

177LU-PSMA-617 NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO: REVISÃO 2021-2025

177LU-PSMA-617 IN THE TREATMENT OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: 2021-2025 REVIEW

Nathalia Flôres Minozzo¹ e Mariana Zancan Tonel²

RESUMO

O desenvolvimento contínuo de radiofármacos têm ampliado as possibilidades terapêuticas da radioterapia molecular, com destaque para o 177Lu-PSMA-617, atualmente uma das principais inovações na medicina nuclear. Indicado para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração (CPMRC), o radiofármaco foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2022, consolidando-se como opção eficaz para pacientes refratários a terapias convencionais. Desde sua introdução, estudos clínicos têm confirmado o potencial terapêutico previamente observado em pesquisas pré-clínicas, demonstrando benefícios significativos na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho apresenta uma revisão sistemática das publicações relacionadas ao uso do 177Lu-PSMA-617 no tratamento do CPMRC, no período de 2021 a 31 de julho de 2025. Foram analisados e organizados os principais achados, metodologias e desfechos relatados, permitindo uma visão abrangente da evolução da terapia com essa molécula radiomarcada. Além de revisar a eficácia clínica, o estudo discute a relevância do 177Lu como radionuclídeo terapêutico e suas diversas aplicações em marcação molecular, destacando perspectivas para o desenvolvimento de novos compostos. Assim, este trabalho oferece uma base de conhecimento destinada a pesquisadores e profissionais da saúde, apoiando tanto a prática clínica quanto o avanço de investigações científicas na área da radioterapia molecular.

Palavras-chave: Lutécio-177; Terapia alfa e beta; Ligantes PSMA; Oncologia urológica; Radiofármacos direcionados.

ABSTRACT

The continuous development of radiopharmaceuticals has expanded the therapeutic possibilities of molecular radiotherapy, with 177Lu-PSMA-617 standing out as one of the main innovations in nuclear medicine. Indicated for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (CPMRC), the radiopharmaceutical was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2022, establishing itself as an effective option for patients refractory to conventional therapies. Since its introduction, clinical studies have confirmed the therapeutic potential previously observed in preclinical research, demonstrating significant benefits in both overall survival and patient quality of life. This study presents a systematic review of publications related to the use of 177Lu-PSMA-617 in the treatment of mCRPC between 2021 and July 31, 2025. The main findings, methodologies, and reported outcomes were analyzed and organized, providing a comprehensive overview of the evolution of therapy with this radiolabeled molecule. In addition to reviewing clinical efficacy, the study discusses the relevance of 177Lu as a therapeutic radionuclide and its multiple applications in molecular labeling, highlighting perspectives for the development of novel compounds. Thus, this paper offers

1 Bacharel em Física Médica - Universidade Franciscana (UFN). E-mail: nathminozzo@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5451-246X>

2 Professora doutora (orientadora) do Curso de Física Médica - Universidade Franciscana (UFN). E-mail: marianaztonel@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9541-8578>

a knowledge base for researchers and healthcare professionals, supporting both clinical practice and the advancement of scientific investigations in the field of molecular radiotherapy.

Keywords: Lutetium-177; Alpha and beta therapy; PSMA ligands; Urologic oncology; Targeted radiopharmaceuticals.

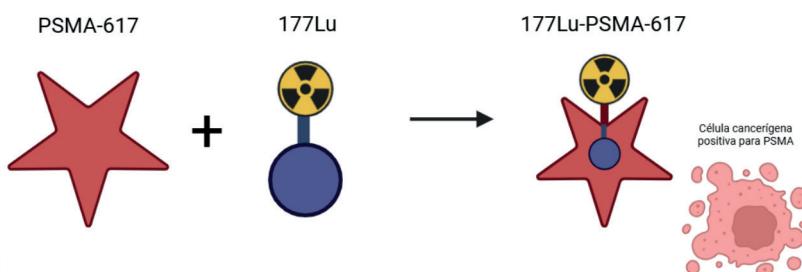
1 INTRODUÇÃO

O Lutécio-177 () é um radionuclídeo instável, com meia vida de 6,64 dias, decaimento beta menos e energia média emitida de 148,8 keV (IAEA, 2021). Já possui presença no mercado internacional de radioterapia molecular a alguns anos, marcado com DOTATATE³ para tumores neuroendócrinos (Holzgreve *et al.*, 2025), PSMA (Antígeno de Membrana Específico da Próstata) para tumores de próstata metastáticos (Poterszman *et al.*, 2025) e recentemente na forma de 177Lu-AU-SAR-M1 em estudos com camundongos para câncer de próstata (Kanellopoulos *et al.*, 2025).

Aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em março de 2022, o -PSMA-617, de nome comercial *Pluvicto*, é um dos radionuclídeos promissores para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração. O radiofármaco, que combina um peptidomimético específico para PSMA com um radionuclídeo terapêutico, é utilizado com radioligantes de forma a depositar dose em tecidos tumorais enquanto preserva tecidos saudáveis do entorno, conforme demonstra a Figura 1. Conforme descrito em outubro de 2022, até o momento a aplicação era limitada apenas para pacientes que já haviam sido tratados com métodos alternativos (Hennrich; Eder, 2022).

O câncer de próstata metastático resistente à castração, juntamente com as metástases ósseas, tem se mostrado um desafio clínico crítico em seu tratamento. Os estudos envolvendo o 177Lu-PSMA-617 demonstraram alta captação em células cancerígenas positivas para PSMA, e captação insignificante em células negativas para PSMA. Estudos de biodistribuição demonstraram direcionamento tumoral eficiente, com pico de captação poucas horas após a administração do radiofármaco. (Peng; Chen; Tang, 2025)

Figura 1 - Formação e captação do 177Lu-PSMA-617 em células cancerígenas.



Fonte: Construção das autoras

³ Peptídeo sintético que se liga aos receptores de somatostatina (SSTR2), utilizado em radiofármacos para diagnóstico e tratamento de tumores neuroendócrinos.

O presente trabalho visa a demonstração de pesquisas recentes com o radiofármaco, trazendo artigos publicados entre os anos de 2021 e 2025, mais especificamente até a data de 31 de julho de 2025. Foram analisadas e selecionadas publicações que trazem adição ao conhecimento de estudantes e profissionais buscando o aprendizado deste novo medicamento com potencial promissor. Organizados por data de publicação, é possível perceber o pico de desenvolvimento entre 2024 e 2025, com um número cada vez maior de materiais disponibilizados.

2 METODOLOGIA

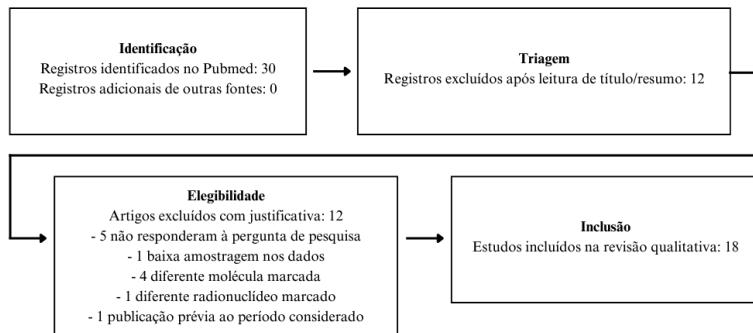
Este estudo baseia-se em uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de investigar os avanços da radioterapia molecular utilizando o radionuclídeo ^{177}Lu conjugado à molécula PSMA-617 (comercialmente conhecido como *Pluvicto* ou *vipivotida tetraxetana*) no tratamento do CPMRC.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida na base de dados *PubMed*, abrangendo publicações dos anos de 2021 a 2024, incluindo também trabalhos disponibilizados até 31 de julho de 2025, de modo a contemplar os estudos mais recentes. Os descritores de busca empregados foram “*Lutetium 177*”, “*PSMA 617*”, “*Metastasis*” e “*Survival*”, utilizados em conjunto, para garantir a abrangência do levantamento.

Foram selecionados artigos originais publicados em língua inglesa que abordassem diretamente a temática do uso do ^{177}Lu -PSMA-617 no contexto do CPMRC. Critérios de exclusão abrangem revisões de literatura, teses, opiniões de especialistas, estudos pré-clínicos fora do escopo terapêutico clínico, e trabalhos que não apresentassem dados relevantes para a questão de pesquisa, conforme demonstra a Figura 2.

Após a triagem inicial, os artigos selecionados passaram por análise detalhada, na qual foram extraídas informações relativas aos objetivos, metodologias, resultados e conclusões de cada estudo. Os dados foram organizados cronologicamente, por ano de publicação, e os autores e principais achados foram sistematizados para facilitar a compreensão da evolução científica e clínica da terapia com ^{177}Lu -PSMA-617. Esta metodologia permite oferecer uma visão crítica e atualizada sobre a eficácia, segurança e perspectivas futuras dessa terapia inovadora no tratamento do CPMRC.

Figura 2 - Fluxograma demonstrativo dos critérios para avaliação dos artigos analisados.



Fonte: Construção das autoras

3 RESULTADOS

As buscas na base de dados resultaram um total de 30 artigos, tais que após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultaram em 18 estudos conforme demonstrado pela Tabela 1. A tabela foi dividida em quatro colunas, sendo a primeira a identificação do artigo para análise posterior, a segunda o título, autores e ano de publicação do artigo, a terceira a classificação do tipo de estudo e a última os resultados encontrados. Os trabalhos foram dispostos em ordem decrescente de publicação.

Tabela 1 - Estudos realizados entre 2021 e 2025.

| ID | ESTUDO | TIPO DE ESTUDO | RESULTADOS |
|----|--|--|--|
| A1 | <i>177Lu-PSMA-617 Consolidation Therapy After Docetaxel in Patients with Synchronous High-Volume Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Randomized, Phase 2 Trial.</i> (Satapathy <i>et al.</i> , 2025) | Ensaio clínico de fase 2 | O artigo destacou a limitação de dados referentes à sensibilidade hormonal no tratamento com 177Lu-PSMA-617. Os objetivos eram avaliar as possibilidades da terapia após tratamento quimio-hormonal em pacientes com câncer de próstata metastático de alto volume e sensível a hormônios. Foi um estudo de fase 2, dentre os resultados destaca-se nenhuma toxicidade de grau 3 e 4 nos pacientes, e sobrevida livre de progressão média de 15 meses. O trabalho demonstrou eficácia promissora e urge a necessidade de ensaios clínicos de fase 3 para definir melhor a sobrevida. |
| A2 | <i>Visceral metastases, platelet dynamics, and PSA decline: from biomarkers to better outcomes in [177Lu]Lu-PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer.</i> (Poterszman <i>et al.</i> , 2025) | Estudo observacional retrospectivo | O artigo teve como objetivo identificar os fatores preditivos para otimizar a seleção de pacientes para tratamento com 177Lu-PSMA-617 em câncer de próstata metastático resistente à castração. Com 109 pacientes analisados, foi possível observar três principais fatores possíveis de serem alocados para prognósticos semelhantes, sendo eles a presença de metástases viscerais, a variação na contagem de plaquetas e a redução do PSA (Antígeno Prostático Específico). |
| A3 | <i>Outcome of Subsequent Therapies After 177Lu-Vipivotide Tetraxetan for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Tertiary Cancer Center Experience.</i> (Losee <i>et al.</i> , 2025) | Estudo retrospectivo / análise de coorte | O estudo analisou 146 pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração tratados entre junho de 2022 e janeiro de 2024 com 177Lu-PSMA-617. 44 pacientes receberam tratamento sistêmico após o 177Lu-PSMA-617, principalmente contendo Cabazitaxel. O tratamento sistêmico se mostrou tolerável, com declínio do PSA maior que 50% em 28% dos pacientes tratados com ambas as alternativas. O estudo destaca a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas pós 177Lu-PSMA-617. |
| A4 | <i>Comparison of two alternative sequences with cabazitaxel and 177Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective multicenter study (LuCaS).</i> (Bolek <i>et al.</i> , 2025) | Estudo retrospectivo multicêntrico | Com o objetivo de demonstrar a eficácia no tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração, foram avaliados pacientes tratados com 177Lu-PSMA-617 e Cabazitaxel que haviam sido previamente tratados com Docetaxel e inibidores da via do receptor de andrógeno. 68 pacientes foram avaliados, com sobrevida semelhante quando a ordem dos tratamentos foi alterada, entre 177Lu-PSMA-617 e Cabazitaxel. Além disso, a taxa de resposta objetiva foi influenciada pela ordem, sendo mais otimista no uso de Cabazitaxel após o 177Lu-PSMA-617. |

| | | | |
|----|---|--|---|
| A5 | <i>Real-World Comparison of Cabazitaxel Versus 177Lu-PSMA Radiopharmaceutical Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.</i> (Wenzel et al., 2025) | Estudo observacional comparativo | O estudo comparou a terapia com Cabazitaxel com o 177Lu-PSMA-617, chamado neste caso de vipivotida tetraxetana, em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. Foram analisados 373 pacientes, com avaliação do declínio de PSA, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. No primeiro aspecto, houve uma taxa de 32% no tratamento com Cabazitaxel contra 0% no tratamento com 177Lu-PSMA-617. Já nas análises de sobrevida, foram observados o aumento de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global superiores para o tratamento com 177Lu-PSMA-617. |
| A6 | <i>SPECT/CT in Early Response Assessment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving 177Lu-PSMA-617.</i> (Demirci et al., 2024) | Estudo prospectivo com avaliação de imagem | Ao utilizar análise com SPECT/CT, o estudo investigou o papel dos volumes tumorais totais (VTT) e novas lesões (NLs) no tratamento com 177Lu-PSMA-617 para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração. O estudo ocorreu entre junho e dezembro de 2022, com 66 pacientes que receberam pelo menos 2 administrações de dose com imagem SPECT/CT 24h após. Na análise multifatorial, um VTT maior e aparecimento de NLs no início dos ciclos 2 e 3 do tratamento foram associados a uma pior sobrevida global. |
| A7 | <i>Outcomes for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Liver Metastasis Receiving [177Lu]Lu-PSMA-617.</i> (Muniz et al., 2024) | Estudo retrospectivo | O estudo comparou a resposta à terapia de 177Lu-PSMA-617 para pacientes com câncer de próstata resistente à castração com e sem a presença de metástase hepática. Foram avaliados 273 pacientes com tratamento iniciado entre março de 2022 e março de 2023, com dados coletados referentes à resposta do PSA e sobrevida global. Concluiu que a presença de metástase hepática traz desfechos mais desfavoráveis para os pacientes tratados com 177Lu-PSMA-617, com sobrevida mais curta e menor taxa de resposta do PSA. |
| A8 | <i>Efficacy and Toxicity of [177Lu]Lu-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results from the U.S. Expanded-Access Program and Comparisons with Phase 3 VISION Data.</i> (Murthy et al., 2024) | Estudo observacional comparativo / análise pós-hoc | Um estudo comparativo entre os resultados alcançados pelo estudo VISION e pelo programa de acesso expandido dos EUA (EAP), que forneceu tratamento com 177Lu-PSMA-617 antes da aprovação regulatória. Com dados referentes à sobrevida global, taxa de resposta do PSA e toxicidade, foram analisados 117 pacientes tratados entre maio de 2021 e março de 2022. O estudo concluiu que os pacientes tratados pelo EAP obtiveram sobrevida global, taxa de resposta ao PSA e toxicidade semelhante aos do estudo VISION, mesmo que estivessem com a doença mais avançada. |
| A9 | <i>Initial Experience with [177Lu]Lu-PSMA-617 After Regulatory Approval for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy, Safety, and Outcome Prediction.</i> (Gafita et al., 2024) | Estudo prospectivo / análise de coorte | O estudo investigou a eficácia, segurança e resultados do tratamento com 177Lu-PSMA-617 após a aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração positivos para antígeno de membrana específico da próstata (PSMA). Utilizou o SelectPSMA, um algoritmo de inteligência artificial para prever o resultado do tratamento. Dos 76 pacientes avaliados, 41% obtiveram resposta do PSA, com sobrevida global média de 13,7 meses. Xerostomia foi um dos efeitos mais observados, presente em 28% dos pacientes, demonstrando um perfil de toxicidade favorável. |

| | | | |
|-----|--|---|---|
| | <i>Association of Declining Prostate-specific Antigen Levels with Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 in the Phase 3 VISION Trial.</i> (Armstrong <i>et al.</i> , 2024) | Ensaio clínico fase 3 (VISION) | O estudo avaliou 551 pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração progressivo positivo para PSMA tratados com 177Lu-PSMA-617. A análise posterior ao estudo VISION comparou as respostas terapêuticas de pacientes com e sem declínio de PSA, tendo os melhores desfechos clínicos em pacientes com declínio de PSA. Concluiu que pode-se utilizar esse marcador como valor prognóstico durante o tratamento. |
| A10 | <i>Prognostic Significance of Baseline Clinical and [68Ga]Ga-PSMA PET Derived Parameters on Biochemical Response, Overall Survival, and PSA Progression-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Undergoing [177Lu]Lu-PSMA Therapy.</i> (Jafari <i>et al.</i> , 2024) | Estudo observacional prospectivo com PET | O estudo buscou identificar parâmetros presentes em PET com 68Ga-PSMA pré-terapêutico que pudessem ter impacto no tratamento com 177Lu-PSMA-617 para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração submetidos a transplante renal. Foram analisadas a resposta do PSA, sobrevida global e sobrevida livre de progressão do PSA para 125 pacientes, dos quais 62% apresentaram resposta ao PSA, com média de sobrevida global de 14 meses. Foi possível identificar parâmetros clínicos derivados da PET que podem prever a resposta ao tratamento. |
| A11 | <i>Same-day post-therapy imaging with a new generation whole-body digital SPECT/CT in assessing treatment response to [177Lu]Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer.</i> (Song <i>et al.</i> , 2024) | Estudo prospectivo com imagem de SPECT/CT | O estudo avaliou imagens de SPECT/CT entre 1 e 2 horas pós tratamento com 177Lu-PSMA-617 para câncer de próstata metastático resistente à castração no próprio centro de pesquisa. Foram analisados 56 pacientes submetidos a pelo menos dois SPECT/CT após o tratamento entre junho de 2022 e julho de 2023, em que 58,9% atingiram redução do PSA acima de 50%. A análise quantitativa das imagens obtidas mostrou que 66% dos pacientes tiveram redução maior que 30% no volume tumoral total, com uma sobrevida global média de 6 meses. O estudo considerou a quantificação das imagens de SPECT/CT entre 1 e 2 horas após o tratamento como método promissor para avaliar a resposta terapêutica. |
| A12 | <i>Validation of Prognostic and Predictive Models for Therapeutic Response in Patients Treated with [177Lu]Lu-PSMA-617 Versus Cabazitaxel for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (TheraP): A Post Hoc Analysis from a Randomised, Open-label, Phase 2 Trial.</i> (Gafita <i>et al.</i> , 2025) | Análise pós-hoc de ensaio clínico fase 2 | O estudo avaliou a probabilidade de redução de 50% do PSA, a maior sobrevida livre de progressão do PSA e maior sobrevida global em pacientes tratados com 177Lu-PSMA-617 para câncer de próstata metastático resistente à castração quando comparado ao tratamento com Cabazitaxel. Foram analisados 200 pacientes tratados entre fevereiro de 2018 e setembro de 2019, com redução do PSA em 50% em 70% dos pacientes tratados com 177Lu-PSMA-617 contra 36% dos tratados com Cabazitaxel. O estudo considera a indicação para médicos na definição de estratégias para pacientes tratados com quimioterapia com resultados não promissores, sendo elegíveis para o tratamento com 177Lu-PSMA-617. |
| A13 | | | |

| | | | |
|-----|--|--|--|
| A14 | <i>[177Lu]Lu-PSMA-617 as first-line systemic therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world study.</i> (Satapathy <i>et al.</i> , 2024) | Estudo observacional em primeira linha | O objetivo do estudo foi apresentar a experiência da instituição no tratamento com 177Lu-PSMA-617 para câncer de próstata metastático resistente à castração em primeira linha. Foram analisados 40 pacientes, com redução acima de 50% no PSA em 62,5%, com mediana de sobrevida global de 17 meses. Além disso, 10% dos tratados apresentaram anemia, 2,5% leucopenia e 7,5% trombocitopenia, demonstrando resultados promissores na eficácia do tratamento. |
| | <i>177 Lu-PSMA-617 radio-ligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study).</i> (Khreich <i>et al.</i> , 2022) | Registro clínico prospectivo | Foram analisados 254 pacientes tratados com 177Lu-PSMA-617 para câncer de próstata metastático resistente à castração. Foram tratamentos de resgate, após falha de terapias convencionais em pacientes com doença em estágio terminal tardio, sendo 32,7% com metástase visceral. 52% dos pacientes obteve redução do PSA acima de 50%, e sobrevida global de 14,5 meses. Os efeitos adversos observados foram anemia, em 7,1% dos pacientes, trombocitopenia, em 4,3%, linfopenia, em 2,8% e xerostomia sendo o mais comum, em 20,9%. |
| A15 | <i>Response Assessment and Prediction of Progression-Free Survival by 68Ga-PSMA-11 PET/CT Based on Tumor-to-Liver Ratio (TLR) in Patients with mCRPC Undergoing 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy.</i> (Khreich <i>et al.</i> , 2021) | Estudo prospectivo com PET/CT | O estudo avaliou a resposta bioquímica, de imagem molecular e sobrevida livre de progressão de 51 pacientes tratados com 177Lu-PSMA-617 para câncer de próstata metastático resistente à castração. Foram realizados PET/CT com Ga68-PSMA 2 semanas antes do primeiro ciclo e 4 a 6 semanas após o segundo ciclo de tratamento. A sobrevida livre de progressão média foi de 8 meses, e a avaliação da resposta com imagens de PET/CT com 68Ga-PSMA foi considerada como possível biomarcador para monitoração dos pacientes tratados para prever a sobrevida livre de progressão. |
| A16 | <i>Evaluation of [68Ga]Ga-PSMA PET/CT for therapy response assessment of [177Lu]Lu-PSMA radioligand therapy in metastasized castration refractory prostate cancer and correlation with survival.</i> (Kurth <i>et al.</i> , 2021) | Estudo prospectivo com PET/CT | O estudo avaliou como o PET/CT com 68Ga-PSMA auxiliou na avaliação de resposta terapêutica de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração tratados com 177Lu-PSMA-617, fazendo correlação com a sobrevida global dos pacientes. Foram analisados 39 pacientes, com sobrevida global maior em comparação com o grupo de controle, indicando o PET como ferramenta diagnóstica complementar, demonstrando valor prognóstico em relação à sobrevida global. |
| A17 | <i>Prospective phase 2 trial of PSMA-targeted molecular Radiotherapy with 177Lu-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate Cancer (RESIST-PC): efficacy results of the UCLA cohort.</i> (Calais <i>et al.</i> , 2021) | Ensaio clínico de fase 2 | O objetivo do estudo foi determinar a eficácia do tratamento com 177Lu-PSMA-617 para câncer de próstata metastático resistente à castração em um estudo de fase 2. O estudo analisou 43 pacientes com função renal normal e expressão de PSMA suficiente por PET, que receberam até 4 ciclos de tratamento a cada 8 semanas, com dose de 6 e 7,4 GBq. A média de sobrevida global foi de 14 meses, sendo maior em pacientes que apresentaram declínio maior que 50% no PSA. |
| A18 | | | |

Fonte: Construção das autoras

Os estudos analisados convergem para a confirmação da eficácia clínica do radiofármaco 177Lu-PSMA-617 no tratamento do CPMRC. Os desfechos avaliados - como declínio significativo do PSA, prolongamento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global - associaram-se a um perfil de segurança favorável, caracterizado, na maioria dos casos, por toxicidades hematológicas e

glandulares de baixa gravidade, e raras ocorrências de eventos adversos grau 3-4. Tais achados reforçam o potencial do 177Lu-PSMA-617 como alternativa terapêutica efetiva e tolerável, sobretudo em pacientes refratários a abordagens convencionais.

A utilização de ferramentas de imagem molecular (PET/CT e SPECT/CT) descritas nos estudos A6, A11, A12, A16 e A17 foi decisiva para avaliar a resposta terapêutica, detectar progressão precoce e estratificar o prognóstico. Esses métodos mostraram-se particularmente úteis quando aplicados em avaliações seriadas pré e pós-tratamento, permitindo ajustes individualizados da conduta. Nesse contexto, destaca-se o estudo A9, que incorporou algoritmos de inteligência artificial para predição de desfechos, apontando para uma tendência de integração entre medicina nuclear e análise preditiva, o que pode otimizar a seleção de candidatos à terapia.

No que se refere a estratégias combinadas e sequenciamento terapêutico, os estudos A1, A3 e A4 exploraram o uso do radiofármaco associado a terapias quimio-hormonais e ao *Cabazitaxel*, enquanto A5 e A13 compararam diretamente as duas abordagens. Esses dados sugerem que o 177Lu-PSMA-617 pode oferecer benefício adicional em determinados contextos, mas também evidenciam que o sequenciamento e a seleção adequada do paciente são determinantes para maximizar o ganho terapêutico.

Os estudos A8 e A10, alinhados ao ensaio pivotal VISION, validaram a eficácia do 177Lu-PSMA-617 em coortes independentes, reforçando a consistência dos achados em diferentes populações e contextos clínicos. Essa reprodutibilidade é um ponto forte, pois atesta a aplicabilidade externa dos resultados e sustenta a incorporação da terapia em protocolos clínicos.

Apesar da consistência dos benefícios, algumas questões permanecem em aberto, como a eficácia em subgrupos prognosticamente desfavoráveis (ex.: metástases hepáticas, conforme A7), o impacto do tratamento em linhas terapêuticas mais precoces (A14) e a necessidade de estratégias eficazes após progressão sob 177Lu-PSMA-617 (A3). Observou-se variabilidade na resposta entre subgrupos, sugerindo a necessidade de abordagens específicas para perfis clínicos distintos. Além disso, a heterogeneidade metodológica entre os estudos e o tamanho amostral limitado em algumas análises restringem a generalização de parte dos achados.

Perspectivas futuras incluem investigar combinações terapêuticas otimizadas, definir critérios de sequenciamento mais precisos e validar o uso de ferramentas de imagem molecular e algoritmos preditivos para individualização da terapia. Ensaios clínicos prospectivos, com maior tamanho amostral e padronização de protocolos, serão fundamentais para consolidar o potencial do 177Lu-PSMA-617 em diferentes contextos clínicos.

Em síntese, os resultados indicam que o 177Lu-PSMA-617 se consolida como uma das opções mais promissoras no manejo do CPMRC, com potencial de ampliar seu papel para cenários mais precoces da doença, desde que suportado por seleção criteriosa de pacientes, integração com métodos de imagem de alta sensibilidade e validação em ensaios clínicos randomizados de maior escala. Pesquisas futuras devem priorizar a padronização de protocolos, a avaliação de

custo-efetividade e o estudo de combinações terapêuticas inovadoras, visando otimizar o impacto clínico desta modalidade.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática evidenciou o crescente corpo de evidências que sustentam a eficácia e a segurança do Lutécio-177 conjugado à molécula PSMA-617 (177Lu-PSMA-617) no tratamento do CPMRC. Os estudos analisados demonstraram que o radiofármaco proporciona significativo declínio dos níveis de PSA, melhora da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, com um perfil de toxicidade favorável, caracterizado principalmente por efeitos adversos hematológicos e glandulares de baixa gravidade.

Além disso, a utilização de técnicas avançadas de imagem molecular, como PET/CT e SPECT/CT, mostrou-se fundamental para o monitoramento da resposta terapêutica, permitindo maior precisão no acompanhamento clínico e na estratificação prognóstica dos pacientes. A incorporação de ferramentas de inteligência artificial para predição de desfechos representa uma importante inovação que pode otimizar a seleção dos candidatos à terapia e aprimorar a tomada de decisão clínica.

Os dados referentes ao sequenciamento e à combinação do 177Lu-PSMA-617 com outras modalidades terapêuticas, como quimioterapia e terapias hormonais, indicam possibilidades promissoras, embora ressaltem a necessidade de estudos adicionais para definição das melhores estratégias de tratamento. Ademais, questões relativas a subgrupos específicos, a aplicação em linhas terapêuticas mais precoces e a condução após progressão da doença ainda demandam investigação.

Em suma, o 177Lu-PSMA-617 consolida-se como uma terapia inovadora e promissora para o manejo do CPMRC, com potencial de ampliação para novos contextos clínicos. Recomenda-se a continuidade dos estudos clínicos randomizados em larga escala, com padronização metodológica e análise de custo-efetividade, visando a maximização dos benefícios para os pacientes e a incorporação segura e eficaz dessa modalidade na prática clínica oncológica.

REFERÊNCIAS

Agência Internacional de Energia Atômica. **Isotope Browser**. Produzido por: Nuclear Data Services, 2021. Aplicativo. Disponível em: <https://play.google.com/store/apps/details?id=iaea.nds.nuclides&hl=de>.

ARMSTRONG, A. J. *et al.* Association of Declining Prostate-specific Antigen Levels with Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 in the Phase 3 VISION Trial. **European Urology**, v. 86, n. 6, p. 552-562, dezembro de 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283824025600?via%3Dihub>

BOLEK, H. *et al.* Comparison of two alternative sequences with cabazitaxel and 177Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective multicenter study (LuCaS). **European Journal of Cancer**, v. 217, n. 115226, janeiro de 2025. Disponível em: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(25\)00007-3/abstract/](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(25)00007-3/abstract/).

CALAIS, J. *et al.* Prospective phase 2 trial of PSMA-targeted molecular Radiotherapy with 177Lu-PSMA-617 for metastatic castration-reSISTant Prostate Cancer (RESIST-PC): efficacy results of the UCLA cohort. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 62, n. 10, p. 1440-1446, outubro de 2021. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/62/10/1440>.

DEMIRCI, R. A. *et al.* SPECT/CT in Early Response Assessment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving 177Lu-PSMA-617. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 65, n. 12, p. 1945-1951, dezembro de 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11937724/>.

GAFITA, A. *et al.* Initial Experience with [177Lu]Lu-PSMA-617 After Regulatory Approval for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy, Safety, and Outcome Prediction. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 65, n. 11, p. 1724-1730, novembro de 2024. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/65/11/1724.long>.

GAFITA, A. *et al.* Validation of Prognostic and Predictive Models for Therapeutic Response in Patients Treated with [177Lu]Lu-PSMA-617 Versus Cabazitaxel for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (TheraP): A Post Hoc Analysis from a Randomised, Open-label, Phase 2 Trial. **European Urology Oncology**, v. 8, n. 1, p. 21-28, abril de 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931124000853?via%3Dihub>

HENNRICH, U.; EDER, M. [177Lu]Lu-PSMA-617 (PluvictoTM): The First FDA-Approved Radiotherapeutic for Treatment of Prostate Cancer. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 15, n. 10, p. 1292, outubro de 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9608311/>.

HOLZGREVE, A. *et al.* Cost-Effectiveness of [177Lu]Lu-DOTATATE for the Treatment of Newly Diagnosed Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: An Analysis Based on Results of the NETTER-2 Trial. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 66, n. 7, p. 1075-1081, julho de 2025. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/66/7/1075.long>

JAFARI, E. *et al.* Prognostic Significance of Baseline Clinical and [68Ga]Ga-PSMA PET Derived Parameters on Biochemical Response, Overall Survival, and PSA Progression-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Undergoing [177Lu]Lu-PSMA Therapy. **Nuklearmedizin**, v. 63, n. 6, p. 347-358, setembro de 2024. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2365-8113>.

KANELLOPOULOS, P. *et al.* RM2 and DB15 analogues bearing [177Lu]Lu-DOTAGA via different linkers, as radiotherapeutics: a head-to-head comparative study. **EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 50, julho de 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12314183/>

KHREISH, F. *et al.* 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 49, n. 3, p. 1075-1085, setembro de 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-021-05525-7>.

KHREISH, F. *et al.* Response Assessment and Prediction of Progression-Free Survival by 68Ga-PSMA-11 PET/CT Based on Tumor-to-Liver Ratio (TLR) in Patients with mCRPC Undergoing 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. **Biomolecules**, v. 11, n. 8, p. 1099, julho de 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/8/1099>.

KURTH, J. *et al.* Evaluation of [68Ga]Ga-PSMA PET/CT for therapy response assessment of [177Lu]Lu-PSMA radioligand therapy in metastasized castration refractory prostate cancer and correlation with survival. **Nuclear Medicine Communications**, v. 42, n. 11, p. 1217-1226, novembro de 2021. Disponível em: https://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/abstract/2021/11000/evaluation_of_68ga_ga_psma_pet_ct_for_therapy.5.aspx.

LOSEE, M. *et al.* Outcome of Subsequent Therapies After 177Lu-Vipivotide Tetraxetan for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Tertiary Cancer Center Experience. **The Prostate**, v. 85, n. 8, p. 742-748, março de 2025. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.24880>

MUNIZ, M. *et al.* Outcomes for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Liver Metastasis Receiving [177Lu]Lu-PSMA-617. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 65, n. 12, p. 1932-1938, dezembro de 2024. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/65/12/1932.long>.

MURTHY, V. *et al.* Efficacy and Toxicity of [177Lu]Lu-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results from the U.S. Expanded-Access Program and Comparisons with Phase 3 VISION Data. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 65, n. 11, p. 1740-1744, novembro de 2024. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/65/11/1740.long>.

PENG, C.; CHEN, C.; TANG, I. Exploring the Therapeutic Potential of 177Lu-PSMA-617 in a Mouse Model of Prostate Cancer Bone Metastases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 13, p. 5970, junho de 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/13/5970>

POTERSZMAN, N. *et al.* Visceral metastases, platelet dynamics, and PSA decline: from biomarkers to better outcomes in [177Lu]Lu-PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. **Theranostics**, v. 15, n. 9, p. 3724-3732, março de 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11980656/>.

SATAPATHY, S. *et al.* [177Lu]Lu-PSMA-617 as first-line systemic therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 51, n. 8, p. 2495-2503, março de 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-024-06677-y>.

SATAPATHY, S. *et al.* 177Lu-PSMA-617 Consolidation Therapy After Docetaxel in Patients with Synchronous High-Volume Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Randomized, Phase 2 Trial. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 66, n. 7, p. 1068-1074, julho de 2025. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/66/7/1068.long>.

SONG, H. *et al.* Same-day post-therapy imaging with a new generation whole-body digital SPECT/CT in assessing treatment response to [177Lu]Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 51, n. 9, p. 2784-2793, abril de 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-024-06718-6>.

WENZEL, M. *et al.* Real-World Comparison of Cabazitaxel Versus 177Lu-PSMA Radiopharmaceutical Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 66, n. 1, p. 61-66, janeiro de 2025. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/66/1/61.long>.