



Artigo

Radiofármacos e Radioligantes no Tratamento do Câncer de Próstata

Por Dalton Alexandre dos Anjos e Marcos Santos

Dalton Alexandre dos Anjos MD PhD^{1,2}, Marcos Santos MD PhD³

1- Coordenador de Medicina Nuclear da DASA em São Paulo

2 – Diretor de Defesa Profissional e Ética da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear

3 – Médico Radio-Oncologista

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comuns entre os homens no Brasil e uma das mais comuns ao redor do mundo. De acordo com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o triênio 2023-2025, são esperados cerca de 72.610 novos casos de câncer de próstata por ano no Brasil, o que corresponde a uma taxa de incidência de aproximadamente 66,12 casos por 100 mil homens. Este tipo de câncer representa cerca de 29,2% de todos os cânceres diagnosticados no sexo masculino, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma.

As taxas de incidência variam significativamente entre as diferentes regiões do Brasil. As regiões Sudeste e Sul apresentam as maiores taxas, com 89,34 e 82,50 casos por 100 mil homens, respectivamente. Essas altas taxas podem ser atribuídas ao melhor acesso a serviços de saúde e programas de rastreamento nessas áreas. Em contrapartida, as regiões Norte e Nordeste, embora apresentem menores taxas de incidência, registram maior mortalidade, o que indica dificuldades no acesso ao diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de próstata incluem idade avançada, histórico familiar da doença e fatores genéticos. Aproximadamente 75% dos casos no Brasil são diagnosticados em homens com 65 anos ou mais. Além disso, hábitos de vida como dieta rica em gorduras, sedentarismo e obesidade também desempenham um papel significativo na etiologia da doença.

O impacto do câncer de próstata na mortalidade masculina é substancial. Em 2019, foram registrados cerca de 15.576 óbitos decorrentes desta neoplasia, o que equivale a uma taxa de mortalidade de 15,09 óbitos por 100 mil homens. A taxa de mortalidade varia conforme a região, sendo mais alta nas regiões Norte e Nordeste, refletindo disparidades no acesso a cuidados de saúde e tratamentos eficazes.

A abordagem da epidemiologia do câncer de próstata no Brasil exige uma compreensão integrada dos fatores de risco e das disparidades regionais. Estratégias de prevenção, como a promoção de hábitos de vida saudáveis e a ampliação do acesso a programas de rastreamento e diagnóstico precoce, são essenciais para reduzir a incidência e a mortalidade associadas à esta doença(1).

ESTADIAMENTO AO DIAGNÓSTICO

No Brasil, cerca de 20% dos homens são diagnosticados com câncer de próstata já em estágio metastático, o que dificulta consideravelmente o tratamento e reduz as chances de cura. A evolução para metástase também é uma preocupação constante, pois aproximadamente 30% dos homens diagnosticados em estágios localizados ou regionais podem desenvolver metástases ao longo do tempo se não receberem tratamento adequado(2). A primeira opção para o paciente metastático é, normalmente, o bloqueio hormonal(3). Este texto focará nas opções de tratamento para tumores metastáticos em etapa posterior, já resistentes à castração e buscará trazer informações para que o gestor possa tomar as melhores decisões, objetivando o melhor resultado para o seu paciente assim como a sustentabilidade global de sua Operadora de Saúde e do Sistema de Saúde Privado Brasileiro.

CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE À CASTRAÇÃO (mCRPC)

O câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) é uma forma avançada e agressiva do câncer de próstata, caracterizada pela progressão da doença apesar da terapia de privação androgênica (ADT). Aproximadamente 10-20% dos pacientes com câncer de próstata desenvolvem mCRPC dentro de cinco anos após o diagnóstico inicial, e cerca de 84% dos homens com mCRPC apresentam metástases ósseas, o que está associado a uma morbidade significativa e uma redução na qualidade de vida(4).

O mCRPC apresenta algumas características especiais, entre as quais merecem ser citadas(3):

- **Resistência à terapia hormonal:** apesar da ADT inicial ser eficaz na maioria dos casos de câncer de próstata, quase todos os pacientes acabam desenvolvendo resistência à castração. Isto se deve à capacidade das células tumorais de adaptarem-se e continuarem a crescer mesmo em níveis muito baixos de andrógenos.
- **Mecanismos de progressão:** a progressão para mCRPC pode envolver várias vias, incluindo a amplificação do receptor de andrógeno (AR), mutações que permitem a ativação do AR por outros ligantes além dos andrógenos e a ativação de vias de sinalização alternativas que promovem a sobrevivência e a proliferação celular.
- **Impacto na Qualidade de Vida:** A presença de metástases ósseas em mCRPC está associada a complicações graves, como dor óssea, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e necessidade de intervenções ortopédicas. Essas complicações podem levar a uma redução significativa na mobilidade e qualidade de vida dos pacientes.

O manejo do mCRPC inclui uma variedade de terapias sistêmicas, quimioterapia, inibidores de PARP para pacientes com mutações BRCA1/2 e radiofármacos, alguns dos quais serão melhor detalhados abaixo. Apesar das opções de tratamento avançadas, o prognóstico para pacientes com mCRPC continua sendo pobre, com uma sobrevida média variando de 12 a 36 meses após o desenvolvimento da resistência à castração.

PACIENTES COM mCRPC SEM TRATAMENTO PRÉVIO**Quimioterapia: Docetaxel****Estudo SWOG 99-16**

O estudo SWOG 9916 foi um ensaio clínico de fase III que investigou a eficácia e a segurança de um regime de quimioterapia combinada em pacientes com mCRPC. O estudo envolveu 770 pacientes, que foram randomizados para receber um dos dois tratamentos: mitoxantrona mais prednisona ou docetaxel mais estramustina. O grupo tratado com docetaxel e estramustina apresentou uma mediana de sobrevivência de 17,5 meses, comparado a 15,6 meses no grupo tratado com mitoxantrona e prednisona. Houve uma melhora significativa na taxa de resposta à dor e nos níveis de PSA no grupo docetaxel/estramustina. Os efeitos colaterais graves foram mais comuns no grupo tratado com docetaxel/estramustina. Assim, o estudo SWOG 9916 demonstrou que a combinação de docetaxel e estramustina proporciona uma vantagem de sobrevivência em comparação com mitoxantrona e prednisona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. No entanto, essa combinação também está associada a um aumento nos efeitos colaterais graves(5).

Estudo TAX 327

O estudo TAX 327 foi um ensaio clínico de fase III que avaliou a eficácia de diferentes regimes de quimioterapia em 1.006 homens com câncer de próstata metastático resistente à castração. Os pacientes foram randomizados para receber docetaxel a cada três semanas (75 mg/m²), docetaxel semanalmente (30 mg/m² por cinco semanas com uma semana de descanso) ou mitoxantrona a cada três semanas (12 mg/m²), todos em combinação com prednisona 5 mg duas vezes ao dia. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu docetaxel a cada três semanas teve uma sobrevida mediana de 18,9 meses, superior aos 16,5 meses do grupo mitoxantrona (hazard ratio para morte de 0,76; P=0,009). Além disso, este grupo apresentou maior redução nos níveis de PSA (45% vs. 32%; P<0,001), melhor controle da dor (35% vs. 22%; P=0,01) e melhoria na qualidade de vida (22% vs. 13%; P=0,009). Esses achados estabeleceram o docetaxel combinado com prednisona como o tratamento padrão para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração(6). Em 2008, uma atualização desses dados foi publicada no Journal of Clinical Oncology, após um seguimento mais prolongado. Essa análise confirmou que o tratamento com docetaxel a cada três semanas, combinado com prednisona, continuou a proporcionar uma sobrevida significativamente maior em comparação com mitoxantrona mais prednisona. Especificamente, a mediana de sobrevida foi de 19,2 meses no grupo docetaxel a cada três semanas, 17,8 meses no grupo docetaxel semanal e 16,3 meses no grupo mitoxantrona. Além disso, uma porcentagem maior de pacientes nos grupos de docetaxel sobreviveu por três anos ou mais em comparação com o grupo de mitoxantrona(7).

Novos agentes hormonais (ARPI): Abiraterona**Estudo COU-AA-302**

A eficácia da abiraterona antes da quimioterapia foi avaliada no estudo COU-AA-302. Foram incluídos 1.088 homens com mCRPC que não haviam recebido quimioterapia prévia.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber: abiraterona (1.000 mg) mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia) ou placebo mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) e a sobrevida global (OS). A mediana de rPFS foi significativamente maior no grupo da abiraterona (16,5 meses) em comparação com o grupo do placebo (8,3 meses). Houve uma tendência de melhora na OS no grupo da abiraterona, com mediana de 34,7 meses versus 30,3 meses no grupo do placebo. 62% dos pacientes no grupo da abiraterona tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 24% no grupo do placebo. O tempo até o uso de opiáceos foi mais longo no grupo da abiraterona (33,4 meses) em comparação com o grupo do placebo (23,4 meses). A abiraterona foi associada a melhorias significativas em várias medidas de qualidade de vida. No tocante aos efeitos adversos, a abiraterona foi bem tolerada, mas houve uma incidência maior de efeitos colaterais como hipertensão, hipocalcemia e retenção de líquidos em comparação com o placebo. Os eventos adversos mais comuns incluíram fadiga, hipertensão e níveis elevados de enzimas hepáticas(8).

Novos agentes hormonais (ARPI): Enzalutamida

Estudo PREVAIL

O estudo PREVAIL avaliou a eficácia da enzalutamida no mesmo contexto clínico do estudo COU-AA-302. Foram incluídos 1.717 homens, randomizados em uma proporção de 1:1 para receber enzalutamida (160 mg por dia) ou placebo. A enzalutamida reduziu significativamente o risco de morte em 29% comparado ao placebo. A mediana de sobrevida foi de 32,4 meses no grupo da enzalutamida (35,3 meses, em dados atualizados posteriormente)(9) versus 30,2 meses no grupo do placebo (31,3 meses nos dados atualizados). A enzalutamida reduziu também o risco de progressão da doença ou morte em 81% em comparação com o placebo. A mediana de rPFS foi de 20 meses no grupo da enzalutamida, enquanto foi de 5,4 meses no grupo do placebo (valores mantidos após atualização). 78% dos pacientes tratados com enzalutamida tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 3,5% no grupo do placebo. A enzalutamida atrasou significativamente o tempo até o início da quimioterapia, com uma mediana de 28 meses versus 10,8 meses no grupo do placebo. Importante ressaltar que melhorias significativas na qualidade de vida foram observadas no grupo da enzalutamida, que também atrasou o tempo até o início da quimioterapia(10).

PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS COM DOCETAXEL

Quimioterapia: cabazitaxel

Estudo TROPIC

O estudo TROPIC foi um ensaio clínico de fase III projetado para avaliar a eficácia e a segurança do cabazitaxel em comparação com mitoxantrona em pacientes com mCRPC previamente tratados com docetaxel. Participaram do estudo 755 homens que progrediram durante ou após o tratamento com docetaxel.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber: cabazitaxel (25 mg/m²) mais prednisona (10 mg por dia) ou mitoxantrona (12 mg/m²) mais prednisona (10 mg por dia). O cabazitaxel melhorou significativamente a sobrevida global, com uma mediana de 15,1 meses em comparação com 12,7 meses no grupo da mitoxantrona. O risco de morte foi reduzido em 30% no grupo do cabazitaxel. A mediana de PFS foi de 2,8 meses no grupo do cabazitaxel versus 1,4 meses no grupo da mitoxantrona. 39,2% dos pacientes no grupo do cabazitaxel tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 17,8% no grupo da mitoxantrona. O cabazitaxel foi associado a uma maior incidência de neutropenia febril (8% versus 1%) e diarreia (6% versus <1%) em comparação com a mitoxantrona. Outros eventos adversos comuns incluíram anemia, leucopenia e fadiga. O estudo TROPIC demonstrou que o cabazitaxel mais prednisona melhora significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em comparação com mitoxantrona mais prednisona em pacientes com CPRC metastático previamente tratados com docetaxel. No entanto, o cabazitaxel também está associado a um perfil de toxicidade mais importante, o que requer monitoramento cuidadoso dos pacientes durante o tratamento(11).

Estudo CARD

O estudo CARD foi um ensaio clínico de fase IV que comparou a eficácia e segurança do cabazitaxel em comparação com enzalutamida ou abiraterona em pacientes com mCRPC que haviam recebido previamente docetaxel e haviam progredido dentro de 12 meses de tratamento com um inibidor do receptor de androgênio (enzalutamida ou abiraterona). Participaram 255 homens, randomizados para receber cabazitaxel (25 mg/m² a cada três semanas) mais prednisona (10 mg por dia) e suporte com fator de crescimento, enzalutamida (160 mg por dia) ou abiraterona (1.000 mg por dia) mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia). A mediana de rPFS foi significativamente maior no grupo do cabazitaxel (8,0 meses) comparado ao grupo da enzalutamida ou abiraterona (3,7 meses). A mediana de OS foi de 13,6 meses no grupo do cabazitaxel e 11,0 meses no grupo da enzalutamida ou abiraterona. 35,7% dos pacientes no grupo do cabazitaxel tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 13,5% no grupo da enzalutamida ou abiraterona. A mediana de tempo até progressão da dor foi de 16,4 meses no grupo do cabazitaxel em comparação com 9,2 meses no grupo da enzalutamida ou abiraterona. Os efeitos adversos mais comuns foram neutropenia, diarreia e fadiga no grupo do cabazitaxel. A enzalutamida ou abiraterona apresentaram efeitos como fadiga, hipertensão e hipocalcemia. Neutropenia febril de grau III ou IV foi mais comum no grupo do cabazitaxel(12).

Novos agentes hormonais (ARPI): Abiraterona

Estudo COU-AA-301

O estudo COU-AA-301 foi um ensaio clínico de fase III desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da abiraterona acetato em combinação com prednisona em comparação com placebo mais prednisona em pacientes com mCRPC, já tratados previamente com docetaxel. Foram incluídos 1.195 homens que foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber abiraterona (1.000 mg por dia) mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia) ou placebo mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia).

A abiraterona + prednisona melhorou significativamente a sobrevida global em comparação com o placebo. A mediana de sobrevida foi de 14,8 meses no grupo da abiraterona versus 10,9 meses no grupo comparador. Isso representou uma redução de 35% no risco de morte. A mediana de PFS foi significativamente maior no grupo da abiraterona, com 5,6 meses, em comparação com 3,6 meses no grupo do placebo. A abiraterona prolongou o tempo até a progressão do PSA, com uma mediana de 10,2 meses versus 6,6 meses no grupo do placebo. 29% dos pacientes no grupo da abiraterona tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 6% no grupo do placebo. O tempo até o início do uso de opiáceos para dor relacionada ao câncer foi maior no grupo da abiraterona (16,7 meses) em comparação com o grupo do placebo (11,9 meses). Os efeitos colaterais mais frequentes no grupo da abiraterona incluíram retenção de líquidos, hipertensão, hipocalcemia e anormalidades nos testes de função hepática. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos, mas eventos como insuficiência cardíaca e hipertensão foram mais comuns no grupo da abiraterona(13)

Novos agentes hormonais (ARPI): Enzalutamida

Estudo AFFIRM

O estudo AFFIRM investigou a eficácia da enzalutamida no mesmo contexto do estudo COU-AA-301. Participaram 1.199 homens com mCRPC, randomizados em uma proporção de 2:1 para receber: enzalutamida (160 mg por dia) ou placebo. A enzalutamida reduziu significativamente o risco de morte em 37% em comparação com o placebo. A mediana de sobrevida foi de 18,4 meses no grupo da enzalutamida versus 13,6 meses no grupo do placebo. A enzalutamida melhorou significativamente a PFS em comparação com o placebo. A mediana de PFS foi de 8,3 meses no grupo da enzalutamida versus 2,9 meses no grupo do placebo. 54% dos pacientes tratados com enzalutamida tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 2% no grupo do placebo. A enzalutamida aumentou significativamente o tempo até a progressão do PSA, com uma mediana de 8,3 meses versus 3,0 meses no grupo do placebo. A enzalutamida foi associada, também, a melhorias significativas na qualidade de vida relacionada à saúde. Os efeitos colaterais mais frequentes no grupo da enzalutamida incluíram fadiga, diarreia, ondas de calor, dor de cabeça e hipertensão. Houve uma maior incidência de eventos adversos graves no grupo da enzalutamida, incluindo convulsões, que ocorreram em 0,6% dos pacientes(14).

EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DE mCRPC

Inibidores de PARP (iPARP): Olaparibe

Os iPARP têm se mostrado promissores no tratamento do mCRPC, principalmente em pacientes com mutação BRCA 1/2. Estudos indicam que a combinação de iPARP com drogas direcionadas ao eixo do receptor de andrógeno pode melhorar a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) e, em alguns casos, também a sobrevida global.

A metanálise de Sayyid et al. demonstrou que a esta combinação resultou em uma melhoria de 35% na rPFS em comparação com placebo, com benefícios mais significativos em pacientes com mutações BRCA1/2. No entanto, essa combinação também foi associada a um aumento significativo nos eventos adversos de grau ≥ 3 , especialmente anemia(15).

Estudo PROfound

O estudo PROfound mostrou que o olaparibe melhorou a rPFS e a OS em pacientes com mCRPC que apresentavam mutações em genes de reparo de recombinação homóloga, como BRCA1, 2 e ATM, após progressão com agentes hormonais. No entanto, a eficácia dos iPARP não é uniforme em todas as mutações de genes de reparo de DNA, sendo mais pronunciada em mutações BRCA1/2(16).

Em resumo, os iPARP podem vir a ser uma opção de tratamento interessante para o tratamento do mCRPC, especialmente em pacientes com mutações BRCA1/2, e a combinação com inibidores do eixo de receptores de andrógenos pode oferecer benefícios adicionais, embora com um perfil de toxicidade aumentado. A seleção de pacientes com base em biomarcadores genéticos é crucial para otimizar os resultados do tratamento. Aguardam-se resultados mais maduros dos estudos supramencionados.

Imunoterapia: Pembrolizumabe

Até agora, a imunoterapia não teve grande importância no tratamento do câncer de próstata e não melhorou significativamente os resultados clínicos. Estudos têm avaliado esta estratégia de combinação em subgrupos específicos.

Estudo KEYNOTE 641

O estudo KEYNOTE-641, um ensaio clínico de fase 3, avaliou a eficácia da combinação de pembrolizumabe e enzalutamida em pacientes com mCRPC comparado ao uso de enzalutamida com placebo. Foram incluídos 1.244 pacientes, divididos igualmente entre os dois grupos. Os resultados mostraram que o tratamento com pembrolizumabe e enzalutamida não proporcionou melhorias significativas em rPFS (mediana de 10,4 meses contra 9,0 meses; HR 0,98) nem em OS (mediana de 24,7 meses contra 27,3 meses; HR 1,04) em comparação ao grupo controle. A taxa de resposta objetiva foi de 32,3% no grupo pembrolizumabe e 23,9% no grupo placebo, com taxas de resposta completa de 7,4% e 2,7%, respectivamente. Adicionalmente, não houve benefícios evidentes em análises de subgrupos estratificados por idade, raça, status de desempenho ECOG, e outros fatores. Os eventos adversos de grau 3 ou superior foram mais frequentes no grupo que recebeu pembrolizumabe (55,8% vs. 41,0%)(17).

Estudo KEYNOTE 921

O estudo KEYNOTE-921 foi um ensaio clínico de fase 3 que avaliou a eficácia e segurança do pembrolizumabe em combinação com docetaxel e prednisona em comparação com placebo mais docetaxel e prednisona em pacientes com mCRPC. A pesquisa incluiu 1.030 pacientes que foram randomizados para receber 200 mg de pembrolizumabe a cada três semanas por até aproximadamente dois anos, junto com 75 mg/m² de docetaxel a cada três semanas por 6 ciclos e 5 mg de prednisona duas vezes ao dia por até dez ciclos, ou placebo mais docetaxel e prednisona no mesmo esquema.

Os resultados mostraram que a adição de pembrolizumabe ao regime de quimioterapia não melhorou significativamente a sobrevida global ou a sobrevida livre de progressão radiográfica em comparação com o tratamento com docetaxel e prednisona sozinho. Portanto, o estudo não atingiu seus desfechos coprimários de eficácia. Além disso, outros desfechos secundários, como o tempo até a iniciação da primeira terapia subsequente contra o câncer, taxa de resposta do PSA, taxa de resposta objetiva e duração da resposta, também foram avaliados, mas não mostraram benefícios significativos com a adição de pembrolizumabe(18).

Radiofármacos

Rádio-223

O rádio-223 é um radiofármaco utilizado no tratamento do câncer de próstata resistente à castração com metástases ósseas. O mecanismo de ação do rádio-223 baseia-se especificamente na emissão de partículas alfa. Estas partículas possuem alta energia e um alcance muito curto (menos de 100 micrômetros), permitindo que elas causem danos significativos às células tumorais localizadas nas proximidades, ao mesmo tempo em que minimizam o dano ao tecido saudável circundante(19). Esta característica é entendida como crucial para a sua eficácia e segurança e é o principal diferencial desta tecnologia para outras, já disponíveis anteriormente e muito pouco utilizadas, como o estrôncio e o samário, emissores de partículas beta, que possuem maior alcance e, portanto, maior potencial de mielotoxicidade (20).

O rádio-223 mimetiza o cálcio devido à sua similaridade química, sendo incorporado de forma preferencial nas áreas de alta atividade osteoblástica, como é o caso das metástases ósseas. Uma vez incorporado ao osso, o rádio-223 emite partículas alfa que induzem quebras na dupla fita de DNA das células tumorais. Este tipo de dano é altamente citotóxico e dificilmente reparável, levando à morte celular e à redução do volume tumoral(19).

Estudo ALSYMPCA

O estudo ALSYMPCA foi um ensaio clínico de fase III destinado a avaliar a eficácia e a segurança do radiofármaco rádio-223 (Ra-223) no tratamento de pacientes com mCRPC que apresentavam metástases ósseas sintomáticas exclusivas. O estudo incluiu 921 pacientes com mCRPC e metástases ósseas sintomáticas, randomizados em uma proporção de 2:1 para receberem rádio-223 (50 kBq/kg por via intravenosa a cada 4 semanas, até um máximo de 6 injeções) ou placebo. Os critérios de inclusão garantiam que todos os pacientes apresentassem evidências radiográficas de metástases ósseas e sintomas relacionados, como dor óssea. Os resultados demonstraram que o tratamento proporcionou uma melhora significativa na sobrevivência global dos pacientes em comparação com o placebo. A mediana da sobrevivência global foi de 14,9 meses no grupo tratado com rádio-223, em comparação com 11,3 meses no grupo controle (hazard ratio [HR] = 0,70; $p < 0,001$). Os eventos adversos mais comuns foram mielossupressão leve a moderada, incluindo trombocitopenia e neutropenia. No entanto, esses eventos foram gerenciáveis e não resultaram em aumento significativo de complicações graves em comparação com o placebo(19).

Associação de radiofármaco com terapia sistêmica

Como a ação do rádio-223 dá-se exclusivamente em tecido ósseo, o próximo passo seria a investigação da eficácia da sua associação com alguma medicação que pudesse ocupar-se do tratamento de algum outro sítio de doença.

Estudo ERA-223

O estudo ERA-223 foi um ensaio clínico de fase 3 que avaliou a combinação de Ra-223 com abiraterona em pacientes com mCRPC. O objetivo era determinar a eficácia e segurança desta combinação comparada ao uso de abiraterona e prednisona/prednisolona isoladamente. Foram incluídos 806 homens que não haviam recebido quimioterapia anteriormente. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um recebeu a combinação de Ra-223 com abiraterona e prednisona, e o outro recebeu abiraterona e prednisona com placebo. O estudo tinha como desfecho primário a sobrevivência livre de eventos esqueléticos sintomáticos, que incluía fraturas ósseas patológicas, compressão da medula espinhal, necessidade de radioterapia externa para aliviar sintomas esqueléticos ou intervenções ortopédicas relacionadas ao tumor. Infelizmente, a combinação de Ra-223 com abiraterona e prednisona não alcançou uma melhora significativa neste desfecho primário em comparação ao grupo de controle. Além disso, houve um aumento na incidência de fraturas ósseas e mortes no grupo que recebeu Ra-223, levando à descontinuação precoce do estudo, por motivos de segurança. Neste estudo, os agentes protetores ósseos não foram administrados, o que pode em parte explicar a maior incidência de eventos esqueléticos(21).

Estudo REASSURE

O estudo REASSURE é um estudo observacional global e prospectivo que investigou o uso do radium-223 em combinação com enzalutamida em pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (mCRPC). O objetivo principal era avaliar a segurança e eficácia desta combinação. O estudo incluiu 1.465 pacientes com mCRPC. Os pacientes foram divididos em dois subgrupos: aqueles que iniciaram Ra-223 e enzalutamida dentro de 30 dias um do outro e aqueles que começaram Ra-223 mais de 30 dias após iniciar enzalutamida, ou vice-versa. A combinação de Ra-223 e enzalutamida foi considerada segura, com perfis de toxicidade não sobrepostos. Com um seguimento mediano ainda inferior a 1 ano, os resultados da análise de interim foram publicados. Houve uma melhor resposta do PSA no grupo da combinação, sugerindo uma boa resposta óssea. Não houve, ainda, demonstração de diferença significativamente estatística em sobrevida global. Como observação importante, ressalta-se que o estudo identificou um risco elevado de fraturas, especialmente em pacientes que não usaram agentes protetores ósseos, destacando a importância destes compostos no manejo do mCRPC(22).

Estudo PEACE-3

O estudo PEACE-3 é um estudo prospectivo randomizado que investigou o uso do radium-223 em combinação com a enzalutamida em pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (mCRPC). O desfecho principal era sobrevida livre de progressão radiológica. O estudo incluiu 446 pacientes com mCRPC assintomáticos ou levemente sintomáticos. Os pacientes foram divididos em dois subgrupos: aqueles que iniciaram Ra-223 em conjunto com enzalutamida e aqueles que trataram apenas com enzalutamida.

Os resultados demonstraram que a combinação de Ra-223 e enzalutamida proporcionou uma melhora significativa na sobrevivência livre de progressão dos pacientes em comparação com o grupo de pacientes que usou apenas enzalutamida. A mediana da sobrevida livre de progressão radiológica foi de 19,7 meses no grupo tratado com rádio-223 e enzalutamida, em comparação com 16,4 meses no grupo controle (hazard ratio [HR] = 0,69; $p = 0,0009$). A análise interina também mostrou uma tendência favorável à combinação, com uma mediana de SG de 42,3 meses no grupo de combinação versus 35,0 meses no grupo de enzalutamida isolada (HR = 0,69; $p = 0,0031$)(23).

Radioligantes

Vipivotida tetraxetana

Radioligantes são compostos que combinam radioisótopos com ligantes específicos que se acoplam diretamente às células cancerígenas, como o PSMA em células de câncer de próstata, oferecendo uma abordagem mais direcionada e potencialmente mais eficaz.

A vipivotida tetraxetana – 177-Lu-PSMA-617 (177-LU-PSMA-617) – é uma molécula pequena desenvolvida especificamente para se ligar ao Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA), uma proteína frequentemente superexpressa nas células do câncer de próstata, especialmente naqueles que são resistentes à castração (CRPC). Esta ligação permite que a terapia com partículas beta seja direcionada diretamente às células tumorais adjacentes, proporcionando um tratamento mais preciso e eficaz. O 177-LU-PSMA-617 funciona através da emissão de partículas beta, que têm a capacidade de danificar e destruir células cancerígenas ao seu redor. Este tipo de terapia é conhecido como terapia de radionuclídeo, que combina a especificidade da terapia direcionada com a eficácia da radioterapia. A molécula 177-LU-PSMA-617 se liga ao PSMA presente na superfície das células cancerígenas, permitindo que as partículas-beta emitidas pelo Lutetium-177 atinjam e destruam as células malignas que estejam próximas. Para garantir a eficácia do tratamento com 177-LU-PSMA-617, é essencial que os pacientes tenham lesões PSMA-positivas demonstradas por exame de PET/CT PSMA. Este exame diagnóstico é crucial para identificar a presença de PSMA nas células tumorais e confirmar que o paciente é um candidato adequado para a terapia molecular. Apenas os pacientes que apresentam um resultado positivo neste exame de PET scan são considerados para o tratamento com 177-LU-PSMA-617.

Estudo VISION

O estudo VISION foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado e aberto, que avaliou a eficácia e segurança da vipivotida tetraxetana (177-LU-PSMA-617) em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC). O objetivo principal do estudo foi avaliar a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) em pacientes tratados com 177-LU-PSMA-617 combinado com o melhor tratamento padrão de cuidado, em comparação com o tratamento padrão de cuidado isolado. 831 pacientes com mCRPC positivo para PSMA foram incluídos. Todos tinham sido previamente tratados com inibidores da via do receptor de andrógeno e de uma a duas linhas de quimioterapia (com taxanos). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber 177-LU-PSMA-617 (7,4 GBq a cada 6 semanas por até 6 ciclos) mais o tratamento padrão de cuidado ou apenas o tratamento padrão de cuidado.

A positividade para PSMA foi determinada por PET/CT PMSA, sendo necessária uma captação maior do que no fígado em todas as lesões mensuráveis.

O tratamento com 177-Lu-PSMA-617 aumentou significativamente a OS, com uma mediana de 15,3 meses em comparação com 11,3 meses no grupo controle (HR, 0.62; $p < 0.001$). A mediana de rPFS foi de 8,7 meses no grupo que recebeu 177-Lu-PSMA-617, comparado a 3,4 meses no grupo controle. A taxa de resposta foi de 29,8% no grupo 177-LU-PSMA-617 contra 1,7% no grupo controle. Houve controle da dor em 89,0% dos pacientes do grupo experimental contra 66,7% no grupo controle. O tempo mediano até o primeiro evento sintomático foi de 11,5 meses no grupo 177-Lu-PSMA-617 comparado a 6,8 meses no grupo controle (HR, 0.50). Os efeitos colaterais mais comuns no grupo 177-Lu-PSMA-617 incluíram fadiga, supressão da medula óssea, boca seca e náusea/vômito. Houve uma maior taxa de eventos adversos graves no grupo experimental (9,3%) em comparação com o grupo controle (2,4%). O estudo VISION demonstrou que o 177-Lu-PSMA-617, combinado com o tratamento padrão de cuidado, melhora significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão radiográfica em pacientes com mCRPC positivo para PSMA(24, 25).

<i>Droga</i>	<i>Estudo</i>	<i>Indicação</i>	<i>SG (m)</i>	<i>SLP (m)</i>	<i>EA ≥ 3</i>	<i>Descont.</i>
<i>Docetaxel</i>	SWOG 9916	mCRPC 1ª linha	17,5	6,3	66%	17%
	TAX 327	mCRPC 1ª linha	19,2	6,3	54%	9%
<i>Abiraterona</i>	COU-AA-301	mCRPC pós QT	14,8	5,6	42%	9%
	COU-AA-302	mCRPC 1ª linha	34,7	16,5	48%	8%
<i>Enzalutamida</i>	Prevail	mCRPC 1ª linha	35,3	20,0	43%	6%
	Affirm	mCRPC pós QT	18,4	8,3	45%	6%
<i>Cabazitaxel</i>	Tropic	mCRPC pós QT	15,1	2,8	57,4%	18%
	Card	mCRPC pós QT + ARPI	13,6	8,0	56,3%	19,8%
<i>Olaparibe</i>	PROfound	mCRPC mutado pós ARPI	19,1	7,4	51%	16%
<i>Pembrolizumabe</i>	Keynote 641	mCRPC 1ª linha ou tratado	24,7**	10,4**	31,2%	Sem dados
	Keynote 921	mCRPC (+ docet) pós ARPI	19,6**	8,6**	43,2	Sem dados
<i>Radio 223</i>	Alsympca	mCRPC meta óssea excl., 1ª linha ou pós QT	14,9	Sem dados	56%	16%
	ERA-223	mCRPC + abi, meta óssea exclusiva, 1ª linha ou pós enza	30,7	22,3	56%	33%
	Peace-3*	mCRPC + enza 1ª linha	42,3	19,4	65,6	Sem dados
<i>Vipivotida tetraxetana</i>	Vision	mCRPC PSMA+ pós QT + ARPI	15,3	8,7	52,7%	11,9%

Tabela 1: Resumo dos resultados dos estudos

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EA ≥ 3: percentual de efeitos adversos grau 3 ou mais; descont.: percentual de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos; ARPI: inibidor da via de receptor do androgênio (do inglês: androgen receptor pathway inhibitor); excl.: exclusiva

* estudos ainda em andamento

** sem diferenças estatísticas quando comparado ao grupo controle

Vipivotida tetraxetana: Aprovação no mercado brasileiro e cobertura pelos planos de Saúde Segundo o parecer técnico nº 29 /GCITS/GGRAS/DIPRO/2024 publicado pela Agência Nacional de Saúde em 30 de agosto de 2024:

O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde atualmente previsto no anexo I da RN n.º 465/2021, vigente a partir de 1º/4/2021, estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º/1/1999 e naqueles adaptados, conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998, respeitando-se, em todos os casos, as segmentações assistenciais contratadas.

Conforme este documento, é obrigatória a cobertura de radiofármacos quando utilizados em quimioterapia oncológica ambulatorial entendida como aquela baseada na administração de medicamentos para tratamento do câncer que, independentemente da via de administração e da classe terapêutica, necessitem, conforme prescrição do médico assistente, ser administrados sob intervenção ou supervisão direta de profissionais de saúde dentro de estabelecimento de Saúde (art. 18, inciso X, da RN n.º 465/2021).

É importante ressaltar que a cobertura dos radiofármacos será obrigatória quando estiverem regularizados e/ou registrados e suas indicações constarem da bula/manual perante à ANVISA ou disponibilizado pelo fabricante, conforme disposto no artigo 8º, inciso III, da RN n.º 465/2021, à exceção do disposto no artigo 24, da mesma resolução[1].

Logística: principais desafios no Brasil

A logística de distribuição do Lutécio-177 PSMA no Brasil apresenta um conjunto de desafios técnicos e operacionais que afetam diretamente a acessibilidade do tratamento para os pacientes com neoplasia de próstata metastática resistente à castração. Abaixo estão detalhados alguns dos principais pontos críticos:

Transporte e Armazenamento

O Lutécio-177 PSMA é um medicamento radioativo que exige cuidados rigorosos em sua manipulação, transporte e armazenamento.

Esse tipo de radiofármaco requer controle preciso de temperatura e condições específicas de segurança para evitar degradações que possam comprometer sua eficácia. Além disso, a logística de transporte precisa ser ágil, pois a eficácia do medicamento é altamente dependente do tempo. Cada etapa — desde o armazenamento em instalações especializadas até a entrega no local de tratamento — deve ser acompanhada por profissionais capacitados e com tecnologia que garanta o monitoramento de condições ideais.

Importante ressaltar que a vipivotida tetraxetana, assim como os demais radiofármacos utilizados em tratamento ou diagnóstico, deve ser armazenada e manipulada pelos Serviços de Medicina Nuclear licenciados pela CNEN. O licenciamento ocorre de acordo com radioisótopo e a capacidade de cada serviço, por cotas.

Distribuição Geográfica e Acesso Regional

A desigualdade na distribuição de serviços de saúde é um problema histórico no Brasil. Em regiões metropolitanas, há maior disponibilidade de infraestrutura e de profissionais capacitados para lidar com medicamentos especializados; já em áreas mais afastadas, esse acesso é severamente limitado. Como consequência, pacientes fora dos grandes centros frequentemente precisam deslocar-se grandes distâncias para ter acesso ao tratamento, o que aumenta os custos e o tempo envolvidos.

Essas barreiras regionais na distribuição também colocam desafios adicionais para as operadoras de saúde, que precisam balancear o custo elevado de transporte com a necessidade de atender pacientes de forma equitativa em diversas regiões. Estratégias de centralização e parcerias com centros de referência poderiam ser alternativas para minimizar essas barreiras, mas exigem planejamento e investimento.

A fabricante está credenciando, para a aplicação de vipivotida tetraxetana, apenas os serviços já aptos e licenciados a trabalhar com Lutécio, portanto não é necessário nenhum tipo de adaptação de estrutura ou investimento pelo serviço, não havendo impacto no custo para o prestador. A logística até o centro de medicina nuclear está inclusa no pedido e é, também, responsabilidade da fabricante. O pedido é realizado na plataforma deste, com a data de aplicação do paciente. A entrega ocorre diretamente no serviço, na véspera da aplicação, por transportador qualificado para o transporte de radiofármacos. O monitoramento de temperatura e de rota (GPS) é realizado pela fabricante, de forma individualizada, não havendo incremento de custo para o prestador. O armazenamento é realizado em temperatura ambiente, até a aplicação.

E sobre o acesso regional, dadas as barreiras descritas anteriormente, a fabricante vem, progressivamente, credenciando serviços em todo território nacional, além de oferecer transporte através do Programa de Suporte ao Paciente do local de moradia até o centro de infusão, durante todo o tratamento, reduzindo o custo da operadora com o transporte do paciente.

Protocolos de Autorização e Auditoria

A gestão eficiente do uso do 177-Lu-PSMA-617 requer a implementação de protocolos rígidos de autorização, que garantam que o medicamento seja prescrito apenas a pacientes que realmente se beneficiarão do tratamento.

No caso da neoplasia de próstata metastática resistente à castração, é essencial que o paciente atenda a critérios clínicos específicos para que o tratamento seja seguro e eficaz. Nesse cenário, o papel dos auditores médicos torna-se fundamental. Eles avaliam os pedidos de autorização com base em diretrizes clínicas e evidências científicas para assegurar que o medicamento está sendo utilizado de acordo com o protocolo.

Os auditores também desempenham uma função estratégica no monitoramento de resultados e na detecção de possíveis excessos ou uso inadequado, contribuindo para a racionalização de custos. Esse controle é especialmente relevante em tratamentos de alto custo como o 177-Lu-PSMA-617, onde é necessário garantir que o investimento feito pelas operadoras de saúde suplementar gere um retorno real em termos de benefícios clínicos para o paciente.

Seguem, abaixo, os critérios de elegibilidade para a utilização da vipivotida tetraxetana, de uma forma objetiva, para o trabalho do auditor (para maior detalhamento, buscar o estudo pivotal)(25):

- Diagnóstico de câncer de próstata metastático, resistente à castração (apresentaram progressão de doença após bloqueio hormonal)
- ECOG entre 0 e 2
- Expectativa de vida superior a 6 meses
- Função de órgãos vitais e medula óssea classificada como adequadas
- Pelo menos uma lesão metastática, positiva ao exame de PET-PSMA
- Progressão de doença após a utilização de um ou mais bloqueadores de receptores da via do receptor de androgênio
- Progressão de doença após a utilização de pelo menos um regime com taxanos
- Ausência de lesão PSMA negativa
 - Captação de PSMA igual ou inferior à do parênquima hepático em:
 - Qualquer linfonodo com menor eixo de pelo menos 2,5 cm
 - Qualquer lesão metastática de órgão sólido com menor eixo de pelo menos 1,0 cm
 - Qualquer lesão metastática óssea com componente de tecido mole de pelo menos 1,0 cm no menor eixo

Custos e Sustentabilidade Financeira

O custo do 177-Lu-PSMA-617 é um dos fatores mais impactantes para as operadoras de saúde. Sendo um medicamento de alta tecnologia e elevado custo de produção, sua aquisição representa um desafio significativo para a sustentabilidade financeira das operadoras. O alto valor agregado do medicamento exige que as operadoras façam uma análise rigorosa de custo-benefício para avaliar os impactos a longo prazo de sua inclusão nos planos de cobertura.

Estratégias de negociação com fornecedores e modelos de compartilhamento de risco podem ser exploradas para reduzir os custos iniciais e tornar o acesso ao Lutécio-177 PSMA viável dentro do sistema suplementar. Esse tipo de negociação permite que o custo do medicamento seja atrelado aos resultados clínicos obtidos, gerando um retorno financeiro mais compatível com os benefícios reais do tratamento. Além disso, políticas de coparticipação também podem ser consideradas para balancear a equação financeira sem comprometer o acesso dos pacientes ao tratamento.

CONCLUSÕES

Diante dos desafios logísticos e financeiros para disponibilizar o 177-Lu-PSMA-617 no mercado de saúde suplementar brasileiro, é evidente que estratégias inovadoras e colaborativas são essenciais. Parcerias com distribuidores, uso de tecnologias de rastreamento e a criação de centros de referência regionalizados podem desempenhar um papel fundamental para garantir que esse tratamento avançado chegue de maneira eficaz e sustentável aos pacientes que mais precisam.

O 177-Lu-PSMA-617 representa um avanço importante no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, oferecendo uma alternativa inovadora para pacientes que já esgotaram outras linhas de terapia. Estudos clínicos demonstram que o 177-Lu-PSMA-617 pode contribuir para a redução da carga tumoral e proporcionar uma melhora na qualidade de vida, fatores essenciais para pacientes em estágios avançados da doença. No entanto, é preciso avaliar esses benefícios em uma perspectiva mais ampla. Embora o tratamento ofereça vantagens promissoras, o ganho em sobrevida global, ainda que positivo, é relativamente modesto, o que levanta dúvidas sobre o custo-benefício de sua aplicação em larga escala. Este é um ponto crítico especialmente para o mercado de saúde suplementar, que deve balancear a inovação com a sustentabilidade financeira.

O 177-Lu-PSMA-617 possui um custo elevado, além de exigir uma infraestrutura especializada para logística e administração segura do medicamento, fatores que impactam diretamente as operadoras de saúde suplementar. Esse alto custo, somado à complexidade de armazenamento e transporte do medicamento, implica um desafio considerável para as operadoras, que precisam avaliar com cautela a viabilidade financeira e o potencial retorno em termos de resultados clínicos e valor agregado aos pacientes. Dado o cenário atual, em que poucas opções alternativas estão disponíveis para pacientes em estágio avançado, é inegável a relevância 177-Lu-PSMA-617 no arsenal terapêutico. Entretanto, para que o investimento se justifique, é essencial que os ganhos terapêuticos oferecidos pelo 177-Lu-PSMA-617 correspondam a um valor real tanto para os pacientes quanto para a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar. Isso exige uma análise cuidadosa de todos os desdobramentos clínicos e financeiros que o medicamento traz para o setor.

É, em resumo, de suma importância que os fluxos de avaliação da solicitação de vipivotida tetraxetana para o paciente com mCRPC sejam ágeis, como forma de garantir o paciente certo, dentro da elegibilidade, garantindo assim previsibilidade e o desfecho de acordo com os estudos clínicos apresentados.

REFERÊNCIAS

1. Inca. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil 2023 [updated 2023-02-01. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
2. Maluf F, Soares A, Avanço G, Hada AL, Cardoso APG, Carneiro A, et al. Consensus on diagnosis and management of non-metastatic castration resistant prostate cancer in Brazil: focus on patient, selection, treatment efficacy, side effects and physician's perception according to patient comorbidities. *International braz j urol*. 2021;47:359-73.
3. Posdzich P, Darr C, Hilser T, Wahl M, Herrmann K, Hadaschik B, et al. Metastatic prostate cancer—a review of current treatment options and promising new approaches. *Cancers*. 2023;15(2):461.
4. He L, Fang H, Chen C, Wu Y, Wang Y, Ge H, et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: Academic insights and perspectives through bibliometric analysis. *Medicine*. 2020;99(15):e19760.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1513-20.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1502-12.
7. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(2):242-5.
8. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):138-48.
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Lortol Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *European urology*. 2017;71(2):151-4.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Lortol Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(5):424-33.
11. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
12. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2506-18.
13. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology*. 2012;13(10):983-92.
14. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1187-97.
15. Sayyid RK, Klaassen Z, Berlin A, Roy S, Brandão LR, Bernardino R, et al. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor combinations in first-line metastatic castrate-resistant prostate cancer setting: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2023;132(6):619-30.

16. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2020;382(22):2091-102.

17. Graff JN, Liang LW, Kim J, Stenzl A. KEYNOTE-641: a Phase III study of pembrolizumab plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer. Future Oncology. 2021;17(23):3017-26.

18. Petrylak DP, Ratta R, Gafanov R, Facchini G, Piulats JM, Kramer G, et al. KEYNOTE-921: Phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. Future Oncology. 2021;17(25):3291-9.

19. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle S, O'Sullivan J, Fossa S, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Eng J Med. 2013;213-23.

20. Dickie GJ, Macfarlane D. Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma. Australas Radiol. 1999;43(4):476-9.

21. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(3):408-19.

22. Higano CS, George DJ, Shore ND, Sartor O, Miller K, Conti PS, et al. Clinical outcomes and treatment patterns in REASSURE: planned interim analysis of a real-world observational study of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. EClinicalMedicine. 2023;60.

23. Gillessen S, Choudhury A, Saad F, Gallardo E, Soares A, Lortet Y, et al. LBA1 A randomized multicenter open label phase III trial comparing enzalutamide vs a combination of Radium-223 (Ra223) and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): First results of EORTC-GUCG 1333/PEACE-3. Annals of Oncology. 2024;35:S1254.

24. Rohith G. VISION trial: (177)Lu-PSMA-617 for progressive metastatic castration-resistant prostate cancer. Indian J Urol. 2021;37(4):372-3.

25. 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. New England Journal of Medicine. 2021;385(12):1091-103.

[1]. https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/transparencia-institucional/pareceres-tecnicos-da-ans/2024/parecer-tecnico-no-29_2024_radiofarmacos-medicamentos-radiofarmacos-e-radioisotopos.pdf