

UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O USO DE ^{177}Lu COMO RADIOLIGANTE e ^{223}Ra NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO ¹

A literature review on the use of ^{177}Lu as a radioligand and ^{223}Ra in the treatment of castration-resistant prostate cancer

Jéssica G. Dimpério²; Gilberto Orengo³

RESUMO

O câncer de próstata é a doença que mais acomete homens no mundo e também é a principal causa de morte nos dias de hoje. Quando a doença evolui para um câncer de próstata resistente a castração (CPRC) e todas as opções de terapia estão esgotadas, terapias com radio-223 (^{223}Ra) e lutécio-177 (^{177}Lu) são implementadas. O antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) tem sido alvo de estudos em todo o mundo por ser um receptor ideal na superfície das células do câncer de próstata, sendo utilizado para obtenção de imagens bem como para o tratamento de homens com CPRC. Lutécio-177 radioligado ao PSMA é uma forma de terapia direcionada, chamada de terapia de radioligante (TRL). O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da bibliografia existente para ambos os radionuclídeos no tratamento do CPRC e apresentar suas características lado a lado. O uso de ^{177}Lu -PSMA tem mostrado resultados promissores quanto a sua eficácia, toxicidade e segurança.

Palavras-chave: Radionuclídeo, PSMA, Terapia.

ABSTRACT

Prostate cancer is a disease that most affects men worldwide and is also the leading cause of death nowadays, when the disease progresses to castration-resistant prostate cancer (CRPC) and all therapy options are exhausted, therapies with radium-223 (^{223}Ra) and lutetium-177 (^{177}Lu) are implemented. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) has been the subject of studies around the world for being an ideal receptor on the surface of prostate cancer cells, being used to obtain images as well as for treatment of men with CRPC. Lutetium-177 radiolabelled with PSMA is a form of target therapy, called radioligand therapy (RLT). The present study aimed to perform a review of the existing bibliography for both radionuclides in the treatment of CRPC and presents its characteristics side by side. The use of ^{177}Lu -PSMA has shown promising results regarding its efficacy, toxicity and safety.

Keywords: Radionuclide, PSMA, Therapy.

¹ Trabalho Final de Graduação

² Acadêmica do curso de Física Médica – Universidade Franciscana – UFN. E-mail: jessicagarciadimperio@gmail.com

³ Orientador – Universidade Franciscana – UFN. E-mail: g.orengo@gmail.com

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a forma mais comum de câncer diagnosticada mundialmente. Em 2016 foram registrados 1.4 milhão de casos diagnosticados, sendo que a progressão da doença ocorre de 10 a 20% dos casos, evoluindo para um câncer de próstata metastático resistente a castração (mCRPC, sigla em inglês para *metastatic castration-Resistant prostate Cancer*) considerada a forma mais letal da doença (MecBean et al., 2019, p. 1). Metástases ósseas se apresentam em 90% destes casos, fazendo com que o paciente sinta muita dor, possíveis fraturas por stress e morbidez, sendo a morbidez e mortalidade atribuídas em sua maioria as metástases ósseas (YADAV et al., 2020).

Uma variedade de tratamentos que tem como objetivo prolongar a vida do paciente e proporcionar melhora na qualidade de vida foram desenvolvidos, tais como, Docetaxel, aprovado como tratamento quimioterápico em 2004, Abiraterona, Enzalutamida, Cabazitaxel e Radio-223 (Xofigo). É urgente a necessidade do desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que possam proporcionar a melhora do paciente, os sintomas relacionados a doença e sua qualidade de vida, visto que mesmo com a variedade de tratamentos disponíveis, a doença pode continuar a progredir em muitos casos, com o aumento dos níveis de antígeno específico de próstata (PSA) (HOFMAN et al., 2018).

Encontrado em altas concentrações no câncer de próstata, o antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), uma glicoproteína transmembrana tipo II, é um ótimo alvo terapêutico e ligante para fins de imagem e tratamento. Tendo isto em vista foram desenvolvidos agentes a base de ureia, o PSMA-617 e PSMA-I&T (I&T indicam imagem e terapia). Até então a terapia com radionuclídeos era unicamente utilizada para o alívio da dor óssea. Estas terapias eram realizados com a utilização de tetrametileno fosfato marcado com ^{153}Sm , terapia de cloreto marcado com ^{223}Ra e radioimunoterapia (YADAV et al., 2019).

Com a possibilidade do uso dos agentes PSMA-617 e PSMA-I&T radioligados ao ^{177}Lu no tratamento de CRPC e a necessidade de composição de uma terapia eficaz para o tratamento dos pacientes com CRPC, estabeleceu-se uma revolução na terapia de CRPC. Os estudos deste tipo de tratamento trouxeram resultados favoráveis e promissores no que diz respeito a eficácia, segurança e dosimetria (WOLFGANG et al., 2020). O tratamento utilizando cloreto de ^{223}Ra é empregado no auxílio das dores ósseas, visando apenas as lesões osteolásticas, sem tratar as metástases nodais e viscerais, melhorando a sobrevivência média em 3,6 meses (AWANG; ESSLER; AHMADZADEHFAR; 2018, p. 1).

REFERENCIAL TEORICO

O câncer de próstata resistente a castração

A definição de câncer de próstata resistente a castração é o avanço da doença apesar da utilização da terapia de privação de andrógeno (TPA). Este é um tipo de terapia que visa reduzir os níveis de testosterona a um nível de castração já que a testosterona é a principal fonte de circulação de andrógenos. Reduzir os níveis de testosterona tem a finalidade de regredir o tumor, em alguns casos também pode apresentar uma ou mais combinações no aumento contínuo nos níveis de sérum do antígeno específico de próstata (PSA). Pode apresentar também o surgimento de novas metástases, bem como a progressão de doenças pré-existentes (YADAV et al., 2020).

No estudo de Tilki (2016) os meios pelos quais a resistência a castração ocorre são variados. Alguns deles são: Amplificação dos receptores de antígeno (RA), mutações dos RA, variantes de emenda dos RA, ativação aberrante dos RA. Segundo Gandhi (2017) a resistência a castração ocorre em cerca de 30% dos pacientes devido à amplificação dos genes RA. Isso causa elevação nas proteínas RA nas células tumorais, realçando a sensibilidade e a capacidade de resposta a baixos níveis de andrógenos. Muitos pacientes não apresentam mudanças genéticas nos seus genes AR, nestes caso acredita-se que os fatores secundários que levam a resistência a castração são fatores de crescimento.

PSMA

Segundo Emmett (2017) o PSMA é uma glicoproteína transmembrana tipo II com múltiplas funções, dentre elas a migração celular, sobrevivência da célula e proliferação. É geralmente expressada em baixos níveis, porém é encontrada com expressão aumentada em cerca de 1000 vezes, em quase todos os casos de câncer de próstata, sendo que apenas 5 a 10% dos casos não apresentam esta característica. Por ter um processo de internalização que permite a endocitose de proteínas ligadas a superfície celular em um compartimento endossômico o que possibilita radioisótopos ligados ao PSMA se concentrarem no interior da célula, é um alvo ideal para a terapia com radionuclídeos.

O PSMA não é expresso unicamente nas células do câncer de próstata, pois outras células também apresentam sua manifestação tais como o intestino delgado, glândulas salivares e túbulos renais proximais. Sua expressão nestas células é pequena se comparada as células do câncer de próstata mas existente significando que o uso do PSMA radioligado também irá entregar sua parcela de radiação a estes órgãos, fazendo com que exista impacto tanto nos efeitos colaterais quanto na entrega de uma dose segura de radiação aos órgãos que não são alvo (EMMETT et al., 2017).

MATERIAIS E METODOS

Fonte de dados de pesquisa

A metodologia utilizada para a realização do presente trabalho consistiu em investigação teórica baseada em revisão da literatura utilizando a plataforma PubMed como fonte de pesquisa. As buscas foram feitas através da combinação de palavras chave como: *Cancer, prostate câncer, radioligand therapy, lutetium-177, castration resistant*.

Seleção de estudos

Através da pesquisa por “Prostate câncer” foram encontrados 48820 artigos. Ao adicionar os termos “Castration resistant” este número foi reduzido para 5179 artigos, ao adicionar o termo “Lutetium-177” o número de artigos encontrados foi de 37. Adicionando a pesquisa os termos “Radioligand therapy” este número foi reduzido para 22 artigos. Quando o termo “Radium-223” foi adicionado a pesquisa nenhum resultado foi encontrado.

O procedimento acima descrito foi realizado da mesma maneira nas duas primeiras etapas de pesquisa, para obtenção dos artigos relacionados ao Radio-223 o termo “Radium-223” foi adicionado, o número de artigos encontrados foi de 347. Incluindo os termos “Radioligand therapy” o número de artigos foi reduzido a 2. Foram selecionadas as publicações dos últimos 5 anos. Seus títulos foram analisados e em seguida foi feita a leitura dos resumos, restando 17 artigos.

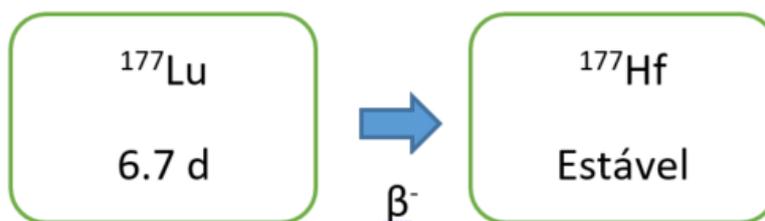
RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Lutécio 177 (^{177}Lu)

O radionuclídeo lutécio 177 é emissor de partículas β^- cujo alcance é curto, quando no corpo humano seu alcance é de cerca de 1 mm. Isso minimiza os efeitos nos tecidos normais enquanto proporciona uma entrega efetiva da radiação ao tumor. O ^{177}Lu possui aproximadamente 6,7 dias de meia vida e sua energia de ligação por núcleon é de 8.053,448 KeV (IAEA-NDS, 2021).

Para Emmett (2017) estas são as propriedades que fazem do ^{177}Lu um bom agente terapêutico para entrega de altas atividades de ^{177}Lu PSMA no câncer de próstata, tendo uma energia máxima de 0,5 MeV e penetração máxima no tecido menor que 2 mm que proporciona melhor irradiação em tumores pequenos. A baixa emissão de raios γ com energia de 208 KeV em 10% dos casos e 113 KeV em 6% dos casos, possibilita a obtenção de imagens. A figura 1 ilustra o decaimento do ^{177}Lu .

Figura 1 – Esquema de decaimento do ^{177}Lu .



Fonte: Construção do autor.

Diretrizes de procedimento para terapia com radioligante (TRL) com ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-TRL)

A Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) foi fundada em 1985, segundo Kratochwil (2019) a EANM é “[...] uma associação médica profissional sem fins lucrativos que facilita a comunicação mundial de indivíduos em busca de excelência clínica e de pesquisa em medicina nuclear [...]”.

Propósito e Indicação

O guia elaborado pela EANM tem como objetivo: identificar pacientes para PSMA-RLT quando realizada como “intervenção não comprovada na prática clínica” segundo a declaração de Helsinque (Art. 37), admitindo que atualmente nenhum PSMA terapêutico dirigido a radiofármacos com aprovação regulatória está disponível mundialmente. Balancear os riscos e benefícios de acordo com um consenso de especialistas a favor do desempenho destes tratamentos. Resumir a potencial toxicidade, definir as quantidades utilizadas e radiotraçador. Apresentar o valor de dosimetria para um tratamento eficiente e seguro com ^{177}Lu -PSMA. Proporcionar uma base para a

harmonização de protocolos PSMA-RLT. Pacientes que apresentam metástases, câncer de próstata resistente a castração que já tenham exaurido ou são inelegíveis para opções alternativas aprovadas e com captação adequada de ligantes PSMA baseado em análise de imagens pré-terapia, podem ser considerados para tratamento. Quanto a terapia de privação de andrógeno, manipulações hormonais secundárias (abiraterona, enzalutamida), quimioterapia ou terapia de radionuclídeo com dicloreto de ^{223}Ra a opinião de um uro/oncologista certificado é necessário (KRATOCHWIL et al., 2019).

Contraindicações

A menos que o objetivo seja aliviar o sofrimento causado por sintomas relacionados a doença, o tratamento não é indicado a pacientes com menos de 6 meses de vida. Risco de segurança médica ou de radiação inaceitável para isolamento em unidade de terapia de medicina nuclear. Caso exista obstrução descontrolada do trato urinário ou hidronefrose, pacientes com alto risco ou diagnóstico de retenção urinária. Deterioração progressiva da função do órgão. Mielossupressão. Condições que exigem intervenções oportunas (radioterapia, cirurgia), compressão da medula espinhal e fraturas instáveis, dependendo das condições do paciente PSMA-RLT pode ser utilizado posteriormente (KRATOCHWIL et al., 2019).

Radiofármaco

Segundo Kratochwil (2019) atualmente existem dois ligantes PSMA predominantes e de conhecimento clínico, PSMA-617 e PSMA-I&T radiomarcados com ^{177}Lu , ambos compartilham biodistribuição, portanto, recursos dosimétricos.

Dosimetria

Os limites de tolerância estabelecidos são: para medula 2 Gy (única exposição), 28-40 Gy para os rins e 35 Gy para as glândulas salivares. A diretriz europeia, 2013/59/Euratom, diz que a exposição dos volumes de interesse devem ser planejadas e verificadas individualmente, levando em consideração que a dose nos tecidos adjacentes deve ser tão baixa quanto razoavelmente possível. A visão geral sobre o conhecimento obtido até o momento sobre as doses absorvidas para rins e glândulas salivares de ^{177}Lu -PSMA-617 e ^{177}Lu -PSMA-I&T são fornecidas na tabela 1 a seguir, a tabela 1 apresenta apenas os resultados das publicações que corrigiram para as massas de órgãos de cada paciente. Imagens sequenciais ao longo de certos períodos de tempo devem ser realizados, preferencialmente utilizando técnicas 3D, como SPECT/CT. Os exames devem ser realizados após pelo menos 4-7 dias após aplicação devido ao decaimento da atividade (KRATOCHWIL et al., 2019).

Tabela 1 – Dose absorvida estimada para órgãos críticos sob terapia com ^{177}Lu -PSMA-617 e ^{177}Lu -PSMA-I&T. somente estudos com correção de massa para os rins foram incluídos.

Nº	Ligante	Nº de pacientes	Métodos	Rins (Gy/GBq \pm SD)	Glândulas Salivares (Gy/GBq \pm SD)	Referencia
1	^{177}Lu -PSMA-617	15	qSPECT em 1, 24, 28, 48 e 72 h	0,6 \pm 0,2	1,0 \pm 0,6	Fendler et al. E Delker et al.
2	^{177}Lu -PSMA-617	6	Planar+SPECT/CT em 4, 24, 48 e 120 h	0,8 \pm 0,3	1,9 \pm 1,2	Kabasakal et al.
3	^{177}Lu -PSMA-617	10	Planar em 0,5, 4, 24, 72 e 96 h	0,6 \pm 0,4	0,56 \pm 0,25	Scarpa et al.
4	^{177}Lu -PSMA-I&T	18	Planar em 0,5, 2, 24 e 144 h	0,7 \pm 0,2	0,6 \pm 0,4	Okamoto et al.
5	^{177}Lu -PSMA-617	30	qSPECT em 4, 24 e 96 h	0,4 \pm 0,2	0,6 \pm 0,4	Violet et al.
Média				0,5 \pm 0,2	0,8 \pm 0,5	

Fonte: Adaptado de Kratochwil (2019).

Radiomarcção e administração do ^{177}Lu

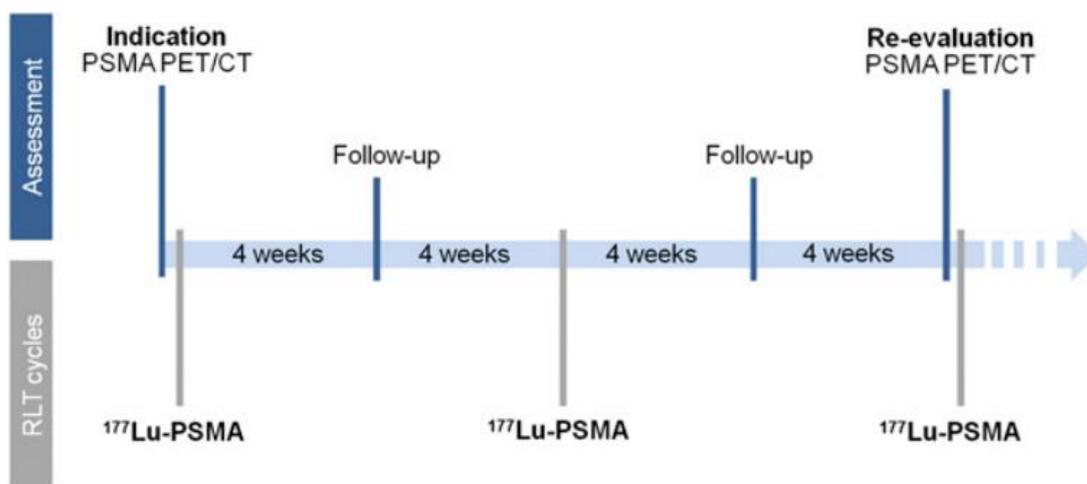
No estudo de Yadav (2020) foi obtido cloreto de lutécio ($^{177}\text{LuCl}_3$) de alta pureza de BRIT (Board of Radiation & Isotope Technology), BARC (Bhabha Atomic Research Center), Mumbai, India. Foi fornecido como uma solução estéril de $^{177}\text{LuCl}_3$ em 0,01M de HCl com atividade específica maior que 814 MBq/ μg e pureza de radionuclídeo maior que 99%. O PSMA-617, Advanced Biochemical Compounds (ABX), Alemanha, foi obtido no formato de pó. A radiomarcção envolveu a união do PSMA-617 com $^{177}\text{LuCl}_3$ usando um *Buffer* de ascorbato de sódio com pH 4,5, a solução foi aquecida a 95°C por 15 a 20 minutos. O controle da pureza radioquímica foi realizado utilizando cromatografia em fina camada, a radiomarcção rendeu uma pureza radioquímica do ^{177}Lu -PSMA-617 de mais de 98%.

Após o processo de radiomarcção acima descrito no estudo de Yadav (2020) anteriormente ao início do tratamento foram feitos testes hematológicos, teste de função hepática e renal, taxa de filtração glomerular (TFG) e PSA, em todos os pacientes. Um protocolo de proteção renal de um dia foi estabelecido para os primeiros 26 pacientes. O protocolo seguido se tratava de uma infusão de coquetel de aminoácidos, lisina e arginina. Após 30 min da infusão de aminoácidos o ^{177}Lu -PSMA-617 foi diluído em 30 ml de solução salina, administrado como uma infusão lenta durante 5 a 10 minutos. A infusão de aminoácidos não mostrou nenhum benefício quanto a proteção renal no tratamento com radioligante ^{177}Lu -PSMA-617. Para os 64 pacientes restantes a infusão de aminoácidos foi omitida. O ^{177}Lu -PSMA-617 diluído em 30 ml de solução salina (0,9%) foi administrado via injeção intravenosa de 5 a 10 minutos. Após a administração do

$^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ outros 20 ml de solução salina foi injetado em ambos os grupos afim de enxaguar a cânula e obter resultados de dosimetria mais precisos.

A maior parte dos locais repete a terapia com radioligante (TRL) em intervalos de 8 a 12 semanas. O experimento realizado com $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ mostra que no intervalo de 8 semanas entre cada TRL permite a avaliação potencial substantivo do hemograma após cada ciclo. Um hemograma completo deve ser obtido a cada 2-4 semanas para avaliar a potencial hematotoxicidade. A figura 2 mostra o cronograma proposto para TRL (FENDLER, et al., 2017).

Figura 2 – Protocolo proposto para TRL repetido com $^{177}\text{Lu-PSMA}$. TRL é realizada através da aplicação repetida de $^{177}\text{Lu-PSMA}$ em intervalos de 8 semanas, com acompanhamento e avaliação a cada 4 semanas. PET/CT direcionado por PSMA é realizado no início e após 2 ciclos de terapia.



Fonte: Fendler (2017).

Dosagem de $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$

Foi administrada aos 90 pacientes do estudo de Yadav (2020) uma faixa de 1.11 a 7.8 GBq (30 – 210 mCi) de $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ os motivos pelos quais foi utilizado uma ampla variação são descritos da seguinte forma por Yadav:

[...] Nas fases preliminares do estudo, conforme os dados sobre a toxicidade estavam indisponíveis, a atividade foi iniciada em 1.11 GBq e gradualmente escalonada, depois de calculada a dose absorvida por vários órgãos. Este protocolo foi adotado para os primeiros 26 pacientes. Dentre os 26 pacientes, 4, 13, 7 e 2 pacientes receberam 1.11, 1.85, 3.70, e 5.55 GBq de $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ respectivamente. Os resultados dosimétricos preliminares de vários estudos mostraram doses ainda maiores, até 9.25 GBq de administração segura, sem toxicidades adversas. Portanto, na fase posterior deste estudo, a dosagem de $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ variou de 3.70 e 7.8 GBq, que foi baseado na extensão da metástase, função hematológica, função renal e parâmetros de função hepática. Após a administração de $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, todos os pacientes foram internados na enfermaria de terapia de isolamento para observação clínica e alta quando estável. (2020, p. 20 - 21).

Segurança

A segurança do ^{177}Lu -PSMA TRL foi reportada por vários estudos (Fendler (2016), Baum (2016), Rahbar (2016), Heck (2016), Kratochwil (2016) e Ahmadzadehfar (2016)). Nestes estudos a Hematotoxicidade de graus 3 e 4 ocorreu em menos de 10% dos pacientes. Os níveis baixos de hemograma e envolvimento difuso da medula óssea no início dos estudos foram associados a hematotoxicidade grave em pacientes individuais. Menos de 5 % dos outras categorias apresentou eventos de grau 3 ou 4, incluindo a função da glândula salivar (KRATOCHWIL, et al., 2019).

Eficácia

Segundo Kratochwil (2019) é esperado em mais da metade dos pacientes uma resposta bioquímica, após repetição da TRL, um declínio de PSA $\geq 50\%$ e a resposta parcial por imagem é esperada em mais de um terço dos pacientes. No estudo de Hofman (2018), fase II, 57% dos pacientes alcançaram um declínio de PSA maior ou igual a 50%, foi relatado resposta objetiva por imagem em doença nodal ou visceral em 82% dos pacientes. Os dados disponíveis não indicam diferença na eficácia entre ^{177}Lu -PSMA-617 e ^{177}Lu -PSMA-I&T. Dor e qualidade de vida melhoraram significativamente em mais da metade dos pacientes.

Efeitos colaterais

No estudo conduzido por Yadav (2020) 26 dos 90 pacientes (28,8%) experimentou fadiga transitória de grau I e II, náusea foi reportada por 23 pacientes (25,5%), que durou até 10 dias após a TRL ^{177}Lu -PSMA-617. Outras toxicidades como diarreia foram relatadas por 6 pacientes (6,6%), boca seca foi relatado por 11% dos pacientes de forma transitória. Dois pacientes relataram anemia de grau III, e um paciente experimentou trombocitopenia de grau III. Observando os parâmetros hematológicos notou-se diminuição significativa nos níveis de hemoglobina pós TRL, porém o nível médio ficou dentro dos limites normais, mostrado na tabela 3. Quanto aos níveis de ureia, creatinina e TFG (taxa de filtração glomerular) não houveram alteração significativa, nefrotoxicidade de grau III/IV não foi relatada, entretanto o número de pacientes com toxicidade renal de grau I/II aumentou de 58 para 64, o que não é significativo.

Tabela 3 – Comparação Pré- e Pós-TRL, parâmetros de laboratório.

Parâmetros laboratoriais	Pré-terapia	Pós-terapia	P
Hematotoxicidade			
Hemoglobina, g/dL	11,32 ± 1,06 (8,9-14)	10,709 ± 1,3 (7-13,5)	0,0001
Plaquetas lakhs/cu.mm	249,13 ± 98,5 (80-554)	230,688 ± 84 (45-456)	0,129
Leucocitos, células/ μL	7774,805 ± 1510 (2510-15600)	7320,316 ± 2544 (3170-11652)	0,1810
Nefrotoxicidade			
Ureia de sangue, mg/dL	27,16 ± 8,92	25,33 ± 7,55	0,2099

Creatinina, mg/dL	0,818 ± 0,22 (0,3-1,4)	0,778 ± 0,23 (0,4-1,9)	0,0029
GFR, mL/min por 1,73 m² BSA	82,3 ± 16,7 (56-119)	80 ± 15,5 (56-114)	0,3771
Hepatotoxicidade			
sBilirrubina, mg/dL	0,53 ± 0,2 (0,2-1,1)	0,518 ± 0,1 (0,1-1,8)	0,4338
SGOT	49,023 ± 74,3 (12-550)	44,201 ± 60,6 (11-451)	0,6458
SGPT	50,89 ± 23,6 (10-654)	33,26 ± 19,2 (5-170)	<0,0001
ALP	620,4 ± 909 (42-5501)	346 ± 789,57 (11-5600)	0,0421

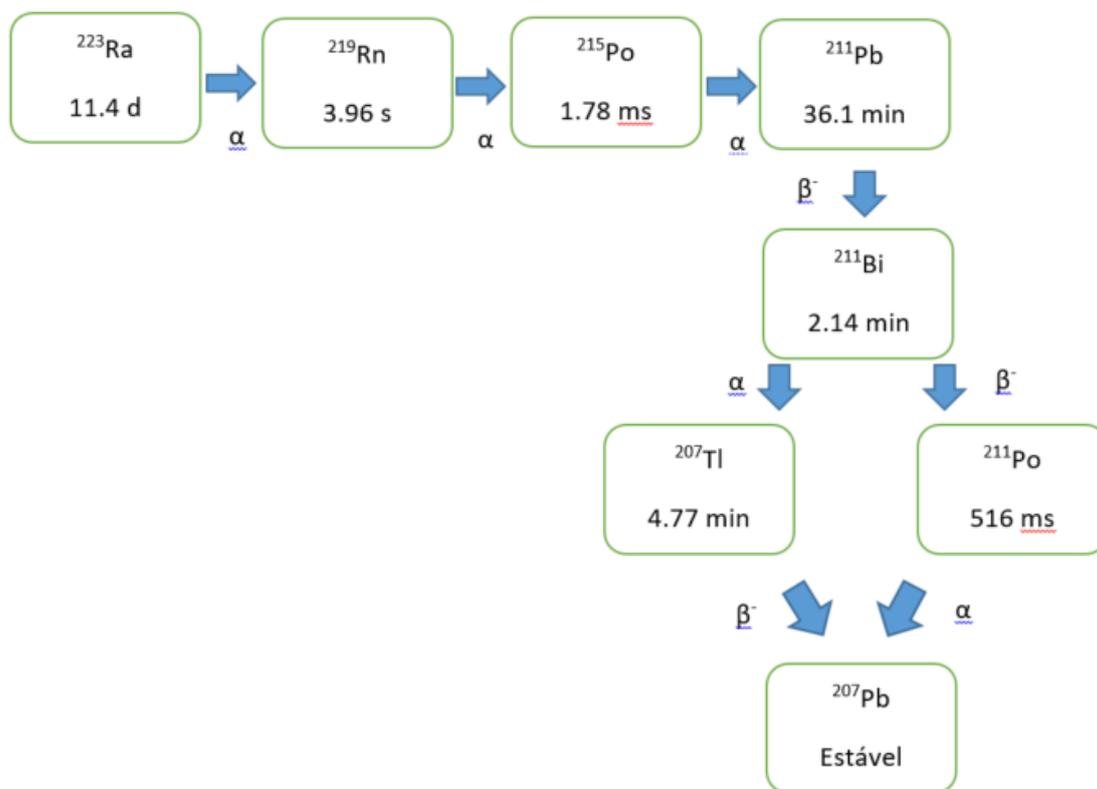
Fonte: Adaptado de Yadav (2020).

O Radio 223 (²²³Ra)

O radionuclídeo ²²³Ra é um emissor α de menor alcance penetrando em uma faixa estimada de menos de 100 μ m no tecido mole, possui meia vida de 11,4 dias, sua energia de ligação por núcleon é de 7685.309 KeV (IAEA-NDS, 2021).

Apesar de ser primariamente um emissor alfa (95.3%), o ²²³Ra também emite partículas beta (3.6%) e raios gama (1.1%). A obtenção de imagens utilizando o ²²³Ra é possível porém não é realizado rotineiramente. Ele não é metabolizado pelo organismo e é excretado em sua maioria através das fezes, minimizando as preocupações com relação ao uso e dosagem em pacientes com disfunção hepática ou renal. É aprovado pela FDA (Food and Drug Administration), órgão norte americano equivalente a ANVISA (WALE, et al., 2019).

O ²²³Ra imita o cálcio, formando complexos com a hidroxiapatita demonstrando captação no osso, a alta energia liberada pelas partículas alfa do ²²³Ra são capazes de quebrar a dupla fita de DNA das células tumorais adjacentes, resultando em um efeito citotóxico nas células tumorais. É proposto que o ²²³Ra inibe o crescimento ósseo osteoblástico induzido pelo tumor, também suprime a atividade metabólica óssea, evidenciado pela diminuição de osteoblastos e osteoclastos, a figura 5 demonstra o decaimento do ²²³Ra (NICHOLAS, N. J., 2017).

Figura 5 – Esquema de decaimento do ^{223}Ra .

Fonte: Construção do autor.

Diretrizes de procedimento para terapia com radioligante (TRL) com ^{223}Ra de câncer de próstata resistente a castração

O dicloreto de rádio (^{223}Ra , Xofigo®) é a primeira alfa terapia direcionada com o propósito de tratar pacientes de CPRC com metástases ósseas e nenhuma metástase visceral conhecida (POEPPEL, et al., 2017).

Propósito, indicação e contraindicações

O guia elaborado pela EANM tem como objetivo: avaliação de pacientes que podem ser candidatos para o tratamento com ^{223}Ra , pacientes com CPRC que apresentam metástases ósseas e sem metástases viscerais. Auxiliar no planejamento e execução do tratamento. Avaliar e entender as consequência deste tratamento. Este tratamento é indicado para pacientes adultos com CPRC. Ainda não existem estudos realizados sobre a eficácia e a segurança do ^{223}Ra em crianças e adolescentes menores de 18 anos. Este tratamento não é indicado em caso de metástases viscerais conhecidas (POEPPEL, et al., 2017).

Composto radioativo

Segundo o estudo de Poppel (2017) o ^{223}Ra é obtido a partir de um gerador de ^{227}Ac (Actínio-227). Dentro do gerador o ^{227}Ac decai em ^{227}Th (Tório-227), este decai para o ^{223}Ra . As amostras obtidas do gerador são purificadas via um processo cromatográfico afim de minimizar os resíduos de ^{227}Ac e ^{227}Th . O radionuclídeo é fornecido e contida em um frasco plástico de 11 mL e armazenado em um pote de chumbo, cada frasco contém 6 mL de solução de dicloreto de rádio cada mililitro da solução contém 1100 kBq.

Administração e Dosagem

O tratamento é geralmente ambulatorial. O paciente é dispensado logo após a administração e deve ter instruções para reduzir exposições desnecessárias e contaminação, sendo improvável a exposição significativa a população. Deve ser injetado via intravenosa de forma lenta, geralmente dentro de 1 minuto, através de acesso venoso central ou cânula interna para garantir que não haja extravasamento. A linha de infusão deve ser enxaguada com solução salina antes e depois da administração, em caso de extravasamento a administração deve ser interrompida, a sala deve ser checada para contaminação. A radioproteção e o manuseio de radionuclídeos deve ser realizada de acordo com a regulamentação nacional. A dosagem seguindo Poeppel (2017) a administração deve ser feita em intervalos de 4 semanas para 6 injeções, 55 kBq por Kg de peso corporal (POEPEL, et al., 2017).

Eficácia

No estudo de Heidenreich (2019) foram observadas médias mais longas de sobrevida e tempo de progressão da doença em pacientes assintomáticos comparados aqueles que eram sintomáticos. O risco de morte ou progressão da doença foi menor em 51 e 28%, respectivamente, nos pacientes assintomáticos comparados com o grupo sintomático. A taxa de resposta de PSA foi 21% maior em pacientes assintomáticos em comparação aos pacientes sintomáticos (13%).

Efeitos colaterais

Segundo Poeppel (2017) os efeitos colaterais mais comuns relatados foram diarreia, náusea, vômitos e trombocitopenia. As reações adversas mais graves relatadas foram trombocitopenia e neutropenia ambos de graus 3 e 4. Em pacientes com a função da medula óssea comprometida há um risco aumentado de reações adversas. Reações adversas hematológicas apresentam maior risco de infecção ou sangramento. A tabela 4 mostra os efeitos adversos observados com o uso do ^{223}Ra .

Tabela 4 – Efeitos colaterais observados com uso de ^{223}Ra .

Sistema/órgão/classe (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum
Desordem no sistema linfático ou sanguíneo	Trocitopenia	Neutropenia, pancitopenia, leucopenia	Linfopeni
Desordens gastrointestinais	Diarreia, vomito, náusea		
Desordens gerais e condições do local de administração		Reações a injeção local	

Fonte: Adaptado de Poeppel (2017).

A tabela 5 resume e expõe lado a lado as principais semelhanças e diferenças entre ambos os radionuclídeos, ^{177}Lu e ^{223}Ra .

Tabela 5 – Visão resumida dos radionuclídeos ^{177}Lu e ^{223}Ra .

	Radionuclídeo	
	^{177}Lu	^{223}Ra
Tipo de radiação	β^-	α
Meia vida	6,7 d	11,4 d
E/A	8053,448 KeV	7685,309 KeV
Alcance	1 mm	> 100 μm
Indicação	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metástases; ▪ CPRC sem opções alternativas; ▪ Captação adequada de PSMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metástases ósseas; ▪ Adultos com CPRC
Contraindicação	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menos de 6 meses de vida; ▪ Risco de segurança médica ou radiação inaceitável para isolamento; ▪ Obstrução do trato urinário; ▪ Hidronefrose; ▪ Retenção urinária; ▪ Mielossupressão 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metastases viscerais; ▪ Menores de 18 anos
Eficácia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Declínio de PSA \geq 50%; ▪ Melhora da qualidade de vida; ▪ Prolonga a sobrevivência; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Médias de sobrevida mais longas

Efeitos colaterais	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fadiga; ▪ Náusea; ▪ Diarreia; ▪ Boca seca; ▪ Hematotoxicidade; ▪ Nefrotoxicidade; ▪ Hepatotoxicidade; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarreia; ▪ Náusea; ▪ Vômito; ▪ Trombocitopenia; ▪ Neutropenia; ▪ EC acentuados com função de medula óssea comprometida; ▪ EC hematológicos (infecção e sangramento)
--------------------	---	--

Fonte: Construção do autor.

CONCLUSÕES

Os estudos realizados a respeito do uso do ^{177}Lu como radioligante no tratamento do CPRC mostraram eficácia no prolongamento da sobrevivência, melhora na qualidade de vida, baixa toxicidade. O efeito sobre a sobrevida é maior em pacientes que respondem ao primeiro ciclo do tratamento, especialmente aos que apresentam declínio nos níveis de PSA. Em comparação com o ^{223}Ra e suas propriedades miméticas do cálcio, o ^{177}Lu -PSMA se mostra um agente terapêutico mais eficaz devido a sua maior afinidade com agentes PSMA, expresso em grande quantidade na células do CPRC, o tornando um alvo terapêutico mais interessante. Uma das maiores limitações do ^{223}Ra é tratar apenas metástases ósseas, limitação superada pelo uso de ^{177}Lu -PSMA que pode tratar locais extra ósseos.

Atualmente o uso do ^{177}Lu -PSMA-TRL não é regulamentado ou aprovado por agências de saúde como FDA (Food and Drug Administration), EUA, ou ANVISA (Agência nacional de Vigilância Sanitária), Brasil, porém os estudos indicam que esta é uma terapêutica promissora.

REFERENCIAS

AHMADZADEHFAR, H. et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. **Oncotarget**. v. 7, n. 11, p 12477-12488, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.7245.

AWANG, Z. H.; ESSLER, M.; AHMADZADEHFAR, H. Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: current approaches. *Radiation Oncology*. 2018. DOI: 10.1186/s13014-018-1037-7.

BAUM, R. P. et al. ^{177}Lu -Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. **The Journal of Nuclear Medicine**. v. 57, n. 7, p 1006-1013, 2020. DOI: 10.2967/jnumed.115.168443.

EMMETT, L. et al. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*. 2017. DOI: 10.1002/jmrs.227.

FENDLER, W. P. et al. ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. **The journal of Nuclear Medicine**. v. 58, n. 8, p 1196-1200. DOI: 10.2967/jnumed.117.191023.

FENDLER, W. P. et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ^{177}Lu -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. **Oncotarget**. v. 8, n. 2, p 3581-3590. DOI: [10.18632/oncotarget.12240](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12240).

HECK, M. M. et al. Systemic radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-I&T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. **The Journal of Urology**. 2016. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2969.

HOFMAN, M. et al. ^{177}Lu -PSMA-617 Radionuclide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (LuPSMA trial): a single-centre, singlearm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. p1-9, 8 de Maio, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.

IAEA-NDS. Aplicativo para smartphone, disponível em <https://www.nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>. Acesso em 13 maio. 2021.

KRATOCHWIL, C. et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. Agosto. 2019. DOI: 10.1007/s00259-019-04485-3.

KRATOCHWIL, C. et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617. **Journal of Nuclear Medicine**. 2016. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.

MECBEAN, R. et al. Lu177-PSMA therapy for men with advanced prostate cancer: Initial 18 months experience at a single Australian tertiary institution. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**. Abril, 2019.

NICHOLAS, N. J. Radium-223 dichloride for the treatment of castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. Junho. 2017. DOI: 10.1080/17512433.2017.1345624.

POEPEL, T. D. et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. Dezembro. 2017 DOI: 10.1007/s00259-017-3900-4.

RAHBAR, K. et al. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. **The Journal of Nuclear Medicine**, Outubro. 2016.

TILKI, D.; SHAEFFER, E. M.; EVANS C.P. Understanding Mechanisms of Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: The role of androgen receptor. **European Urology Focus**. 2016. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.013.

WALE, D. J. et al. Nuclear Medicine Therapy With ²²³Radium-dichloride for Osseous Metastases in Prostate Cancer. **American Journal of Clinical Oncology**. v. 42, n. 1, p 99-106. DOI: 10.1097/COC.0000000000000479.

WOLFGANG, P. F. et al. ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine*, Outubro. 2020.

YADAV, M. P. et al. Efficacy and Safety of ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. **Clinical Nuclear Medicine**. V. 45, n. 1, p 19. 2020. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002833.

YADAV, M. P. et al. Radioligand Therapy with ^{177}Lu -PSMA for Metastatic CastrationResistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*. v. 213, n. 2, p 275-285. 2019. DOI: 10.2214/AJR.18.20845.