

Revista Saúde.Com

ISSN 1809-0761

<https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc>

CONTRIBUIÇÕES DO 225AC-PSMA NO MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES COM CPMRC

CONTRIBUTIONS OF 225AC-PSMA IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CPMRC

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato, Adaobi Ejidike, Gerusa Ribeiro, Vagner Bolzan

Instituto Federal de Santa Catarina

Abstract

This is an integrative literature review aiming at systematizing national and international publications regarding nuclear medicine's main contributions in the clinical management of metastatic castration-resistant prostate tumors and use of Ac 225-PSMA therapy. Scientific publications indexed in the PubMed, CINAHL, SciELO databases between 2016 and May 2021 were investigated, with the following descriptors: nuclear medicine, prostate cancer, radionuclide therapy, 177Lu-PSMA and theranostics, actinium. Original articles and theoretical essays in English, Spanish and Portuguese were included in the study. Editorials, opinion articles, summaries of annals, duplicate publications, undergraduate conclusion theses, books and languages that aren't determined were excluded. Article organization and analysis was carried out with the help of Atlas.ti software version 20. The findings totaled 153 articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 9 articles were analyzed. The results were divided into categories: therapeutic activity of 225Ac-PSMA; results of clinical studies; image; and toxicity and safety. Advances in the approach to castration-resistant metastatic prostate cancer with Actinium-225 (225Ac-PSMA) may ensure better quality of life for patients and longer progression-free response time even in patients rigorously pre-treated with authorized drugs, or in the approval phase with 177Lu, which is already in use in the country. Energy delivery by the alpha emission of Actinine-225(225Ac) seems to overcome the resistance created by 177Lu. In conclusion, safe management, high toxicity, response and contributions to overall and progression-free survival of patients undergoing therapy with Actineo-225.

Keywords: Metastatic castration-resistant prostate cancer. Radioligand therapy. Targeted α -therapy. 225Ac and 177Lu. PSMA.

Resumo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de sistematizar publicações nacionais e internacionais referente às principais contribuições da Medicina Nuclear no manejo clínico dos tumores de próstata metastático resistente à castração, no uso da terapia com Ac 225-PSMA. Foram investigadas publicações científicas indexadas nas bases de dados Pubmed, Cinahl, Scielo, entre 2016 até maio de 2021, com os seguintes descritores, nuclear medicine, prostate câncer, radionuclide therapy, 177Lu-PSMA e theranostics, actinium. Incluíram-se no estudo, artigos originais e ensaios teóricos nos idiomas inglês, espanhol e português. Excluíram-se editoriais, artigos de opinião, resumos de anais, publicações duplicadas, TCC, livros e idiomas que não foram determinados. A organização e análise dos artigos foi com o auxílio do software Atlas.ti versão 20. Os achados totalizaram 153 artigos, após aplicar os critérios de inclusão e exclusão totalizaram nove artigos para análise. Dos resultados estes foram distribuídos em categorias sendo, ação terapêutica do 225Ac-PSMA; resultados dos estudos clínicos; imagem; e toxicidade e segurança. Avanços na abordagem do câncer de próstata metastático resistente à castração com Actíneo-225 (225Ac-PSMA) pode garantir melhor qualidade de vida aos doentes, e maior tempo de resposta livre de progressão mesmo em pacientes rigorosamente pré tratados com medicamentos autorizados, ou em fase de aprovação com o 177Lu, já em uso no país. A entrega de energia pela emissão alfa do Actíneo-225(225Ac) parece sobrepor a resistência criada pelo 177Lu. Conclui-se manejo seguro, alta toxicidade, resposta e contribuições na sobrevida global e livre de progressão dos pacientes submetidos a terapia com Actíneo-225.

Palavras-chave: Medicina Nuclear. Metástase Neoplásica. Actínio. Neoplasias da Próstata.

Introdução

No Brasil estimativas preveem 65.840 novos casos de câncer de próstata (CP) para cada ano do triênio 2020-2022, tornando-o o mais incidente em homens se excluirmos o câncer de pele não melanoma. Os tumores da próstata recebem estímulo androgênico e o tratamento inicial consiste na inibição androgênica.

A recidiva do CP é estatisticamente relevante após a abordagem terapêutica padrão, cirurgia ou radioterapia local¹. Pacientes que já se apresentam, ao diagnóstico com câncer de próstata metastático (CPm), têm resposta menor ao tratamento curativo. A terapia de privação de andrógenos é uma opção de tratamento sistêmico muito comum nesses casos. No entanto, após a resposta inicial, a doença eventualmente progride em muitos pacientes, apesar dos baixos níveis de testosterona. A doença, neste caso, é denominada câncer de próstata resistente à castração (CPRC)². Desta forma, o estudo teve por objetivo sistematizar publicações nacionais e internacionais referente às principais contribuições da medicina nuclear no manejo clínico dos tumores de próstata metastático resistente à castração, no uso da terapia com Ac 225-PSMA.

Antes de 2010, o taxano docetaxel era o único agente de prolongamento da vida para CPRC metastático (CPmRC). A última década testemunhou um progresso robusto no desenvolvimento da terapêutica do CPRC. Abiraterona, enzalutamida, apalutamida e sipuleucel-T foram avaliados como agentes de primeira e segunda linha em pacientes com CPmRC, enquanto cabazitaxel foi aprovado como tratamento de segunda linha. O dicloreto de rádio-223 (223Ra2Cl) foi aprovado em pacientes sintomáticos com metástases ósseas, e sem metástases viscerais conhecidas, pré e pós-docetaxel³.

A expressão significativa de PSMA por células malignas permitiu a adoção de métodos moleculares de diagnóstico por imagem tendo a expressão desta proteína como terapia alvo, assim o radiofármaco fixa-se seletivamente ao órgão ou sistema. Com base na alta expressão de PSMA pelas células de CP, o PSMA ao ser combinado com 177Lu pode ser utilizado como um agente terapêutico. De acordo com a característica físico-química do 177Lu, que emite partícula β no seu decaimento radioativo, a sua combinação com PSMA permite que o CPm, seja localizado e irradiado, com efeito terapêutico importante³.

A superexpressão seletiva de PSMA por células de câncer de próstata, é alvo teranóstico (terapia e diagnóstico), com os pósitrons emissores Gálio-68 (Ga68) e Flúor-18 (F18) para diagnóstico, e com Lutécio-177 (Lu177) para terapia^{4,5}. O 177Lu-PSMA-617 é realidade terapêutica em centros de medicina nuclear no Brasil, utilizado mesmo antes dos resultados do ensaio (VISION, NCT03511664) fase III, apresentados em junho de 2021⁶.

No entanto, 30% dos homens com CPmRC não respondem, ou apresentam resposta insatisfatória, à terapia radioligada utilizando o 177Lu-PSMA-617⁷. A terapia alfa direcionada (TAT) usando 225Ac-PSMA-617 tem sido empregada como alternativa inicial, complementar ou na falha ao 177Lu-PSMA em países com legislação permissiva ao uso complacente de novos medicamentos em doentes sem amparo terapêutico. O 225Ac-PSMA-617 tem mostrado potencial para superar a resistência radioinduzida a terapia beta emissora com 177Lu-PSMA, com base nas suas características físicas^{7,8}.

O 177Lu combina um peptídeo que se liga a marcadores expressos por tumores e um isótopo radioativo. Como resultado, o DNA é danificado, o que inibe o crescimento e a replicação do tumor. As características físicas do 177Lu com energia beta média de 490 KeV idealmente é indicado para lesões de 1,2 a 3,0 mm de diâmetro, como consequência da baixa transferência de energia (LET), e penetração de até 2 mm, conseguindo entregar 96,3 KeV por emissão em lesões de até 1 mm, e apenas 22,6 KeV para lesões de 0,1 mm⁸. Essas características determinam a ineficiência do 177Lu na eliminação de micrometástases, bem como a restrição de sua utilização em pacientes com metástases ósseas difusas, em função da significativa penetração nos tecidos ocasionando o efeito de fogo cruzado, expondo a medula vermelha, resultando em toxicidade hematológica^{9,10}.

Características distintas e complementares, são encontradas em isótopos emissores alfa. No caso do 225Ac alvo do estudo, o poder de penetração é menor que 0,1 mm. Mais precisamente, suas quatro emissões alfa se deslocam na faixa de 47 a 85 μ m, ou 0,047 a 0,085 mm, com energia transferida total estimada de 27,9 MeV, com densidade de ionização na faixa de 61 KeV/ μ m, culminado em um pico energético, na parte final da trajetória, de 230 KeV/ μ m, denominado pico de Bragg, característica particular da entrega energética das emissões alfa¹¹. Este arranjo permite

deposição de grandes quantidades de energia em um pequeno raio de alcance, atributos que possibilitam superar a resistência criada por tratamentos prévios com beta emissores como o ^{177}Lu , ou drogas quimioterápicas¹².

Todavia, o estudo reforça sua justificativa em avaliar o potencial clínico do 225Ac-PSMA na terapia do CPmRC, em relação à segurança, toxicidade e efetividade terapêutica, sistematizando as publicações existentes em Medicina Nuclear sobre o uso do 225Ac-PSMA, que pretendeu responder a seguinte pergunta de pesquisa: o que existe de publicações, no contexto nacional e internacional, referente às contribuições da medicina nuclear no tratamento do câncer de próstata resistente à castração?

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a partir de artigos publicados em periódicos indexados nas bases eletrônicas: PubMed, Cinahl, Scielo. Os critérios de inclusão dos artigos, definidos previamente para a presente revisão foram: artigos publicados na íntegra e open access em português, espanhol e inglês, entre os anos de 2016 e maio de 2021. Foram excluídos anais de eventos, notícias, TCC, teses, dissertações e artigos incompletos e duplicados. Os descritores foram combinados entre si por meio do conector booleano “and” e “or”, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, (*nuclear medicine, prostate cancer, radionuclide therapy, ^{177}Lu -PSMA e theranostics, actinium; medicina nuclear, câncer de próstata, terapia con radionúclidos, ^{177}Lu -PSMA y teranósticos, actínio; medicina nuclear, câncer de próstata, terapia con radionúclideos, ^{177}Lu -PSMA e teranósticos, actínio*) e que respondessem à seguinte pergunta de pesquisa: o que existe de publicações, no contexto nacional e internacional, referente às contribuições da medicina nuclear no tratamento do câncer de próstata resistente à castração?

A busca totalizou 153 artigos e após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, com leitura criteriosa na íntegra, foram selecionadas 09 publicações que foram organizadas e analisadas com recursos do software ATLAS TI versão 20. O software foi desenvolvido na *Technical University of Berlin* contribuindo na organização de dados provenientes de pesquisas referentes ao acidente nuclear de Chernobyl, de 1986. Para esta revisão, o software auxiliou no armazenamento, na codificação e integrou os

dados tornando a análise rápida com visibilidade dos achados. Os passos que constituíram o processo de organização e análise das publicações, ocorreram na seguinte forma: os nove artigos foram inseridos no software e denominados de unidade hermenêutica, o banco de dados da pesquisa. Com a leitura em profundidade, cada trecho ou parágrafo foram identificadas - as chamadas citações. Para cada citação foi designado um código, que traduziu a expressão mais significativa da citação. A partir destes, criou-se o grupo de códigos, sendo possível visualizar as redes, que integram os códigos e as citações, baseados na pergunta de pesquisa e objetivo determinados para a busca, esse agrupamento permitiu definir as categorias temáticas encontradas a partir da análise dos artigos.

Resultados e Discussões

Os resultados foram organizados a fim de expor o debate existente sobre o tema, com intenção de atender o objetivo do estudo e a pergunta norteadora. Do total de artigos advindo das bases, 153, considerando os aspectos definidos para esse estudo, totalizaram 9 publicações. A partir da análise criteriosa no software atlas ti, as áreas temáticas foram agrupadas e definidas as categorias para melhor entendimento, resultando em, a) Resultados dos Estudos Clínicos; b) Imagem Pós-Terapia do 225Ac PSMA; e c) Toxicidade e Segurança. Conforme segue.

a. Resultados dos estudos clínicos

Os estudos foram expostos em uma tabela em ordem cronológica de acordo com a ordem da publicação. Os dados correspondentes aos estudos foram uniformizados para facilitar a análise e as conclusões corroboram a efetividade terapêutica do 225Ac-PSMA.

Tabela 1 - Elementos de 8 estudos clínicos utilizando o ^{225}Ac -PSMA-617 e 1 estudo ^{225}Ac -PSMA-617 em pacientes com CPmRC.

Nº	Autor (ano)	Título do artigo	Conclusão
1	KRATOCHWIL et al., (2016)	^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Potencial para beneficiar pacientes com CPmRC em situação clinicamente crítica com infiltração difusa de medula vermelha e resistência a outras terapias.
2	KRATOCHWIL et al., (2017)	Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding	Atividade de tratamento de 100 KBq/Kg por ciclo repetido a cada 8 semanas apresenta uma razoável relação entre toxicidade e resposta bioquímica, podendo levar ao controle contínuo da doença.
3	KRATOCHWIL et al., (2018)	Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control	Promissor controle do tumor, apesar da seleção desfavorável do perfil prognóstico dos pacientes em estágio avançado. A xerostomia foi a principal razão dos pacientes descontinuarem a terapia. A eficácia clínica contra o tumor parece maior do que ^{177}Lu -PSMA.
4	SATHEKGE et al., (2019)	^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study	Eficácia terapêutica pode ser alcançada com toxicidade reduzida para as glândulas salivares com estratégia de redução escalonar das atividades administradas no segundo e terceiro ciclos de tratamento. Isso requer mais exploração para informar a efetividade clínica.
5	SATHEKGE et al., (2020)	Predictors of Overall and Disease-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Receiving ^{225}Ac -PSMA-617 Radioligand Therapy	Declínio de PSA \geq 50% foi provado ser associado com SG e SLP em análises multivariadas. Tratamento anterior com ^{177}Lu -PSMA foi negativamente associado com a SLP nas análises univariada e multivariada.
6	YADAV et al., (2020)	Efficacy and safety of ^{225}Ac -PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients	Terapia segura e eficaz, proporciona controle da doença mesmo quando todas as outras opções terapêuticas estavam esgotadas, com baixas toxicidades relacionadas ao tratamento, em pacientes com CPmRC em condições de mundo real.
7	FEUERRECKER et al., (2021)	Activity and Adverse Events of ^{225}Ac -PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA	Terapia apresenta efeito antitumoral mensurável em pacientes com CPmRC-avançado tratados previamente com ^{177}Lu -PSMA, que apresentaram resposta insuficiente, mas com retenção satisfatória em imagem com o ligante de PSMA. A xerostomia foi a responsável pela interrupção de $\frac{1}{4}$ dos tratamentos.
8	VAN DER DOELEN et al., (2021)	Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with ^{225}Ac -PSMA-617 targeted	A terapia resultou em sobrevivência notável e respostas bioquímicas em pacientes com CPmRC-avançado. Melhora relevante da QV, embora a xerostomia tenha sido considerada não transitória. A expressão de PSMA imuno-histoquímica e reparo de

		alpha- radiation therapy	danos do DNA são biomarcadores preditivos potenciais de resposta.
9	ZACHERL et al., (2021)	First Clinical Results for PSMA-Targeted a-Therapy Using ²²⁵ Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients	Primeiros dados clínicos usando o ligante de PSMA-I&T mostrou um efeito antitumoral promissor em CPmRC- avançado. Esses resultados são altamente comparáveis as publicações com o ²²⁵ Ac-PSMA-617.

Fonte: Autores (2021).

Conforme Kratochwil et al.¹¹, os achados do primeiro estudo demonstram o potencial terapêutico do 225Ac-PSMA-617 mesmo quando aplicados em condições desfavoráveis, em pacientes com estágio da doença avançado. Os pacientes apresentaram uma redução do PSMA abaixo do nível mensurável, completa remissão na imagem, nenhuma toxicidade hematológica, porém foi observado xerostomia como único efeito colateral clínico mencionável. A terapia com 225Ac-PSMA-617, embora ainda experimental, tem um forte potencial para beneficiar significativamente pacientes com câncer de próstata em estágio avançado.

Kratochwil et al.¹³, em estudo seguinte com objetivo de desenvolver um protocolo de tratamento para 225Ac-PSMA-617 em CPmRC com um grupo maior de pacientes utilizando 4 diferentes relações empíricas atividade/peso (50, 100, 150 e 200KBq/Kg), além de avaliar a toxicidade e resposta ao tratamento. Foi observado que para pacientes em estágio avançado, uma atividade de tratamento de 100 kBq/kg de 225Ac-PSMA-617 por ciclo repetido a cada 8 semanas apresenta razoável relação de atividade/resposta entre toxicidade e resposta bioquímica. Porém o principal motivo de desistência dos pacientes foi decorrente de xerostomia severa presente em pacientes que utilizaram atividades superiores a 100kBq/Kg mesmo apresentando resposta bioquímica.

Em ensaio retrospectivo, utilizando o protocolo 100KBq/Kg a cada 8 semanas em 40 pacientes, o estudo apresenta duração média de 9 meses de controle do tumor, sendo que 5 pacientes com resposta superior a dois anos. Como todos os pacientes tinham doença avançada, os resultados são comparáveis às taxas de controle da doença em estágio inicial. O estudo foi positivo para parâmetros substitutos demonstrando notável atividade antitumoral para 225Ac-PSMA-617, sendo promissor no controle do tumor, considerando o estágio avançado do paciente. A xerostomia foi a principal razão pela qual os pacientes interromperam a terapia ou recusaram administrações adicionais e estava na mesma dimensão da não resposta; esta descoberta indica que podem ser necessárias modificações adicionais do regime de tratamento no que diz respeito aos efeitos secundários para aumentar ainda mais o intervalo terapêutico. O ensaio evidenciou maior eficácia clínica do 225Ac-PSMA-617 quando comparado ao 177Lu-PSMA-617¹³.

Dois estudos clínicos Sul africanos, SATHEKG et al.^{14,15}, descreveram resultados semelhantes de resposta terapêuticas ao grupo

alemão (citado no parágrafo anterior), com diminuição da toxicidade principalmente xerostomia, com redução escalonada da atividade no segundo e terceiro ciclo, sugerindo que a carga tumoral tem ação protetiva com os demais tecidos saudáveis com expressão fisiológica do PSMA. Já a associação de redução maior ou igual a 50% do PSA (PSA \geq 50%) com aumento da Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP) ficou comprovada no estudo de SATHEKG et al.¹⁵, além de relacionar negativamente o tratamento prévio com 177Lu-PSMA a SLP.

Objetivando avaliar segurança e eficácia do tratamento em condições de mundo real, em um estudo indiano publicado por YADAV et al.¹⁶, foram encontradas as menores taxas de resposta, 39% dos pacientes alcançaram uma redução do PSA \geq 50%, onde todos os pacientes, exceto um, tinham metástases esqueléticas extensas. O estudo evidencia taxas de controle promissoras da doença de acordo com critérios bioquímicos e moleculares a resposta tumoral, foi de 82% e 63%, respectivamente, mesmo quando esgotadas as demais opções disponíveis, foi observada resposta completa em dois pacientes. Segurança e baixa toxicidade relacionada ao tratamento, com destaque a xerostomia grau 1 ou 2 em 8 pacientes. A análise multivariada revelou que qualquer declínio de PSA é tido como bom indicador de SLP.

Com protocolo de uso compassivo, um estudo alemão foi publicado por Feuerecker et al.¹⁷, no qual 26 pacientes com CPmRC avançado fortemente pré tratados, com progressão após 177Lu-PSMA, mas que ainda apresentavam captação positiva ao ligante PSMA. Foi observado efeito antitumoral mensurável do 225Ac-PSMA-617, e como os estudos anteriores, xerostomia foi o efeito colateral que acarretou na desistência de 25% dos pacientes. Corroborando aos demais estudos, os achados publicados por VAN DER DOELEN et al.¹⁸ demonstraram que 69% dos pacientes apresentaram redução PSA \geq 50%, e que a xerostomia decorrente da terapia parece ser não transitória, mas os pacientes experimentaram redução clinicamente relevante da dor e melhora na qualidade de vida, nos domínios físicos e funcionais. Outros achados importantes foram a relação entre maior SG nos pacientes com maior expressão imunohistoquímica de PSMA ou alterações de reparos de danos do DNA, sugerindo ambos como marcadores preditivos de resposta¹⁸.

Conclusão semelhante ao estudo alemão de Kratochwil et al.⁷, não exposto nas tabelas por ter uma abordagem investigativa dos pacientes

que falharam a terapia, onde um grupo de 60 pacientes submetidos a monoterapia com 225Ac-PSMA-617, os 10 pacientes que apresentaram resposta insatisfatória apesar de retenção suficiente do tumor em imagens de PSMA PET/CT, 7 pacientes foram submetidos a biópsia guiadas por TC das lesões não respondentes. Foram encontradas alta frequência de mutações gênicas associadas ao reparo de danos, fornecendo uma boa justificativa para avaliar terapias combinadas com inibidores de PARP ou imunoterapias⁷.

O último trabalho exposto na tabela apresenta resultados do primeiro estudo clínico com o ligante PSMA-I&T, os achados são comparáveis aos demais estudos realizados anteriormente com o ligante PSMA-617¹⁹.

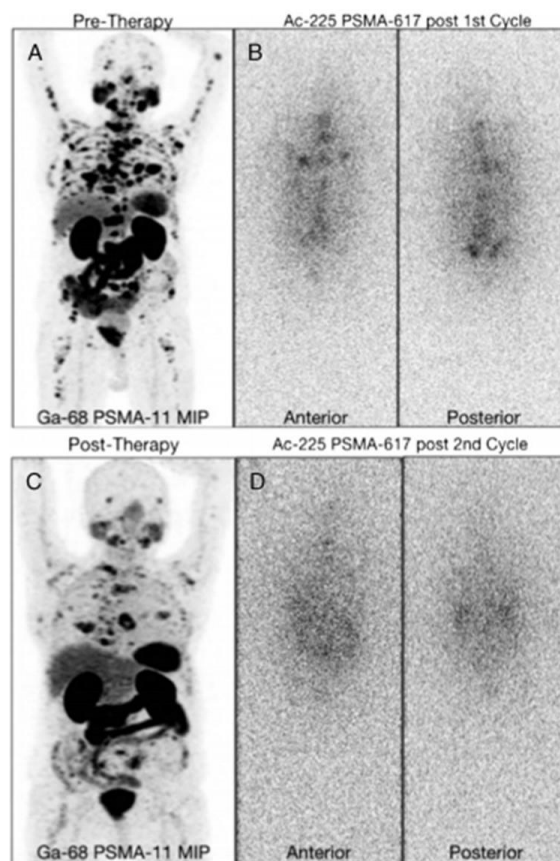
b. Imagem Pós-Terapia do 225Ac PSMA

Rasheed et al.²⁰, mostraram que o radioisótopo emissor de alfa Actinium-225 (225Ac) parece ser mais eficaz do que outros radionuclídeos devido à melhor meia-vida e a localização do traçador nas lesões. Ao estudar o espectro de raios gama para 225Ac-PSMA-617 mostrou um terceiro fotopico adicional, um pico proeminente de 78 keV com maior contagem estatística. A taxa de contagem ou estatísticas de imagem podem ser usadas para melhorar a qualidade de imagem em imagens pós-terapia 225Ac para ter um melhor contraste da imagem para avaliação da localização do traçador nas lesões alvo/metastáticas.

Segundo Usmani et al.²¹, ao realizar estudos do espectro de raios gama com fantom, imagens com 3 fotopicos principais de 78, 218 e 440 KeV resultam em melhor qualidade de imagens, fornecendo estatísticas de contagem mais altas propiciando maior número de delineamentos de lesões.

Imagens obtidas 24h após a administração endovenosa de ~5.55MBq de 225Ac-PSMA- 617 são apresentadas por VATSA et al.²² em imagens planares anterior e posterior de rastreamento de corpo total e revelam a localização do radiofármaco nas lesões. A imagem A (MIP) apresenta um homem de 76 anos com mCRPC com doença metastática linfonodal e esquelética disseminada.

Figura 1 - Imagem ^{68}Ga -PSMA-11 x ^{225}Ac -PSMA-617



Fonte: VATSA *et al.*, (2020).

O paciente teve alívio da dor com queda dos níveis séricos de PSA e foi retratado com a segunda dose de 225Ac-PSMA-617 (~5,55 MBq) após um intervalo de 2 meses. A pós-terapia de corpo inteiro as imagens anteriores e posteriores mostraram resolução significativa das lesões (C). Exames de acompanhamento revelaram apenas grau 2 a 3 de xerostomia sugerindo que o RLT foi bem tolerado pelo paciente²².

A literatura é limitada apenas a um relato clínico dentro das buscas desta revisão, mostrando a viabilidade de obtenção de imagens usando os 3 fotópicos de 225Ac, como 78 keV com maior densidade de contagem, além de 2 fotópicos (218 e 440 keV) que levaram a contagens mais altas, melhor imagem e mais delineamento de lesões.

Emissores alfa não são favoráveis à obtenção de imagens, a relevância em abordar este tópico é enfatizar a importância da imagem na avaliação dosimétrica, para correlação de resposta à dose, mirando os requisitos normativos da União Europeia para planejamento radioterápico em radioterapia molecular vigentes desde fevereiro de 2018^{23,24}.

c) Toxicidade e Segurança

Após a ligação na superfície da célula tumoral, os inibidores de PSMA radiomarcados são internalizados rapidamente 53% em uma hora e aproximadamente 70% em 3 horas. Isso é particularmente benéfico para toxicidade e segurança da radiação de partículas alfa de curto alcance. Esse benefício se deve ao fato de que, a faixa de radiação alfa possibilita atingir células tumorais infiltradas na medula óssea com uma toxicidade reduzida quando comparada com a faixa de radiação beta²⁵.

Embora a ação antitumoral do 225Ac-PSMA-617 seja bem documentada, este tratamento está sendo usado como terapia de resgate devido à alta incidência de xerostomia, que consiste no ressecamento da boca provocado pela diminuição ou ausência do fluxo salivar. A xerostomia é a principal toxicidade que acaba por limitar a janela terapêutica, e é regularmente relatada. Os primeiros sintomas de xerostomia apareceram de 2 a 5 dias após a administração, durando cerca de 2 meses. Durante a recuperação parcial foi observado se nenhum ciclo adicional foi presenciado, mas apenas alguns pacientes tiveram uma perda crônica de função quando houve a aplicação de mais ciclos²⁶.

Em um estudo, utilizando a sialoendoscopia, uma forma não invasiva de avaliar as glândulas submandibulares, RATHKE et

al.²⁷ avaliou a técnica em 11 pacientes submetidos à radioiodoterapia com 225Ac-PSMA-617, apontando que os mesmos eram afetados pela sialadenite por radiação, tratando-a através da dilatação, irrigação salina e injeção de esteroides em ambas as glândulas e também nas parótidas, no entanto, mesmo com a utilização da técnica e a apresentação de efeitos benéficos após o estudo, os pacientes depois de vários ciclos voltaram a ter a função da glândula salivar reduzida e a xerostomia presente.

Um estudo italiano descreveu a realização de dosimetria preditiva para 225Ac-PSMA-617 a partir de dados dosimétricos de 13 pacientes submetidos a terapias com 177Lu-PSMA-617, o diferencial do estudo foi a utilização de drogas protetivas para as glândulas salivares (glutamato fólico e aplicação local de gelo). O resultado foi uma redução de 53% da dose prevista nas glândulas salivares quando comparado com o estudo de Kratochwil et al.²⁸ (segundo estudo das tabelas) onde 4 pacientes de um total de 14 receberam 100KBq/Kg de 225Ac-PSMA-617²⁶.

Abordagem terapêutica utilizando simultaneamente dois isótopos distintos com o ligante PSMA mostrou resultados semelhantes com menor toxicidade. Um ensaio clínico com 20 pacientes realizado por KHREISH et al.²⁹, foi denominado terapia Tandem. Onde é administrada no paciente atividade de 1.5-7,5MBq de 225Ac-PSMA-617 junto a 5.0-11,6GBq de 177Lu-PSMA-617. A abordagem se mostrou segura e bem tolerada, e a melhor eficácia foi observada em pacientes com CPmRC em estágio terminal, fortemente pré-tratados e com resposta insuficiente a monoterapia com 177Lu-PSMA. A hipótese é que a abordagem melhore a resposta, enquanto minimiza a gravidade da xerostomia.

O isótopo 225Ac quando ligado ao PSMA-617 se mostrou capaz de prevenir ou superar a radioresistência criada pela radiação beta do 177Lu, ou ocasionada por agentes químicos em pacientes fortemente pré-tratados. O resultado com o ligante PSMA-I&T em ensaio único, apresentado nesta revisão, se mostrou igualmente eficiente. A referência é o declínio de PSA \geq 50% aprovada como indicador de aumento na sobrevida global e sobrevida livre de progressão. O tratamento prévio com 177Lu-PSMA, ou com agentes quimioterápicos, foi negativamente associado à sobrevida livre de progressão. Segurança e eficácia foram observadas, mesmo em condições clínicas de CPmRC avançado. A principal toxicidade foi a xerostomia, que se apresenta como desafio a ser transposto para ampliação da janela terapêutica,

com potencial futuro de ser utilizada em estágios iniciais da doença²⁹.

O planejamento do tratamento personalizado é de interesse crescente na medicina, no qual o potencial teranóstico na radioterapia molecular está sendo utilizado e para a qual há evidências crescentes de correlações entre a dose absorvida e o resultado e segurança para politratamentos. Xerostomia é consequência da biodistribuição e absorção fisiológica pelas glândulas salivares, relacionar maior severidade ou menor toxicidade hematológica ao 225Ac-PSMA-617/I&T não é a interpretação correta, visto que a toxicidade deve ser correlacionada a dose absorvida independente do tipo da radiação utilizada na terapia¹¹.

O refinamento contínuo das moléculas de PSMA para aumentar o índice terapêutico e limitar a ligação não específica a tecidos saudáveis são outras áreas para melhorias adicionais, até então esta revisão apresentou apenas uma nova molécula promissora, mas sem indícios de menor ligação a tecidos saudáveis⁶.

A oportunidade proporcionada pela imagem molecular na caracterização da heterogeneidade da doença precisa ser utilizada de forma otimizada para oferecer tratamento apenas para aqueles que podem se beneficiar mais, visto a maior especificidade de ação da partícula alfa. Como alternativa para a xerostomia, o tratamento “Tandem” pode proporcionar maior efetividade em doenças mais heterogêneas em função do “cross-fire” (fogo cruzado)²⁹.

Dentro das análises, uma associação negativa entre terapia anterior 177Lu- PSMA e SLP foi encontrada, e uma associação positiva foi o declínio de PSA maior ou igual a 50% e SLP, fato que mostra ser o único fator significativo associado a uma sobrevida global favorável em análises multivariadas. Os valores estimados em pacientes com um declínio de PSA maior ou igual a 50% foi 20,1 meses, e que em pacientes com um declínio de PSA de menos de 50% foi de 10,5 meses¹⁵.

Essas descobertas estão de acordo com o resultado 177Lu-PSMA, em que Hofman et al.³⁰, em estudo fase II do 177Lu-PSMA também relatou declínio de PSA com benefício significativo de sobrevida global. Em publicação recente do estudo VISION fase III internacional randomizado e aberto, o 177Lu-PSMA quando adicionado ao tratamento padrão prolongou em 4 meses a sobrevida global quando comparado ao grupo controle. O estudo VISION concluiu que o tratamento é bem tolerado e melhora a

sobrevida livre de progressão baseada em imagem, prolongando também a sobrevida global e indicando o 177Lu-PSMA como tratamento padrão⁶.

Considerando que o efeito adverso relativo à toxicidade, é em muito superado pela vantagem da resposta terapêutica, referente à sobrevida e, principalmente qualidade de vida decorrente da diminuição de sintomas da doença, percebemos vantagem na sua inclusão terapêutica, qualificada na prática médica diária.

Considerações finais

A revisão integrativa, se mostrou adequada como metodologia de pesquisa voltada à segurança nas indicações diagnósticas e terapêuticas relativas ao isótopo 225Ac, utilizado em CPmRC, sendo assim, a terapia com 225Ac-PSMA-617/I&T previne ou sobrepõe a radioresistência criada por radiação de emissores beta, ao mesmo tempo que apresenta toxicidade hematológica aceitável, permitindo sua utilização em doença óssea difusa de medula vermelha, no entanto a xerostomia é o desafio para ampliação de janela terapêutica. Fato que pode auxiliar a equipe dos serviços de medicina nuclear auxiliando na prática individualizada para pacientes com CPmRC. Importante a replicação do estudo para validação, revisão e indicação da terapêutica.

O número de publicações encontradas foi escasso, o que fragiliza o estudo. Neste seguimento, a análise requer individualidade e condições adequadas para expor o paciente.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil; 2021 Jun.
2. Dong, L. et al. Metastatic prostate cancer remains incurable, why? S.I: Asian Journal of Urology; 2019 Jan. V. 6(1), 26-41 p.
3. Camozzato, T. et al. Medicina Nuclear na Prática. Florianópolis: Publicações do Ifsc; 2020, 237 p.
4. Hupe, M.C, et al. A expressão do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) em biópsias é um estratificador de risco independente de pacientes com câncer de próstata no momento do diagnóstico inicial. S.I: Frontiers in Oncology; 2018 Dez. V. 8.
5. Minners, S. et al. High level PSMA expression is associated with early PSA

- recurrence in surgically treated prostate cancer. S.I: *The Prostate*; 2011 Ago. V. 71(3), 281- 288 p.
6. Sartor, O. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. S.I: *New England Journal of Medicine*; 2021 Set. V.385(12), 1091-1103 p.
7. Kratochwil, C. et al. 225Ac-PSMA-617 for therapy of prostate cancer. S.I: *Seminars in nuclear medicine*; 2020 Mar. V.50(2), 133- 140 p.
8. Pouget, J. et al. Clinical radioimmunotherapy—the role of radiobiology. S.I: *Nature Reviews Clinical oncology*; 2011 Nov. V. 8(12), 720-734 p.
9. Hindié, E. et al. Dose deposits from 90Y, 177Lu, 111In, and 161Tb in micrometastases of various sizes: implications for radiopharmaceutical therapy. S.I: *Journal of Nuclear Medicine*; 2016 Mai. V. 57(5), 759-764 p.
10. Sgouros, G. et al. MIRDO pamphlet no. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of α -particle emitters for targeted radionuclide therapy. S.I: *Journal of nuclear medicine*; 2010 Fev. V. 51(2), 311-328 p.
11. Kratochwil, C. et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. S.I: *Journal of Nuclear Medicine*; 2016 Dez. V. 57(1)2, 1941-1944 p.
12. Kassis, A.I. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. S.I: *Seminars in nuclear medicine*; 2008 Set. V. 38(5), 358-366 p.
13. Kratochwil, C. et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. S.I: *Journal of Nuclear Medicine*; 2018 Mai. V. 59(5), 795-802 p.
14. Sathekge, M, et al. 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. S.I: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*; 2018 Set. V. 46(1), 129-138 p.
15. Sathekge, M, et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy. S.I: *Journal of Nuclear Medicine*; 2020 Jan. V. 61(1), 62-69 p.
16. Yadav, M.P, et al. Efficacy and safety of 225Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients. S.I: *Theranostics*; 2020 Jul. V. 10(2) 9364-9377 p.
17. Feurecker, B, et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177- PSMA. S.I: *European Urology*; 2021 Mar. V. 79(3), 343-350 p.
18. Van Der Doelen, M.J, et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with 225AcPSMA-617 targeted alpha-radiation therapy. S.I: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2021 Out. V.39(10), 729.e7-29.e16 p.
19. Zacherl, M.J, et al. First Clinical Results for PSMA-Targeted α -Therapy Using 225Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. S.I: *Journal of Nuclear Medicine*; 2021 Mai. V.62(5), 669-674 p.
20. Rasheed, R, et al. Alpha therapy with 225Actinium labeled prostate specific membrane antigen: Reporting new photopeak of 78 kilo-electron volts for better image statistics. S.I: *Indian Journal of Nuclear Medicine*; 2019 Març. V. 34(1), 76-77 p.
21. Usmani, S, et al. 225Ac prostate-specific membrane antigen posttherapy α imaging: comparing 2 and 3 photopeaks. S.I: *Clinical nuclear medicine*; 2019 Mai. V. 44(5), 401-403 p.
22. Vatsa, R, et al. 225Ac-PSMA-617 Radioligand Posttherapy Imaging in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Patient Using 3 Photopeaks. S.I: *Clinical nuclear medicine*; 2020 Jun. V.45(6), 437-438 p.
23. Strigari, L, et al. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. S.I: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2014 Jun. V41(10), 1976-1988 p.
24. International Atomic Energy Agency (IAEA) TRS 398. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water. S.I: *THE IAEA ON BEHALF OF IAEA*; 2006 Jun. V12, 1-83 p.
25. Chakravarty, R, et al. Targeted α -therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. S.I: *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*; 2018 Ago. V.8(4), 247-267 p.
26. Belli, M.L, et al. Targeted Alpha Therapy in mCRPC (Metastatic CastrationResistant Prostate Cancer) Patients: Predictive Dosimetry and Toxicity Modeling of 225Ac-PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen). S.I: *Frontiers in Oncology*; 2020 Nov. V.10, 1-12 p.
27. Rathke, H, et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing 225Ac-PSMA-617 RLT. S.I: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*; 2018 Ago. V.46(1), 139-147 p.

28. Kratochwil, C. et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. S.I: Journal of Nuclear Medicine; 2017 Out. V. 58(10), 1624-1631 p.
29. Khreish, F, et al. 225Ac-PSMA-617/177Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. S.I: European journal of nuclear medicine and molecular imaging; 2019 Nov. V.47(3), 721-728 p.
30. Hofman, M.S, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. S.I: The Lancet Oncology; 2018 Jun. V.19(6), 825-833 p.

Endereço para Correspondência

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato
Av. Mauro Ramos , 950 – Centro -
Florianópolis/SC, Brasil
CEP: 88020 -300
E-mail: tatiane@ifsc.edu.br

Recebido em 09/08/2023
Aprovado em 08/05/2024
Publicado em 29/06/2024