

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

### **PET/CT com 68Ga-PSMA NO SEGUIMENTO DE PACIENTES APÓS TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA**

**Centro Cochrane do Brasil**

São Paulo, 26 de agosto 2019

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**Título:** PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA no seguimento de pacientes após tratamento de câncer de próstata

**Local e data:** São Paulo, 26 de agosto de 2019.

**Instituição:** Centro Cochrane do Brasil:

**Potenciais conflitos de interesse:** Nenhum conflito de interesse a declarar.

## **RESUMO EXECUTIVO**

### **Título/pergunta**

A tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-TC) com uso de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) ligado ao <sup>68</sup>Gálio (PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA) é efetiva e segura para seguimento após tratamento de câncer de próstata?

### **Contextualização sobre a doença**

O câncer de próstata é a doença neoplásica mais comum em homens, aproximadamente 1.000.000 homens são diagnosticados com câncer de próstata e mais de 300.000 homens morrem anualmente. O diagnóstico de câncer de próstata é baseado na avaliação microscópica do tecido prostático obtido por meio de biópsia por agulha, usando ultrassom transretal para obtenção de 10 a 12 amostras de tecido prostático. O prognóstico do câncer de próstata depende da estratificação de risco inicial que inclui características clínicas ou resultados de testes, níveis de antígeno prostático específico (PSA), número de núcleos positivos (escore de Gleason) e estágio clínico do tumor (TMN).

### **Caracterização da tecnologia**

O PSMA é uma proteína da superfície celular com uma expressão significativamente aumentada em células de câncer de próstata, por isso essa proteína pode servir como alvo para geração de imagens no diagnóstico e acompanhamento da resposta terapêutica do câncer de próstata. O uso do PSMA marcado com <sup>68</sup>Ga durante o exame de PET-TC tem mostrado maior sensibilidade e especificidade que a cintilografia óssea e a tomografia (TC) convencional para a detecção de metástases ósseas e viscerais.

### **Comparadores**

A cintilografia óssea convencional tecnécio 99m (99mTc) tem boa sensibilidade para detecção de lesões com atividades osteogênicas, mas podem apresentar resultados falsos positivos em situações como trauma e várias outras causas não cancerosas, por exemplo artrites e outros processos inflamatórios. Também apresenta sensibilidade e especificidade limitadas para detecção de lesões metastáticas microscópicas e lesões osteolíticas. A TC e a ressonância magnética apresentam

baixa sensibilidade e especificidade para a detecção de metástases linfonodais, embora tenham especificidade intermediária na detecção de metástases ósseas.

### **Avaliações prévias da tecnologia**

Após busca nos sítios de diversas agências de avaliação de tecnologia no Brasil e no mundo, não encontramos, até o momento, nenhuma avaliação foi publicada

### **Busca e análise de evidências científicas**

Foram feitas buscas nas bases de dados do MEDLINE, Biblioteca Cochrane, LILACS, Epistemonikos e TripDatabase, além de busca manual nas referências de revisões sistemáticas, artigos de revisão narrativa e diretrizes.

### **Estudos incluídos**

A busca identificou 1263 estudos. A partir da análise dos títulos e resumos 1242 foram excluídos, então 19 estudos foram lidos na íntegra e nenhum estudo preencheu critérios de inclusão.

### **Breve justificativa para a recomendação**

Não foram identificados estudos clínicos que avaliassem os efeitos clínicos (efetividade e segurança) do PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA quando realizado para acompanhamento após o tratamento do câncer de próstata.

### **Conclusão**

A recomendação do uso do PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA para o acompanhamento de pacientes após tratamento de câncer de próstata é INCERTA, pois não há evidências disponíveis sobre os seus efeitos sobre desfechos clínicos como mortalidade, recidiva e segurança em pacientes com câncer de próstata após o tratamento.

### **Observação**

A equipe técnica do projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

## Sumário

<b>PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMO EXECUTIVO</b> .....	<b>3</b>
Lista de Abreviaturas e Siglas .....	6
Contexto (objetivo e motivação) .....	8
Pergunta estruturada.....	9
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
Descrição da condição .....	10
<i>Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)</i> .....	10
<i>Critérios e métodos diagnósticos</i> .....	10
Prognóstico .....	11
Diretrizes do tratamento .....	11
Descrição da tecnologia .....	11
Aspectos regulatórios .....	12
Informações econômicas .....	12
Disponibilidade no SUS.....	12
Disponibilidade na Saúde Suplementar .....	12
<i>Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)</i> .....	12
<b>METODOLOGIA PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS</b> .....	<b>13</b>
Critérios de inclusão de estudos .....	13
Critérios de exclusão de estudos .....	14
Busca por estudos.....	14
<i>Seleção dos estudos</i> .....	15
<i>Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos</i> .....	15
<i>Apresentação dos resultados</i> .....	15
<i>Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas</i> .....	15
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
Resultados da busca.....	16
<b>CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</b> .....	<b>18</b>
Recomendações .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>19</b>

## Lista de Abreviaturas e Siglas

AMSTAR - *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CDSR - *The Cochrane Database of Systematic Reviews*

CENTRAL - *The Cochrane Register of Controlled Trials*

Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DeCIT - Departamento de Ciências e Tecnologia

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

EMA – *European Medicine Agency*

FDA - *Food and Drugs Administration*

<sup>68</sup>Ga – Gálio 68

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

IC95% - Intervalo de confiança 95%

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

NICE – *National of Institute for Health and Care Excellence*

NND - Número Necessário para causar Dano

NNT - Número Necessário para Tratar

OR – *Odds Ratio*

PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com gálio e antígeno de membrana específico da próstata.

PSA - *Prostatic Specific Antigen* (antígeno específico prostático)

PSMA – antígeno de membrana específico da próstata

PTC – Parecer Técnico-científico

RR – Risco Relativo

TC – Tomografia Computadorizada

## **Contexto (objetivo e motivação)**

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real<sup>1</sup>. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde<sup>2</sup>. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA no seguimento dos pacientes após tratamento de câncer de próstata. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA em relação a outros procedimentos de imagem após o tratamento do câncer de próstata. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA quando realizado no acompanhamento de pacientes após o tratamento de câncer de próstata.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde<sup>3</sup>.

## Pergunta estruturada

O PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA é efetivo e seguro para o seguimento de pacientes após tratamento de câncer de próstata?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com exposto abaixo:

P – Homens com câncer de próstata submetidos a tratamento

I – PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA durante o acompanhamento

C – Seguimento padrão disponível no SUS (sistema público ou saúde suplementar) podendo incluir cintilografia óssea, ressonância magnética ou tomografia computadorizada, nenhuma intervenção, apenas PSA.

O – Desfechos de efetividade clínica (redução de mortalidade geral e específica, qualidade de vida, recidiva) e de segurança (eventos adversos graves).

## INTRODUÇÃO

### *Descrição da condição*

O câncer de próstata é a doença neoplásica mais comum em homens e sua detecção em estágios iniciais têm aumentado significativamente, bem como a mortalidade resultante graças a conscientização e realização de exame de triagem com PSA<sup>4</sup>.

### *Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)*

Em todo o mundo, mais de 1.000.000 homens são diagnosticados com câncer de próstata e mais de 300.000 homens morrem anualmente, com uma incidência crescente como resultado de uma maior expectativa de vida<sup>5</sup>.

Os principais fatores de risco para o câncer de próstata são a idade e fatores genéticos (familiares e étnicos). O câncer de próstata é raro antes dos 50 anos de idade, aumentando a partir dos 50 anos e sua frequência é maior acima dos 65 anos. Formas familiares são responsáveis por aproximadamente 20% dos casos, mas transmissão hereditária definida como ocorrência três casos de câncer de próstata em parentes de primeiro ou segundo grau ou dois casos diagnosticados antes dos 55 anos<sup>6</sup>.

O câncer de próstata tem maior incidência na Europa e Estados Unidos e menor incidência na África e Ásia<sup>7</sup>.

### *Critérios e métodos diagnósticos*

O diagnóstico de câncer de próstata é baseado na avaliação microscópica do tecido prostático obtido por meio de biópsia por agulha, usando ultrassom transretal para obtenção de 10 a 12 amostras de tecido prostático<sup>8</sup>.

### *Prognóstico*

O prognóstico do câncer de próstata depende da estratificação de risco inicial que inclui características clínicas ou resultados de testes, níveis de antígeno prostático específico (PSA), número de núcleos positivos (escore de Gleason) e estágio clínico do tumor (classificação TMN)<sup>9</sup>.

### *Diretrizes do tratamento*

No tratamento de homens com doença localizada deve-se levar em consideração idade do paciente, estágio clínico do tumor, PSA sérico, escore de Gleason, número de biópsias positivas da próstata e quantidade de tecido maligno por núcleo para selecionar pacientes para tratamento, desde vigilância ativa apenas até multimodalidade de tratamento. Por exemplo, câncer de próstata localizado e de baixo grau (pontuação de Gleason de 6 ou menos) o tratamento deve ser acompanhamento e a prostatectomia não é recomendada<sup>8</sup>, pois menos que 6% destes pacientes progridem para doença avançada durante 10 anos de seguimento. Pacientes com escore de Gleason maior e sem evidências de metástases à distância, o tratamento pode consistir de prostatectomia radical combinada ou não com radioterapia. Formas mais avançadas recomendam-se tratamento multimodal como quimioterapia, hormonioterapia adjuvante associada a radioterapia<sup>8,9</sup>.

### *Descrição da tecnologia*

O antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) é uma proteína da superfície celular com uma expressão significativamente aumentada em células de câncer de próstata<sup>10</sup>, por isso essa proteína pode servir como alvo para geração de imagens no diagnóstico e acompanhamento da resposta terapêutica do câncer de próstata. Uso da PET-TC com PSMA ligada ao Gálio-68 tem se mostrado ser mais preciso que a cintilografia óssea e a tomografia computadorizada (TC) para a detecção de metástases ósseas e viscerais<sup>12</sup>.

### **Aspectos regulatórios**

O uso do PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ainda não foi aprovado e registrado no *Food and Drug Administration* (FDA), na *European Medicines Agency* (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Seu uso, portanto, ainda é em caráter experimental.

### **Informações econômicas**

Não há informações no banco de preço em saúde (<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e nem no SIGTAP (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) do PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA

### **Disponibilidade no SUS**

O PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA não está disponível no SUS.

### **Disponibilidade na Saúde Suplementar**

O PET/CT com  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA não foi incorporado no rol dos procedimentos da ANS.

### ***Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)***

A cintilografia óssea convencional tecnécio 99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) tem boa sensibilidade para detecção de lesões com atividades osteogênicas, mas podem apresentar resultados falsos positivos em situações como trauma e várias outras causas não cancerosas, por exemplo artrites e outros processos inflamatórios. Também apresenta sensibilidade e especificidade limitadas para detecção de lesões metastáticas microscópicas e lesões osteolíticas<sup>13</sup>. A tomografia computadorizada e ressonância magnética apresentam baixa sensibilidade e especificidade para a detecção de metástases linfonodais, embora tenham especificidade intermediária na detecção de metástases ósseas<sup>14</sup>.

## **METODOLOGIA PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

Este PTC partiu da seguinte pergunta seguindo o acrônimo PICO:

P = Homens após tratamento de câncer de próstata

I = PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA

C = Seguimento padrão disponível no SUS e saúde suplementar

O = Primários (mortalidade por câncer de próstata, eventos adversos graves) e secundários (mortalidade geral, eventos adversos não graves, QV, recidiva)

### **Critérios de inclusão de estudos**

#### ***Desenho de estudo***

A pesquisa nas bases de dados se direcionou inicialmente para estudos de revisões sistemáticas, caso não se encontrasse revisões sistemáticas ou, caso tais revisões fossem consideradas desatualizadas ou de baixa qualidade, seria considerada busca por ensaios clínicos randomizados (ECR). Em havendo uma ou mais revisões sistemáticas recentes, os resultados do PTC foram embasados nas revisões com maiores pontuações na qualidade metodológica de acordo com a ferramenta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)* <sup>30</sup>.

#### ***Participantes***

Homens com câncer de próstata sem indicação para tratamento por apresentarem baixo risco ou submetidos a prostatectomia radical ou outra intervenção com finalidade terapêutica não paliativa.

#### ***Comparações***

- PET/CT com <sup>68</sup>Ga-PSMA versus qualquer outra modalidade de exame de imagem para acompanhamento pós-tratamento.

## **Desfechos**

### Desfechos primários

- Mortalidade por câncer de próstata
- Reações adversas classificadas como sérias

### Desfechos secundários

- Mortalidade geral
- Eventos adversos classificados como não sérios
- Recidiva de doença
- Qualidade de vida

## **Critérios de exclusão de estudos**

Revisões sistemáticas com metanálise incluindo comparações indiretas ou mistas (metanálise em rede) foram excluídas, devido a sua maior probabilidade de gerar incertezas e falta de instrumento adequado de avaliação da qualidade metodológica validada.

## **Busca por estudos**

### *Busca em bases de dados eletrônicas*

As seguintes bases de dados foram utilizadas para localização de estudos:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed);
- Biblioteca Cochrane, incluindo Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde, BVS);
- TripDatabase.
- Epistemonikos Database

Busca manual a partir dos estudos identificados, revisões narrativas e protocolos clínicos foi realizada no sentido de se localizar revisões sistemáticas ou ECR não recuperados a partir das bases de dados eletrônicas.

### *Estratégias de Busca*

As estratégias de busca conforme base de dados estão descritas no **ANEXO 1**.

### *Seleção dos estudos*

Dois revisores realizaram o processo de seleção e de coleta de dados de forma independente.

### *Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.*

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC foi realizada a partir do AMSTAR-2 <sup>15</sup>, por dois revisores de forma independente.

### *Apresentação dos resultados*

Os resultados foram apresentados em termos do risco relativo, com respectivos intervalos de confiança e nível de significância estatística. Para melhor entendimento da evidência clínica foi calculado número necessário para tratar<sup>a</sup> (NNT). Na análise de segurança, quando disponível, foi calculado número necessário para causar dano (NND).

### *Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas*

A abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) seria utilizada para a avaliação do nível de certeza do corpo final

---

<sup>a</sup> O NNT quantifica o grau de benefício de uma intervenção, quanto menor o seu número maior é o benefício de um tratamento. Um NNT de 20 significa que precisamos tratar 20 pacientes com uma determinada intervenção para evitar uma morte. NNT de 2 significa que a cada 2 casos tratados com uma determinada intervenção 1 se beneficia ou se salva comparativamente com os que recebem o tratamento de controle.

das evidências obtidas, considerando seus cinco domínios: limitações metodológicas dos estudos, inconsistência, imprecisão, evidências indiretas e viés de publicação <sup>16</sup>.

## RESULTADOS

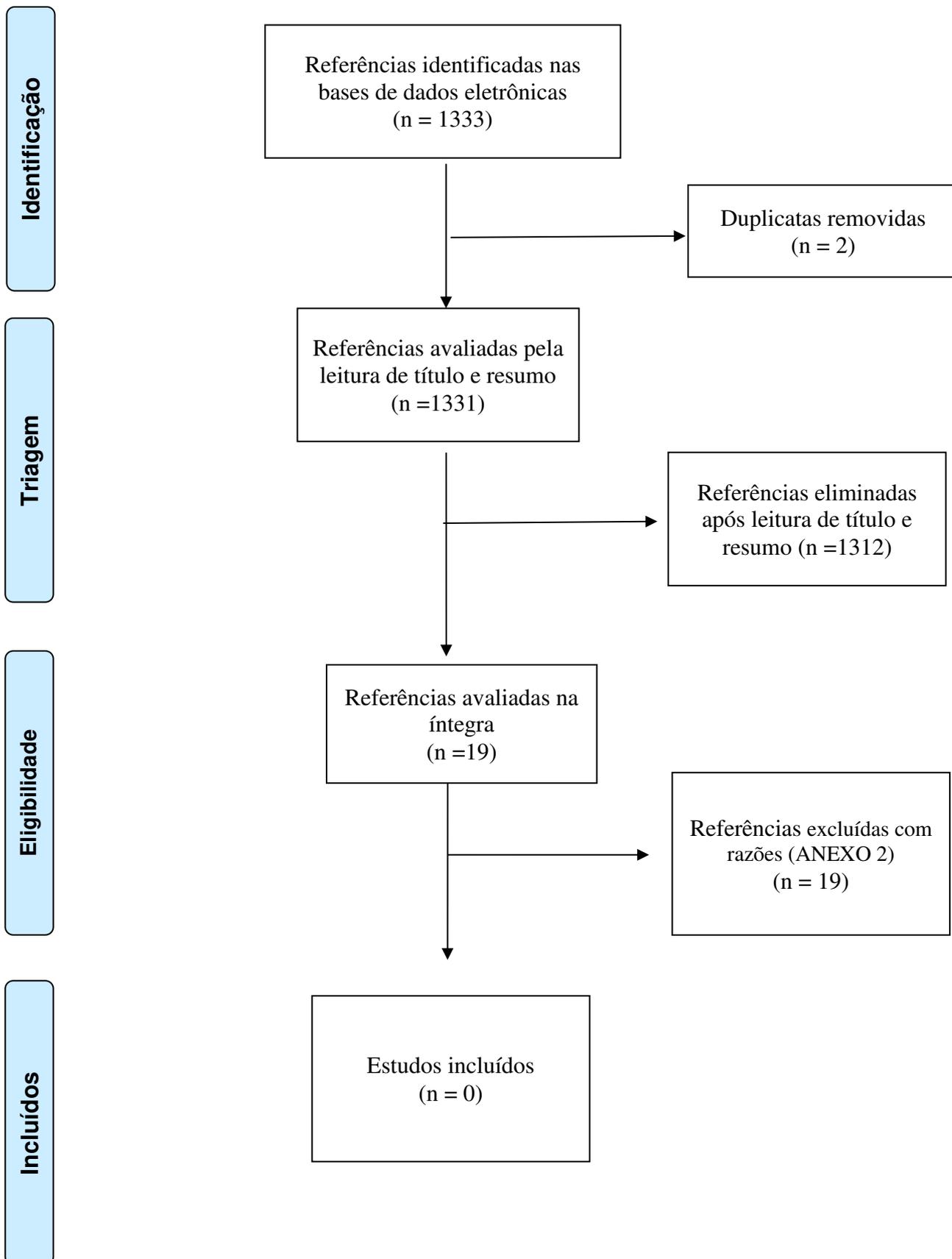
### *Resultados da busca*

A busca nas bases de dados foi realizada no dia 07 de setembro de 2019 e resultou em 1263 estudos. A partir da análise dos títulos e resumos 1242 foram excluídos, então 19 estudos<sup>17-35</sup> foram lidos na íntegra e nenhum estudo preencheu os critérios de inclusão deste PTC (**Figura 1**).

A principal razão para exclusão dos estudos foi a ausência de mensuração dos desfechos pré-estabelecidos, em especial mortalidade, eventos adversos ou recorrência da doença.

Os estudos excluídos após a leitura do texto na íntegra e as respectivas razões para exclusão estão listados no **ANEXO 2**.

Busca adicional por ensaios clínicos em andamento foi realizada nas bases de registros [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/home) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) e *International Clinical Trials Register Platform*, da Organização Mundial de Saúde (<http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>), em 7 de setembro de 2019 e foram encontrados 70 estudos em andamento.



**Figura 1.** Diagrama com fluxo do processo de seleção dos estudos

### *Caracterização dos estudos incluídos*

Nenhum estudo preencheu os critérios de inclusão.

## **DISCUSSÃO**

### ***Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo***

Após busca nos sítios de diversas agências de avaliação de tecnologia no Brasil e no mundo, não encontramos, até o momento, nenhuma avaliação publicada.

## **CONCLUSÕES**

A recomendação do uso da PET/CT com 68Ga-PSMA para o acompanhamento de pacientes após tratamento de câncer de próstata é INCERTA, pois não há evidências disponíveis sobre os seus efeitos sobre desfechos clínicos como mortalidade, recidiva e segurança em pacientes com câncer de próstata após o tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
4. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Câncer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(1): 19-30.
5. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, Banks I, Briganti A, Carrio I, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate câncer. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e696-e708..
6. Fromont G, Yacoub M, Valeri A, Mangin P, Vallancien G, Cancel-Tassin G, et al. Differential expression of genes related to androgen and estrogen metabolism in hereditary versus sporadic prostate câncer. *Câncer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(6): 1505-9.
7. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate câncer. *Br J Câncer*. 2011; 105(4): 481-5.
8. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Câncer: A Review. *JAMA*. 2017; 317(24): 2532-2542.
9. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate câncer. *Lancet*. 2016 ; 387(10013): 70-82.
10. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2009;15(2):167-72.
11. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA

- ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(2): 197-209.
12. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, Ost P, Bidaut L, Collette L, et al. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol*. 2018; 19(10): e534-e545.
  13. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF et al; Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*. 2014; 83(3): 664-9.
  14. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008; 63(4): 387-95.
  15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
  16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924.
  17. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World Journal of Urology*. 2018;36(4):519-27.
  18. Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, Rassweiler J, Davis JW, Porpiglia F, et al. The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2018;70(5):462-78.
  19. 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. *European urology*. 2018;74(2):179-90.
20. Kim S-J, Lee S-W, Ha HK. Diagnostic Performance of Radiolabeled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Lymph Node Staging in Newly Diagnosed Intermediate to High-Risk Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urologia internationalis*. 2019;102(1):27-36.
21. Kim YJ, Kim Y-I. Therapeutic Responses and Survival Effects of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(10):728-34.
22. Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Iwata T, Parizi MK, Foerster B, et al. Performance of [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA 11 PET for detecting prostate cancer in the lymph nodes before salvage lymph node dissection: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2019.
23. Moghul M, Somani B, Lane T, Vasdev N, Chaplin B, Peedell C, et al. Detection rates of recurrent prostate cancer: <sup>68</sup>Gallium (Ga)-labelled prostate-specific membrane antigen versus choline PET/CT scans. A systematic review. *Therapeutic advances in urology*. 2019;11:1756287218815793.
24. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive <sup>68</sup>Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;70(6):926-37.
25. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2019.
26. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, de Visschere P, Heidegger I, Kretschmer A, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2018.
27. Sathianathan NJ, Butaney M, Konety BR. The utility of PET-based imaging for prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *World journal of urology*. 2019;37(7):1239-49.

28. Schwenck J, Olthof S-C, Pfannenbergs C, Reischl G, Wegener D, Marzec J, et al. Intention to treat analysis of 68Ga-PSMA and 11C-choline PET/CT versus CT for prostate cancer recurrences after surgery. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2019.
29. Tan N, Bavadian N, Calais J, Oyoyo U, Kim J, Turkbey IB, et al. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of urology*. 2019;202(2):231-40.
30. Treglia G, Annunziata S, Pizzuto DA, Giovanella L, Prior JO, Ceriani L. Detection Rate of 18F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Cancers*. 2019;11(5).
31. Treglia G, Pereira Mestre R, Ferrari M, Bosetti DG, Pascale M, Oikonomou E, et al. Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019;9(2):127-39.
32. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. (68)Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018; 4(5): 686-693.
33. Wu H, Xu T, Wang X, Yu YB, Fan ZY, Li DX, et al. Diagnostic Performance of <sup>68</sup>Gallium Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *The world journal of men's health*. 2019.
34. Zacho HD, Nielsen JB, Haberkorn U, Stenholt L, Petersen LJ. 68 Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer: a systematic review of the published literature. *Clinical physiology and functional imaging*. 2017.
35. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of

bone metástases in patients with prostate câncer: a systematic review and meta-analysis. Skeletal radiology. 2019.

## ANEXO 1

### Estratégia utilizada nas bases de dados

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA	RESULTADO	Estudos incluídos
MEDLINE, via PubMed	((((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti])) OR (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR Cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR	948	0

	<p>unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article)) OR (Case-control studies OR cohort studies OR comparative study OR cross-sectional study OR evaluation studies OR feasibility studies OR follow-up studies OR longitudinal Studies OR program evaluation OR prospective studies OR retrospective studies OR treatment outcome)))</p> <p>AND</p> <p>(psma pet OR prostate-specific membrane antigen OR 68Ga-PSMA)</p>		
CENTRAL	psma pet OR prostate-specific membrane antigen	0 RS 174 ensaios	0
LILACS	psma [Palavras] or 68Ga-PSMA [Palavras] Denosumab	14	0
EPISTEMONIKOS	psma OR 68Ga-PSMA OR prostate-specific membrane antigen	127	0
CLINICAL.TRIALS.GOV	68Ga-PSMA PET/CT	43*	0
WHO-ICTRP	68Ga-PSMA PET/CT	27*	0

\* Estudos em andamento

## ANEXO 2

### TABELA DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

Autor	Motivo
<b>Corfield 2018<sup>17</sup></b>	Avalia PSMA no estadiamento primário do câncer de próstata.
<b>Eissa 2018<sup>18</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Han 2016<sup>19</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Kin 2019<sup>20</sup></b>	Avalia PSMA no estadiamento primário do câncer de próstata e não avalia desfecho primário
<b>Kin 2018<sup>21</sup></b>	Revisão sistemática de estudos de farmacocinética do PSMA
<b>Kimura 2019<sup>22</sup></b>	Avalia PSMA no estadiamento primário do câncer de próstata
<b>Moghul 2019<sup>23</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Perera 2019<sup>24</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Perera 2016<sup>25</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Ploussard 2018<sup>26</sup></b>	O objetivo do estudo não era avaliar a efetividade do PET – TC PSMA
<b>Sathianathen 2018<sup>27</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Schwenck 2019<sup>28</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Tan 2019<sup>29</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Treglia 2019<sup>30</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Treglia 2019b<sup>31</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>von Eyben 2016<sup>32</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC
<b>Wu 2019<sup>33</sup></b>	Não avalia desfechos de interesses pré-estabelecidos para este PTC

<b>Zacho 2017<sup>34</sup></b>	Não avalia desfecho de interesse
<b>Zhou 2019<sup>35</sup></b>	Não avalia desfecho de interesse



Ministério da Saúde  
Secretaria Executiva  
Gabinete da Secretaria Executiva  
Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 5879/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS

1. **ASSUNTO**
- 1.1. PET/CT com 68Ga-PSMA para seguimento de Neoplasia de Próstata
2. **QUESITOS**
- 2.1. O paciente apresentou diagnóstico de Próstata quando?
- 2.2. Foi realizado imuno-histoquímica para confirmação do diagnóstico?
- 2.3. Qual era o valor do PSA ao diagnóstico?
- 2.4. Qual foi o tratamento inicial realizado? Cirurgia? Radioterapia ?
- 2.5. Houve recidiva? quando ?
- 2.6. Paciente apresentou recidiva? apresenta doença metastática? em quais sítios?
- 2.7. Paciente está recebendo algum tratamento?
- 2.8. Já recebeu Quimioterapia, tratamento com bloqueio hormonal? por quanto tempo? houve resposta?
- 2.9. Qual é a função renal remanescente (creatinina)?
- 2.10. Houve algum tratamento prévio? qual? por quanto tempo? qual a resposta?
- 2.11. Como foi feita a avaliação de progressão após tratamento ? com exame de imagem?
- 2.12. Quais foram os resultados dos exames de imagem?
- 2.13. O paciente já realizou PET CT com 68Ga-PSMA?
- 2.14. Qual é a dosagem de PSA mais recente?
- 2.15. Há suspeita de recidiva atualmente?
- 2.16. Qual é o objetivo de realizar o PET CT?
- 2.17. Qual a condição clínica do paciente hoje? segundo a tabela de performance ECOG?



Documento assinado eletronicamente por **Omar Ali Abdallah, Médico(a)**, em 07/11/2019, às 11:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0012105883** e o código CRC **EF477A18**.

---

**Referência:** Processo nº 00737.014317/2019-37

SEI nº 0012105883