PAPEL DO PET-PSMA NO ESTADIAMENTO, NA RECIDIVA E NA ABORDAGEM TERANÓSTICA DO CÂNCER DE PRÓSTATA - Uma revisão narrativa

ROLE OF PET-PSMA IN STAGING, RECURRENCE AND THERANOSTIC APPROACH TO PROSTATE CANCER - A narrative review

1. Julia Rodrigues Machado
2. Orientadora: Ma. Patrícia Luís Melo Alves
Afiliação: 1. Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade de Sorocaba
2. Professora assistente da Universidade de Sorocaba

RESUMO: O câncer de próstata é um dos tumores mais incidentes entre os homens e apresenta alta taxa de mortalidade, tornando fundamental o aprimoramento das ferramentas diagnósticas e terapêuticas. O exame PET-PSMA vem se destacando por sua elevada precisão na detecção de lesões, impactando diretamente a conduta clínica. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre o papel do PET-PSMA no estadiamento, na recidiva e na abordagem teranóstica do câncer de próstata. Trata-se de uma revisão narrativa baseada na estratégia PICO, com busca na base MEDLINE via PubMed, utilizando descritores combinados por operadores booleanos. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2025, em inglês, de acesso aberto e relacionados ao tema. Os resultados demonstram que a PET-PSMA apresenta desempenho superior aos métodos convencionais, com maior sensibilidade e especificidade no estadiamento inicial, especialmente na detecção de metástases linfonodais e ósseas. Na recidiva bioquímica, o exame se mostrou eficaz mesmo em níveis baixos de PSA, modificando condutas clínicas em mais da metade dos casos. No contexto teranóstico, consolidou-se como base para terapias com radioligantes, como o [^{177}Lu] Lu-PSMA-617, associando diagnóstico e tratamento em uma única abordagem. Conclui-se que a PET-PSMA representa um avanço significativo no manejo do câncer de próstata, com potencial para se tornar padrão na prática clínica, embora sejam necessários estudos adicionais para padronização e ampliação de seu uso.

Palavras-chave: PET-PSMA; câncer de próstata; estadiamento; recidiva; teranóstica

ABSTRACT: Prostate cancer is one of the most common malignancies among men and remains a leading cause of cancer-related death, making it essential to improve

diagnostic and therapeutic tools. PET-PSMA imaging has emerged as a highly accurate method for detecting lesions, significantly influencing clinical decision-making. The objective of this study was to review the literature on the role of PET-PSMA in staging, recurrence, and theranostic approaches to prostate cancer. This narrative review was conducted using the PICO strategy, with a literature search in the MEDLINE database via PubMed, employing descriptors combined by Boolean operators. Articles published between 2020 and 2025, in English, open access, and directly related to the topic were included. The results indicate that PET-PSMA outperforms conventional imaging methods, offering higher sensitivity and specificity for initial staging, particularly in the detection of lymph node and bone metastases. In biochemical recurrence, the exam proved effective even at low PSA levels, leading to clinical management changes in more than half of the cases. In the theranostic context, PET-PSMA has become the foundation for radioligand therapies such as [^{177}Lu] Lu-PSMA-617, combining diagnosis and treatment in a single approach. It is concluded that PET-PSMA represents a major advance in the management of prostate cancer, with the potential to become a clinical standard, although further studies are needed to ensure standardization and broader clinical implementation.

Keywords: PET-PSMA; prostate cancer; staging; recurrence; theranostics

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP), classificado como o segundo tipo de câncer mais prevalente e a quinta principal causa de morte relacionada à neoplasia maligna em homens, apresenta cerca de 1,41 milhão de novos casos e 375 mil mortes por ano em todo o mundo.[1-2] A taxa de sobrevivência relativa em 5 anos para a doença localizada é de 100%, enquanto na forma metastática reduz-se para apenas 30%.[3] Além disso, estima-se que entre 20% e 50% dos pacientes desenvolvam recorrência bioquímica (BCR), após as terapias locais definitivas.[4]

As técnicas de imagem convencionais utilizadas no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata incluem a Tomografia Computadorizada (TC), a Ressonância Magnética (RM) e a cintilografia óssea.[5] Entretanto, a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com o Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA) trouxe mudanças significativas à prática clínica, consolidando-se como ferramenta essencial na estratégia de cuidado de pacientes com CaP.[6] No estadiamento de casos de alto

risco, por exemplo, a PET-PSMA apresenta precisão e sensibilidade significativamente superiores às dos métodos de imagem convencionais, atingindo 92% versus 65% e 85% versus 38%, respectivamente.[7]

O PSMA é uma glicoproteína de membrana cuja expressão é até mil vezes maior em células tumorais prostáticas.[8-9] Um estudo revela que mais de 90% dos cânceres de próstata primários exibem expressão de PSMA moderada a alta, configurando essa glicoproteína como um alvo adequado para a PET no câncer de próstata. [10]

Dessa forma, a imagem PET com PSMA tem mostrado resultados promissores no estadiamento inicial do CaP, na detecção de recidivas ou persistência tumoral e na avaliação prévia à terapia com radioligantes direcionados ao PSMA, que constitui uma aplicação teranóstica, útil tanto para diagnóstico quanto para terapêutica.[6,11]

Apesar do grande avanço trazido pela PET-PSMA, ainda existem limitações, como a variabilidade da expressão de PSMA em alguns subtipos tumorais, a expressão extraprostática, além do custo e da acessibilidade restrita em países em desenvolvimento.[12] Essas limitações reforçam a necessidade de estudos que consolidem seu papel clínico.

Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o papel do PET-PSMA no estadiamento, na recidiva e na abordagem teranóstica do câncer de próstata, destacando suas implicações práticas e perspectivas futuras.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Seleção dos artigos

Esta revisão narrativa foi estruturada com base na estratégia PICO. A pergunta norteadora do estudo foi: "Qual o papel do PET-PSMA no estadiamento, na recidiva e na abordagem teranóstica do câncer de próstata?”. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados eletrônicos MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) via PubMed, de forma não sistemática, utilizando termos combinados com os operadores booleanos "AND" e "OR". Os descritores foram: “Prostate Cancer"; "Prostatic Neoplasms”; PSMA OR "Prostate-Specific Membrane

Antigen"; "PET", "PET-CT"; "Positron Emission Tomography"; Staging; "Recurrence, Local"; Theranostic; e "theranostic nanomedicine".

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2020 e 2025, escritos em inglês, disponível em acesso aberto, e que abordassem diretamente o tema. Foram descartados estudos duplicados e que não atendiam aos critérios de inclusão. Além desse banco de dados, foram incluídas outras literaturas pertinentes ao assunto.

2.2 Câncer de Próstata

O câncer de próstata representa um importante desafio global que afeta o cuidado com a saúde individual e também impõe grande pressão sobre os sistemas de saúde.[12] No mundo, aproximadamente 75% dos casos se dá a partir dos 65 anos, sendo considerado um câncer da terceira idade.[13] O CaP destaca-se como a neoplasia maligna mais frequentemente sobrevivida por homens.[5] No entanto, segundo a Sociedade Americana do Câncer (2021, apud Hawkey, 2023) apesar dos avanços terapêuticos, continua a representar a segunda causa mais comum de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, sobretudo em função de sua forma metastática, em que a taxa de sobrevivência em cinco anos é de aproximadamente 30%.[5]

No Brasil, a neoplasia maligna da próstata fica atrás apenas do câncer de pele não melanoma.[13] O crescimento registrado nas taxas de incidência pode ser em parte explicado pelo avanço das técnicas de diagnóstico, pelo aperfeiçoamento dos sistemas de informação nacionais e pelo aumento da longevidade da população.[13] Segundo dados do INCA (Instituto Nacional de Câncer), estima-se que, conforme a localização primária do tumor, ocorram aproximadamente 71.730 novos casos de câncer de próstata por ano e a mortalidade também é significativa, com cerca de 15.841 óbitos.[14]

Outro fator importante é que o CaP apresenta predileção por disseminação para linfonodos pélvicos e para o sistema esquelético.[12] A presença de metástases nessas regiões é determinante para o estadiamento e o prognóstico, reforçando a importância do diagnóstico precoce.[12]

Dessa forma, a determinação exata da localização das lesões é essencial para guiar a escolha das estratégias de tratamento, evidenciando a importância de métodos de imagem precisos.

2.3 Métodos de Imagem Convencionais e suas Limitações no Câncer de Próstata

As técnicas de imagem convencionais, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a cintilografia óssea, apesar de serem comumente utilizadas para o diagnóstico do câncer de próstata, apresentam limitações quanto a sensibilidade e especificidade da imagem na doença, especialmente quando os níveis de antígeno prostático específico (PSA) estão baixos.[12,15]

A ressonância magnética, embora seja o principal método para estadiamento locorregional da doença, nas fases iniciais, apresenta sensibilidade limitada, principalmente para detectar invasão extracapsular (ECE) e invasão de vesículas seminais (SVI).[12] Estudos mostram que quando o tumor é muito pequeno, com < 0,5 cc, e com baixo grau de agressividade, medido pelo escore de Gleason, que classifica histologicamente o tumor de acordo com o grau de diferenciação celular, a capacidade da RM em identificar essas alterações é baixa.[16-17] Rauscher et al., relataram que em pacientes com falha bioquímica e planejamento para linfadenectomia de resgate, a TC e a RM detectando metástases de linfonodos (LNs) foram positivas em apenas 27%, enquanto que a PET-CT e a PET-RM (Tomografia por Emissão de Pósitrons/Ressonância Magnética) mistas, detectaram 78% dos campos metastáticos.[18]

Por outro lado, a cintilografia óssea é extremamente limitada em diagnosticar a BCR, já que o exame tende a detectar metástases quando os valores do PSA estão muito elevados ou quando houve um aumento rápido na sua expressão, devendo ser usada apenas em pacientes sintomáticos ou com PSA > 10ng/mL.[19-20] O estudo OSPREY relata que na forma avançada da doença, enquanto a imagem convencional não apresentava evidência de metástase, o PET-CT com [18 F]F-DCFPyL detectou a presença de metástase em 57,6% dos casos.[21]

A PET com PSMA tem demonstrado cada vez mais seu papel fundamental no câncer de próstata. O estudo proPSMA, realizado com 302 pacientes, avaliou a acurácia do ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT no estadiamento do CaP em indivíduos com a

doença de alto risco.[7] Os resultados demonstraram que o PET com PSMA apresenta desempenho significativamente superior em comparação às imagens convencionais, com especificidade de 92% versus 65% e sensibilidade de 85% versus 38%, respectivamente.[7] Além disso, uma análise de custo-efetividade baseada nos dados do estudo proPSMA evidenciou que a PET com PSMA não apenas apresenta maior precisão diagnóstica, como também está associada a menores custos diretos quando comparada às modalidades convencionais.[22] Diante dessas limitações e dos achados apresentados, nota-se, portanto, que apesar das restrições dos métodos convencionais, há evidências consistentes destacando a PET-PSMA como uma ferramenta de grande relevância no cenário diagnóstico atual.

2.4 PET-PSMA: Fundamentos e Evolução

2.4.1 PSMA

O PSMA é uma glicoproteína transmembrana do tipo II composta por 750 aminoácidos**,** presente na superfície apical das células, podendo se organizar como monômero ou homodímero.[23-24] Sua caracterização inicial se deu a partir dos estudos de Horoszewicz e colaboradores, que após o estabelecimento da linhagem celular LNCaP em 1983, isolaram, em 1987, o anticorpo monoclonal (mAb) 7E11, proveniente de hibridomas murinos imunizados com células LNCaP.[25] Esse anticorpo apresentou alta especificidade para as membranas do epitélio prostático, tanto benigno quanto maligno, sem reatividade significativa em outros tecidos, o que levou à denominação da proteína como antígeno de membrana específico da próstata.[25]

O antígeno de membrana específico da próstata, embora tenha esse nome, não é exclusivo da próstata, estando presente em outros tecidos como cérebro, túbulos proximais renais, glândulas salivares e lacrimais, gânglios periféricos, tecido mamário e epitélio do duodeno, porém em níveis muito baixos.[26] No câncer de próstata, sua expressão é extremamente elevada, cerca de mil vezes maior que no tecido prostático normal, especialmente em tumores pouco diferenciados e resistentes à castração.[26-27]

Inicialmente, a proteína transmembrana foi estudada em tecido neuronal, porém se mostrou hidrofílica para imagens cerebrais.[28] Posteriormente, verificou-se que o PSMA é altamente expresso em células de câncer de próstata, com acúmulo do marcador no interior das mesmas, o que levou ao desenvolvimento de ligantes

específicos para obtenção de imagens com alto contraste entre lesão e os tecidos adjacentes.[28] Essa superexpressão permite que o domínio extracelular ativo da enzima folato hidrolase I (PSMA) seja marcado com diferentes radioisótopos.[12] Além disso, diversas publicações clínicas têm demonstrado que os teranósticos direcionados ao PSMA, seja por meio de anticorpos ou pequenas moléculas conjugadas a radioisótopos emissores de partículas alfa ou beta, apresentam potencial terapêutico altamente promissor.[11]

Em comparação a outros radiotraçadores, o PSMA apresenta desempenho superior. A PET com colina mostra taxas de detecção mais baixas, principalmente em níveis reduzidos de PSA, enquanto a PET com fluciclovina foi claramente inferior em pacientes com BCR e PSA < 2,0 ng/mL (56% vs. 26%).[29-30] Assim, o PSMA destaca-se como o método mais sensível, sobretudo em estágios precoces da recorrência.[6] Além de, também, se sobressair por estar expresso em quase todos os estágios do câncer de próstata.[31]

2.4.2 Radiotraçadores Utilizados

O PSMA pode ser radiomarcado com diferentes isótopos, como ^{11}C, ^{18}F, ^{89}Zr, ^{64}Cu, ^{86}Y e ^{68}Ga.[12] A aprovação recente pela FDA dos radiotraçadores [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 e [^{18}F]DCFPyl ampliou significativamente a capacidade de mapear a extensão da doença em pacientes com câncer de próstata.[31]

O ^{68}Ga e o ^{18}F se destacam pelas excelentes propriedades para PET/CT direcionado ao PSMA, resultantes de sua distribuição biológica favorável e da alta afinidade dos ligantes pelas células de CaP.[12]

A marcação consiste em um radionuclídeo que se adere ao domínio extracelular do PSMA por meio de um ligante, formando o complexo PSMA-ligante-isótopo que é internalizado pelas células de câncer de próstata através da endocitose mediada por clatrina.[12] No interior celular, as vesículas endocíticas persistem e permitem o acúmulo contínuo do radioisótopo, passando por triagem no endossomo, onde parte do PSMA é reciclada para a superfície celular enquanto os complexos restantes são direcionados a endossomos tardios e lisossomos para degradação.[12] Esse mecanismo garante a retenção intracelular prolongada dos radioisótopos, favorecendo tanto a visualização precisa das células tumorais em exames de PET/CT quanto potenciais benefícios terapêuticos na radioterapia dirigida.[12]

Evangelista et al. (2022, apud Shen, Z. et al, 2025) afirmam que a PET/CT com Ga-PSMA apresenta elevada sensibilidade e especificidade, inclusive em pacientes com baixos níveis de PSA.[12] A marcação para ^{68}Ga-PSMA-11 é simples e pode ser feita em temperatura ambiente.[12] Como desvantagem, o traçador apresenta ocorrência de captação não específica em gânglios, intestinos e outras regiões, o que resulta em imagens com falso-positivos.[12] A eliminação urinária predominante do [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 tende a mascarar ou dificultar a visualização de lesões localizadas próximas à próstata.[32] Além disso, sua produção requer um gerador no próprio serviço, já que, por apresentar meia-vida curta, o transporte a partir de outro local torna-se inviável.[32]

Já os traçadores de PSMA ligados ao ^{18}F apresentam benefícios quanto à praticidade de produção, melhor resolução das imagens e maior alcance de uso clínico, em geral, demonstrando uma taxa de detecção marginalmente maior do que as imagens com ^{68}Ga.[12,32] O ^{18}F possui uma meia-vida mais longa que o ^{68}Ga, em contrapartida, resulta em maior exposição à radiação tanto para os pacientes, quanto para a equipe.[32] A via de excreção principal do traçador é a hepatobiliar, o que favorece a detecção de lesões próximas à bexiga.[32] Por outro lado, como limitação, pode apresentar captação aumentada em lesões ósseas benignas.[32] Quanto a produção, grande parte dos traçadores de PSMA à base de ^{18}F necessita de rotulagem manual, além de exigir uma faixa específica de temperatura para esse processo.[32]

No estadiamento inicial do câncer de próstata, observou-se que o [^{18}F]PSMA-1007 apresentou maior taxa de detecção de lesões locais, embora sem impacto clínico significativo. De maneira semelhante, no reestadiamento após recorrência bioquímica, esse traçador demonstrou desempenho comparável ao [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 e, em alguns estudos, superou-o na identificação de lesões locais.[32]

Apesar das diferenças em propriedades físicas, vias de eliminação e padrões de captação, tanto os traçadores à base de ^{68}Ga quanto os de ^{18}F demonstram desempenho clínico robusto, consolidando-se como ferramentas fundamentais na prática atual.

2.4.3 Tipos de PET: PET-CT e PET-RM

A tomografia por emissão de pósitrons com PSMA (PSMA PET) permite a detecção mais precoce do câncer de próstata, permitindo uma migração de estágio e resultando em uma reclassificação contínua e relevante dos pacientes, com repercussões diretas nas condutas terapêuticas.[33] A PET com PSMA apresenta maior sensibilidade e especificidade do que as imagens convencionais no CaP e os avanços da PET híbrida, associada à ressonância magnética (PET-RM) ou à tomografia computadorizada (PET-TC), apresentam potencial para redefinir a abordagem por imagem no câncer de próstata.[34]

A PET/RM é uma técnica que combina a alta resolução anatômica e quantitativa da ressonância magnética com as informações fisiológicas fornecidas pela PET.[35] Em 2017 haviam cerca de 30 scanners disponíveis nos Estados Unidos, em contraste com mais de 1.600 sistemas de PET/CT.[35]

Apesar do potencial, a PET/RM apresenta desafios importantes como o custo elevado, tempo de exame mais longo, podendo ultrapassar uma hora, além de maior desconforto para o paciente em razão do alto ruído e do diâmetro reduzido do furo, 60 cm frente aos 70 cm ou mais do PET/CT, que tende a maior propensão à claustrofobia.[35]

Já a PET/CT, une informações funcionais da PET com informações anatômicas obtidas através da TC, o que levou a um rápido crescimento no seu uso desde sua introdução na prática clínica, e até hoje se mantém como tecnologia consolidada, de acesso mais amplo, menor custo, protocolos mais rápidos, em média 30 minutos, e maior aceitação clínica, fatores que dificultam a substituição em larga escala pelo PET/RM no curto prazo.[35]

Lütje et al. compararam o desempenho da PET/RM e da PET/CT na detecção de câncer de próstata recorrente em um grupo de 25 pacientes.[36] Os resultados mostraram que a PET/RM identificou 14 casos de recorrência local, enquanto a PET/CT detectou 9, evidenciando maior sensibilidade da PET/RM na avaliação do leito prostático.[6] Isso se deve ao melhor contraste de tecidos moles proporcionado pela RM, que confere maior precisão na caracterização das recorrências tumorais.[36]

Portanto, embora a PET/RM ofereça maior detalhe anatômico e sensibilidade em alguns contextos, a PET/CT segue como a modalidade mais utilizada devido ao menor custo, maior disponibilidade e praticidade, cabendo futuras pesquisas definirem melhor a relação custo-benefício entre as duas técnicas.

2.5 Papel do PET-PSMA no Estadiamento do Câncer de Próstata

O estadiamento inicial do câncer de próstata representa uma etapa fundamental para a definição da conduta terapêutica mais adequada. A maior parte dos estudos que avaliam o uso do PSMA no estadiamento do câncer de próstata descreve valores de especificidade e valor preditivo considerados favoráveis.[6]

Em uma coorte de 277 pacientes de alto risco submetidos ao ^{68}Ga-PSMA-11 antes da prostatectomia, o exame alcançou sensibilidade de 40%, especificidade de 95%, valor preditivo positivo de 75% e valor preditivo negativo de 81% para detecção de metástases em linfonodos pélvicos.[37] O estudo OSPREY, um ensaio clínico prospectivo e multicêntrico com o radiofármaco 18F-DCFPyL, avaliou 252 pacientes candidatos à prostatectomia radical.[21] Para a detecção de linfonodos pélvicos, observou-se uma especificidade mediana de 97,9% e uma sensibilidade relativamente baixa de 40,3%. O valor preditivo positivo foi de 86,7% e o valor preditivo negativo atingiu 83,2%.[21]

O estadiamento local preciso do câncer de próstata é determinante para orientar condutas terapêuticas e impactar a sobrevida livre de recorrência bioquímica.[12] Na avaliação do estadiamento T, aspectos como o envolvimento linfonodal, a extensão extracapsular (ECE) e a invasão de vesícula seminal (IVS) são fundamentais.[12] Em um estudo prospectivo multicêntrico, Soeterik et al. observaram que a PET/CT com PSMA apresentou especificidade superior à da ressonância magnética na detecção de ECE em análise por paciente (83% vs. 77%), embora com sensibilidade inferior (41% vs. 60%).[38] Quando utilizadas de forma combinada, entretanto, a sensibilidade aumentou para 73%.[38] Para IVS, ambas as modalidades apresentaram sensibilidades semelhantes (44% para PET/CT com PSMA e 36% para ressonância magnética), mantendo-se a mesma especificidade (96%).[38] Logo, embora a PET/CT isolada tenha menor sensibilidade para ECE, sua associação com a ressonância magnética proporciona ganho significativo na acurácia, representando um avanço relevante para o estadiamento local do CaP.[38]

A determinação precisa da extensão tumoral no estadiamento inicial é essencial para orientar a escolha da estratégia terapêutica.

Metástases linfonodais são observadas em aproximadamente um terço dos pacientes com câncer de próstata de alto risco estadiados primariamente por PET/CT com PSMA, sendo metade restrita a linfonodos pélvicos regionais e a outra metade

envolvendo linfonodos regionais e não regionais.[39] Nesse contexto, o método tem se mostrado superior às técnicas convencionais, apresentando sensibilidade de 73,7% e especificidade de 97,5%, em comparação à TC (38,5%/83,6%) e à RM (38,9%/82,6%).[40] Em um estudo prospectivo com 79 pacientes de risco intermediário ou alto, Malaspina *et al*. compararam a PET/CT com PSMA à RM de corpo inteiro no estadiamento primário.[41] Metástases em linfonodos pélvicos foram encontradas em 31 pacientes (39%).[41] A PET/CT apresentou sensibilidade e especificidade de 87% e 98%, respectivamente, enquanto a RM de corpo inteiro obteve 37% e 98%.[41] Esses dados sugerem maior sensibilidade da PET/CT na detecção de metástases linfonodais nesse cenário. Ainda assim, a sensibilidade do método não é absoluta, especialmente em metástases em linfonodos menores.[12] Um estudo relatou desempenho de 65,9% para o ^{68}Ga-PSMA no estadiamento inicial, ressaltando a dificuldade em identificar linfonodos muito pequenos.[42] Uma estratégia descrita por Hinsenveld et al. (2020) para minimizar essa limitação foi a integração da PET/CT com PSMA à biópsia e análise de linfonodos sentinelas, alcançando sensibilidade de 100% (IC 95%, 86–100%) e acurácia de 94% (IC 95%, 84–99%) em pacientes com PN1.[43]

Já as metástases ósseas são identificadas em aproximadamente um sexto dos pacientes com câncer de próstata de alto risco.[39] Na avaliação dessas lesões, a PET/CT com PSMA tem demonstrado desempenho superior à cintilografia óssea, apresentando sensibilidade de 98,0% versus 73,0% e especificidade de 96,2% versus 79,1%.[40]

De forma geral, as evidências apontam que a utilização do PET-PSMA no estadiamento inicial do câncer de próstata representa um avanço significativo em relação às técnicas convencionais. O método contribui para maior acurácia na detecção de metástases linfonodais e ósseas. Apesar de algumas limitações de sensibilidade, especialmente em lesões linfonodais iniciais, a combinação do PET-PSMA com outras modalidades de imagem potencializa sua aplicabilidade clínica, permitindo diagnósticos mais precisos e, consequentemente, decisões terapêuticas mais individualizadas e eficazes. Ainda assim, são necessários estudos adicionais, para consolidar o papel do PET-PSMA como padrão-ouro no estadiamento do câncer de próstata.

2.6 Papel do PET-PSMA na Recidiva do Câncer de próstata

A recorrência bioquímica é definida pela elevação do PSA sérico acima de valores de referência após o tratamento definitivo.[6] Essa condição é relativamente comum, acometendo cerca de um terço dos homens tratados com terapia local.[33] A identificação precoce da BCR possibilita uma janela terapêutica para intervenções eficazes, como radioterapia direcionada e/ou cirurgia, antes da manifestação clínica da recidiva.[6]

Atualmente, a PET/CT com PSMA vem se consolidando como método de escolha na avaliação de pacientes com BCR de câncer de próstata.[44] Sua elevada acurácia ampliou de forma significativa a capacidade de detectar tanto recorrências locais quanto metástases à distância, inclusive em situações de PSA baixo, nas quais exames convencionais apresentam sensibilidade insuficiente.[44]

Diversos dados apontam para o impacto relevante do PET com PSMA no manejo clínico. Uma metanálise que avaliou 11 estudos, envolvendo 908 pacientes com recorrência bioquímica, mostrou alteração na conduta em 54% dos casos.[45] Contudo, foi observada heterogeneidade significativa entre os estudos, relacionada a diferenças nos cenários clínicos, nos tratamentos iniciais e nas características basais dos pacientes.[45]

Em um grande estudo prospectivo multicêntrico envolvendo 635 pacientes, de acordo com Fendler et al., o PET-PSMA apresentou taxa global de detecção de 75%, com valor preditivo positivo de 0,84 quando validado por histopatologia e de 0,92 frente a um padrão de referência composto.[46] A sensibilidade mostrou-se dependente dos níveis séricos de PSA, variando de 38% em pacientes com PSA <0,5 ng/mL até 97% naqueles com PSA >5 ng/mL, evidenciando maior probabilidade de positividade em valores mais elevados.[46]

Uma outra análise avaliou 101 pacientes com BCR de CaP e PET/CT com [18F]DCFPyL negativos, acompanhados por uma mediana de 39 meses.[44] Parte foi apenas monitorada, enquanto outros receberam radioterapia de resgate (sRT).[44] Observou-se maior taxa de liberdade de progressão em 3 anos entre os tratados com sRT, enquanto o grau ISUP 5 esteve associado a maior risco de progressão.[44] Esses resultados evidenciam que a presença de PSA detectável não corresponde, necessariamente, a doença metastática clinicamente evidente, reforçando a necessidade de métodos de imagem mais sensíveis, como o PET/CT com PSMA,

para distinguir pacientes candidatos a terapias locais curativas daqueles que devem receber tratamento paliativo ou voltado a metástases à distância.[44]

Esse conjunto de estudos confirma que o PET/CT com PSMA representa o método de imagem mais promissor para a detecção e o manejo da recorrência bioquímica do câncer de próstata, permitindo identificar precocemente locais de recorrência e orientar condutas mais personalizadas. Entretanto, ainda há necessidade de pesquisas que avaliem de forma mais robusta o impacto dessa detecção precoce na sobrevida global e na sobrevida livre de metástases, bem como estudos comparativos entre radiotraçadores e protocolos de tratamento guiados por PSMA. Perspectivas futuras incluem a padronização de critérios diagnósticos e a integração do PET/CT com PSMA em algoritmos clínicos, visando otimizar a tomada de decisão terapêutica nessa população.

2.7 O PET-PSMA no Contexto Teranóstico

A capacidade de visualizar o que está sendo tratado é chamada de teragnóstico, um termo, derivado das palavras gregas "therapeia" (terapia) e "gnosis" (conhecimento), já conhecido desde o século XX, porém “teranóstico” é mais comum.[12,47] A estratégia teranóstica consiste na integração das abordagens diagnóstica e terapêutica, na oncologia, por meio do uso de radiofármacos ou pares de radiofármacos, com o objetivo de visualizar e tratar seletivamente diferentes tipos de câncer.[47] Nesse contexto, o antígeno de membrana específico da próstata, por ser simultaneamente uma proteína antigênica e uma enzima, tornou-se um alvo de grande interesse tanto para agentes de imagem quanto para aplicações terapêuticas.[31]

A terapia com radionuclídeos consiste no uso de um nuclídeo instável ligado a um vetor de direcionamento, com o objetivo de fornecer radiação terapêutica de forma seletiva às células tumorais.[47] Tanto o mecanismo de alvo molecular quanto o tipo de radiação ionizante emitida variam entre os diferentes radiofármacos, o que influencia diretamente seus potenciais benefícios e limitações.[47]

Atualmente, a principal abordagem envolve inibidores derivados de ureia.[8] Esses compostos, segundo Maresca et al. (2009, apud Hawkey et al., 2022) geralmente Glu-ureia-X, em que X é glutamato, cisteína ou lisina, consistem em dois aminoácidos ligados a um grupo ureia, que apresentam alta afinidade pelo PSMA,

boa penetração tumoral e perfil farmacocinético favorável.[8] Com o objetivo de explorar as propriedades farmacodinâmicas superiores apresentadas por ligantes de pequenas moléculas, um dos pares teranósticos mais empregados atualmente é [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 associado a [^{177}Lu]Lu-PSMA-617.[8,31]

O PET/CT com ^{68}Ga-PSMA-11 é utilizado para estratificar os pacientes, determinando se apresentam lesões ávidas por PSMA, critério indispensável para indicar ou descartar a terapia com ^{177}Lu-PSMA-617.[31] Esse exame pode ser repetido durante o tratamento, auxiliando no monitoramento da expressão tumoral e na personalização da conduta.[31] Entretanto, como esses dois radiofármacos utilizam radionuclídeos e estruturas químicas diferentes, suas cinéticas in vivo não são idênticas, o que pode gerar discrepâncias entre a previsão da resposta pela imagem e os resultados clínicos obtidos.[31] Para contornar essa limitação, foram desenvolvidos outros ligantes de PSMA baseados em pequenas moléculas, como MIP-1095, PSMA I&T e o próprio PSMA-617.[31] Esses compostos utilizam a mesma fração quelante, permitindo radiomarcação tanto com emissores diagnósticos (^{68}Ga) quanto terapêuticos (^{177}Lu, ^{90}Y, ^{225}Ac).[31] Essa padronização favorece maior compatibilidade farmacocinética entre diagnóstico e terapia, ampliando sua aplicabilidade clínica.[31]

O ^{177}Lu-PSMA-617 consolidou-se como o radiofármaco β-emissor mais utilizado em ensaios clínicos, com eficácia demonstrada no câncer de próstata resistente à castração metastático (mCRPC).[31] Nos ensaios clínicos de fase 2 com [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (RESIST-PC), observou-se que 26% dos pacientes apresentaram redução de PSA ≥ 50% após dois ciclos de tratamento.[48] Além disso, 37% tiveram algum grau de queda nos níveis de PSA ao longo do acompanhamento e, em 21% dos casos, o declínio atingiu ≥ 90%.[48] O ^{177}Lu apresenta ainda a vantagem de emitir radiação gama, o que possibilita imagens SPECT para monitorar a terapia e estimar a dose absorvida.[31]

A eficácia clínica do ^{177}Lu-PSMA-617 foi reforçada em fases de investigação. O ensaio TheraP, um estudo de fase 2 randomizado e não cego, comparou o

[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 ao cabazitaxel em homens com mCRPC elegíveis para quimioterapia.[49] O radiofármaco demonstrou maior eficácia, com redução de PSA ≥ 50% em 66% dos pacientes, em comparação a 37% no grupo cabazitaxel, além de uma sobrevida livre de progressão em 12 meses de 19% versus 3%.[49] Quanto à segurança, eventos adversos de grau 3/4 ocorreram em 33% dos pacientes tratados com [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 e em 53% daqueles que receberam cabazitaxel.[49] A neutropenia grave foi menos frequente com o radiofármaco (4% vs. 13%), enquanto a trombocitopenia foi mais comum (11% vs. 0%).[49] Além disso, os pacientes tratados com [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 relataram melhora relevante da dor relacionada ao câncer.[49]

Posteriormente, o estudo de fase 3 VISION confirmou esses achados, demonstrando aumento da sobrevida livre de progressão por imagem e da sobrevida global mediana (15,3 vs. 11,3 meses) em comparação ao tratamento padrão.[50] Mais recentemente, terapias com partículas α direcionadas ao PSMA, como o ^{225}Ac-PSMA-617, têm mostrado taxas elevadas de resposta bioquímica e molecular, além de benefícios em sobrevida.[21] No entanto, ainda carecem de aprovação regulatória e apresentam efeitos adversos relevantes, como xerostomia, permanecendo em avaliação em ensaios clínicos.[21]

A seleção de pacientes para terapia com ^{177}Lu-PSMA-617 é feita por PET/CT com ^{68}Ga-PSMA-11, garantindo que apenas aqueles com expressão significativa de PSMA recebam o tratamento.[47] Embora estudos mostrem valor preditivo dessas imagens, a quantidade ideal de ciclos não está bem estabelecida, já que no estudo VISION foram aplicados de quatro a seis, sem monitoramento por imagem de SPECT/CT.[50]

Por fim, estratégias de combinação vêm sendo investigadas para potencializar os efeitos do ^{177}Lu-PSMA-617. No estudo VISION, o uso de terapias hormonais padrão concomitantes foi permitido, mas sem avaliação detalhada de impacto.[50] Apesar dos resultados iniciais promissores, essas combinações ainda são experimentais e necessitam de validação em estudos de maior escala antes de serem incorporadas à prática clínica.[47]

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Tomografia por Emissão de Pósitrons com PSMA representa um avanço expressivo no diagnóstico e na abordagem terapêutica do câncer de próstata, especialmente no estadiamento inicial, na detecção de recidiva bioquímica e na seleção de pacientes para terapia com radioligantes. Sua acurácia superior em comparação aos métodos convencionais favorece condutas mais precisas e individualizadas, contribuindo para melhores desfechos clínicos. No entanto, apesar dos benefícios já evidenciados, alguns aspectos ainda requerem maior consolidação científica.

Questões como a padronização dos radiotraçadores, a definição de critérios clínicos para indicação em diferentes estágios da doença e o custo-efetividade em larga escala permanecem em discussão. Além disso, a aplicação do PET-PSMA no contexto teranóstico ainda demanda mais ensaios clínicos robustos para validar protocolos terapêuticos e monitorar a segurança a longo prazo. As perspectivas futuras apontam para a expansão do uso integrado entre diagnóstico e tratamento, com potencial para ampliar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, embora os resultados atuais sejam promissores, o fortalecimento das evidências por meio de estudos multicêntricos e comparativos é essencial para consolidar seu papel definitivo na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660
2. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *Front Public Health*. 2022;10:811044. doi:10.3389/fpubh.2022.811044
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33. doi:10.3322/caac.21654
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era. *Cancer.* 2002;95(2):281–86. doi:10.1002/cncr.10657

5. Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL, et al. Appropriate use criteria for prostate-specific membrane antigen PET imaging. *J Nucl Med.* 2022;63(1):59–68. doi:10.2967/jnumed.121.263262
6. Houshmand S, Lawhn-Heath C, Behr SC. PSMA PET imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *Abdom Radiol (NY).* 2023;48(12):3610–23. doi:10.1007/s00261-023-04002-z
7. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, 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;395(10231):1208–17. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7
8. Hawkey NM, Sartor AO, Morris MJ, Armstrong AJ. Prostate-specific membrane antigen-targeted theranostics: past, present, and future approaches. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2022;20(4):227–38. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9423035/
9. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1994;54(7):1807–11. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7511053/
10. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of (68)Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol.* 2016;195(5):1436–43. doi:10.1016/j.juro.2015.12.025
11. Farolfi A, Mei R, Ali S, Castellucci P. Theragnostics in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;65(4):333–41. doi:10.23736/S1824-4785.21.03419-1
12. Shen Z, Li Z, Li Y, Tang X, Lu J, Chen L, et al. PSMA PET/CT for prostate cancer diagnosis: current applications and future directions. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2025;151(5):155. doi:10.1007/s00432-025-06184-z
13. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer de próstata. Brasília: *Ministério da Saúde*; 2022. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata
14. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estatísticas de câncer. Brasília: *Ministério da Saúde*; 2022. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros
15. Stenman C, Abrahamsson E, Redsäter M, Gnanapragasam VJ, Bratt O. Rates of positive abdominal computed tomography and bone scan findings among men with Cambridge Prognostic Group 4 or 5 prostate cancer: a nationwide registry study. *Eur Urol Open Sci*. 2022;41:123–5. doi:10.1016/j.euros.2022.05.007
16. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol.* 2015;67(3):569–76. doi:10.1016/j.eururo.2014.08.079

17. Bonekamp D, Schelb P, Wiesenfarth M, Kuder TA, Deister F, Stenzinger A, et al. Histopathological to multiparametric MRI spatial mapping of extended systematic sextant and MR/TRUS-fusion-targeted biopsy of the prostate. *Eur Radiol.* 2019;29(4):1820–30. doi:10.1007/s00330-018-5751-1
18. Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, Graner FP, Haller B, Weirich G, et al. Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. *J Nucl Med.* 2016;57(11):1713–9. doi:10.2967/jnumed.116.173492
19. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(1):46–55. doi:10.1016/j.clon.2009.10.015
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.0. 2021. AWMF Registernummer: 043/022OL. Disponível em: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom
21. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, Carroll PR, Pouliot F, Probst S, et al. A phase 2/3 prospective multicenter study of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in prostate cancer patients (OSPREY). *J Urol.* 2021;206(1):52–61. doi:10.1097/JU.0000000000001698
22. de Feria Cardet RE, Hofman MS, Segard T, Yim J, Williams S, Francis RJ, et al. Is prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography imaging cost-effective in prostate cancer: an analysis informed by the proPSMA trial. *Eur Urol.* 2021;79(3):413–8.
23. Tino WT, Huber MJ, Lake TP, Greene TG, Murphy GP, Holmes EH. Isolation and characterization of monoclonal antibodies specific for protein conformational epitopes present in prostate-specific membrane antigen (PSMA). *Hybridoma*. 2000;19(3):249–57. doi:10.1089/02724570050109648
24. Schülke N, Varlamova OA, Donovan GP, Ma D, Gardner JP, Morrissey DM, et al. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(22):12590–5. doi:10.1073/pnas.1735443100
25. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res.* 1987;7(5B):927–35.
26. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1994;54(7):1807–11.
27. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM Jr, Wang CY, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006;30(4):628–36. doi:10.1007/s00268-005-0544-5

28. Jochumsen MR, Bouchelouche K. PSMA PET/CT for primary staging of prostate cancer: an updated overview. *Semin Nucl Med.* 2024;54(1):39–45. doi:10.1053/j.semnuclmed.2023.07.001
29. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1286–94. doi:10.1016/S1470-2045(19)30415-2
30. 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. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;9(2):127–39.
31. Debnath S, Zhou N, McLaughlin M, Rice S, Pillai AK, Hao G, et al. PSMA-targeting imaging and theranostic agents—current status and future perspective. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1158. doi:10.3390/ijms23031158
32. Huang S, Ong S, McKenzie D, Mirabelli A, Chen DC, Chengodu T, et al. Comparison of 18F-based PSMA radiotracers with [68Ga]Ga-PSMA-11 in PET/CT imaging of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27(4):654–64. doi:10.1038/s41391-023-00755-2
33. Simon NI, Parker C, Hope TA, Paller CJ. Best approaches and updates for prostate cancer biochemical recurrence. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1–8. doi:10.1200/EDBK_351033
34. Liu FY, Sheng TW, Tseng JR, Yu KJ, Tsui KH, Pang ST, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) fusion imaging in prostate cancer: PET-CT vs PET-MRI. *Br J Radiol.* 2022;95(1131):20210728. doi:10.1259/bjr.20210728
35. Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, Cha S, Leynes AP, Larson PEZ, et al. PET/MRI: where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(5):1247–62. doi:10.1002/jmri.25711
36. Lütje S, Cohnen J, Gomez B, Grüneisen J, Sawicki L, Rübben H, et al. Integrated 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/MRI in patients with suspected recurrent prostate cancer. *Nuklearmedizin*. 2017;56(3):73–81. doi:10.3413/Nukmed-0850-16-09
37. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1635–42. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3771
38. Soeterik TFW, Heetman JG, Hermsen R, et al. The added value of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography to magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol Oncol.* 2024;S2588-9311. doi:10.1016/j.euo.2024.11.002

39. Klingenberg S, Jochumsen MR, Ulhøi BP, Fredsøe J, Sørensen KD, Borre M, Bouchelouche K. 68Ga-PSMA PET/CT for primary lymph node and distant metastasis N and M staging in high-risk prostate cancer. *J Nucl Med.* 2021;62(2):214–20.
40. Chow KM, So WZ, Lee HJ, Lee A, Yap DWT, Takwoingi Y, et al. Direct comparison of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging modalities for initial staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2023;84(1):36–48.
41. Malaspina S, Anttinen M, Taimen P, Jambor I, Sandell M, Rinta-Kiikka I, et al. Prospective comparison of 18F-PSMA-1007 PET/CT, whole-body MRI and CT in primary nodal staging of unfavourable intermediate- and high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(9):2951–9. doi:10.1007/s00259-021-05296-1
42. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of (68)gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol.* 2016;195(5):1436–43. doi:10.1016/j.juro.2015.12.025
43. Hinsenveld FJ, Wit EMK, van Leeuwen PJ, Brouwer OR, Donswijk ML, Tillier CN, et al. Prostate-specific membrane antigen PET/CT combined with sentinel node biopsy for primary lymph node staging in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2020;61(4):540–5. doi:10.2967/jnumed.119.232199
44. Harsini SJ, Martineau P, Plaha S, Saprunoff H, Chen C, Bishop J, et al. Prognostic significance of a negative PSMA PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer. *Cancer Imaging.* 2024;24(1):117. doi:10.1186/s40644-024-00752-1
45. 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;74(2):179–90.
46. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):856–63.
47. Burkett BJ, Bartlett DJ, McGarrah PW, Lewis AR, Johnson DR, Berberoğlu K, et al. A review of theranostics: perspectives on emerging approaches and clinical advancements. *Radiol Imaging Cancer*. 2023;5(4):e220157. doi:10.1148/rycan.220157
48. Calais J, Czernin J, Thin P, Gartmann J, Nguyen K, Armstrong WR, et al. Safety of PSMA-targeted molecular radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617: results from the prospective multicenter phase 2 trial RESIST-PC (NCT03042312). *J Nucl Med.* 2021;62(10):1447–56. doi:10.2967/jnumed.121.262543
49. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic

castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10276):797–804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3

50. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091–102. doi:10.1056/NEJMoa2107322