<input type="radio"/> Less PCa lesions than PSMS <input type="radio"/> Same lesions as PSMA <input type="radio"/> More PCa lesions than PSMA
06.05 PET Choline	<input type="radio"/> Not performed <input type="radio"/> Negative scan <input type="radio"/> Positive scan
06.05.01 If positive scan showed	<input type="radio"/> Less PCa lesions than PSMS <input type="radio"/> Same lesions as PSMA <input type="radio"/> More PCa lesions than PSMA
06.06 PET Fluoride	<input type="radio"/> Not performed <input type="radio"/> Negative scan <input type="radio"/> Positive scan
06.06.01 If positive scan showed	<input type="radio"/> Less PCa lesions than PSMS <input type="radio"/> Same lesions as PSMA <input type="radio"/> More PCa lesions than PSMA
<b>Intent to Treatment</b>	
07.01 Salvage Radiotherapy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
07.02 Site S-RT ( <i>site of irradiation</i> )	<input type="radio"/> Prostate bed <input type="radio"/> Pelvic LNs <input type="radio"/> Prostate bed + Pelvic LNs
07.03 Salvage lymphadenectomy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
07.04 Site S-PLND	<input type="radio"/> Pelvic-LND <input type="radio"/> Extended-PLND
07.05 Other surgery	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
07.05.01 If yes, please specify	
07.06 Chemotherapy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Abiraterone <input type="radio"/> Enzalutamide <input type="radio"/> Other
07.06.01 If other, please specify	
07.07 Hormone therapy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
07.08 Radio nuclide therapy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> 223Ra <input type="radio"/> 177-Lu <input type="radio"/> Other Please specify
07.09 Further imaging required	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> TRUS <input type="radio"/> CT <input type="radio"/> MR <input type="radio"/> Choline PET <input type="radio"/> Fluoride PET
07.10 Further biopsy required	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
07.10.01 If yes, please specify	
<b>Follow-up Data</b>	
08.01 Follow-up	<input type="radio"/> Follow-up available <input type="radio"/> Follow-up not available
08.02 Follow-up ( <i>months</i> )	<input type="text"/> <i>months of follow-up after PSMA</i>
08.03 PSA during follow-up	<input type="text"/> <i>report all the PSA values assessed during patient follow-up</i>
08.04 Progression	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
08.05 Date of progression	<input type="text"/> <i>(dd/mm/yyyy)</i>
08.06 Death	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
08.07 Date of death	<input type="text"/> <i>(dd/mm/yyyy)</i>
08.08 Histology Prostate Bed	<input type="radio"/> Histological confirmation of the prostate bed relapse obtained <input type="radio"/> No histological confirmation
08.09 Histology LNs	<input type="radio"/> Histological confirmation of LNs relapse obtained <input type="radio"/> No histological confirmation
08.10 Histology Bone	<input type="radio"/> Histological confirmation of bone lesion obtained <input type="radio"/> No histological confirmation
08.11 Histology other	<input type="radio"/> Histological confirmation of other lesion obtained <input type="radio"/> No histological confirmation
08.11.01 If other, please specify	
08.12 MDT	<input type="radio"/> Metastasis directed therapy performed according to PSMA results <input type="radio"/> No MDT
08.13 Date of therapy	<input type="text"/> <i>(dd/mm/yyyy)</i>
08.14 Salvage Radiotherapy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
08.15 Site S-RT ( <i>site of irradiation</i> )	<input type="radio"/> Prostate bed <input type="radio"/> Pelvic LNs <input type="radio"/> Prostate bed + Pelvic LNs
08.16 Site S-PLND	<input type="radio"/> Pelvic-LND <input type="radio"/> Extended-PLND
08.17 Other surgery	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
08.17.01 If other, please specify	



08.18 Chemotherapy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Abiraterone <input type="radio"/> Enzalutamide <input type="radio"/> Other
08.18.01 If other, please specify	
08.19 Hormone therapy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
08.20 Radio nuclide therapy	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> 223Ra <input type="radio"/> 177-Lu <input type="radio"/> Other Please specify
08.21 Further imaging required	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> TRUS <input type="radio"/> CT <input type="radio"/> MR <input type="radio"/> Choline PET <input type="radio"/> Fluoride PET
08.22 Further biopsy required	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
08.22.01 If yes, please specify	



FOR DMC USE ONLY		
Form received:	<input type="text"/> Today (dd/mm/yyyy)	Comments: <input type="text"/>

*Espaço reservado à carta de aceite definitiva da publicação.*