



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

Levantamento de dados clínicos e não clínicos para avaliação da eficácia e segurança do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu aplicado ao tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração para elaboração da brochura do investigador

ERICA RODRIGUES DE SANTANA

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração Medicina Nuclear e Radiofarmácia

Orientadora:
Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo

São Paulo
2024

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

Levantamento de dados clínicos e não clínicos para avaliação da eficácia e segurança do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu aplicado ao tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração para elaboração da brochura do investigador

ERICA RODRIGUES DE SANTANA

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração Medicina Nuclear e Radiofarmácia

Orientadora:
Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo

São Paulo
2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

RODRIGUES DE SANTANA, E. ***Levantamento de dados clínicos e não clínicos para avaliação da eficácia e segurança do radiofármaco PSMA-I&T-177Lu aplicado ao tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração para elaboração da brochura do investigador.*** 2024. 176 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Rodrigues de Santana, Erica
Levantamento de dados clínicos e não clínicos para
avaliação da eficácia e segurança do radiofármaco
PSMA-I&T-177Lu aplicado ao tratamento do câncer de próstata
metastático resistente à castração para elaboração da brochura
do investigador / Erica Rodrigues de Santana; orientadora
Elaine Bortoleti de Araújo. -- São Paulo, 2024.
193 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de
Pós-Graduação em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde
(Medicina Nuclear e Radiofarmácia) -- Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2024.

1. PSMA. 2. PSMA-I&T. 3. radiofármaco,. 4. câncer de
próstata. 5. lutécio-177. I. Bortoleti de Araújo, Elaine ,
orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Erica Rodrigues de Santana

Título: Levantamento de dados clínicos e não clínicos para avaliação da eficácia e segurança do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu aplicado ao tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração para elaboração da brochura do investigador

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração Medicina Nuclear e Radiofarmácia

Data: 30/10/2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Elaine Bortoleti de Araújo Julgamento: _____

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN

Profa. Dra. Margareth M. Matsuda Julgamento: _____

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN

Profa. Dra. Priscilla Brunelli Pujatti Julgamento: _____

Instituição: Instituto Nacional do Câncer - INCA

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus que me deu forças e discernimento ao longo desses anos para continuar e mesmo diante das dificuldades, me permitiu chegar até aqui.

Meu agradecimento à minha orientadora Dra. Elaine Bortoleti de Araújo, pela paciência e ensinamentos partilhados que foram valiosos e essenciais para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, por todo auxílio ao longo desses anos, me permitindo chegar até aqui.

Aos professores do mestrado profissional, que muitos nos ensinaram, nos proporcionando trocas enriquecedoras que agragaram na finalização deste trabalho e na vida profissional.

À turma 03 da qual partilhamos os mesmos anseios e dificuldades, mas sempre incentivando os colegas à continuarem firmes.

Por fim, meu agradecimento à minha família, em especial aos meus pais, que me acompanharam ao longo desta jornada, me dando forças e incentivo e não me deixaram desistir, essa conquista é nossa.

RESUMO

RODRIGUES DE SANTANA, E., 2024 . ***Levantamento de dados clínicos e não clínicos para avaliação da eficácia e segurança do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu aplicado ao tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração para elaboração da brochura do investigador.*** Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia Nuclear) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais prevalente na população masculina em todo o mundo, ficando atrás do câncer de pulmão. Uma grande parte dos pacientes recebem um bom prognóstico com possibilidade de cura, mas ainda há uma parcela considerável que evolui para metástases e resistência ao tratamento com terapia de privação androgênica (ADT) e quimioterapia, além do mais, essas terapias são responsáveis por causar toxicidades e efeitos adversos potencialmente graves, representando um desafio na busca por novas terapias mais precisas, com baixa toxicidade e que sejam mais efetivas. O PSMA é um marcador bem estabelecido na medicina nuclear, principalmente em relação à aquisição de imagens. Essa molécula vem sendo alvo de diversos estudos e vários inibidores foram desenvolvidos até então, como o PSMA-I&T, um peptídeo que possibilita a marcação tanto com radioisótopos para aquisição de imagens (emissores β^+), como para terapia (emissores β^- e α) e sua aplicação vem sendo explorada para o tratamento do câncer de próstata com doença metastática, progressiva e resistente à castração, sendo o lutécio-177 um excelente radioisótopo, devido às suas características físico-químicas que favorecem esse emprego. Diante do cenário da incidência do câncer de próstata no Brasil, a obtenção e disponibilização de um radiofármaco PSMA-específico teria um impacto positivo na abordagem terapêutica de pacientes com carcinoma de próstata no país, proporcionando um aumento na sobrevida global e maior qualidade de vida. Este trabalho reuniu os dados de estudos pré-clínicos e estudos clínicos do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, contribuindo para a elaboração da Brochura do Investigador para realização dos estudos clínicos a serem conduzidos pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN, com o intuito de demonstrar a eficácia e segurança necessária para a obtenção do registro

deste novo radiofármaco no Brasil. Nos estudos levantados, o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu apresentou um padrão típico de biodistribuição, alta captação inicial e depuração rápida, com boas taxas de absorção tumoral e ótima razão tumor:rim, baixa captação em órgãos normais e diminuição global contínua, demonstrando grande afinidade pelo receptor e eficiência na internalização de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu nas células que expressam PSMA. Os resultados encontrados nos estudos clínicos, tanto prospectivos quanto retrospectivos, a viabilidade da aplicação da terapia radionuclídica com o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi considerada de maneira geral efetiva e segura e apesar da captação em órgãos saudáveis, não foram relatadas toxicidades graves. A eficiência da terapia bem como aumento das taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global foi sugerida através do declínio de PSA de $\geq 50\%$, alcançado em todos os estudos. Em comparação com o PSMA-617-¹⁷⁷Lu, comercializado pela farmacêutica Novartis com o nome comercial, Pluvicto®, o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu apresentou resultados equivalentes e um perfil de baixa toxicidade comparáveis, sendo considerado seguro e eficaz para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração.

Palavras-Chave: PSMA, PSMA-I&T, radiofármaco, câncer de próstata, lutécio-177.

ABSTRACT

RODRIGUES DE SANTANA, E., 2024. ***Survey of clinical and non-clinical data to evaluate the efficacy and safety of the radiopharmaceutical $^{177}\text{Lu-PSMA-I\&T}$ applied to the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer for the preparation of the investigator's brochure.*** Dissertation (Professional Master's Degree in Nuclear Technology) Energy and Nuclear Research Institute, São Paulo.

Prostate cancer is the second most prevalent type of cancer in the male population worldwide, behind lung cancer. A large proportion of patients receive a good prognosis with the possibility of cure, but there is still a considerable portion that evolves to metastases and resistance to treatment with androgen deprivation therapy (ADT) and chemotherapy. Furthermore, these therapies are responsible for causing toxicities and potentially serious adverse effects, representing a challenge in the search for new, more precise, low-toxicity and more effective therapies. PSMA is a well-established marker in nuclear medicine, especially in relation to image acquisition. This molecule has been the target of several studies and several inhibitors have been developed so far, such as PSMA-I&T, a peptide that allows labeling with radioisotopes for image acquisition (β^+ emitters) and for therapy (β^- and α emitters). Its application has been explored for the treatment of prostate cancer with metastatic, progressive and castration-resistant disease, with lutetium-177 being an excellent radioisotope, due to its physicochemical characteristics that favor this use. Given the scenario of prostate cancer incidence in Brazil, the acquisition and availability of a PSMA-specific radiopharmaceutical would have a positive impact on the therapeutic approach of patients with prostate carcinoma in the country, providing an increase in overall survival and a better quality of life. This work raised results from preclinical and clinical studies of the radiopharmaceutical $^{177}\text{Lu-PSMA-I\&T}$, contributing to the preparation of the Investigator's Brochure for the clinical studies to be conducted by the IPEN Radiopharmacy Center, with the aim of demonstrating the efficacy and safety necessary to obtain the registration of this new radiopharmaceutical in Brazil. In the studies surveyed, $^{177}\text{Lu-PSMA-I\&T}$ presented a typical pattern of biodistribution, high initial uptake and rapid clearance, with good tumor absorption rates and an excellent tumor:kidney ratio, low uptake in normal

organs and continuous global decrease, demonstrating high affinity for the receptor and efficiency in the internalization of ^{177}Lu -PSMA-I&T in cells expressing PSMA. The results found in clinical studies, both prospective and retrospective, the feasibility of applying radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA-I&T was considered generally effective and safe and despite the uptake in healthy organs, no serious toxicities were reported. The efficacy of the therapy, as well as increased progression-free survival and overall survival rates, was suggested by the PSA decline of $\geq 50\%$, which was achieved in all studies. Compared to ^{177}Lu -PSMA-617, marketed by Novartis under the trade name Pluvicto®, ^{177}Lu -PSMA-I&T showed equivalent results and a comparable low toxicity profile, and is considered safe and effective for the treatment of castration-resistant prostate cancer.

Keywords: PSMA, PSMA-I&T, radiopharmaceutical, prostate cancer, lutetium-177

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS	18
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1 Epidemiologia do câncer de próstata.....	19
3.2 O câncer de próstata.....	22
3.2.1 Diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata.....	24
3.2.2 Tratamento do câncer de próstata.....	27
3.2.3 Câncer de próstata metastático.....	30
3.2.4 Mecanismo de resistência à castração química.....	32
3.3 Radiofármacos.....	33
3.3.1 Radionuclídeos aplicados para diagnóstico.....	35
3.3.2 Radionuclídeos aplicados para terapia.....	37
3.3.3 Radiofármaco PSMA- ¹⁷⁷ Lu aplicado ao câncer de próstata.....	38
3.4 Pesquisa e registro de radiofármacos no Brasil.....	41
3.5 Brochura do Investigador (BI).....	43
4 DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO.....	44
5 RESULTADOS.....	65
5.1 Descrição do medicamento experimental: Propriedades físicas, químicas e formulação farmacêutica do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu	65
5.2 Mecanismo de ação do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu.....	76
5.3 Estudos não clínicos: absorção, biodistribuição, dosimetria (toxicidade radionuclídica) e efeito terapêutico do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em animais.....	80
5.3.1 Estudo não clínico de Weineisen et al., (2015).....	80
5.3.1.1 Absorção e biodistribuição de Weineisen et al., (2015).....	81

5.3.1.2 Dosimetria e toxicidade radionuclídica de Weineisen et al., (2015).....	83
5.3.2 Estudo não clínico de Chatalic et al., (2016).....	85
5.3.2.1 Absorção e biodistribuição de Chatalic et al., (2016).....	87
5.3.2.2 Dosimetria e toxicidade radionuclídica de Chatalic et al., (2016).....	90
5.3.2.3 Efeito terapêutico em animais de Chatalic et al., (2016).....	92
5.3.3 Estudo não clínico de Yusufi et al., (2021).....	92
5.3.3.1 Absorção e biodistribuição de Yusufi et al., (2021).....	94
5.3.3.2 Dosimetria e toxicidade radionuclídica de Yusufi et al.,(2021).....	96
5.3.3.3 Efeito terapêutico em animais de Yusufi et al., (2021).....	98
5.4 Estudos clínicos: biodistribuição, dosimetria, segurança e eficácia do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em humanos.....	99
5.4.1 Estudo clínico de Weineisen et al., (2015).....	99
5.4.1.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Weineisen et al., (2015).....	103
5.4.1.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Weineisen et al., (2015).....	104
5.4.2 Estudo clínico de Baum et al., (2016).....	105
5.4.2.1 Dosimetria de toxicidade radionuclídica do estudo clínico Baum et al. (2016).....	109
5.4.2.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Baum et al., (2016).....	111
5.4.3 Estudo clínico de Okamoto et al., (2017).....	113
5.4.3.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Okamoto et al.,(2017).....	115
5.4.3.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Okamoto et al., (2017).....	119
5.4.4 Estudo clínico de Heck et al., (2019).....	120
5.4.4.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Heck et al.,(2019).....	124

5.4.4.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Heck et al., (2019).....	125
5.4.5 Estudo clínico de Thang et al., (2020).....	126
5.4.5.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Thang et al., (2020).....	130
5.4.5.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Thang et al., (2020).....	130
5.4.6 Estudo clínico de Kesavan et al.,(2021).....	132
5.4.6.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Kesavan et al.,(2021).....	136
5.4.6.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Kesavan et al., (2021).....	137
5.4.7 Estudo clínico de Bu et al.,(2022).....	137
5.4.7.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Bu et al., (2022).....	142
5.4.7.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Bu et al.,(2022).....	144
5.4.8 Estudo clínico de Tauber et al.,(2023).....	146
5.4.8.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Tauber et al.,(2023).....	151
5.4.8.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Tauber et al.,(2023).....	152
5.5 Estudos não clínicos realizados no IPEN.....	154
5.5.1 Ensaio de competição <i>in vitro</i>	155
5.5.1.1 Resultados do ensaio de competição <i>in vitro</i> do IPEN.....	155
5.5.2 Ensaio <i>in vivo</i> com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu do IPEN.....	156
5.5.2.1 Resultados do ensaio <i>in vivo</i> com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu do IPEN.....	157
5.6 Experiência de mercado.....	158
5.6.1 Estudo clínico VISION (Sartor et al., 2021).....	159
5.6.2 Estudo clínico TheraP (Hofman et al., 2021).....	165

5.7 Dados comparativos entre PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu e PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu.....	169
6 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	173
7 CONCLUSÃO.....	182
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	183

LISTA DE ABREVIATURAS

ADT - terapia de privação androgênica
ALP - fosfatase alcalina
ALT - alanina aminotransferase
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR - receptor androgênico
ART - Tempo de Referência de Atividade
ASCO - *American Society of Clinical Oncology*
AST - aspartato aminotransferase
AUC - área sob a curva
BI - Brochura do Investigador
BPI-SF - *Brief Pain Inventory–Short Form*
BFCA - agente quelante bifuncional
CaP - câncer de próstata
CA - *carrier added*
CBPF - Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CE - Captura eletrônica
cPFS - sobrevida livre de progressão
CR - Resposta completa
CSPC - câncer de próstata sensível à castração
CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DCR - taxa de controle da doença
DDCM - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
DP - Doença progressiva
DMSA-^{99m}Tc - ácido 99m Tc-dimercaptosuccínico
EANM - *European Association of Nuclear Medicine*
EBRT - radioterapia por feixe externo
ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*
EORTC - Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer
FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*
FDA - *Food and Drug Administration*
FDG-¹⁸F - fludesoxiglicose (18 F)

FOLH1 - gene da folato hidrolase 1

GLOBOCAN - *Global Cancer Observatory*

HPB - hiperplasia prostática benigna

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IC - Intervalo de confiança

ICH E6(R2) - *Guideline for good clinical practice*

IFA - Insumo Farmacêutico Ativo

IMC - índice de massa corporal

INCA - Instituto Nacional de Câncer

IN – Instrução Normativa

IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

KPS - status de desempenho de Karnofsky

LDH - lactato desidrogenase

LNCaP- Lymph Node Carcinoma of the Prostate

mCPRC - câncer de próstata metastático resistente à castração

MIRD - *Medical Internal Radiation Dose*

MRI - ressonância magnética

NCA - non carrier added

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR - Razão de chances

OS - Sobrevida global

PCWG3 - *Prostate Cancer Working Group*

PERCIST - Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

PET/CT - Tomografia por Emissão de Pósitrons associada à Tomografia Computadorizada

PSA - antígeno prostático específico

PSMA - antígeno de membrana específico da próstata

PIN - neoplasia intraepitelial prostática

PPI - escala McGill-Melzack para intensidade da dor atual

QOL - qualidade de vida

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RECIST - Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos

RP - Resposta parcial

SCNAs - alterações no número de cópias somáticas

SD - Doença estável

SNPs - polimorfismos de nucleotídeo único

SoC - padrão de tratamento

SPECT - *Photon Emission Computed Tomography*

SUV - *Standard Uptake Value* (valor de captação padrão)

TRUS - ultrassonografia transretal

TC - Tomografia

TI - transição isomérica

UE - União Europeia

VAS – escala de dor visual analógica

⁶⁸Ga – Gálio-68

¹⁷⁶Hf – Háfnio-176

¹⁷⁶Lu – Lutécio-176

¹⁷⁷Lu – Lutécio-177

¹⁷⁶Yb- itérbio-176

¹⁷⁷Yb – itérbio-177

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata, segundo o levantamento da *International Agency for Research on Cancer - Global Cancer Observatory* (IARC/GLOBOCAN), é o segundo tipo de câncer mais frequente e a quinta causa de morte de homens no mundo. No Brasil, é o tipo de câncer mais prevalente entre a população masculina. (IARC-GLOBOCAN, 2024)

O câncer de próstata metastático está associado a um mau prognóstico e diminuição da expectativa de vida e o tratamento geralmente é realizado com cirurgia (prostatectomia radical), radioterapia de feixe externo e braquiterapia. À medida que a doença avança, o tratamento de escolha é a terapia de privação androgênica (ADT) e quimioterapia à base de taxanos, porém, o problema dessa abordagem terapêutica são os efeitos adversos potencialmente graves. Além disso, é possível que todos os pacientes evoluam para a resistência à castração, por mecanismos diversos, não muito esclarecidos, representando um desafio na busca por novas terapias que sejam seguras, com baixa toxicidade e com aumento na sobrevida global. (WEINEISEN et al., 2015; BAUM et al., 2016; CHATALIC et al., 2016; MORBECK et al., 2019; BOAS, 2020)

O antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) é uma glicoproteína de transmembrana do tipo II que se mostra altamente expressa no câncer de próstata e ainda mais aumentada em pacientes metastáticos com resistência à castração, sendo então, seu nível de expressão, ligado à malignidade da doença. (WEINEISEN et al., 2015; CHATALIC et al., 2016; ACAR et al., 2019; BOAS, 2020)

O PSMA é um alvo bem estabelecido na medicina nuclear com o seu uso na aquisição de imagens moleculares e atualmente vem sendo alvo de diversos estudos clínicos com aplicação ao tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração (mCPRC). (CHATALIC et al., 2016; BOAS, 2020; NANABALA, PILLAI, GOPAL, 2022)

Para a abordagem terapêutica, um dos radionuclídeos de escolha é o lutécio-177 devido às suas características como, meia-vida de 6,64 dias, que favorece os procedimentos de marcação, emissão de radiação β^- de 497 keV (0,5 MeV) de energia e alcance máximo de 2 mm no tecido, que são adequadas para

tratar o câncer metastático disseminado, limitando os efeitos da toxicidade radionuclídica ao tecido sadio. (LADRIÈRE et al., 2023)

A reunião anual da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) em 2022, evidenciou o uso do PSMA-¹⁷⁷Lu como uma nova abordagem efetiva e estabelecida para o tratamento do câncer de próstata metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia e hormonioterapia, sendo aprovado nos Estados Unidos pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), o radiofármaco Pluvicto® (*lutetium-Lu-177-vipivotide-tetraxetan*) da farmacêutica Novartis, a qual obteve a patente do peptídeo PSMA-617, utilizado como Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) na produção deste radiofármaco, antes empregado por diversos grupos de pesquisa, incluindo o Centro de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). (SARTOR et al., 2021; ALMEIDA, 2022; EUA/FDA, 2022)

Desde então, outro radioligante, o PSMA-I&T, livre de patentes, vêm sendo explorado com a mesma abordagem, tanto no Brasil como no exterior. O PSMA-I&T, também chamado de DOTAGA- (Iy) fk (Sub-KuE), é um peptídeo de baixo peso molecular, no qual o quelante DOTA, empregado no PSMA-617, foi substituído por DOTAGA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1-(ácido glutárico)-4,7,10-triacético), o que facilita o procedimento de marcação com o lutécio-177, melhora a farmacocinética e potencializa a afinidade pelo receptor. (WEINEISEN et al., 2014; BENEŠOVÁ et al., 2015; ACAR et al., 2019; BOAS, 2020; DI IORIO et al., 2022)

O peptídeo PSMA-I&T radiomarcado com ¹⁷⁷Lu é direcionado à célula do câncer de próstata, se ligando ao receptor do PSMA da membrana celular, sendo então, internalizado na célula. O radioisótopo ¹⁷⁷Lu libera partículas β⁻ e radiação γ, causando danos ao DNA da célula, levando à morte celular. (DELUCE et al., 2022; SARTOR, BAGHIAN, 2022)

O Centro de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) vem realizando testes de marcação e ensaios em animais com o peptídeo PSMA-I&T radiomarcado com o radioisótopo lutécio-177, para posterior produção deste radiofármaco, que deverá passar por um estudo clínico para demonstrar a eficácia e segurança, conforme a Resolução nº 09 de 20 de fevereiro de 2015 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para obtenção do registro sanitário. A realização de estudos clínicos e registro de

novos medicamentos, tem por requisito a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e entre os documentos que compõe este dossiê, está a Brochura do Investigador (BI). (BRASIL, RDC n 09 de 20 de fevereiro de 2015)

A Brochura do Investigador é uma compilação de dados não clínicos e clínicos do produto sob investigação que são relevantes para o ensaio em seres humanos. Seu objetivo é fornecer aos investigadores e outras pessoas envolvidas no ensaio clínico, informações que facilitem a compreensão das características importantes para estabelecer um protocolo, como dose, frequência/intervalo de dose, métodos de administração e procedimentos de monitoramento e segurança. (ICH E6(R2), 2016)

Diante da incidência do câncer de próstata e da falta de tratamentos mais efetivos e direcionados aos pacientes metastáticos com resistência à castração, a obtenção de um radiofármaco novo teria um impacto positivo na abordagem terapêutica, proporcionando um aumento na sobrevida global e maior qualidade de vida desses pacientes. Desta forma, este trabalho irá reunir os dados não clínicos e clínicos relacionados ao radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, para elaboração da Brochura do Investigador (BI).

2 OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo o levantamento de dados não clínicos e clínicos dos estudos realizados com o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu aplicado ao tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, contribuindo para a elaboração da Brochura do Investigador. Fornecendo informações relevantes dos estudos, como dados de dosimetria, toxicologia, eficácia e segurança, que irão auxiliar na definição do protocolo de ensaio clínico a ser conduzido com o radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, tendo como patrocinador o Centro de Radiofarmácia do IPEN. Também serão levantados dados sobre as condições de marcação empregadas na produção do radiofármaco no exterior e composição final do produto, com o intuito de estabelecer uma equivalência entre o produto empregado em estudos clínicos no exterior e o que será produzido nacionalmente pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN.

Além disso, o material coletado representará um levantamento de dados não clínicos e clínicos que possibilitará a publicação de um artigo de revisão sobre o uso deste radiofármaco para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração, que será importante para a divulgação e motivação para a oncologia no Brasil.

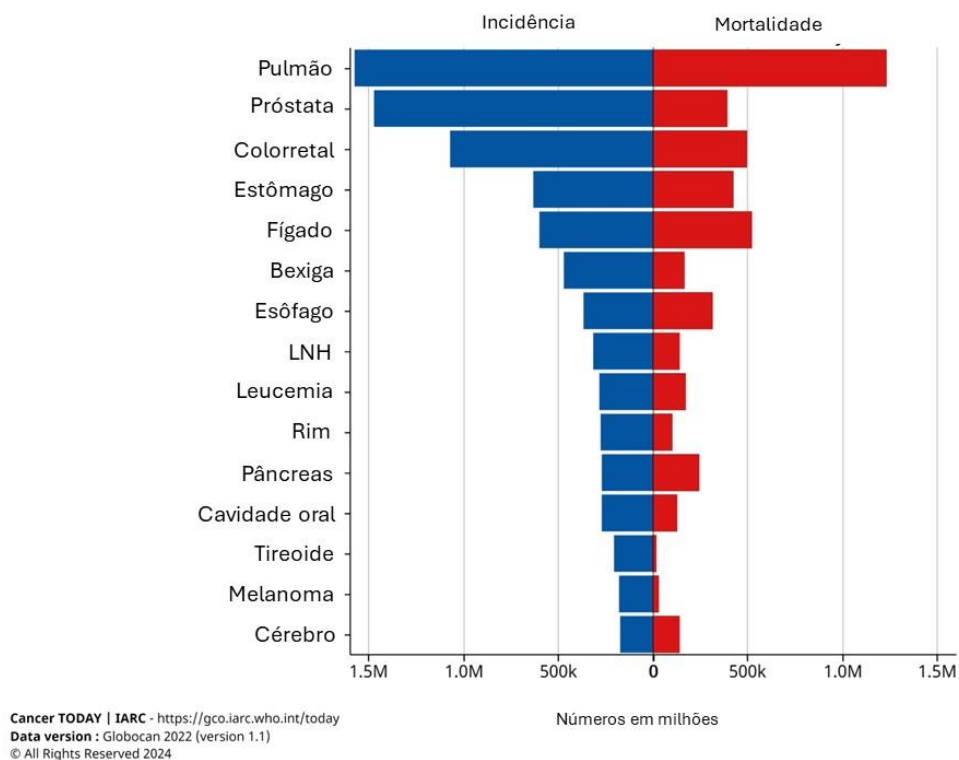
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia do câncer de próstata

O câncer de próstata é uma das neoplasias mais comuns e uma das principais causas de morbidade e mortalidade em homens e é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um problema de saúde pública, afetando milhares de homens em todo o mundo, sendo o segundo câncer com maior incidência na população masculina, ficando atrás, apenas, do câncer de pulmão (esses dados não levam em consideração o câncer de pele não melanoma). (GONÇALVES, PADOVANI, POPIM, 2008; FERLAY et al., 2019; IARC-GLOBOCAN, 2024)

Em 2022, de acordo com os dados extraídos da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o câncer de próstata apresentou uma incidência de 29,4 por 100.000 mil homens acometidos em todo o mundo, com uma taxa de mortalidade de 7,3 por 100.000 mil homens, sendo a quinta causa de mortalidade causada por neoplasias em escala mundial, como pode ser observado na Figura 1. (IARC-GLOBOCAN, 2024).

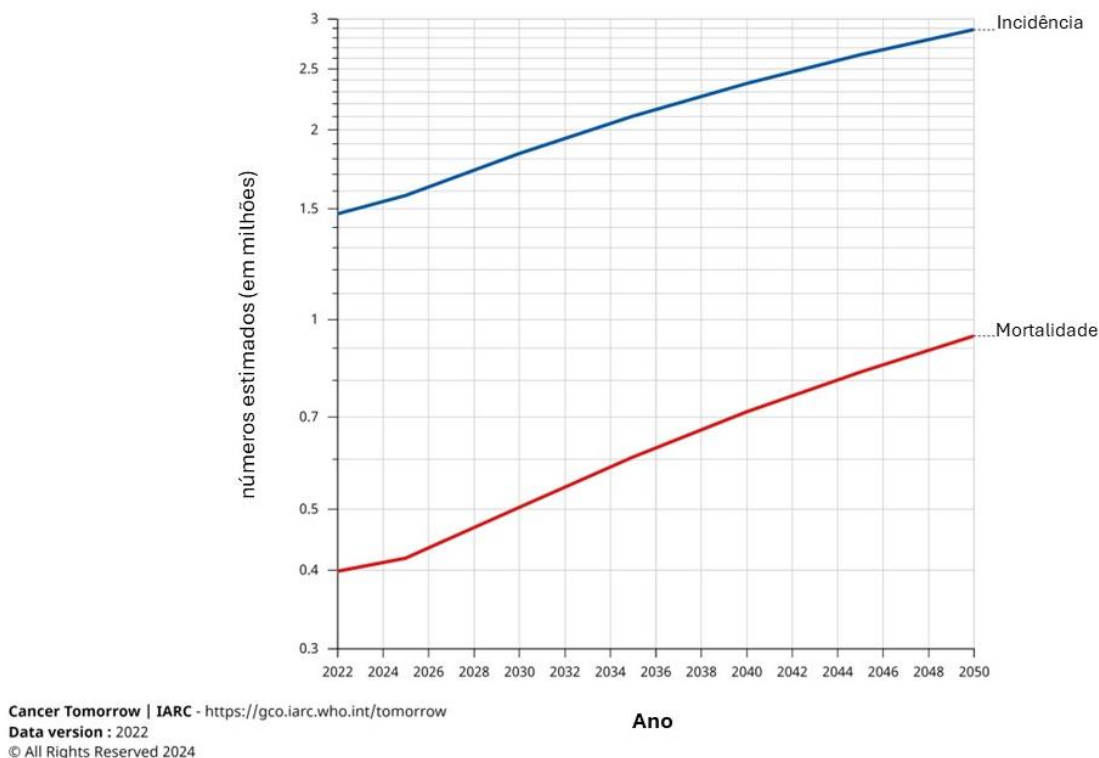
Figura 1 - Taxa de incidência e mortalidade de neoplasias em homens em escala global no ano de 2022.



Fonte: Adaptado de (IARC/GLOBOCAN, 2024)

Estima-se que até 2050, haja uma incidência de 2,63 milhões de homens acometidos com câncer de próstata mundialmente, com aumento exponencial nas taxas de mortalidade com 0,94 milhões de mortes de homens no mundo. Esses dados representam um aumento expressivo na taxa de incidência, visto que em 20 anos é estimado praticamente o dobro no número de casos, como pode ser observado na Figura 2. (IARC-GLOBOCAN, 2024).

Figura 2 - Taxa exponencial do aumento da incidência e mortalidade do câncer de próstata no mundo até 2050.



Fonte: Adaptado de (IARC/GLOBOCAN, 2024)

O aumento da incidência do câncer de próstata pode ser atribuído a uma série de fatores, incluindo avanços na detecção e diagnóstico, estilo de vida, raça e fatores ambientais. Além da hereditariedade, dieta inadequada rica em gorduras saturadas, sedentarismo, obesidade e tabagismo, também são fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de próstata e à medida que estes fatores se tornam mais prevalentes na população, isso contribui para o aumento da incidência da doença. (DEROUEN et al., 2018; DESANTIS et al., 2019; FERLAY et al., 2021; INCA, 2022; SIEGEL et al., 2022)

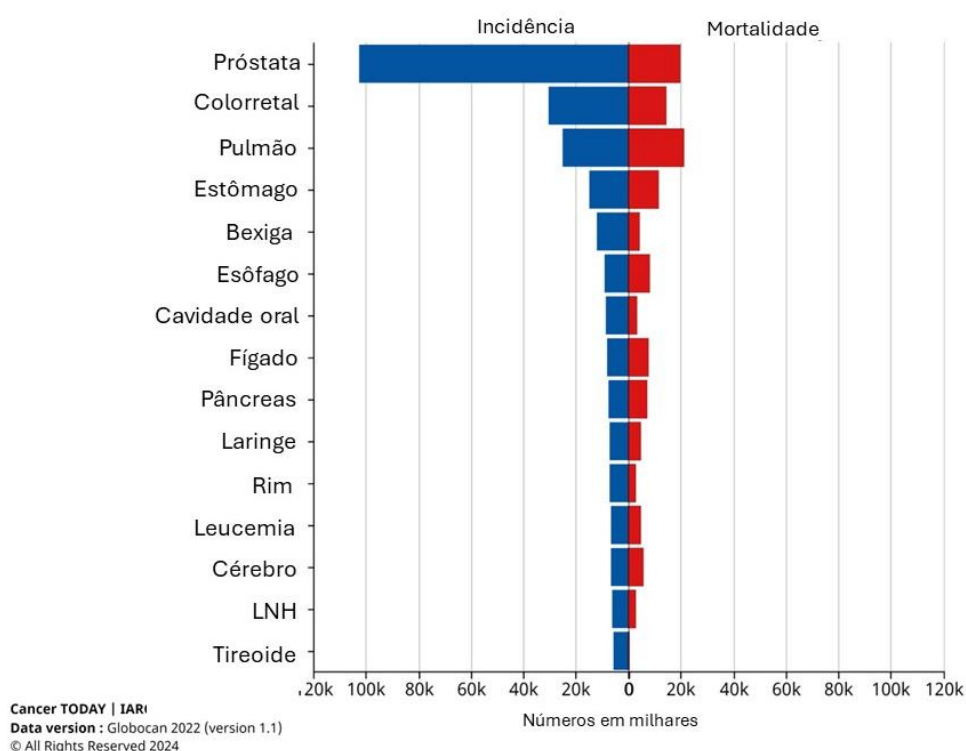
No Brasil, assim como em outros países, o câncer de próstata representa um desafio substancial para os sistemas de saúde devido à sua alta prevalência e impacto na qualidade de vida dos pacientes. (GOLÇALVES, PADOVANI, POPIM, 2008; INCA, 2022)

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número estimado de novos casos de câncer de próstata no Brasil, para o triênio de 2023 a 2025, é de 71.730 mil, correspondendo a um risco estimado de 67,86 novos casos a cada 100 mil homens. (INCA, 2022)

No Brasil, o câncer de próstata ocupa a segunda posição entre os tipos mais frequentes de câncer (sem considerar os tumores de pele não melanoma) e entre os homens, é o câncer com maior incidência. (INCA, 2022)

De acordo com os dados mais recentes da IARC, em 2022, o câncer de próstata foi a neoplasia com maior incidência nos homens brasileiros, com uma taxa de 76,3 por 100.000 mil homens acometidos e com a segunda maior taxa de mortalidade com 13,5 por 100.000 mil homens, como pode ser observado na Figura 3. (IARC-GLOBOCAN, 2024).

Figura 3 - Incidência e mortalidade do câncer de próstata no Brasil no ano de 2022.



Fonte: Adaptado de (IARC/GLOBOCAN, 2024)

3.2 O câncer de próstata

Câncer é um termo utilizado para descrever um conjunto de mais de 100 doenças relacionadas a fatores genéticos e ou fatores ambientais, em que ocorrem diversas mutações no DNA que levam à suspensão das funções celulares normais e à expressão de genes mutados ligados à regulação e a proliferação celular que levam ao crescimento descontrolado e desordenado das

células, cujo processo é denominado carcinogênese, do qual ocorre através de quatro estágios: iniciação, promoção, progressão e metástase. (BALKWILL, CAPASSO, HAGEMANN, 2012; KRÜGER e CAVALCANTI, 2018; NIH, 2022)

A próstata é uma glândula do aparelho reprodutor masculino, localizada entre a bexiga e o reto e tem por função secretar o líquido prostático, que é formado por diversas enzimas proteolíticas, como o antígeno prostático específico (PSA) e outras substâncias essenciais para energia e sobrevivência dos espermatozoides. (PEREIRA et al., 2021)

O câncer de próstata (CaP) geralmente afeta homens de meia idade, entre 45 e 60 anos, na fase inicial não apresenta sintomas, no qual pode haver suspeita através de exames de rotina como o PSA. À medida que avança, o toque retal é alterado, permitindo suspeitar da doença através do exame físico, sendo confirmado através de exames de imagem e biópsia. Conforme a tumor evolui, passa a apresentar sintomas como dor pélvica, dificuldade para urinar, sangue na urina e sêmen; e diminuição do jato de urina. Na fase mais avançada, com a disseminação do tumor, podem ocorrer metástases para os gânglios linfáticos, ossos, pulmões e fígado. (KRÜGER e CAVALCANTI, 2018)

O desenvolvimento do câncer de próstata ocorre devido a alterações na sequência de DNA produzidas por mutações pontuais, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e alterações no número de cópias somáticas (SCNAs). Essas mutações podem fazer com que as células da próstata se tornem cancerígenas, por meio da inativação de genes supressores de tumor e ativação de oncogenes, levando à divisão celular descontrolada. (ADHYAM e GUPTA, 2012; BLUEMN e NELSON, 2012; MORAN et al., 2012; BARDIS et al., 2020; SEKHOACHA et al., 2022)

A herança genética é o principal fator de risco para o desenvolvimento do CaP, estudos genômicos identificaram mutações familiares em HOXB13 e genes de reparo de DNA como ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51D e PALB2. (ADHYAM e GUPTA, 2012; BLUEMN e NELSON, 2012; MORAN et al., 2012; BARDIS et al., 2020; SEKHOACHA et al., 2022)

Vários genes, tais como MYC, PTEN, NKX3.1 e TMPRSS2-ERG estão implicados na iniciação do câncer de próstata. O protooncogene da via ERG, está superexpresso em cerca da metade dos pacientes com CaP e pode ser atribuído principalmente à fusão dos genes *ERG* e *serina protease transmembrana*

2 (*TMPRSS2*), estima-se que esta fusão represente cerca de 85% de todas as fusões genéticas observadas no câncer de próstata. (ADHYAM e GUPTA, 2012; BLUEMN e NELSON, 2012; MORAN et al., 2012; BARDIS et al., 2020; KISH et al., 2022; SEKHOACHA et al., 2022)

Indivíduos de alto risco para o desenvolvimento do CaP incluem, pacientes de ascendência africana, indivíduos com histórico familiar de malignidades (síndrome de Lynch, câncer de próstata, mama e ovário) e homens com mutações germinativas associadas conhecidas (BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2), para esses indivíduos, os exames de rastreio devem ser realizados anualmente a partir dos 40 anos. (ADHYAM e GUPTA, 2012; BLUEMN e NELSON, 2012; MORAN et al., 2012; BARDIS et al., 2020; KISH et al., 2022; SEKHOACHA et al., 2022)

3.2.1 Diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata

O diagnóstico do CaP é realizado por meio do teste de PSA, exame de toque retal, exames de imagens como ultrassonografia transretal (TRUS) e ressonância magnética (MRI); e biópsia da próstata. (ADHYAM e GUPTA, 2012; BLUEMN e NELSON, 2012; MORAN et al., 2012; BARDIS et al., 2020; SEKHOACHA et al., 2022)

O teste de antígeno próstático específico (PSA) é o exame mais utilizado para rastreamento e controle, é testado a nível sanguíneo, em que níveis elevados de PSA podem estar associados à malignidade prostática. O PSA é o principal elemento inicial na triagem, pacientes com níveis entre 4 ng/mL e 10 ng/mL tem aproximadamente uma chance em quatro de apresentarem câncer de próstata e níveis superiores a 10 ng/mL, a probabilidade é superior a 50%. (ADHYAM e GUPTA, 2012; BLUEMN e NELSON, 2012; MORAN et al., 2012; BARDIS et al., 2020; SEKHOACHA et al., 2022)

O PSA é uma enzima glicoproteica secretada pelo epitélio da próstata e vesículas seminais, sendo a proteína mais abundante no plasma seminal. A função do PSA é realizar a quebra de grandes proteínas presentes no sêmen em moléculas menores, resultando em uma diminuição da viscosidade seminal, o que leva a motilidade do espermatozoide e melhora da fertilidade. (ADHYAM e GUPTA, 2012; SEKHOACHA et al., 2022)

Embora o PSA seja um marcador sensível para o diagnóstico do CaP, este não é específico da malignidade, mas sim específico da próstata, portanto, os níveis elevados podem indicar uma hiperplasia prostática benigna (HPB) ou prostatite e não diretamente o câncer de próstata, porém, nesses pacientes o risco de desenvolvimento de câncer é aumentado. (ADHYAM e GUPTA, 2012; SEKHOACHA et al., 2022)

Para a confirmação de um nível elevado de PSA, é necessário repetir o teste, sendo requerido dois níveis séricos anormais separados, obtidos com 8 semanas de intervalo e para confirmação do diagnóstico, são necessários outros exames complementares. (ADHYAM e GUPTA, 2012; SEKHOACHA et al., 2022)

A ultrassonografia transretal pode ser usada para medir o volume da próstata e é útil ao realizar biópsias prostáticas guiadas. O ultrassom não é capaz de distinguir de forma confiável o tecido prostático maligno do benigno e, portanto, não pode ser utilizado sozinho para o diagnóstico. (MEYER et al., 2018; SHEEHAN et al., 2022)

A ressonância magnética pode ser útil após a decisão de realizar uma biópsia, destacando nódulos suspeitos para uma biópsia de fusão guiada, examinando as vesículas seminais, cápsula prostática e visualização da extensão maligna das estruturas circundantes, como metástases e outras anormalidades. (KASIVISVANATHAN et al., 2018; SHEEHAN et al., 2022)

A análise da biópsia é o método mais confiável de diagnóstico do câncer de próstata, com a remoção de pequenas amostras do tecido para análise patológica das células. (ADHYAM e GUPTA, 2012; KASIVISVANATHAN et al., 2018; SEKHOACHA et al., 2022)

Além da confirmação de neoplasia, a análise patológica é importante para determinar o estadiamento da doença através do Escore de Gleason, uma análise anatomopatológica do tecido prostático obtido através da biópsia ou da peça cirúrgica e é definido por meio da soma das graduações de Gleason mais abundantes na amostra. (KASIVISVANATHAN et al., 2018; DE VOS et al., 2023)

A graduação de Gleason refere-se ao padrão celular do câncer de próstata em relação a estrutura glandular normal, levando em conta a heterogeneidade, para auxiliar a prever a agressividade tumoral. O padrão mais prevalente e o segundo padrão mais prevalente, recebem uma graduação de 1 a 5 e os dois graus são somados para produzir a classificação total, sendo uma

classificação ≤ 6 é considerada bem diferenciada, 7 é moderadamente diferenciada e de 8 a 10, mal diferenciada. Quanto mais baixo o escore, menos agressivo e invasivo é o tumor e mais favorável é o prognóstico. Para tumores localizados, o Escore de Gleason ajuda a prever a probabilidade de penetração capsular, invasão da vesícula seminal e disseminação para linfonodos. (EPSTEIN et al., 2005; KASIVISVANATHAN et al., 2018; DE VOS et al., 2023)

O estadiamento do câncer de próstata é dividido em quatro estágios. Os de estágio 1 e 2 são tumores bem localizados, os de estágio 3 são tumores que se estendem para o tecido periprostático ou para a vesícula seminal, sem envolvimento de um órgão ou linfonodo próximo e sem metástase à distância e os de estágio 4, são tumores que se espalharam para órgãos ou nódulos linfáticos próximos ou distantes. Pode-se estimar o risco de disseminação do câncer através do estadiamento do tumor, escore de Gleason e nível de PSA, como pode ser observado na Tabela 1. (MELEGH e OLTEAN, 2019; DE VOS et al., 2023)

Tabela 1 - Estratificação de risco de câncer de próstata

Nível de Risco	Nível de PSA (ng/mL)	e/ou	Pontuação de Gleason	e/ou	Estágio Clínico
Baixo risco	<10	E	≤ 6	E	T1–T2a
Risco intermediário	10–20	Ou	7	Ou	T2b
alto risco	>20	Ou	8–10	Ou	$\geq T2c$

Estágio T1–T2a: tumor envolvendo <50% de um lobo. Estágio T2b: tumor envolvendo $\geq 50\%$ de um lobo. Estágio T2c: tumor envolvendo ambos os lobos. Fonte: (MELEGH e OLTEAN, 2019)

A tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética do abdômen e da pelve, são habitualmente utilizadas para avaliar os linfonodos pélvicos e retroperitoneais se o escore de Gleason for de 8 a 10 e o PSA estiver > 10 ng/mL, ou se o PSA for > 20 ng/mL com qualquer escore de Gleason. A ressonância magnética também pode auxiliar a definir a extensão local do tumor em pacientes com câncer de próstata localmente avançado. (MELEGH e OLTEAN, 2019; DE VOS et al., 2023)

Atualmente, o PSMA-PET/CT é um exame de imagem de primeira linha, que combina a tomografia por emissão de pósitrons (PET do inglês *positron emission tomography*) com a tomografia computadorizada (CT do inglês *computed tomography*), utilizando um radiofármaco que se liga ao PSMA, uma

glicoproteína localizada na superfície das células prostáticas que é altamente regulada no câncer de próstata, permitindo que o exame a localize, sendo possível detectar pequenos tumores numa fase inicial e estadiar metástases disseminadas. É o exame mais eficaz para pacientes com risco intermediário ou alto, tanto para estadiamento da doença, como para definição de tratamento, sendo utilizado para avaliar a expressão do PSMA, para determinar a indicação para receber a terapia radionuclídica específica com PSMA-¹⁷⁷Lu. (MELEGH; OLTEAN, 2019; FANTI et al., 2021; DE VOS et al., 2023)

3.2.2 Tratamento do câncer de próstata

O tratamento padrão para o câncer de próstata consiste em vigilância ativa, quimioterapia, radioterapia (de feixe externo ou braquiterapia), terapia hormonal e cirurgia (prostatectomia) de forma isolada ou com a combinação de mais de uma modalidade. O tratamento indicado depende da natureza do tumor, do nível de PSA, do grau, do estágio e da possível recorrência. (EDGE et al., 2010; HAMDY et al., 2016; SEKHOACHA et al., 2022)

Uma característica do câncer de próstata é a sua capacidade de resposta hormonal, sendo classificado como sensível ou insensível a andrógenos, quando sensível, é aplicável o uso de hormonioterapia, também chamada de castração química. (BLUEMN et al., 2017; WANG et al., 2018; SEKHOACHA et al., 2022)

Para a castração química são utilizados antagonistas LH-RH como acetato de leuprorelina, goserelina, triptorelina e podem ser combinados com a adição de terapia antiandrogênica, como abiraterona, bicalutamida e enzalutamida. Para pacientes com metástases ósseas, ainda há a adição de bisfosfonatos como ácido zoledrônico e pamidronato dissódico. (SCHER et al., 2012; BLUEMN et al., 2017; JAMES et al., 2017; MELEGH e OLTEAN, 2019)

As opções de tratamento com radiação incluem radioterapia por feixe externo (EBRT) e implantação intersticial de radioisótopos (braquiterapia) na próstata. A EBRT é utilizada com intenção curativa em todos os estágios do câncer de próstata, com ou sem terapia hormonal adjuvante e a implantação intersticial de radioisótopos é utilizada em pacientes com tumores em estágio 1 e 2. (MELEGH e OLTEAN, 2019)

À medida que a doença progride, as opções de tratamento se tornam escassas, pois quanto mais o processo de carcinogênese avança, as células cancerígenas vão adquirindo propriedades de resistência ao tratamento, principalmente ao bloqueio hormonal tornando-o ineficaz. Para o câncer de próstata metastático refratário a hormônios, a quimioterapia com taxanos como cabazitaxel e docetaxel é amplamente empregada como agente quimioterápico de segunda linha. Porém, também pode ocorrer ausência de resposta à quimioterapia, levando novamente ao crescimento tumoral. (DE BONO et al., 2010; LAMY et al., 2018; MELEGH e OLTEAN, 2019)

Outro problema relacionado à quimioterapia são os efeitos colaterais, que podem ser desde mais leves, como astenia, à efeitos mais graves, como neutropenia e reações severas de hipersensibilidade, levando a suspensão (definitiva ou transitória) do tratamento. (DE BONO et al., 2010; MELEGH e OLTEAN, 2019)

Além dos tratamentos convencionais, outros tratamentos promissores vem sendo estudados como, inibidores de PARP (rucaparibe e olaparibe), inibidores de PD-1 (pembrolizumabe, nivolumabe), imunoterapia com células BiTE, inibidores da via PI3K-Akt-mTOR (ipatasertibe) e terapia radionuclídica com PSMA-¹⁷⁷Lu.

A terapia radionuclídica com base em peptídeo PSMA-específico tem sido explorada e com resultados promissores para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC). Em março de 2022, o FDA aprovou o Pluvicto® (*lutécio (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan*) um radiofarmaco composto por PSMA-617-¹⁷⁷Lu, patenteado pela farmacêutica Novartis, para o tratamento de pacientes com mCRPC, positivo para antígeno de membrana específico da próstata e que foram tratados previamente com hormonioterapia e quimioterapia a base de taxanos, cuja segurança e eficácia foram comprovadas através dos principais estudos clínicos com o PSMA-617-¹⁷⁷Lu, o estudo TheraP e o estudo VISION. (HOFMAN et al., 2021; SARTOR et al., 2021; FDA, 2022)

O TheraP foi o primeiro ensaio randomizado de fase 2 que comparou o PSMA-617-¹⁷⁷Lu com uma terapia padrão de tratamento, o cabazitaxel. Neste estudo, o PSMA-617-¹⁷⁷Lu demonstrou ser mais ativo em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração, do que o cabazitaxel. Além disso, o PSMA-617-¹⁷⁷Lu resultou em menos toxicidades de grau 3-4 em comparação com

o cabazitaxel, o que pode ser atribuído a alta afinidade de ligação do radiofármaco ao receptor de PSMA e à sua rápida excreção renal, demonstrando que PSMA-617-¹⁷⁷Lu pode ser benéfico para homens em que o uso do cabazitaxel seja inadequado devido à idade ou comorbidades. (HOFMAN et al., 2021)

Além do estudo TheraP, a eficácia do radiofármaco PSMA-617-¹⁷⁷Lu também foi avaliada por meio do ensaio clínico VISION, um estudo de fase 3, randomizado 2:1, multicêntrico e aberto que avaliou o Pluvicto® associado ao melhor padrão de tratamento *versus* o melhor padrão de tratamento. Todos os pacientes receberam um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina ou tiveram orquiectomia bilateral (castração física) prévia, sendo critério ter recebido pelo menos um inibidor da via do receptor de andrógeno e um ou dois regimes anteriores de quimioterapia à base de taxanos. Em 2022, a reunião anual da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), trouxe o estudo VISION e evidenciou o uso do PSMA-¹⁷⁷Lu como uma nova abordagem efetiva e estabelecida para o tratamento do mCRPC em pacientes com uso prévio de hormonioterapia e quimioterapia. (SARTOR et al., 2021; FDA, 2022)

A substância ativa do Pluvicto® é o radionuclídeo lutécio-177 que está ligado a uma pequena molécula inibidora de PSMA (PSMA-617) que direciona e se liga com grande afinidade ao PSMA expresso na célula. Após a ligação do Pluvicto® às células cancerígenas que expressam PSMA, ocorre a emissão β^- do lutécio-177 que fornece a radiação terapêutica à célula-alvo, bem como às células circundantes, induzindo lesão no DNA que leva à morte da célula cancerígena, sendo uma alternativa terapêutica com menos efeitos colaterais e eficaz para pacientes que apresentam resistência à castração. (BULA PLUVICTO®, 2024)

Em dezembro de 2023 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também aprovou a comercialização do Pluvicto® no Brasil. A aprovação também foi baseada nos resultados do estudo VISION, no qual a terapia atingiu os objetivos primários de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, reduzindo o risco de morte em 38% e o risco de progressão ou morte em 60% em comparação com o tratamento padrão. (SARTOR et al., 2021; D.O.U RE nº 4.884, 2023)

Outros ligantes de PSMA vêm sendo explorados, como é o caso do PSMA-I&T, alvo de ensaios clínicos, com resultados promissores. O fato do PSMA-I&T ser livre de patentes, possibilita a produção e registro em âmbito

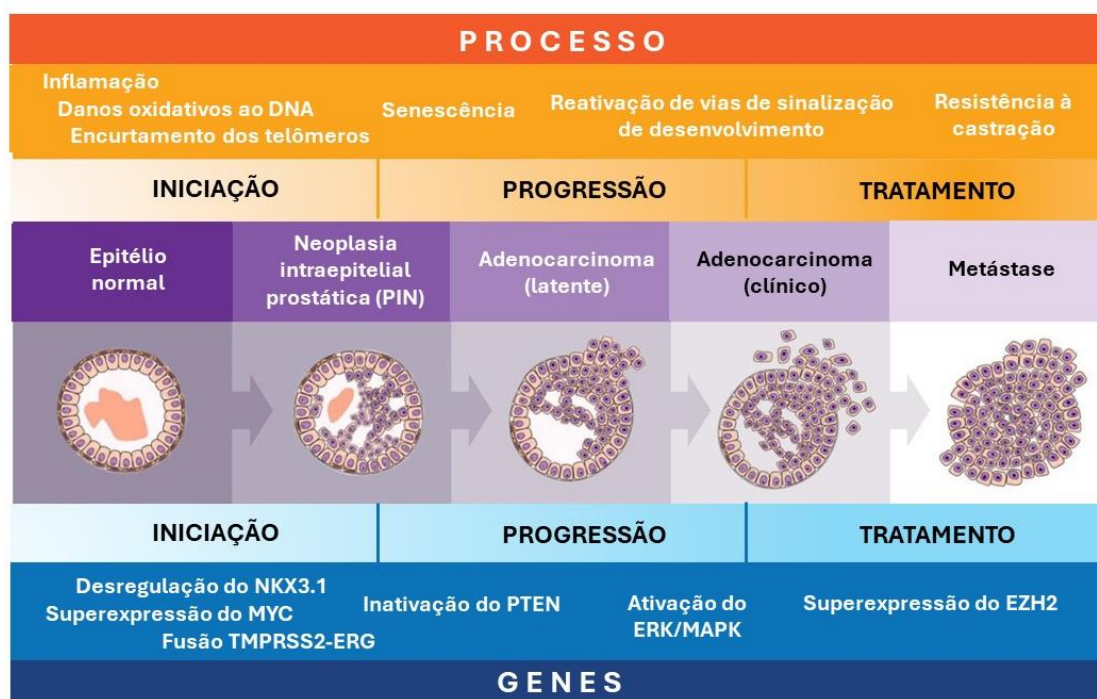
nacional, como é de interesse do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), que vem realizando testes pré-clínicos deste radiofármaco, mas para isso, é necessário passar por estudos clínicos que comprovem a sua eficácia e segurança.

3.2.3 Câncer de próstata metastático

O início, progressão e avanço do câncer de próstata estão associados à ativação de proto-oncogenes e à inibição de genes supressores de tumor envolvidos na sinalização PI3K/AKT, RAS/MAPK e STAT3. (HANAHAN e WEINBERG, 2011; RYBAK, BRISTOW, KAPOOR, 2015; LAMBERT, PATTABIRAMAN, WEINBERG, 2017)

A ativação da via de sinalização PI3K/AKT, RAS/MAPK e STAT3 causam anormalidades no epitélio da próstata que resultam em lesões pré-neoplásicas denominadas neoplasia intraepitelial prostática (PIN), que apresentam hiperplasia epitelial luminal e redução no número de células basais. Como ilustrado na Figura 4, as lesões PIN evoluem para adenocarcinoma invasivo (fenótipo luminal) com perda da camada celular basal e da membrana basal, resultando em vários graus do tumor, começando com formas indolentes à mais agressivas e subsequente desenvolvimento de metástase e resistência à castração. (RYBAK, BRISTOW, KAPOOR, 2015; GIACINTI et al., 2018)

Figura 4 - Ilustração da progressão do câncer de próstata e desenvolvimento de mCRPC



Fonte: Adaptado de (RYBAK; BRISTOW; KAPOOR, 2015)

A perda da função PTEN, como resultado de mutação, deleção ou expressão reduzida, ocorre a uma frequência de aproximadamente 40% no CaP, sendo que essa perda de função está ligada à desregulação da sinalização PI3K/AKT, o que implica na progressão do câncer de próstata. Tanto a perda de PTEN quanto a ativação de AKT, estão associadas à recidiva bioquímica após prostatectomia radical, enquanto a deleção de PTEN (juntamente com o ganho alélico de c-MYC) está associada à recidiva bioquímica após terapia local. O AKT ativado também está relacionado com um grau de Gleason mais alto e progressão tumoral, a perda de PTEN também está associada à progressão do CaP com redução da sobrevida e progressão de metástases. (RYBAK, BRISTOW, KAPOOR, 2015)

A doença metastática é a principal causa de mortes associadas ao câncer de próstata. Os gânglios linfáticos adjacentes aos tumores primários são frequentemente o primeiro local de metástases, seguidos pelo fígado, pulmões e ossos. (LAMY et al., 2018; WANG et al., 2018)

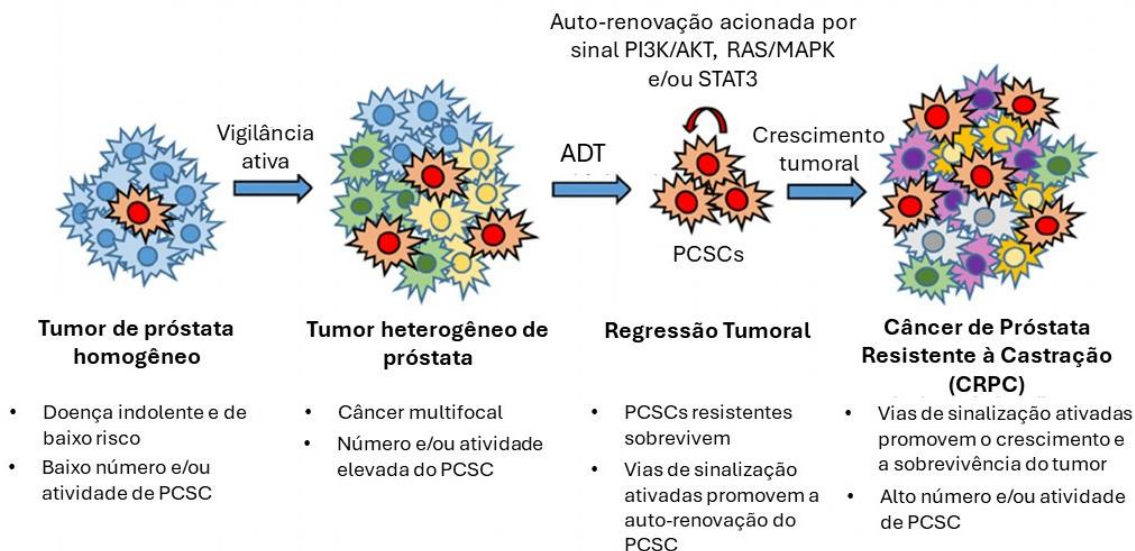
3.2.4 Mecanismos de resistência à castração química

Os mecanismos pelos quais o câncer de próstata adquire resistência ao tratamento podem ser variados, uma série de vias de sinalização celular estão implicadas na progressão do CaP a um estado de resistência à castração química, também chamada de hormonioterapia ou terapia de privação androgênica (ADT). (RYBAK, BRISTOW, KAPOOR, 2015)

A progressão para a resistência está associada à sinalização elevada de PI3K/AKT, RAS/MAPK e STAT3, vias que promovem a auto-renovação e a carcinogênese. A transformação neoplásica da próstata pela ativação do sinal PI3K/AKT autônomo celular ocorre na ausência de expressão epitelial do receptor androgênico (AR) ou após a retirada de andrógenos, sugerindo que a terapia direcionada a andrógenos pode não ser capaz de eliminar tumores que apresentem sinalização PI3K/AKT ativada. (RYBAK, BRISTOW, KAPOOR, 2015)

A dependência reduzida da sinalização AR promove a ativação e subsequente sinalização cruzada entre as vias PI3K/AKT, RAS/MAPK e STAT3 para regular a manutenção e a carcinogênese. O CaP de baixo risco (indolente) progride durante a vigilância ativa para um tumor heterogêneo de natureza multifocal. A terapia convencional de privação de andrógenos (ADT) causa a regressão do tumor ao atingir células responsivas a andrógenos. A inibição da sinalização do receptor de andrógeno promove a ativação de vias de sobrevivência celular PI3K/AKT, RAS/MAPK e STAT3, diretamente ou por meio de sinalização cruzada, em células do câncer de próstata sobreviventes independentes de andrógeno. As células sobreviventes impulsionam o crescimento do tumor e o desenvolvimento do câncer de próstata resistente à castração (mCRPC), com a ativação do sinal celular sendo sustentado na doença resistente à castração. O mecanismo de resistência à terapia de privação androgênica (ADT) está ilustrado na Figura 5. (RYBAK, BRISTOW, KAPOOR, 2015)

Figura 5 - Ilustração do mecanismo de resistência à ADT



Fonte: Adaptado de (RYBAK, BRISTOW, KAPOOR, 2015)

Algumas mutações nos receptores de andrógenos podem ocorrer devido a um distúrbio na sensibilidade aos andrógenos. A sinalização do AR desempenha um papel importante no desenvolvimento, atividade e homeostase da próstata, regula o processo de transcrição genética através da ligação aos elementos de resposta androgênica em genes específicos, além de permitir a translocação nuclear do receptor androgênico. Mudanças genéticas na via de sinalização AR também podem estar implicadas no desenvolvimento de resistência à andrógenos decorrente da terapia direcionada. A maioria das mutações AR resulta em substituições de aminoácidos únicos, que são encontradas principalmente no domínio de ligação de andrógenos ao AR. A mutação T877A, encontrada em aproximadamente 30% dos pacientes com mCRPC, é a mais comum. (ANTONARAKIS et al., 2014; SEKHOACHA et al., 2022)

3.3 Radiofármacos

Um radiofármaco é um medicamento que quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos ligado a uma molécula farmacêutica não radioativa (carreador ou ligante) com afinidade biológica por um órgão ou sistema. A molécula farmacêutica pode ser um fármaco terapêutico, um agente de

contraste ou um marcador molecular específico. O carreador é que determina o órgão-alvo do qual se deseja alcançar com fins diagnósticos, terapêuticos ou ambos, caracterizando um teranóstico. (BAILEY e WILLOWSON, 2013; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019; ZIESSMAN, O'MALLEY, THRALL, 2020)

Na medicina nuclear, suas aplicações vão desde técnicas de aquisição de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) e cintilografia, para visualização da função e anatomia de órgãos e tecidos, até o tratamento de doenças como câncer e hipertireoidismo, administrando doses terapêuticas de radiação diretamente ao tecido-alvo. (BAILEY e WILLOWSON, 2013; ZIESSMAN, O'MALLEY, THRALL, 2020)

A escolha de um radionuclídeo para o desenvolvimento de um radiofármaco depende principalmente das suas características físicas, como o tipo de radiação emitida e o tempo de meia-vida, à medida que, a escolha do carreador depende do órgão-alvo que se queira atingir. (OLIVEIRA et al., 2006)

Após a administração de um radiofármaco, a molécula ligante ou carreadora define a biodistribuição. O radiofármaco injetado passa por processos de eliminação biológica, e o tempo necessário para reduzir à metade a atividade inicial do radiofármaco, determina sua meia-vida efetiva. Assim, um radiofármaco ideal deve apresentar uma meia-vida efetiva longa o suficiente para permitir a aquisição das imagens ou o efeito terapêutico, mas ao mesmo tempo breve, a fim de minimizar a exposição do paciente a radiação ionizante. Também deve se ligar seletivamente ao órgão ou sistema de interesse, com localização rápida ao alvo, metabolização e excreção rápidos, de modo a reduzir a dose de radiação absorvida. (OLIVEIRA et al., 2006)

Os principais critérios para a escolha de um radionuclídeo para terapia são as características de decaimento adequadas, facilidade de produção e química favorável. A energia da emissão de partículas deve ser compatível com o volume da lesão a ser irradiada e, ao mesmo tempo, deve resultar na administração de uma dose mínima aos tecidos que circundam o local. Além disso, a proporção de radiação não penetrante para radiação penetrante deve ser alta. (SRIVASTAVA, DADACHOVA, 2001)

Outras considerações práticas na seleção de um radionuclídeo para terapia direcionada são: disponibilidade de radionuclídeos de alta pureza, alta atividade específica e logística de produção. (SRIVASTAVA, DADACHOVA, 2001)

A aplicação de radiofármacos teranósticos na medicina nuclear, é quando ocorre a combinação de aquisição de imagens para diagnóstico e aplicação da terapia utilizando a mesma molécula ou pelo menos, moléculas muito semelhantes ou ainda, quando se utiliza os mesmos alvos moleculares específicos, no qual essas moléculas podem ser radiomarcadas de forma diferente ou administradas em dosagens diferentes, permitindo uma seleção mais precisa do paciente e previsão da resposta ao tratamento com o objetivo de se obter melhores resultados. Como exemplos de radionuclídeos teranósticos, temos o iodo-131 e o lutécio-177 que são emissores beta e gama, e desta forma, esses agentes podem ser usados tanto para aquisição de imagens quanto para aplicação em terapia. Além disso, diferentes isótopos do mesmo elemento, como iodo-123 (emissor gama) e iodo-131 (emissores gama e beta), também podem ser usados para fins teranósticos. (YORDANOVA et al., 2017; MARIN et al., 2020)

Os radiofármacos diagnósticos e terapêuticos que compartilham o mesmo alvo molecular mas que são radiomarcados com radionuclídeos diferentes, são chamados de pares teranósticos, como por exemplo, o peptídeo PSMA, quando radiomarcado com ^{68}Ga (emissor de pósitrons) para aquisição de imagens e com o ^{177}Lu (emissor beta menos) para aplicação em terapia, formando um par teranóstico. (YORDANOVA et al., 2017; MARIN et al., 2020)

3.3.1 Radionuclídeos aplicados para diagnóstico

A energia do fóton gama (γ) emitido pelos radionuclídeos utilizados em radiofármacos com finalidade diagnóstica deve ser entre 80-500 keV de energia, porque os raios γ inferiores a 80 keV são absorvidos pelos tecidos e não são detectados exteriormente. O tempo de meia vida deve ser suficiente para preparar o radiofármaco, administrar ao paciente e realizar a aquisição da imagem. A seguir na Tabela 2, estão os exemplos de radionuclídeos aplicados ao diagnóstico. (OLIVEIRA et al., 2006)

Tabela 2 - Exemplos de radionuclídeos utilizados para diagnóstico

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida	Modo de decaimento	Energia raios γ (keV)	Abundância da emissão γ (%)
^{99m}Tc	6 h	TI	140	89
^{131}I	193 h	β^- , γ	364	81
^{123}I	13 h	CE	159	83
^{67}Ga	78 h	CE	93, 185, 300, 394	37, 20, 17, 5
^{68}Ga	68 min	β^+	511	89
^{111}In	67 h	CE	171, 245	90, 94
^{201}Tl	73 h	CE	135, 167	3, 20
^{11}C	20,4 min	β^+	511	99,8
^{18}F	110 min	β^+	511	96,9
^{124}I	4,2 dias	β^+	511	25
^{64}Cu	13 h	β^+	511	38

Nota: TI = transição isomérica; CE = captura eletrônica. Fonte: Adaptado de (OLIVEIRA et al., 2006)

As imagens utilizando radiofármacos podem ser obtidas através de tomografia por emissão fóton único (SPECT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*) e tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*). As imagens SPECT são obtidas utilizando radiofármacos que possuem isótopos emissores gama (como ^{99m}Tc e ^{67}Ga), os quais são captados por equipamentos conhecidos como gama-câmaras, que possui um cristal de iodeto de sódio, este quando em contato com a radiação gama, cintila e emite um sinal luminoso que é amplificado e processado em um computador, o qual gera a imagem, chamada cintilografia. (OLIVEIRA et al., 2006)

As imagens PET são obtidas a partir do uso de radionuclídeos emissores de partículas β^+ ou pósitrons (como ^{18}F , ^{64}Cu ou ^{68}Ga) os quais reagem instantaneamente com elétrons presentes no organismo e emitem dois fótons γ de alta energia (511 keV), que se propagam em sentidos opostos e são detectados simultaneamente em um equipamento circular que coleta e gera imagens tridimensionais. Após a aquisição da imagem, é possível avaliar por meio da distribuição ou quantificação do radiofármaco a atividade metabólica ou função de um determinado órgão ou sistema. (OLIVEIRA et al., 2006)

3.3.2 Radionuclídeos aplicados para terapia

Os radionuclídeos utilizados com finalidade terapêutica também são escolhidos de acordo com tipo de emissão e tempo de meia-vida, sendo utilizados aqueles que emitem partículas ionizantes (α e β^-). O tipo de partícula escolhida para o tratamento de tumores é condicionado ao tamanho e distribuição do tumor, bem como das características farmacocinéticas do radiofármaco. As partículas mais utilizadas são as β^- , devido a sua alta capacidade de ionização e de deposição nos tecidos alvo, promovendo a destruição das células tumorais e minimizando os efeitos secundários. (OLIVEIRA et al., 2006)

Os radionuclídeos emissores de partículas β^- permitem uma dose de radiação uniforme, apesar de possuírem um poder penetrante maior, possuem a vantagem de terem um decaimento favorável. Em contrapartida, os radionuclídeos emissores de partículas α , possuem pequeno alcance, mas a maioria apresenta tempo de meia-vida demasiado longos, incompatíveis com as aplicações *in vivo*, sendo também de difícil produção. Um emissor de partícula α que tem se destacado no desenvolvimento de radiofármacos para terapia é o ^{225}Ac . (OLIVEIRA et al., 2006; ZIESSMAN, O'MALLEY, THRALL, 2020)

Apesar das radiações β e γ terem poder penetrante maior de que as partículas α , são as que acarretam menos danos biológicos. Estes danos biológicos são potencializados com a ionização em meio aquoso (como é o caso do corpo humano), que pode originar a quebra das moléculas de água e a formação de radicais livres que danificam o material biológico, sendo o poder de ionização das partículas α , maior. A seguir na Tabela 3, estão os exemplos de radionuclídeos mais comumente aplicados para finalidade terapêutica. (OLIVEIRA et al., 2006)

Tabela 3 - Exemplos de radionuclídeos utilizados para terapia

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida (dias)	Modo de decaimento	Energia máxima beta (MeV)	Alcance máximo nos tecidos(mm)
¹³¹ I	8	β-	0,81	2,4
³² P	14,3	β-	1,71	8,7
¹⁷⁷ Lu	6,64	β-	0,5	2,0
⁸⁹ Sr	50,5	β-	1,46	8
¹⁸⁶ Re	3,8	β-	1,07	5
¹⁵³ Sm	1,9	β-	0,8	3
⁹⁰ Y	2,7	β-	2,27	12
¹⁸⁸ Re	0,71	β-	2,11	10,8
^{117m} Sn	13,6	β-	0,13	0,3
²¹³ Bi	0,76 h	A	8	0,1
²¹² Bi	1 h	A	6	70,0 mm
²¹¹ At	0,3	A	6	65,0 mm
²²⁵ Ac	9,9	A	5,8 a 8,4	47-85 μm
¹²⁵ I	60,3	CE	0,4 keV	10,0 nm

Nota: CE = captura eletrônica. Fonte: Adaptado de (OLIVEIRA et al., 2006)

3.3.3 Radiofármaco PSMA-¹⁷⁷Lu aplicado ao câncer de próstata

O lutécio-177 é um radioisótopo que vem sendo muito explorado para aplicação no tratamento do câncer de próstata metastático. Para tanto, necessita de um ligante específico das células neoplásicas da próstata, a fim de que esta molécula radiomarcada chegue somente aos tecidos acometidos. Com isso, o PSMA, um antígeno de membrana específico da próstata, que é expresso em níveis elevados na superfície das células da próstata, incluindo células neoplásicas, é a molécula de escolha. (BAILEY e WILLOWSON, 2013; GRUBMULLER et al., 2019; ZIESSMAN, O'MALLEY, THRALL, 2020)

O PSMA tem sido alvo de grande interesse na medicina nuclear, especialmente no campo da imagem molecular e terapia direcionada para o câncer de próstata. Os radiofármacos que se ligam ao PSMA, constituídos por peptídeos radiomarcados, têm sido amplamente estudados para diagnóstico e tratamento do câncer de próstata metastático. (BAILEY e WILLOWSON, 2013; GRUBMULLER et al., 2019; ZIESSMAN, O'MALLEY, THRALL, 2020)

O peptídeo PSMA-específico, normalmente denominado como peptídeo PSMA, em referência ao receptor de membrana ao qual se liga, quando

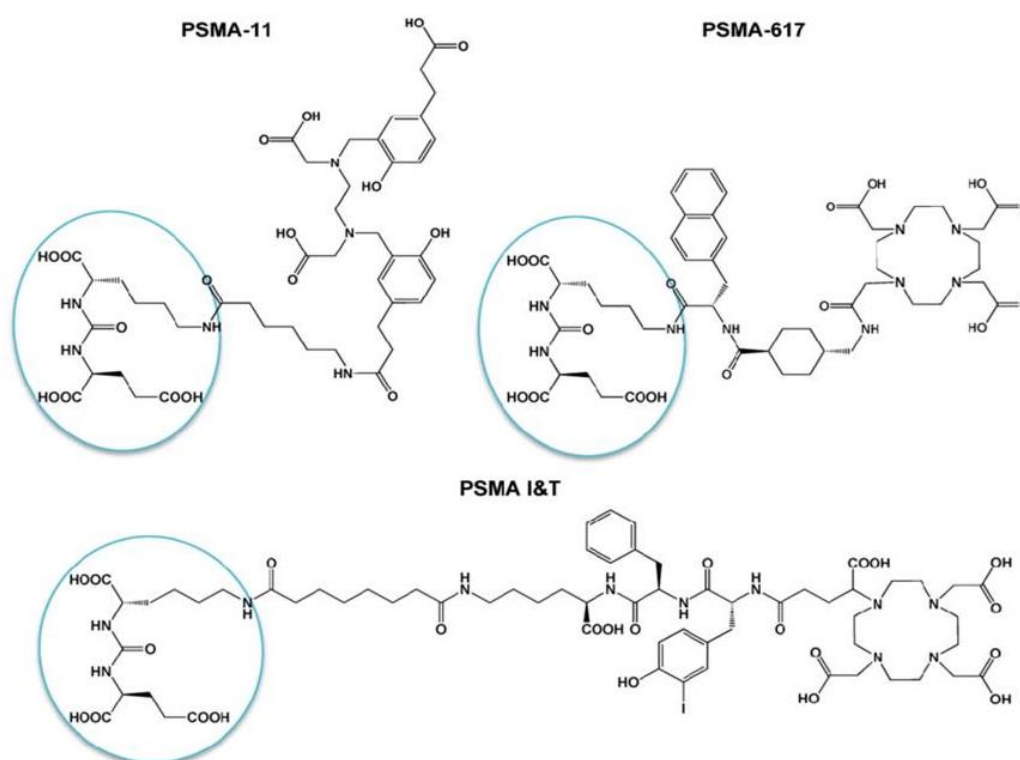
marcado com um isótopo emissor de pósitrons, permite a detecção de lesões do câncer de próstata por meio de exames de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET), ou pode ser usado para administrar doses terapêuticas com atividade específica de radiação diretamente nas células neoplásicas da próstata, quando radiomarcado com radionuclídeos emissores de partículas beta menos ou alfa. (BAILEY e WILLOWSON, 2013; GRUBMULLER et al., 2019; ZIESSMAN, O'MALLEY, THRALL, 2020)

Existem diversos tipos de peptídeo PSMA, com grupo farmacofórico baseado em ureia, que são aplicados como agente diagnóstico, para rastreamento e estadiamento do câncer de próstata e/ou como agente terapêutico. Alguns exemplos de derivados PSMA disponíveis são: PSMA-11, PSMA-1007, PSMA-617, PSMA-I&T.

O que difere os peptídeos PSMA disponíveis é a estrutura molecular, que varia conforme o tipo de quelante utilizado para ligar o radionuclídeo e o agente espaçador, localizado entre o agente quelante e o grupo farmacofórico, resultando em uma afinidade maior ou menor pelo receptor PSMA, como podemos observar na Figura 6, a estrutura molecular de diferentes peptídeos PSMA. (CHATALIC et al., 2016; LAWYER-HEATH et al., 2021)

Apesar das diferenças estruturais, o derivado PSMA-11 radiomarcado com gálio-68 tem sido mais comumente utilizado em procedimentos diagnósticos como par teranóstico de derivados PSMA radiomarcados com ^{177}Lu e empregados em procedimentos terapêuticos. (WEINEISEN, et al., 2015; OKAMOTO et al., 2017; HECK et al., 2019)

Figura 6 - Estrutura molecular de diferentes peptídeos de PSMA – em destaque está o grupo farmacofórico baseado em ureia.



Fonte: Adaptado de (CHATALIC et al., 2016)

Atualmente, o PSMA-I&T (livre de patentes) vem sendo explorado como alternativa ao PSMA-617, como par teranóstico (PSMA-I&T-⁶⁸Ga e/ou ¹⁷⁷Lu) aplicado ao câncer de próstata metastático resistente à castração, em sua estrutura possui o quelante 1,4,7,10-tetraazaciclododecano,1-(ácido glutárico)-4,7,10-triacético, conhecido como DOTAGA, que tem por finalidade aumentar a afinidade do ligante pelo receptor. (CHATALIC et al., 2016; LAWHN-HEATH et al., 2021)

O lutécio-177 (¹⁷⁷Lu) é um radioisótopo beta-emissor que tem sido utilizado principalmente em terapia radionuclídica direcionada, como a terapia para o câncer de próstata. (BODEI et al., 2016; STROSBURG et al., 2017; HOFMAN et al., 2018)

A terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu tem apresentado várias vantagens, incluindo a capacidade de administrar doses terapêuticas de radiação diretamente às células neoplásicas, minimizando danos aos tecidos normais circundantes. (BODEI et al., 2016; STROSBURG et al., 2017; HOFMAN et al., 2018)

3.4 Pesquisa e registro de radiofármacos no Brasil

No Brasil, o registro de novos radiofármacos segue as regulamentações estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o órgão responsável pela regulamentação e fiscalização de produtos farmacêuticos no país.

O processo de registro de radiofármacos teve sua regulamentação iniciada a partir da RDC nº 64/2009 de 23 de dezembro de 2009, que embora tenha representado um marco para medicina nuclear brasileira, foi revogada e passou a vigorar a RDC nº 451, de 16 de dezembro de 2020, a qual dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos. (BRASIL, RDC nº 451 de 16 de dezembro de 2020; BRASIL, RDC nº 64 de 18 de dezembro de 2009)

Posteriormente em 2021, a RDC nº 451/2020 passou a integrar o “Projeto de Avaliação e Consolidação de Normas” do estoque regulatório da Agência e por esse motivo, em 2022, foi substituída pela RDC nº 738/2022, que é a atual resolução em vigor no país. (BRASIL, RDC nº 451 de 16 de dezembro de 2020; BRASIL, RDC nº 738 de julho de 2022)

A RDC nº 738/2022 estabelece os requisitos mínimos para o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos industrializados, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. (BRASIL, RDC nº 738 de 28 de julho de 2022)

Segundo a RDC nº 738/2022, a unidade produtora do radiofármaco isento de registro deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para a linha na qual o radiofármaco é produzido. Para os radiofármacos que não se enquadram nos requisitos de regularização por notificação, é necessário a solicitação de registro à Anvisa. Entre os requisitos estabelecidos para o registro, as apresentações devem estar de acordo com o regime posológico e com a indicação terapêutica e/ou diagnóstica do radiofármaco, além de apresentarem todos os documentos previstos na instrução normativa IN nº 80/2020, que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro do radiofármaco. (BRASIL, RDC nº 738 de 28 de julho de 2022)

A instrução normativa IN nº 80/2020 detalha todo o conteúdo da documentação técnica para submissão de registro do radiofármaco. Uma das

exigências para aprovação é o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), válido e emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento objeto de registro será fabricado, ou protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPF. Além do CBPF, a solicitação de registro deve ser composta por: I relatório administrativo, II relatório técnico, III relatório de estabilidade e IV modelos de bulas e rótulos. De forma geral estes documentos fornecem as informações técnicas e específicas do radiofármaco, como farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos adversos, toxicidades e dados de estabilidade que foram determinados através dos ensaios pré-clínicos e clínicos realizados anteriormente à submissão de registro. (BRASIL, IN nº 80, de 16 de dezembro de 2020)

Para a realização de ensaios clínicos com radiofármacos no Brasil, deve-se obter a autorização prévia da Anvisa. O desenvolvimento de ensaios clínicos é regulamentado pela RDC nº 09/2015, que tem por objetivo a definição dos procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, para isso, deve-se submeter o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) à Anvisa, um dos requisitos para a aprovação para a realização do ensaio clínico. (BRASIL, RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015)

O Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é um conjunto de documentos que contém todas as informações necessárias sobre o desenvolvimento clínico de um novo medicamento, cujo objetivo é fornecer uma compreensão abrangente do medicamento a ser desenvolvido. (BRASIL, RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015)

O DDCM é composto por documentos que abrangem diferentes aspectos, incluindo dados pré-clínicos, informações sobre a formulação, fabricação e controle de qualidade do medicamento, protocolos de ensaios clínicos, resultados dos ensaios clínicos, relatórios de segurança com informações sobre eventos adversos, reações adversas e medidas de segurança adotadas durante o desenvolvimento clínico do medicamento e qualquer outra documentação relevante, como estudos de estabilidade, revisões bibliográficas e informações sobre a produção em larga escala do medicamento. (BRASIL, RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015)

Dentre os documentos que compõe o DDCM, a Brochura do investigador (BI), fornece as informações de dados não clínicos e clínicos do

medicamento experimental, com o objetivo de fornecer aos investigadores as informações com relação à dose, regime posológico, métodos de administração e procedimentos de monitoramento de segurança, para condução do ensaio clínico. (BRASIL, RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015)

3.5 Brochura do Investigador (BI)

A Brochura do Investigador (BI) é uma compilação de dados não clínicos e clínicos do produto sob investigação que são relevantes para o estudo em seres humanos. Seu objetivo é fornecer aos investigadores e outras pessoas envolvidas no ensaio clínico, informações que facilitem a compreensão de informações importantes do protocolo, como dose, frequência/intervalo de dose, métodos de administração e procedimentos de monitoramento de segurança. A BI fornece informações dos estudos já realizados, para apoiar o manejo clínico dos sujeitos de pesquisa durante o andamento do ensaio clínico. (ICH E6(R2), 2016)

A Brochura do Investigador deve conter dados sobre a formulação, efeitos farmacológicos, toxicológicos em animais e em seres humanos. Dados de segurança e eficácia extraídos a partir de ensaios clínicos já realizados e possíveis riscos e eventos adversos. Também deve descrever precauções, alertas de segurança ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento do ensaio. Deve apresentar ainda os resultados disponíveis dos estudos não clínicos e dos estudos clínicos em andamento e seus dados preliminares, quando estes existirem. (BRASIL, RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015)

A Brochura do Investigador do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu deverá ser estruturada em conformidade com o guia ICH E6(R2), contendo os seguintes tópicos:

- Descrição do medicamento experimental: propriedades físicas, químicas, formulação farmacêutica e mecanismo de ação;
- Estudos não clínicos (absorção, biodistribuição, toxicologia e efeito terapêutico do produto em animais);
- Estudos clínicos (biodistribuição, segurança e eficácia do produto em humanos)
- Experiência de mercado

- Resumo dos dados para orientação do investigador

4 DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO

Foram utilizadas as bases PubMed, Cochrane, Science Direct para coleta de artigos de estudos não clínicos e clínicos a respeito do uso e aplicabilidade do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração. Para tanto, foi utilizada uma ou mais combinações dos seguintes descritores: "psma prostate cancer", "prostate cancer therapy", "psma I&T", "castration-resistant prostate cancer", "psma lutecio177", "radionuclide therapy", "receptors psma" e "psma 617".

Os estudos encontrados foram avaliados quanto à relevância e a lista de referências de artigos selecionados também foi verificada para inclusão de literatura adicional.

Para triagem e seleção, inicialmente foi analisado o resumo dos artigos para avaliação dos critérios de exclusão. Os critérios de exclusão foram: uso de PSMA-I&T ou PSMA-617 com radionuclídeos apenas para diagnóstico; artigos escritos em outros idiomas que não fossem em inglês ou português; uso do PSMA-I&T marcado com outros radionuclídeos para terapia, que não fosse o lutécio-177; não haver menção de "PSMA", "lutécio", "câncer de próstata" ou similares no corpo do resumo; o artigo ser um comentário, resposta ou carta aberta.

Também foi realizada a busca de literatura cinzenta pertinente à elaboração da dissertação, como teses e dissertações, bula das apresentações comerciais disponíveis do PSMA-¹⁷⁷Lu em países onde seu uso foi aprovado e documentos governamentais que tratam do regulamento de radiofármacos no Brasil.

A busca resultou em um total de 216 artigos, publicados entre os anos de 2010 e 2023. Um total de 110 referências foram selecionadas para a elaboração deste trabalho, sendo 18 estudos (6 estudos não clínicos e 12 estudos clínicos), publicados entre os anos de 2014 e 2023, utilizados para o desenvolvimento da Brochura do Investigador do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. As demais referências, foram utilizadas para a revisão da literatura com o levantamento de

dados como, epidemiologia e o desenvolvimento da doença do câncer de próstata.

Os dados levantados, foram compilados para a Brochura do Investigador e serão a base para a definição do protocolo para os estudos clínicos de fase I e II com o radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu produzido pelo IPEN, que será proposto para aprovação da ANVISA. (ICH E6(R2), 2016; BRASIL, RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015)

Os estudos não clínicos e clínicos utilizados para a BI estão resumidos na Tabela 4, organizados em ordem cronológica, com a descrição dos seguintes dados: autores, título, ano de publicação, periódico, tipo de estudo, objetivo, eficácia, efeitos adversos, sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (cPFS), quando aplicáveis e a conclusão.

Além dos estudos clínicos publicados, também foi realizado o levantamento na base de dados ClinicalTrials.gov de estudos clínicos em andamento ou completos, até abril de 2024, usando os termos "prostate cancer", "psma I&T" e "prostate cancer therapy" e foram encontrados 7 estudos que empregam o uso do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu que foram organizados na Tabela 5, com os dados de: título do estudo, ID ClinicalTrials, objetivo, fase do estudo, braço comparador ativo (se houver), braço experimental, resultados publicados (se houver).

Tabela 4 - Resumo dos estudos não clínicos e clínicos utilizados para elaboração da BI

Autores e ano de publicação	Título	Periódico	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Weineisen et al., 2014	Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer	EJNMMI Research	Pré-clínico; experimental	Avaliação e comparação dos respectivos análogos ⁶⁸ /nat Ga- e ¹⁷⁷ /nat Lu-DOTAGA de FFK (Sub-KuE) e ffk (Sub-KuE) em termos de afinidade por PSMA, captação em células tumorais positivas para PSMA, estabilidade metabólica, biodistribuição in vivo e imagem μ PET.	Os ligantes conjugados com DOTAGA 11 e 12, bem como seus complexos de gálio (III) e lutécio (III), mostraram uma afinidade aumentada para PSMA em células LNCaP em comparação com o ligante acoplado a DOTA 10 / nat Ga- 10 / nat Lu- 10	Não avaliado	Não avaliado	Os ligantes DOTAGA ⁶⁸ Ga/ ¹⁷⁷ Lu- 11 e ⁶⁸ Ga/ ¹⁷⁷ Lu- 12 mostraram uma internalização até duas vezes maior em comparação com os ligantes DOTA correspondentes ⁶⁸ Ga/ ¹⁷⁷ Lu- 10. Curiosamente, ⁶⁸ Ga/ ¹⁷⁷ Lu- 12 com o espaçador ffk mostrou uma taxa de internalização mais alta do que o ligante 11 com o espaçador FFK. Experimentos de bloqueio com PMPA destacam a alta especificidade de PSMA desses traçadores.	10.1186/s13550-014-0063-1

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Weineisen et al., 2015	68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies	JNM the journal of nuclear medicine	Pré-clínico e clínico experimental	Avaliação pré-clínica e primeira investigação de prova de conceito de um inibidor de PSMA para imagem e terapia (PSMAI&T).	A terapia com PSMA-I&T-177Lu em 2 pacientes foi considerada eficaz e segura, sem efeitos colaterais detectáveis.	Devido à rápida lavagem renal e depuração sanguínea do PSMA-I&T-177Lu, não foram observados efeitos colaterais e o tratamento foi bem tolerado	Não avaliado	PSMA-I&T-68Ga mostra potencial para imagens PET de alto contraste de CaP metastático, enquanto com 177Lu exhibe características adequadas de direcionamento e retenção para tratamento bem-sucedido.	10.2967/jnumed.115.158550

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Baum et al., 2016	177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy	JNM The Journal of Nuclear Medicine	Clínico, prospectivo	Analisar a segurança e eficácia do ligante PSMA baseado em DOTAGA marcado com 177Lu em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC)	Remissão parcial em 56% dos pacientes, doença estável em 8% e doença progressiva em 36%. Respostas objetivas foram observadas em 9 pacientes com metástases ósseas exclusivas ou predominante. Houve uma redução de 90% no SUV max (de 187,5 para 15,9) na metástase linfonodal para-aórtica.	A terapia foi bem tolerada por todos os pacientes. Nenhum efeito adverso significativo foi relatado. Dois pacientes relataram xerostomia leve com resolução espontânea em 3 meses. Leucocitopenia de grau 1 ou 2 ocorreu em 9 pacientes que receberam quimioterapia de longo prazo. Não houve evidência de nefrotoxicidade.	12 pacientes morreram (21,4%). A sobrevivência global mediana (avaliada pela última vez após 15,5 meses) não foi alcançada. A sobrevivência após 28 meses foi de 78,6%. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 13,7 meses	Terapia radionuclídica com PSMA-I&T-177Lu é viável, seguro e eficaz no mCRPC progressivo com seleção apropriada e acompanhamento de pacientes por PET/CT PSMA-68Ga.	10.2967/jnumed.115.168443

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Chatalic et al., 2016	Towards Personalized Treatment of Prostate Cancer: PSMA I&T, a Promising Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Theranostic Agent	Theranostics	Pré-clínico; experimental	Investigar o impacto da captação de tecidos saudáveis do PSMA I&T para imagens SPECT e terapia no CaP e se a co-injeção de 2-PMPA poderia contribuir para aumentar a relação de captação tumoral e reduzir a toxicidade durante a terapia com radionuclídeos.	A eficácia terapêutica de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu foi reduzida pela co-injeção de 2-PMPA.	Rins de camundongos tratados com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu + 2-PMPA ou veículo apresentaram morfologia normal, enquanto rins de camundongos tratados com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu apresentaram extenso dano cortical	A sobrevida média diminuiu no grupo que recebeu 2-PMPA em comparação com PSMA-I&T-Lu sozinho	O PSMA-I&T é um agente teranóstico altamente promissor para imagens e terapia do CaP. A co-injeção de 2-PMPA reduziu a captação renal, e protegendo da nefrotoxicidade. Como o 2-PMPA também reduziu a captação tumoral, pode prejudicar a eficácia terapêutica.	10.7150/thno.14744
Kratochwil et al., 2016	PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷ Lu-Labeled PSMA-617	JNM The Journal of Nuclear Medicine	Clínico, retrospectivo	Avaliar segurança e eficácia do PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu	21 dos 30 pacientes demonstraram uma diminuição no PSA; em 18 pacientes a diminuição foi superior a 25% e em 13 pacientes superior a 50%.	Toxicidade leve a moderada. Hematotoxicidade aguda foi leve. O envolvimento difuso da medula óssea foi um fator de risco para mielossupressão de grau mais elevado	Não avaliado	PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu é uma nova opção de tratamento para mCRPC que demonstra atividade antitumoral substancial com poucos efeitos colaterais	10.2967/jnumed.115.171397

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Okamoto et al., 2017	Radiation Dosimetry for ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions	JNM The Journal of Nuclear Medicine	Clínico, retrospectivo	Estimar as doses absorvidas para órgãos normais e lesões tumorais usando PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu em pacientes submetidos a até 4 ciclos de terapia com radioligantes.	Os resultados são comparáveis aos trabalhos clínicos recentes sobre a segurança e eficácia do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, incluindo os dados relatados para PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu	Não foram relatados efeitos adversos significativos	Não avaliado	As doses absorvidas por órgãos e tumores para PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu são comparáveis a estudos recentes com excelente correlação com 4 ciclos de terapia. Com os rins representando o órgão crítico, uma atividade cumulativa de 40 GBq de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu parece ser seguro e justificável.	10.2967/jnumed.116.178483

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Hofman et al., 2018	[¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study	The Lancet Oncology	Clínico, de fase 2, de braço único e centro único	Investigar a segurança, eficácia e efeito de PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração que progrediram após tratamentos padrão.	Resposta objetiva na doença nodal ou visceral foi relatada em 82% dos 17 pacientes com doença mensurável. Melhorias significativas na intensidade da dor foram registradas em todos os momentos. 37% pacientes experimentaram uma melhoria de 10 pontos ou mais na pontuação global de saúde no segundo ciclo de tratamento.	Os efeitos tóxicos mais comuns relacionados foram boca seca de grau 1 registrada em 87% dos pacientes, náusea transitória de grau 1 e 2 em 50% e fadiga G1-2 em 50%. Trombocitopenia de grau 3 ou 4 possivelmente atribuída, ocorreu em 13%.	Não avaliado	Os resultados mostraram que o tratamento com radionuclídeos com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu tem altas taxas de resposta, baixos efeitos tóxicos e redução da dor em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração que progrediram após tratamentos convencionais.	10.1016/S1470-2045(18)30198-0

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Heck et al., 2019	Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	European Urology	Clínico de uso passivo	Relatar a experiência clínica com usando PSMA-I&T marcado com ¹⁷⁷ lutécio. Um total de 100 pacientes foram tratados sob um protocolo de uso passivo com um número total de 319 ciclos	O declínio do antígeno específico da próstata de ≥50% foi alcançado em 38 pacientes	As toxicidades hematológicas de grau 3/4 emergentes do tratamento foram anemia (9%), trombocitopenia (4%) e neutropenia (6%). Não foram observadas toxicidades não hematológicas de grau 3/4.	A mediana da sobrevida livre de progressão clínica (cPFS) foi de 4,1 meses e a mediana da sobrevida global (OS) foi de 12,9 meses	O PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu mostrou boa atividade em mais de um terço dos pacientes com mCRPC em estágio avançado com baixa toxicidade.	10.1016/j.eururo.2018.11.016
Thang et al., 2020	Clinical outcomes of ¹⁷⁷ lutetium-prostate-specific membrane antigen therapy in advanced prostate cancer—a prospective pilot study in an Asian population	NMC	Clínico, prospectivo	Avaliar segurança e eficácia do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu com relato de uma experiência local	O PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu foi considerado eficaz com o declínio do antígeno específico da próstata ≥50% foi alcançado em 50%.	Hematotoxicidade grau 3–4 foi observada em até 15%, os efeitos colaterais foram considerados toleráveis	A CPFS mediana foi de 5,9 meses e a sobrevida global mediana de 13,1 meses.	A terapia com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu é eficaz com efeitos colaterais toleráveis em nosso ambiente local. O declínio do antígeno específico da próstata ≥50% está associado a uma maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global.	10.1097/MNM.0000000000001179

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Kesavan et al., 2021	Efficacy and Haematologic Toxicity of Palliative Radioligand Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with Lutetium-177-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen in Heavily Pre-Treated Patients	Diagnostics MDPI	Clínico, uso compassivo	Avaliar a eficácia e segurança hematológica	54% obtiveram uma resposta PSA. A taxa de controle da doença (DCR) por PET/CT foi de 64%.	Em relação à toxicidade hematológica, 11% apresentaram citopenia de grau ≥ 3 (autolimitada). Nenhum caso de mielodisplasia/leucemia aguda foi registrado	Melhor OS em um ano	PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu é um tratamento paliativo ambulatorial seguro e eficaz para mCRPC. A resposta PET/CT de PSMA-11- ⁶⁸ Ga está associada a uma melhor OS em um ano e pode ser usada para adaptar a terapia.	10.3390/diagnostics11030515

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Hofman et al., 2021	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial	The Lancet	Clínico, não cego de fase 2	Determinar a atividade e a segurança de PSMA- ¹⁷⁷ Lu vs cabazitaxel em homens com câncer de próstata metastático progressivo resistente à castração.	Foi comprovada a eficácia do PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu comparada ao cabazitaxel, com uma resposta objetiva maior no grupo que recebeu PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu	Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 33% dos homens tratados com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu versus 53% de homens tratados com cabazitaxel (Trombocitopenia de grau 3–4 foi mais comum com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu do que com cabazitaxel (11% vs 0%). Neutropenia de grau 3–4 foi menos comum com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu (4% vs 13%)	Uma redução de PSA de 50% foi mais frequente em homens designados para PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu do que para cabazitaxel, ocorrendo em 66%. Na análise de sensibilidade pré-especificada por tratamento recebido, uma redução de PSA de 50% ocorreu 66% dos pacientes que receberam PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu, em comparação com 44% que receberam cabazitaxel.	Em conclusão, o TheraP demonstrou melhor atividade, segurança e resultados relatados pelos pacientes com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu do que com cabazitaxel em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração que progrediu após docetaxel.	10.1016/S0140-6736(21)00237-3

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Sartor et al., 2021	Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (VISION)	The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE	Clínico, aberto de fase 3	Investigar a eficácia e segurança do PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu mais o tratamento padrão permitido pelo protocolo em uma população específica de pacientes previamente tratados com câncer de próstata metastático resistente à castração	O tratamento com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu prolongou a sobrevida global em uma população de pacientes com doença refratária aos inibidores da via dos receptores de andrógenos e à quimioterapia com taxanos.	Fadiga, boca seca e náusea foram os eventos adversos mais comuns, e esses eventos adversos foram de grau 1 ou 2	A sobrevida global mediana entre todos os pacientes foi de 15,3 meses no grupo PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu em comparação com 11,3 meses no grupo controle, prolongou a sobrevida global e atrasou a progressão baseada em imagens quando adicionado ao tratamento padrão	A terapia com radioligante com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu prolongou a sobrevida livre de progressão baseada em imagens e a sobrevida global quando adicionada ao tratamento padrão em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, positivo para PSMA avançado.	10.1056/NEJMoa2107322

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Yusufi et al., 2021	Comparative Preclinical Biodistribution, Dosimetry, and Endoradiotherapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using 19F/177Lu-rhPSMA-7.3 and 177Lu-PSMA I&T	JNM The Journal of Nuclear Medicine	Pré-clínico, experimental	Avaliar a biodistribuição, dosimetria e eficácia terapêutica de 19 F/ 177 Lu-rhPSMA-7.3 em comparação com o agente terapêutico estabelecido PSMA-I&T-177Lu (imagem e terapia).	Comparado com PSMA-I&TLu, 19 F/ 177 Lu-rhPSMA-7.3 exibiu uma captação tumoral inicial (1 h) 2,6 vezes maior em xenoenxertos LNCaP e uma retenção mais longa. A dose tumoral de 19 F/ 177 Lu-rhPSMA-7.3 foi substancialmente maior do que a de PSMA-I&T-177Lu. Na maioria dos órgãos, as doses absorvidas foram maiores para PSMA-I&T-177Lu.	Não avaliado	Não avaliado	Comparado com PSMA-I&T-177Lu, 19 F/ 177 Lu-rhPSMA-7.3 pode ser considerado um candidato adequado para tradução clínica porque possui cinética de depuração semelhante e uma dose de radiação semelhante a órgãos saudáveis, mas com captação e retenção tumoral superior. Experimentos preliminares de tratamento mostraram uma resposta antitumoral favorável.	10.2967/jnumed.120.254516

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Bu et al., 2022	¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T Radioligand Therapy for Treating Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Centre Study in East Asians	Frontiers in Oncology	Clínico, prospectivo	Determinar a eficácia e segurança da terapia PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu em asiáticos orientais	Demonstrou que PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu RLT atingem resposta favorável e melhoram significativamente a qualidade de vida em pacientes do leste asiático com mCRPC com boa tolerância, o que se associa a declínio significativo do PSA e remissão tumoral, incluindo adenopatia e metástase óssea.	70% dos pacientes desenvolveram hematotoxicidade de grau 1–4, e apenas 20% pioraram para hematotoxicidade de grau 3–4. Os eventos adversos foram ligeiramente maiores do que em outras coortes de mCRPC. Nenhuma toxicidade hepática ou renal significativa foi relatada	Não foram avaliadas as taxas de OS e CPFS, mas associaram PSA, LDH, AST, ALP à resposta ao tratamento bem como a sobrevivência	Demonstrou que PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu atinge resposta favorável e melhora significativamente a qualidade de vida em pacientes do leste asiático com mCRPC com boa tolerância, o que se associa a declínio significativo do PSA e remissão tumoral, incluindo adenopatia e metástase óssea. Além disso, uma análise de subgrupo validou que o aumento do IMC, AST, ALP e LDH foram preditores de progressão	10.3389/fonc.2022.835956

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Di Iorio et al., 2022	Production and Quality Control of [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-I&T: Development of an Investigational Medicinal Product Dossier for Clinical Trials	Moléculas	Pré-clínico, experimental	Destacar os aspectos de qualidade que poderiam ter impacto na prática clínica, descrevendo o desenvolvimento de um Dossiê de Medicamento Investigacional (IMPD) para ensaios clínicos com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	a radiomarcção do PSMA-I&T com lutécio-177 precisa de um tempo mais longo em comparação com a radiomarcção do PSMA-617. Quando o produto final foi formulado em solução salina, a estabilidade foi reduzida pela radiólise, apresentando diminuição da pureza radioquímica (<95% em 24 h). Uma solução de 20 mg/mL de ácido ascórbico em solução salina previne a radiólise e garante estabilidade por 30 horas.	10.3390/molecules27134143

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Hartrampf et al. 2022	Matched-pair analysis of [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA I&T and [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	Análise de pares combinados	Comparar a toxicidade e a eficácia de ambos os agentes para RLT dirigido por PSMA	Tanto PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu quanto o PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu alcançaram benefícios de resultados equivalentes, juntamente com perfis de baixa toxicidade comparáveis.	A avaliação da toxicidade revelou anemia grau III em um único paciente (1,8%) para PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu e cinco (9,1%) para PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu. Além disso, foi registrada uma (1,9%) trombopenia grau III para PSMA-617-Lu. Além disso, não estavam presentes outras toxicidades de grau III/IV	OS mediana de 12 meses para pacientes tratados com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu não diferiu significativamente quando comparada com pacientes tratados com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu	Nesta análise de pares combinados de pacientes que receberam um dos dois agentes mais frequentemente aplicados para PSMA RLT, a taxa de toxicidades clinicamente relevantes foi baixa para ambos os compostos. Além disso, não foram observadas diferenças relevantes para a OS	11007/s00259-022-05744-6

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Schuchardt et al., 2022	Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T and ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry	JNM The Journal of Nuclear Medicine	Clínico, prospectivo	Determinar a segurança, cinética e dosimetria do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu e PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu em uma grande coorte de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) submetido à terapia com radioligante PSMA (PRLT).	Tanto o PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu quanto o PSMA-617-Lu demonstraram segurança favorável em pacientes com mCRPC	As doses mais elevadas absorvidas entre os órgãos saudáveis foram nas glândulas lacrimais e parótidas – não resultando, no entanto, em qualquer seqüela clínica significativa.	Não avaliado	PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu apresentou meias-vidas mais longas em todos os órgãos normais e em lesões tumorais do que PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, que exibiu uma captação inicial tumoral mais elevada do que o PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu. As doses tumorais absorvidas foram comparáveis. Os resultados demonstraram que a estimativa das doses médias absorvidas em órgãos críticos e lesões tumorais é necessária ao avaliar os riscos e ao descrever o benefício clínico	10.2967/jnumed.121.262713

Autores e ano de publicação	Título	Período	Tipo de estudo	Objetivo	Eficácia	Efeitos adversos	OS e CPFS	Conclusão	DOI
Tauber et al., 2023	Safety and Efficacy of [¹⁷⁷ Lu]-PSMA-I&T Radioligand Therapy in Octogenarians with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Report on 80 Patients over the Age of 80 Years	JNM The Journal of Nuclear Medicine	Clínico, retrospectivo	Avaliar a eficácia e segurança do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu em pacientes com mCRPC com pelo menos 80 anos de idade.	Declínio do PSA de 50% foi alcançado em 37 (46,3%) pacientes. Pacientes virgens de quimioterapia apresentaram taxas de resposta de PSA de 50% mais altas do que pacientes pré-tratados com quimioterapia (51,0% vs. 38,7%, respectivamente)	Toxicidades de grau: anemia em 4 pacientes (5%), trombocitopenia em 3 pacientes (3,8%) e insuficiência renal em 4 pacientes (5%). Não foram observadas toxicidades não hematológicas de grau 3 e 4. Os efeitos colaterais clínicos mais frequentes foram xerostomia grau 1–2, fadiga e inapetência.	A mediana de cPFS e OS foram de 8,7 e 16,1 meses, respectivamente.	O PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu em pacientes com CPRCm com pelo menos 80 anos de idade é seguro e eficaz, comparável a dados publicados anteriormente em coortes não selecionadas por idade com uma baixa taxa de toxicidades de alto grau. Os pacientes virgens de quimioterapia apresentaram uma resposta melhor e mais longa à terapia do que os pacientes pré-tratados com taxano e parece ser uma opção de tratamento significativa para pacientes idosos.	10.2967/jnumed.122.265259

Fonte: (Próprio autor, 2024)

Tabela 5 - Levantamento de estudos clínicos em andamento com a aplicação do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu

Título do Estudo	ID ClinicalTrials.gov	Objetivo	Fase do Estudo	Braço comparador ativo	Braço experimental	Resultados publicados
177-Lutetium-PSMA Before Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Oligorecurrent Prostate Cancer, The LUNAR Study	NCT05496959	Avaliar a sobrevida livre de progressão para homens com câncer de próstata oligorrecorrente após radioterapia SBRT vs SBRT mais ¹⁷⁷ Lu-PNT2002 (PSMA-I&T), com progressão definida com base na emissão de pósitrons do antígeno de membrana específico da próstata tomografia/tomografia computadorizada (PSMA PET/CT) obtidas em intervalos padrão (12 meses e 24 meses pós-SBRT) ou no momento da progressão bioquímica baseada no antígeno específico da próstata (PSA), ou início da terapia de resgate ou morte.	Fase 2	SBRT (Começando no dia 1, os pacientes são submetidos a SBRT para todas as lesões por 1, 3 ou 5 doses de tratamento (frações) ao longo de 10-20 dias na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.)	Lutécio Lu-177 PNT2002 - Os pacientes recebem ¹⁷⁷ Lu-PNT2002 IV durante 1-10 minutos nos dias -112 e -56 na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Começando no dia 1, os pacientes são submetidos a SBRT para todas as lesões por 1, 3 ou 5 doses de tratamento (frações) durante o período de 10-20 dias na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.	Não fornecido
A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH)	NCT04647526	Avaliar a eficácia e segurança deste [Lu-177] -PNT2002 em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração que progrediram após tratamento com terapia direcionada ao eixo do receptor de andrógeno.	Fase 3	Abiraterona (1000 mg por via oral uma vez ao dia com: 5 mg duas vezes ao dia de prednisona ou 0,5 mg uma vez ao dia de dexametasona) ou enzalutamida (160 mg por via oral uma vez ao dia).	[Lu-177]-PNT2002 (6,8 GBq (±10%) a cada 8 semanas durante 4 ciclos)	BAUM, R. P. et al. ¹⁷⁷ Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. Journal of Nuclear Medicine, v. 57, n. 7, p. 1006–1013, 2016.DOI: 10.2967/jnumed.115.168443

Título do Estudo	ID ClinicalTrials.gov	Objetivo	Fase do Estudo	Braço comparador ativo	Braço experimental	Resultados publicados
Combination of Radium-223 and Lutetium-177 PSMA-I&T in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	NCT05383079	Avaliar e estabelecer a dose máxima tolerada (MTD), toxicidades limitantes de dose (DLTs) e dose recomendada de fase 2 (RP2D) de Rádio- 223 em combinação com PSMA-I&T-177Lu em pacientes com mCRPC	Fase 1 e Fase 2	sem braço comparador	Rádio-223 e Lutécio-177 PSMA-I&T Neste estudo de braço único, os pacientes receberão 7,4 GBq de PSMA-I&T-177Lu no dia 1 de cada ciclo de 6 semanas. O rádio-223 será administrado simultaneamente a cada 6 semanas. A dose de Rádio-223 irá variar no aumento da dose. Serão dados até 6 ciclos.	Não fornecido
PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu Radionuclide Neo-Adjuvant Treatment in Patients With Locally Advanced Prostate Cancer Prior to Radical Prostatectomy: Feasibility Trial.	NCT04297410	Avaliar a terapia medicamentosa antes da cirurgia como potencial de melhorar o sucesso do tratamento, diminuindo o volume do tumor na próstata e tratando pequenas metástases.	Não informado	sem braço comparador	Radionuclídeo PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu Cada paciente receberá duas doses únicas de tratamentos de 7,4 GBq ¹⁷⁷ -Lu-PSMA-I&T. Os tratamentos serão administrados por via intravenosa, com intervalo de 2 semanas, começando 12 semanas antes da prostatectomia radical.	Não fornecido
Phase I/II Study of ²²⁵Ac-J591 Plus PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu for Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer	NCT04886986	Estudo de escalonamento de dose de fase I/II de ²²⁵ Ac-J591 administrado junto com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu (também conhecido como PNT2002). A fase I determinará a dose mais alta do medicamento do estudo que pode ser administrada com segurança. A fase II determinará a eficácia da combinação de medicamentos em pacientes com câncer de próstata.	Fase 1 e Fase 2	sem braço comparador	Os pacientes receberão os medicamentos do estudo ²²⁵ Ac-J591 e PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, juntamente com ⁶⁸ Ga-PSMA-11. Medicamento: ²²⁵ Ac-J591 30 - 40 KBq/kg (aumento da dose) a cada 8 semanas, por até 2 ciclos. Administrado em conjunto com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu. 6,8 GBq (dose fixa) a cada 8 semanas, por até 2 ciclos.	Não fornecido

Título do Estudo	ID ClinicalTrials.gov	Objetivo	Fase do Estudo	Braço comparador ativo	Braço experimental	Resultados publicados
A Multi-Center, Open-Label, Randomized Phase 3 Trial Comparing the Safety and Efficacy of PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu versus Hormone Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. (ECLIPSE)	NCT05204927	Um ensaio multicêntrico, aberto e randomizado de fase 3 que compara a segurança e a eficácia de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu versus terapia hormonal em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração.	Fase 3	Terapia hormonal padrão de tratamento Abiraterona com Prednisona ou Enzalutamida	Medicamento em Investigação PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu	Não fornecido
The purpose of this study is to determine the safety and efficacy of ¹⁷⁷Lu - labeled PSMA ligand(PSMA-I&T) in the treatment of mCRPC in Asianethics.	NCT04188587	Determinar a segurança e eficácia deste ligante PSMA marcado com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu no tratamento de mCRPC em asiáticos.	Fase 2	sem braço comparador	PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu Foi realizada terapia com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu Tradioligante com 2,0-8,0GBq em cada círculo. E então exames pós-terapia com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu foram realizados em 24 horas e 48 horas, respectivamente, e o fenômeno de fusão foi realizado no segundo dia para pré-avaliar a eficácia dos pacientes.	Não fornecido

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5 RESULTADOS

5.1 Descrição do medicamento experimental: Propriedades físicas, químicas e formulação farmacêutica do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu

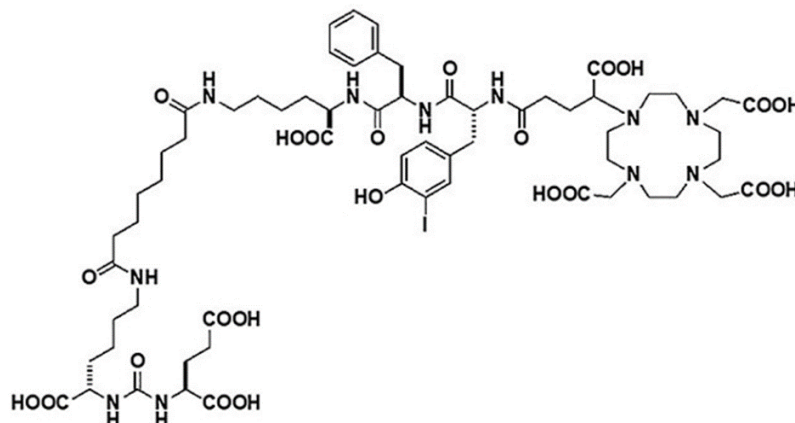
O Radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (DCI: lutécio (¹⁷⁷ Lu) zadavotide guraxetan), que representa uma terapia radionuclídica receptor específica, é composto por uma molécula inibidora do PSMA, o PSMA-I&T e um radioisótopo, o lutécio-177. (HARTRAMPF et. al., 2022; SCHMITL et al., 2023)

O PSMA-I&T (Figura 7) ou DOTAGA-ffk(SubKuE) é um peptídeo à base de ureia, de baixo peso molecular, que permite a quelação com radiometais, como o lutécio-177. O PSMA-I&T se liga especificamente à porção extracelular do PSMA de membrana (antígeno de membrana específico da próstata), direcionando-a às células que possuem PSMA expresso. (HARTRAMPF et. al., 2022; SCHMITL et al., 2023)

O PSMA-I&T possui ainda características que conferem uma facilidade maior para ser radiomarcado, sua preparação é mais simples e possui uma farmacocinética mais favorável, penetrando nos tumores sólidos com mais facilidade, o que também confere uma aquisição de imagens em poucas horas após a administração do radiofármaco, o caracterizando como um agente teranóstico. (OKARVI, 2019; TATEISHI, 2020)

Por possuir baixo peso molecular, sua taxa de depuração sanguínea é aumentada, sendo direcionado rapidamente ao sítio de ligação extracelular do PSMA, o que favorece uma qualidade de imagem melhorada e maior precisão no diagnóstico. (RAJASEKARAN et al., 2003; PLICHTA, GRAVES, BUATTI, 2021)

Figura 7 - Estrutura química do PSMA-I&T



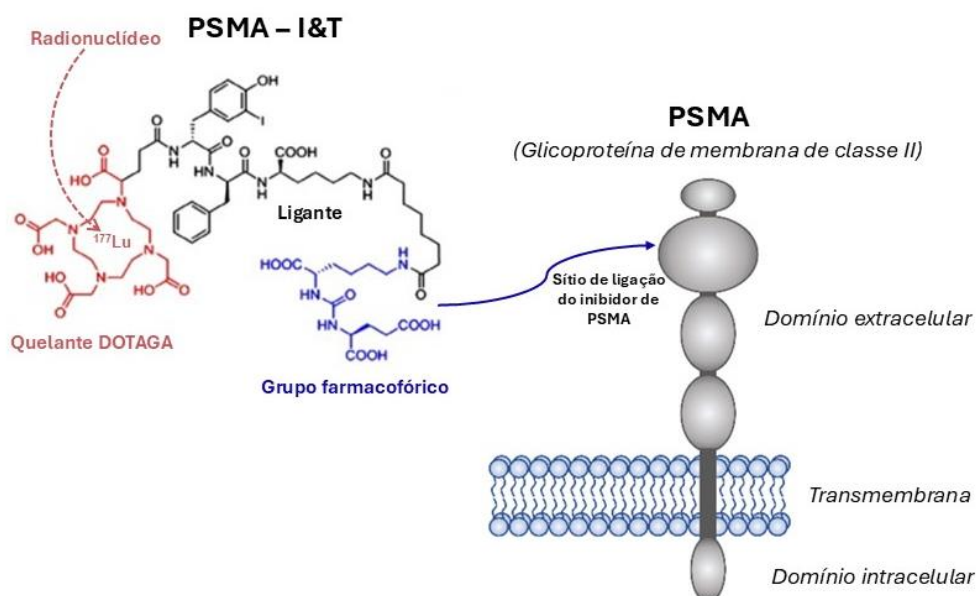
Fonte: (TATEISHI, 2020)

O PSMA-I&T possui em sua estrutura três componentes principais: um grupo farmacofórico (K-ureia-Glu ou KuE), um ligante e um quelante (DOTAGA-FFK (SubKuE)) para ligar o radionuclídeo. (WEINEISEN et al, 2014; WEINEISEN et al., 2015; DI IORIO et.al., 2022)

No PSMA-I&T, o quelante DOTA, empregado em diversos derivados PSMA como o PSMA-617, foi substituído por DOTAGA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1-(ácido glutárico)-4,7,10-triacético) para facilitar o procedimento de marcação com radiometais, melhorar a farmacocinética e, potencialmente, a afinidade com o receptor (Figura 8). Os derivados de DOTAGA apresentam maior hidrofiliabilidade ($\log P = -3,9 \pm 0,1$ para o derivado DOTAGA ^{177}Lu em comparação com $-2,7 \pm 0,02$ para o derivado DOTA) e melhor afinidade com o PSMA, resultando em um aumento de cerca de duas vezes na internalização específica. (WEINEISEN et al, 2014; WEINEISEN et al., 2015; DI IORIO et.al., 2022)

A substituição de um dos resíduos de D-fenilalanina no ligante peptídico por 3-iodo-D-tirosina melhorou a interação da molécula traçadora com o sítio de ligação. Essas modificações, juntamente com o aumento da interação lipofílica do traçador com as enzimas PSMA, levaram ao PSMA-I&T. (WEINEISEN et al, 2014; WEINEISEN et al., 2015; DI IORIO et.al., 2022)

Figura 8 - Ilustração da estrutura molecular do PSMA-I&T radiomarcado com ^{177}Lu e o sítio de ligação do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA)



Fonte: Adaptado de (PLICHTA, GRAVES, BUATTI, 2021)

O ^{177}Lu é um radioisótopo com muito bom potencial para uso em terapia *in vivo*, devido às suas características de decaimento por meio da emissão β^- / γ para seu nuclídeo filho háfnio-176 (^{176}Hf), meia-vida física de aproximadamente 6,64 dias, oferecendo períodos de tempo estendidos, que podem ser necessários para o uso de procedimentos mais sofisticados para radiomarcado e purificação do radiofármaco e para realizar controle de qualidade e administração. A meia-vida física relativamente longa, não apenas minimiza a perda por decaimento, que pode ser encontrada durante o transporte e a distribuição aos usuários, mas também oferece excelentes vantagens logísticas para o envio a locais distantes da instalação de produção no reator, bem como instalações de processamento de radionuclídeos. (PILLAI et al., 2003; DASH, PILLAI, KNAPP, 2015; DI IORIO et al., 2022 LADRIÈRE et al., 2023)

Possui ainda emissão β^- de energia máxima de 497 keV ($E_{\text{max}} = 0,5$ MeV, 100%) e um alcance no tecido (comprimento médio = 0,16 mm, comprimento máximo = 2 mm), que são bem adequados para tratar pequenos tumores, bem como câncer metastático disseminado, pois limita os efeitos de toxicidade radionuclídica ao tecido circundante, tornando-o um dos melhores radionuclídeos para terapia direcionada. (DASH, PILLAI, KNAPP, 2015; DI IORIO et al., 2022; LADRIÈRE et al.,

2023)

O ^{177}Lu também emite fótons γ de 113 keV (6,2%) e 208 keV (10,4%), que possibilitam gerar imagens da localização *in vivo* em gama-câmara. A emissão de fótons gama de baixa energia permite a obtenção de imagens da biodistribuição e cinética de excreção com a mesma preparação radiomarcada usada para terapia e também permite que a dosimetria seja realizada antes e durante o tratamento. Essa propriedade é importante para uma medicina "personalizada" para o desenvolvimento de agentes "teranósticos" com uso diagnóstico e terapêutico combinados. (DASH, PILLAI, KNAPP, 2015)

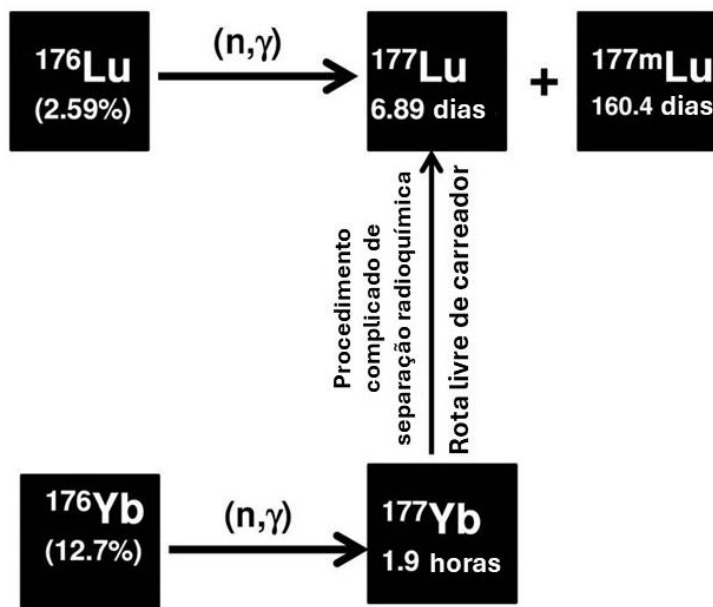
O lutécio-177 existe exclusivamente no estado de oxidação +3, o que dificulta a reação de redução-oxidação em solução e comumente forma complexos com nove pontos de coordenação. Essa propriedade, portanto, fornece o potencial para radiomarcagem de uma variedade de transportadores moleculares, que incluem pequenas moléculas de peptídeos, proteínas e anticorpos com as características específicas desejadas para terapia. As características químicas do Lu^{+3} são adequadas para radiomarcagem de peptídeos e proteínas pela ligação de um agente quelante bifuncional (BFCA) por meio de uma ligação covalente metabolicamente resistente. (DASH, PILLAI, KNAPP, 2015)

Existem duas rotas para a produção de ^{177}Lu no reator, sendo a produção direta com irradiação de lutécio-176 (originando ^{177}Lu CA "carrier added") e a rota indireta, por irradiação de itérbio-176 (originando ^{177}Lu NCA "non carrier added"), conforme ilustrado na Figura 09. Ambas as rotas de produção "direta" e "indireta" podem ser seguidas para obter ^{177}Lu para aplicações em medicina nuclear. (SOSABOWSKI e MATHER, 2006; DASH, PILLAI, KNAPP, 2015; DI IORIO et al., 2022; NANABALA, PILLAI, GOPAL, 2022)

A rota de produção direta é baseada na irradiação de nêutrons de alvos de ^{176}Lu pela reação $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ e a rota de produção indireta pela reação nuclear de $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}$ e o ^{177}Yb formado com meia-vida de 1,91 horas, decai para ^{177}Lu . Na rota indireta, o ^{177}Lu preparado não possui carregador adicionado (NCA) devido à ausência de outros isótopos de lutécio, no entanto, é necessário uma separação completa do itérbio alvo, uma vez que o Yb é um metal que também complexa com os quelantes utilizados para fazer os bioconjugados. Porém, a "produção direta" leva à formação de uma impureza radionuclídica (Lutécio-177m) não presente no Lutécio-177 produzido pelo itérbio-176. (DASH, PILLAI, KNAPP,

2015; NANABALA, PILLAI, GOPAL, 2022)

Figura 9 - Ilustração das rotas de produção ^{177}Lu em reatores nucleares.



Fonte: Adaptado de (DASH, PILLAI, KNAPP, 2015)

A especificação do ^{177}Lu é um fator primordial a ser considerado no desenvolvimento do radiofármaco. Particularmente, a rota de síntese em reator nuclear e a atividade específica final, qual seja, isento de carregador (NCA) ou com carregador (CA), devem ser especificadas, uma vez que resultam em radiofármacos com diferentes atividades específicas. (DI IORIO et al., 2022)

As Tabelas 6 e 7 a seguir, apresentam a especificação de ^{177}Lu CA e NCA, de diferentes fabricantes internacionais, adquiridos pelo IPEN como Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) para a produção de radiofármacos.

Tabela 6 - Especificações da Farmacopeia Europeia e especificações de ^{177}Lu CA

PARÂMETROS	ESPECIFICAÇÃO FARMACOPEIA EUROPEIA (10.0)	ESPECIFICAÇÕES DOS FABRICANTES (^{177}Lu CA - BAIXA atividade específica)	
		JSC-INM	ISOTOPIA
Definição	Solução contendo lutécio-177 na forma de íon lutécio (III) em ácido clorídrico diluído ($^{177}\text{Lu}^{+3}$)	$^{177}\text{LuCl}_3$ (em ácido clorídrico)	$^{177}\text{LuCl}_3$ (em ácido clorídrico)
Aparência	Solução límpida e incolor	Solução límpida e incolor	Solução límpida e incolor
pH	1,0 a 2,0	1,0 a 2,0	1,0 a 2,0
Identificação radionuclídica ^{177}Lu	Espectrometria de raio Gama – O mais proeminente Fóton Gama do ^{177}Lu tem uma energia de 0,208 MeV, com Fótons Gama de energia de 0,113 MeV também presentes.	Fótons Gama de 0,208 MeV e 0,113 MeV	Espectrometria Gama – Fótons Gama de 0,208 MeV e 0,113 MeV presentes.
Pureza radionuclídica	$^{177}\text{Lu} > 99,9\%$ da radioatividade total, $^{175}\text{Lu} \leq 0,1\%$, $^{177\text{m}}\text{Lu} \leq 0,07\%$ e outras impurezas $\leq 0,01\%$	$^{177}\text{Lu} > 99\%$ ($^{177\text{m}}\text{Lu} < 0,02\%$)	$^{177\text{m}}\text{Lu} \leq 0,07\%$ A radioatividade total devido a outras impurezas radionuclídicas $\leq 0,01\%$
Identificação radioquímica	Fator de retenção do pico principal do ^{177}Lu no radiocromatograma obtido com a solução de teste é de 0,4 a 0,7.	-	Fator de retardo do pico principal no cromatograma obtido no teste por pureza radioquímica é de 0,4 a 0,7.
Pureza radioquímica	$> 99\%$ da radioatividade total devida ao ^{177}Lu	$^{177}\text{LuCl}_3 > 99\%$	[^{177}Lu] Lutécio (III) íon $\geq 99\%$
Endotoxina bacteriana⁽⁴⁾	< 175 EU/V, V é o volume máximo por dose.	-	< 35 EU/mL
Pureza química	Cu – máx. 1,0 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Fe – máx. 0,5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Pb – máx. 0,5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Zn – máx. 1,0 $\mu\text{g}/\text{GBq}$	Al – 2,7+0,5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Ca – 0,6+0,2 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Cu – 0,6+0,2 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Fe – 1,3+0,3 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Pb – 4,0+3,5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Zn – 1,3+0,3 $\mu\text{g}/\text{GBq}$	Cu – máx. 1,0 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Fe – máx. 0,5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Pb – máx. 0,5 $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Zn – máx. 1,0 $\mu\text{g}/\text{GBq}$
Esterilidade¹ (Ver Nota)	Estétil	Esterilizado por filtração através de filtro de 0,22 μ dentro de frasco esterilizado	Testado retrospectivamente após decaimento
Rota de síntese	^{177}Lu pode ser obtido por reação (n,gama) a partir de ^{176}Lu ou por reação (n,gama) a partir de ^{176}Yb , seguida de decaimento, desde que atenda ao critério de atividade específica.	^{176}Lu (n, gama) ^{177}Lu	^{176}Lu (n, gama) ^{177}Lu

PARÂMETRO S	ESPECIFICAÇÃO FARMACOPEIA EUROPEIA (10.0)	ESPECIFICAÇÕES DOS FABRICANTES (¹⁷⁷ Lu CA - BAIXA atividade específica)	
		JSC-INM	ISOTOPIA
Atividade específica	-	> 27 Ci/mg (>999 GBq/mg) em EOB (End of Bombardment) > 20 Ci/mg (>740 GBq/mg) na data de calibração	> 20 Ci/mg (>740 GBq/mg) em EOB (End of Bombardment)
Concentração de solvente	-	0,05 N de HCl	0,04 N de HCl
Concentração radioativa	-	1-3 Ci/mL	1,3 -1,7 Ci/mL, o objetivo é atingir consistentemente 1,4 Ci/mL
Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF)	-	Fornecer o Lu-177 grau radioquímico. O produto não possui certificação em BPF, nem em qualquer outra, além de certificação de atendimento às normas técnicas de processo produtivo e de análise para cada lote de produção.	Certificado de Conformidade de BPF de Fabricante - Nº GMP 158/8 (Anexo II), de 12/07/2021, emitido pelo Instituto de Padronização e Controle Farmacêutico do Ministério da Saúde de Israel.

Fonte: (IPEN, 2024)

Tabela 7- Especificações da Farmacopeia Europeia e especificações de ¹⁷⁷Lu NCA

PARÂMETROS	ESPECIFICAÇÃO FARMACOPEIA EUROPEIA (11.0)	ESPECIFICAÇÕES DOS FABRICANTES (¹⁷⁷ Lu de ALTA atividade específica)		
		JSC	CMR	NTP
Definição	Solução contendo lutécio-177 na forma de íon lutécio (III) em ácido clorídrico diluído (¹⁷⁷ Lu ⁺³)	¹⁷⁷ LuCl ₃ (em ácido clorídrico)	¹⁷⁷ LuCl ₃ (em ácido clorídrico)	¹⁷⁷ LuCl ₃ (em ácido clorídrico)
Aparência	Solução límpida e incolor	Solução límpida e incolor	Solução límpida e incolor	Solução límpida e incolor
pH	1,0 a 2,0	Não especificado	1,4 – 1,5	1,0 – 2,0

PARÂMETROS	ESPECIFICAÇÃO FARMACOPEIA EUROPEIA (11.0)	ESPECIFICAÇÕES DOS FABRICANTES (¹⁷⁷ Lu de ALTA atividade específica)		
		JSC	CMR	NTP
Identificação radionuclídica ¹⁷⁷ Lu	Espectrometria de raio Gama – O mais proeminente Fóton Gama do ¹⁷⁷ Lu tem uma energia de 0,208 MeV, com Fótons Gama de energia de 0,113 MeV também presentes.	Não especificado	Não especificado	Não especificado
Pureza radionuclídica	¹⁷⁷ Lu > 99,9% da radioatividade total, ¹⁷⁵ Yb ≤ 0,1%, ^{177m} Lu ≤ 0,07% e outras impurezas ≤ 0,01%	¹⁷⁶ Yb – <7,9x10 ⁻⁴ µg/GBq ^{177m} Lu <2,3x10 ⁻⁴ µg/GBq	¹⁷⁷ Lu > 98,0% da radioatividade total	¹⁷⁷ Lu > 99,9% da radioatividade total, ¹⁷⁶ Yb ≤ 0,1%, µg/GBq
Identificação radioquímica	Fator de retenção do pico principal do ¹⁷⁷ Lu no radiocromatograma obtido com a solução de teste é de 0,4 a 0,7.	Não especificado	Não especificado	Não especificado
Pureza radioquímica	99% da radioatividade total devida ao ¹⁷⁷ Lu	Não especificado	98%	≥99,0% de ¹⁷⁷ LuCl ₃
Endotoxina bacteriana ⁽⁴⁾	<175 EU/V, V é o volume máximo por dose.	Não especificado	Não especificado	≤20 EU/mL
Pureza química (Impurezas radionuclídicas)	Cu – <1,0 µg/GBq Fe – <0,5 µg/GBq Pb – <0,5 µg/GBq Zn – <1,0 µg/GBq	⁵⁸ Co – <1,3x10 ⁻⁴ µg/GBq ⁶⁰ Co – <1,3x10 ⁻⁴ µg/GBq ⁶⁵ Zn – <1,3x10 ⁻⁴ µg/GBq ⁵⁴ Mn – <1,3x10 ⁻⁴ µg/GBq ⁵⁹ Fe – <1,3x10 ⁻⁴ µg/GBq ⁵¹ Cr – <1,3x10 ⁻⁴ µg/GBq	Cu – ≤0,5 µg/GBq Fe – ≤0,25 µg/GBq Zn – ≤0,5 µg/GBq Pb – ≤0,5 µg/GBq	Cu – ≤0,5 µg/GBq Fe – ≤0,25 µg/GBq Zn – ≤0,5 µg/GBq Pb – ≤0,5 µg/GBq Outras impurezas < 0,5 µg/GBq
Esterilidade	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Estéril (análise após decaimento)
Rota de síntese	O ¹⁷⁷ Lu de alta atividade específica é obtido a partir da irradiação do ¹⁷⁶ Yb.	¹⁷⁶ Yb(n, γ) ¹⁷⁷ Yb → ¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁶ Yb(n, γ) ¹⁷⁷ Yb → ¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁶ Yb(n, γ) ¹⁷⁷ Yb → ¹⁷⁷ Lu
Atividade específica	-	2812 TBq/g (76,0 Ci/mg)	≥1850 GBq/mg (≥50,0 Ci/mg)	≥3000 GBq/mg (≥ 81,1 Ci/mg)
Concentração de solvente	HCl (ácido clorídrico)	0,1 mol/L	0,46 mg/mL	Não especificado

PARÂMETROS	ESPECIFICAÇÃO FARMACOPEIA EUROPEIA (11.0)	ESPECIFICAÇÕES DOS FABRICANTES (¹⁷⁷ Lu de ALTA atividade específica)		
		JSC	CMR	NTP
	– Não especificado			
Concentração radioativa	-	239 GBq/mL (6,46 Ci/mL)	18,5 GBq/mL (≥0,5 Ci/mL)	Não especificado
Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF)	-	Não especificado	Não especificado	Não especificado

Fonte: (IPEN, 2024)

Um dos aspectos mais importantes do processo de desenvolvimento de radiofármacos receptor-específicos é a atividade específica do produto final. Neste sentido, a relação molar peptídeo:lutécio deve ser estudada, especialmente quando existe a possibilidade de ser utilizado lutécio-177 NCA ou CA no processo de radiomarcção, devendo-se buscar a maior atividade específica possível para cada caso, sem comprometer a estabilidade do radiofármaco. (DASH, PILLAI, KNAPP, 2015)

Visto o uso de ¹⁷⁷Lu para terapia radionuclídica direcionada, cujo objetivo de atingir a maior atividade específica possível é crucial, a presença de lutécio frio (carregador) deve ser minimizada na medida do possível, pois atua como um concorrente para posições de marcação na molécula a ser direcionada. Nesta premissa, a determinação da atividade específica de ¹⁷⁷Lu antes da radiomarcção deve ser considerada essencial. (DASH, PILLAI, KNAPP, 2015)

Na literatura consultada, os autores dos estudos de marcação de PSMA-I&T com ¹⁷⁷Lu, DI IORIO et al., (2022) e KRAIHAMMER et al., (2023), utilizaram o tricloreto de lutécio (¹⁷⁷LuCl₃) sem carregador adicionado (NCA), ou seja, com alta atividade específica, porém não foram divulgadas as atividades específicas empregadas.

Chakraborty et al. (2016) descreveu a formulação usando “atividade específica moderada” de ¹⁷⁷Lu para radiomarcção com PSMA-617 para otimizar a razão peptídeo:lutécio necessária para formular a dose terapêutica de 7,4 GBq de PSMA-617-¹⁷⁷Lu, empregando ¹⁷⁷Lu para a radiomarcção de atividade específica de 555 GBq/μg, compatível com ¹⁷⁷Lu CA.

Sartor et al. (2021), descreveu o produto final para infusões intravenosas

de ^{177}Lu -PSMA-617 na dose de 7,4 GBq (200 mCi), que foi utilizado no estudo VISION, porém, a atividade específica do ^{177}Lu empregado, não foi informado.

O procedimento de radiomarcção do PSMA-I&T com o ^{177}Lu no IPEN, foi estudado e padronizado para o ^{177}Lu CA (de baixa atividade específica) e NCA (alta atividade específica), considerando-se a eventual indisponibilidade do insumo radioativo no mercado internacional.

Ao contrário de outros radionuclídeos úteis para fins médicos, a rota de produção de Lu CA, frequentemente oferece a perspectiva de produzir ^{177}Lu com atividade específica adequada para preparar radiofármacos terapêuticos para receptores. Isso é possível porque ^{176}Lu tem uma seção transversal de captura de nêutrons térmicos muito alta ($\sigma = 2090$ b, $I_0 = 1087$ b) para a formação de ^{177}Lu . (DASH, PILLAI, KNAPP, 2015)

A atividade específica obtida de ^{177}Lu CA é geralmente entre 740–1.110 GBq (20–30 Ci)/mg, esses valores de atividade específica são adequados para a preparação de agentes marcados com ^{177}Lu usados para tratamento de alguns tipos de câncer e algumas outras aplicações, entretanto, embora essa atividade específica possa ser suficiente para terapia radionuclídica interna, a atividade específica diminui naturalmente com o tempo, portanto, a vida útil do ^{177}Lu obtido por este método é limitada para uso em outras aplicações que possam exigir atividade específica mais alta. (DASH, PILLAI, KNAPP, 2015)

A atividade específica obtida de ^{177}Lu NCA é maior que do ^{177}Lu CA, variando de ≥ 1850 GBq/mg ($\geq 50,0$ Ci/mg) a ≥ 3000 GBq/mg ($\geq 81,1$ Ci/mg), resultando no radiofármaco com maior atividade específica. (DI IORIO et al., 2022)

A radiomarcção de PSMA-I&T com lutécio-177 envolve a reação do precursor (PSMA-I&T) com cloreto de lutécio ($[^{177}\text{Lu}] \text{LuCl}_3$), em meio tamponado (pH 4-5), sob aquecimento (90-95 °C), em curto intervalo de tempo (cerca de 30 minutos). A radiomarcção é geralmente realizada na presença de ácido ascórbico e/ou ácido gentísico, para evitar a radiólise do radiofármaco. (DI IORIO et al., 2022)

O medicamento experimental, que aqui corresponde ao PSMA-I&T- ^{177}Lu produzido pelo IPEN, será fornecido como um medicamento unidose, com atividade de 7.400 MBq (200 mCi) na data de calibração (24 a 48 horas após a fabricação). A composição do produto está discriminada, por lote de produção, na Tabela 8.

Tabela 8 - Fórmula do lote de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu do IPEN: atividade de marcação 48,1 GBq (1300 mCi) para produção de 4 doses terapêuticas de 200 mCi na data da calibração (48 horas)

COMPONENTES	FUNÇÃO	QUANTIDADE/ATIVIDADE
[¹⁷⁷ Lu] LuCl ₃	Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA)	48,1 GBq (1300 mCi) (Na data de fabricação)
PSMA-I&T	Precursor	1331 - 2938 µg * (888 – 1961 nmol)
Água para injeção	Para reconstituição de PSMA-I&T	0,5–1 mL
Tampão ascorbato de sódio:		
Ácido ascórbico	Eliminador de radicais manutenção pH	52,0 – 181,0 mg
Ascorbato de sódio		
Solução de DTPA 0,4%	Sequestrador de ¹⁷⁷ Lu livre	0,125 – 4,0 mg
Solução de NaCl 0,9%	Diluyente	1,1 – 4,1 mL

* A massa do peptídeo é dependente da atividade específica do Lu-177 na data de produção – a faixa considera os limites inferiores da atividade específica de Lu-177 CA e Lu-177 NCA na data da produção do radiofármaco. Fonte: (Próprio autor, 2024)

As condições de radiomarcção desenvolvidas pelo IPEN resultaram em um radiofármaco com formulação semelhante à utilizada em outras preparações apresentadas na literatura para radiofármacos baseados em PSMA radiomarcados com lutécio-177, mantendo-se os componentes principais da formulação que determinam a farmacocinética e especificidade do radiofármaco (o IFA radioativo e o precursor), porém, particularizando na solução tampão empregada (tampão ascorbato de sódio), que mostrou-se eficaz na obtenção de rendimento de radiomarcção elevado e na manutenção da estabilidade do produto final, sob as condições de armazenamento preconizadas pelo IPEN (frasco monodose acondicionado em balde com gelo seco para transporte até o cliente final).

A formulação proposta pelo IPEN ainda é acrescida da solução de DTPA, para sequestrar ¹⁷⁷Lu livre, que normalmente se apresenta em pequenas porcentagens após o processo de radiomarcção, podendo aumentar ligeiramente, dentro do critério de aceitação do produto acabado, durante o tempo de armazenamento do produto, e no prazo de validade estabelecido (48 horas). O lutécio-177 quelado ao DTPA será rapidamente eliminado da circulação sanguínea após administração ao paciente, pela via renal, evitando o acúmulo do radioisótopo livre no esqueleto, o que acarretaria aumento da dose absorvida na medula óssea.

A utilização de DTPA em preparações de radiofármacos de lutécio-177 é empregada pelo IPEN na produção do radiofármaco octreotato tetraxetana (¹⁷⁷Lu)

(DOTATATO-¹⁷⁷Lu) e encontra respaldo na literatura. (AALBERSBERG et al, 2022; HOOIJMAN et al, 2022; KRAIHAMMER et al, 2023)

Em comparação, Di Iorio et al (2022) descreveu a solução de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com uma faixa de radioatividade entre 17.980–29.790 MBq ao final da síntese, que, neste caso, também é considerado Tempo de Referência de Atividade (ART), com um volume final de 17–25 mL, cuja concentração radioativa está entre 1057 e 1192 MBq/mL. A formulação final do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu descrita por Di Iorio et al (2022), está relacionada na Tabela 9.

Tabela 9 - Fórmula do lote de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu de Di Iorio et al.(2022)

COMPONENTES	FUNÇÃO	QUANTIDADE/ATIVIDADE
[¹⁷⁷ Lu] LuCl ₃	Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA)	18.350–31.040 MBq Tempo de Referência de Atividade (ART)
PSMA-I&T	Precursor	500–800 µg (334–534 nmol)
Água para injeção	Para reconstituição de PSMA-I&T	0,5–1 mL
Composição do tampão gentísico/ascórbico:		
Ácido gentísico	Eliminador de radicais	16,8 mg (109 µmol)
Acetato de sódio	Solução de buffer	32,4 mg (395 µmol)
Hidróxido de sódio	Tampão de equilíbrio de pH	9,6 mg (240 µmol)
Ácido ascórbico	Eliminador de radicais	31,2 mg (177 µmol)
Solução de ácido ascórbico em NaCl 0,9% 20 mg/mL	Diluyente e eliminador de radicais	17–25mL

Fonte: (DI IORIO et.al. 2022)

5.2 Mecanismo de ação do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu

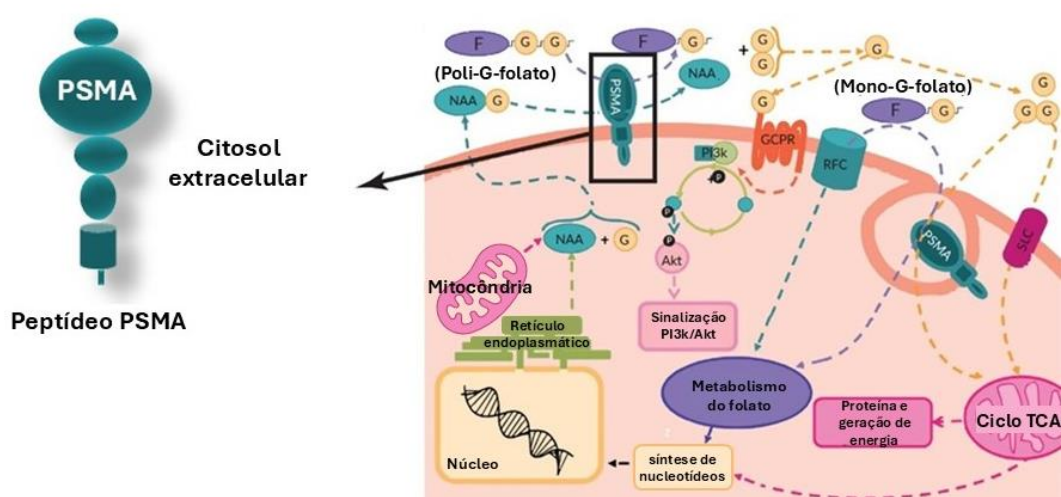
O antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) é uma glutamato carboxipeptidase de transmembrana tipo II, localizada no epitélio acinar secretor da próstata, com múltiplas funções celulares na absorção de nutrientes, migração celular e proliferação celular. O PSMA é codificado pelo gene da folato hidrolase 1 (*FOLH1*), sendo presente no epitélio da próstata e tecidos saudáveis como intestino delgado, túbulos renais, gânglios celíacos e glândulas salivares e é altamente expresso em pacientes com câncer de próstata. (KOZIKOWSKI et al., 2001; SCHMITTGEN et al., 2003; SHEEHAN et al., 2022)

Estudos imuno-histoquímicos demonstraram que a expressão de PSMA se apresenta aumentada principalmente em tumores primários pouco diferenciados e lesões metastáticas, ou resistentes à castração. Essa superexpressão do PSMA,

possibilita uma maior captação de folato, que é essencial para o metabolismo do carbono, atribuindo uma vantagem de sobrevivência em um ambiente privado de folato. Além disso, o PSMA libera glutamato livre de seus ligantes, que ativa a via PI3K/Akt/mTOR que está implicada no crescimento tumoral, o que explica os níveis elevados de glutamato sérico em pacientes com tumores de alto grau. (SHEEHAN et al.,2022)

Dada a função do PSMA no CaP (Figura 10), a sua regulação tem sido amplamente estudada. Além disso, as aberrações de reparo de danos ao DNA têm sido associadas ao aumento da expressão de PSMA. (SHEEHAN et al.,2022)

Figura 10 - Ilustração da função celular do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) em células de câncer de próstata



O PSMA cliva o poli-G-folato e o NAAG, liberando glutamato que se liga aos receptores de glutamato (GPRs) resultando na regulação positiva da via de sinalização oncogênica PI3K/Akt/mTOR. A geração de mono-G-folato a partir da ação enzimática do PSMA no poli-G-folato aumenta o folato disponível localmente e, portanto, a captação pelo RFC (proteínas acessórias da polimerase) e outros meios em células do CaP. Isso é particularmente relevante em condições de baixo folato, nas quais as vias para aumentar a captação de folato são essenciais para a homeostase normal do folato. A liberação simultânea de glutamato de vários substratos pelo PSMA contribui para a geração de energia pelas células cancerígenas, alimentando o ciclo TCA (ciclo de Krebs). Fonte: Adaptado de (SHEEHAN et al.,2022)

No câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC), o nível de expressão de PSMA está associado a um grau de Gleason mais alto e pior sobrevida global (OS), com níveis mais elevados em pacientes com mCRPC *versus* câncer de próstata sensível à castração (CSPC). (SARTOR e BAGHIAN, 2022; SHEEHAN et al.,2022)

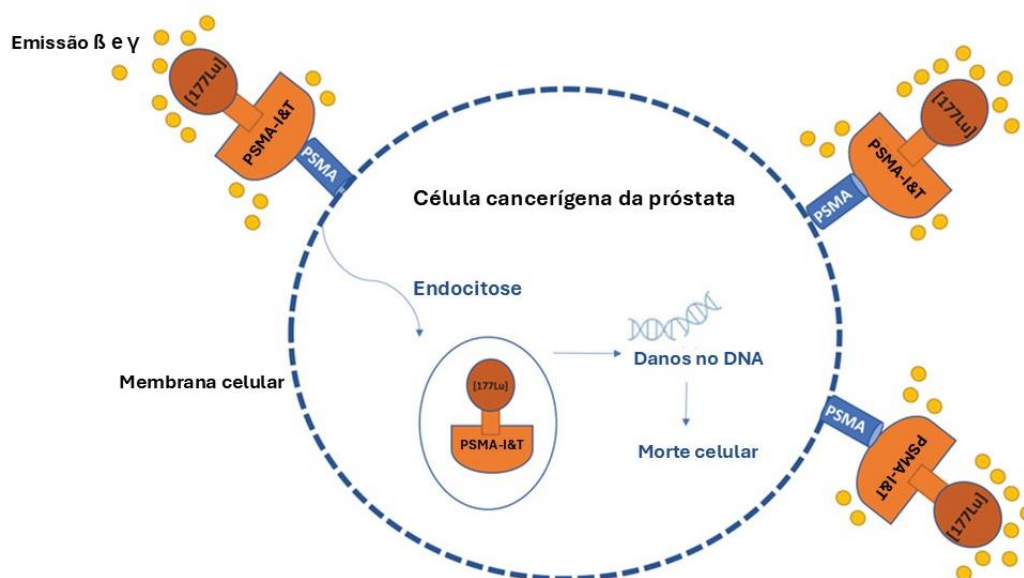
A expressão do antígeno de membrana específico da próstata nos

tumores, pode ser avaliada por imagens PET-PSMA, que fornecem informações quantitativas de captação. A relação entre a captação tumoral e a captação benigna do tecido é uma informação que pode ser avaliada e usada para prever a eficácia antitumoral do PSMA-I&T- ^{177}Lu e para o planejamento do tratamento. (SARTOR e BAGHIAN, 2022; SHEEHAN et al.,2022)

Embora a heterogeneidade seja uma característica do câncer de próstata, e a expressão heterogênea do PSMA esteja bem documentada, o uso de radionuclídeos ajuda a superar o problema da heterogeneidade ao irradiar tanto a célula à qual se liga, quanto o microambiente tumoral circundante. Devido ao comprimento médio e máximo do caminho da partícula β^- do ^{177}Lu em tecidos moles, espera-se que a deposição do isótopo em uma célula tumoral que expressa PSMA, forneça radiação aos tecidos circundantes adjacentes à área de deposição isotópica. A radiação ao redor do local de deposição é um conceito-chave subjacente ao mecanismo de ação desta classe terapêutica. (SARTOR e BAGHIAN, 2022)

Devido a porção do peptídeo do PSMA-I&T- ^{177}Lu , o radiofármaco é direcionado diretamente ao tecido que expressa PSMA e se liga ao PSMA da célula, de modo que o radioisótopo é concentrado no tecido da próstata e metástases, poupando a maioria dos tecidos saudáveis. O conjugado de radioisótopo, então, é internalizado na célula através de endossomos, e o radioisótopo ^{177}Lu libera partículas β^- e γ , causando danos ao DNA, levando à morte celular. O mecanismo de ação do PSMA-I&T- ^{177}Lu está ilustrado na Figura 11. (DELUCE et al.,2022)

Figura 11 - Ilustração do mecanismo de ação do antígeno de membrana específico da próstata marcado com lutécio-177



Mecanismo de ação do antígeno de membrana específico da próstata marcado com lutécio-177: o ligante de direcionamento PSMA-I&T radiomarcado com ^{177}Lu se liga à molécula PSMA na membrana da célula do câncer de próstata > átomo ^{177}Lu libera partículas β e γ > dano ao DNA > morte celular. Fonte: Adaptado de (HEIDEGGER et al., 2022)

Uma limitação ao uso de terapia radionuclídica direcionada ao PSMA, é que devido o PSMA também ser expresso em pequenas quantidades em alguns tecidos saudáveis, a radiotoxicidade deve ser avaliada. (DELUCE et al., 2022)

É importante compreender que o tratamento com PSMA- ^{177}Lu é uma forma de radioterapia interna e ao contrário da radioterapia por feixe externo, não existe uma dose planejada para uma área específica, na terapia com radionuclídeos, a dose vai depender da atividade administrada e do comportamento farmacocinético do traçador e no caso da terapia com PSMA-I&T- ^{177}Lu , a dose administrada pode variar conforme o protocolo utilizado e particularidades do paciente, sendo analisado e definido pelo médico radioncologista. (FERDINANDUS et al., 2018)

5.3 Estudos não clínicos: absorção, biodistribuição, dosimetria (toxicidade radionuclídica) e efeito terapêutico do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em animais

Os estudos não clínicos demonstraram dados importantes relacionados à biodistribuição do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, taxa de absorção tumoral e dosimetria em animais, dados estes, que são obrigatórios para prosseguir com os estudos de aplicação em humanos. Um dos fatores críticos relacionado ao uso de um radiofármaco é a absorção em órgãos e tecidos não alvos, como rins e medula óssea, o que pode implicar em toxicidade ao radiofármaco. Para tanto, foram levantados dados de distribuição, captação em órgãos e eliminação, para avaliar a viabilidade da aplicação em humanos.

5.3.1 Estudo não clínico de Weineisen et al. (2015)

Para os estudos em animais Weineisen et al (2015), utilizaram a marcação automatizada de ⁶⁸Ga (5 nmol) para produzir PSMA-I&T-⁶⁸Ga em atividades específicas de 80–120 GBq/μmol. Para a complexação quantitativa de ¹⁷⁷Lu, foram utilizados 24,5 MBq de ¹⁷⁷LuCl₃ reagidos com um excesso molar de 4,5 vezes de PSMA-I&T, produzindo PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em atividades específicas de 27 GBq/μmol ou mais. (WEINEISEN, et al, 2015)

Para induzir o crescimento tumoral, as células LNCaP (~10⁷ células/200 μL) foram suspensas 1/1 em meio DMEM/mistura nutricional F-12 com Glutamax-I (1:1) e Matrigel® e foram inoculadas por via subcutânea no ombro direito de camundongos CD-1 *nu / nu* (6–8 semanas). Após 2 a 4 semanas (machos) e 4 a 6 semanas (fêmeas), os tumores atingiram 4 a 8 mm de diâmetro, respectivamente, e os animais foram utilizados para os ensaios. (WEINEISEN, et al, 2015)

Os resultados coletados deste estudo estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10 - Resumo dos dados do estudo pré - clínico de Weineisen et al. 2015

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de estudo	Estudo pré-clínico, experimental
Modelo Experimental	células LNCaP injetadas em camundongos CD-1 nu / nu
Radiomarcção/atividade PSMA-I&T	Foram utilizados 24,5 MBq de $^{177}\text{LuCl}_3$ reagidos com um excesso molar de 4,5 vezes de PSMA-I&T, produzindo PSMA-I&T- ^{177}Lu em atividades específicas de 27 GBq/ μmol ou mais
Absorção e biodistribuição	PSMA-I&T- ^{68}Ga (4,7–6,3 MBq) e PSMA-I&T- ^{177}Lu (1,7–2,0 MBq) foram coinjetados nos camundongos e 1h após a injeção, amostras de tecidos de interesse foram pesadas e quantificadas para o ^{68}Ga e após o decaimento de ^{68}Ga , foi realizada a quantificação de ^{177}Lu em contador γ . Tanto o ^{68}Ga como o ^{177}Lu mostraram uma eliminação rápida da circulação e praticamente nenhuma acumulação de fundo 1 hora após a injeção, mais detalhes vide tabela 11 e figura 12.
Dosimetria e toxicidade radionuclídica	foram injetados 1,3–1,5 MBq de PSMA-I&T- ^{177}Lu (33,6–38,7 pmol) em camundongos CD-1 fêmeas que foram sacrificados em 1, 6, 12, 24, 48 e 96 horas após a injeção (n = 5) e a atividade em amostras dos tecidos foram pesadas e quantificadas em um contador γ . Foi realizada uma extrapolação das doses absorvidas para humanos, utilizando 2 métodos diferentes (método 1 [M1] e método 2 [M2]), dimensionamento dos coeficientes de atividade integrados no tempo e o cálculo subsequente das doses absorvidas a partir dos dados de biodistribuição animal. Para ambos os métodos, os maiores valores foram observados para o rim (M1: 8,3 h e M2: 5,8 h). Todos os outros órgãos mostraram tempos de residência consideravelmente menores, mais detalhes vide tabela 12 e 13. A dosimetria extrapolada para PSMA-I&T- ^{177}Lu mostra que a dose absorvida mais elevada por unidade de atividade é esperada nos rins. Os valores são cerca de 1,1 a 1,7 vezes superiores aos valores correspondentes relatados na literatura para outros ligantes
Efeito terapêutico	Neste estudo de Weineisen et al., não foram realizados ensaios para avaliação terapêutica de PSMA-I&T- ^{177}Lu em animais

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.3.1.1 Absorção e biodistribuição de Weineisen et al. (2015)

Para a avaliação da biodistribuição, foram utilizados PSMA-I&T- ^{68}Ga (4,7–6,3 MBq) e PSMA-I&T- ^{177}Lu (1,7–2,0 MBq) coinjetados na veia da cauda de camundongos machos portadores de tumor LNCaP. Uma hora após a injeção, os camundongos foram sacrificados, os órgãos de interesse foram dissecados e a atividade em amostras de tecidos pesados foi quantificada para o ^{68}Ga e após o decaimento de ^{68}Ga (dia seguinte), foi realizada a quantificação de ^{177}Lu em contador γ . (WEINEISEN et al., 2015)

Os resultados de biodistribuição com PSMA-I&T- ^{68}Ga (0,1 nmol) e PSMA-I&T- ^{177}Lu (0,1 nmol) 1 hora após a injeção em camundongos CD-1 *nu/nu* portadores de tumor LNCaP estão resumidos na Tabela 11. Dadas as suas propriedades físico-

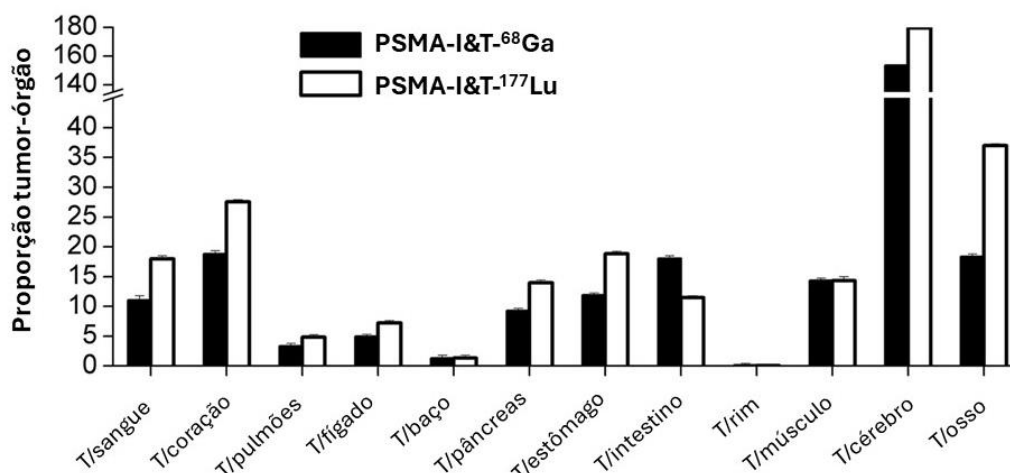
químicas quase idênticas, tanto o ^{68}Ga como o ^{177}Lu mostraram uma eliminação rápida da circulação e praticamente nenhuma acumulação de fundo 1 hora após a injeção. Curiosamente, o aumento da internalização mediada por PSMA de PSMA-I&T- ^{177}Lu , em comparação com seu análogo de ^{68}Ga , foi bem refletida por uma captação aumentada nos tecidos positivos para PSMA, isto é, pulmão, baço e significativamente ($P < 0,05$) maior captação renal e tumoral. Portanto, as proporções tumor:órgão para PSMA-I&T- ^{177}Lu são aumentadas para quase todos os órgãos (Figura 12). (WEINEISEN et al., 2015)

Tabela 11 - Biodistribuição de traçador duplo (%ID/g) em camundongos nu/nu portadores de tumor LNCaP CD-1 1 hora após a injeção (n = 4)

Órgão	PSMA-I&T- ^{68}Ga	PSMA-I&T- ^{177}Lu
Sangue	0,45±0,23	0,44±0,19
Coração	0,26±0,08	0,29±0,08
Pulmão	1,49±0,38	1,65±0,56
Fígado	1,00±0,39	1,10±0,41
Baço	3,88±1,46	5,85±2,26
Pâncreas	0,54±0,15	0,57±0,24
Estômago	0,42±0,10	0,42±0,14
Intestino	0,27±0,07	0,69±0,14
Rim	53,26±9,02	107,24±15,61
Músculo	0,35±0,08	0,56±0,36
Cérebro	0,03±0,02	0,04±0,03
Osso	0,27±0,08	0,22±0,05
Tumor	4,95±1,57	7,96±1,76

%ID/g = porcentagem da dose injetada por grama. Fonte: Adaptado de (WEINEISEN et al., 2015)

Figura 12 - Gráfico da razão tumor-órgão de biodistribuição de traçador duplo de ^{68}Ga e PSMA-I&T- ^{177}Lu 1 hora após a injeção em camundongos CD-1 nu/nu portadores de tumor LNCaP (n=4).



Fonte: Adaptado de (WEINEISEN et al., 2015)

5.3.1.2 Dosimetria e toxicidade radionuclídica de Weineisen et al. (2015)

Para avaliação da dosimetria, foram injetados 1,3–1,5 MBq de PSMA-I&T- ^{177}Lu (33,6–38,7 pmol) em camundongos CD-1 fêmeas do tipo selvagem que foram sacrificados em 1, 6, 12, 24, 48 e 96 horas após a injeção ($n = 5$). Os órgãos de interesse foram dissecados e a atividade em amostras dos tecidos pesados foi quantificada em um contador γ . Utilizando os dados de captação em diferentes pontos de tempo, foi realizada uma extrapolação das doses absorvidas para humanos, utilizando 2 métodos diferentes, dimensionamento dos coeficientes de atividade integrados ao tempo e o cálculo subsequente das doses absorvidas a partir dos dados de biodistribuição animal. (WEINEISEN, et al, 2015)

As doses absorvidas para PSMA-I&T- ^{177}Lu em humanos foram extrapoladas a partir de dados de biodistribuição em camundongos usando 2 métodos de extrapolação alternativos (método 1 [M1] e método 2 [M2]). Para ambos os métodos de escala, os maiores valores foram observados para o rim (M1: 8,3 h e M2: 5,8 h). Todos os outros órgãos, mostraram tempos de residência consideravelmente menores (Tabela 12). (WEINEISEN et al., 2015)

Tabela 12 - Coeficientes de atividade integrados ao tempo para vários órgãos dimensionados para humanos.

ÓRGÃO	TEMPO DE RESIDÊNCIA	
	M1	M2
Conteúdo do coração	0,009	0,011
Parede do coração	0,001	0,001
Pulmão	0,084	0,137
Fígado	0,088	0,072
Rins	8,303	5,757
Pâncreas	0,015	0,03
Baço	0,053	0,033
Útero	0,03	0,005
Estômago	0,02	0,006
Conteúdo SI	0,073	0,013
Adrenais	0,01	0,007
Músculo	0,007	0,422
Cérebro	0,008	0,009
Medula óssea	0,004	0,004
Oso cortical	0,043	0,093
Oso trabecular	0,021	0,046
Restante	0,036	0,036

Fonte: Adaptado de (WEINEISEN et al., 2015)

Para todos os órgãos, as doses totais absorvidas estão resumidas na Tabela 13 e foram inferiores a $5,9 \times 10^{-2}$ mGy/MBq (adrenais M1), exceto rins (2,4 mGy/MBq [M1] ou 1,6 mGy/MBq [M2]). (WEINEISEN et al., 2015)

Tabela 13 - Doses totais absorvidas em diferentes órgãos (mGy/MBq) após aplicação de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, calculadas por ambos os métodos.

ÓRGÃO ALVO	DOSE TOTAL ABSORVIDA (mGy/MBq)	
	M1	M2
Adrenais	5,85E-02	4,10E-02
Cérebro	5,10E-04	5,91E-04
Seios	2,50E-04	2,28E-04
Parede da vesícula biliar	3,42E-03	2,43E-03
Parede inferior do intestino grosso	5,65E-04	4,40E-04
Intestino delgado	9,25E-03	2,64E-03
Parede do estômago	5,56E-03	2,60E-03
Parede superior do intestino grosso	1,92E-03	1,34E-03
Parede do coração	1,86E-03	1,91E-03
Rins	2,40E+00	1,66E+00
Fígado	6,56E-03	5,10E-03

ÓRGÃO ALVO	DOSE TOTAL ABSORVIDA (mGy/MBq)	
	M1	M2
Pulmão	7,81E-03	1,22E-02
Músculo	9,04E-04	1,93E-03
Ovários	7,36E-04	5,33E-04
Pâncreas	1,79E-02	5,75E-03
Medula vermelha	2,00E-03	1,99E-03
Células ostogênicas	4,83E-03	8,45E-03
Pele	3,92E-04	3,17E-04
Baço	3,07E-02	1,95E-02
Testes	8,18E-05	1,16E-04
Timo	2,42E-04	2,58E-04
Tireoide	9,28E-05	1,42E-04
Parede da bexiga urinária	2,73E-04	2,39E-04
Útero	3,33E-02	5,90E-03
Corpo todo	1,12E-02	8,45E-03

Fonte: Adaptado de (WEINEISEN et al., 2015)

Para a extrapolação do coeficiente de atividade integrado no tempo de dados de animais para humanos, a dosimetria extrapolada do órgão para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu mostra que a dose absorvida mais elevada por unidade de atividade é esperada nos rins. Os valores são cerca de 1,1 a 1,7 vezes superiores aos valores correspondentes relatados na literatura para outros ligantes como MIP-1095-¹³¹I com 1,5 mGy/MBq e para J591-¹⁷⁷Lu, com 1,4 mGy/MBq. (WEINEISEN, et al, 2015; ZECHMANN et al., 2014)

5.3.2 Estudo não clínico de Chatalic et al. (2016)

Chatalic et al. (2016), utilizaram camundongos BALB/c nus machos, linhagem de células LNCaP e células de carcinoma de cólon LS174T transfectadas com PSMA humano utilizando plasmideo pcDNA3.1-hPSMA cultivadas em meio RPMI. Os xenoenxertos LS174T-PSMA demonstraram melhor absorção do tumor e crescimento reprodutível, sendo então o modelo selecionado para os experimentos farmacocinéticos e terapêuticos. (CHATALIC et al., 2016)

Neste estudo, o PSMA-I&T foi radiomarcado com ¹¹¹In e ¹⁷⁷Lu, o ¹¹¹In foi utilizado para avaliar a biodistribuição e farmacocinética do PSMA-I&T, enquanto o ¹⁷⁷Lu foi utilizado para avaliar o efeito terapêutico.(CHATALIC et al., 2016)

O PSMA-I&T foi radiomarcado com ¹¹¹InCl₃ em tampão de ácido 2-(N-

morfolino) etanossulfônico (MES) 0,5 M (duas vezes o volume de $^{111}\text{InCl}_3$), pH 5,5, por 10 min a 95 °C sob condições livres de metal. Após a incubação, 4 mM de DTPA foi adicionado a uma concentração final de 0,2 mM para $^{111}\text{InCl}_3$ livre de complexo, a eficiência da marcação foi acima de 95% em todos os experimentos. (CHATALIC et al., 2016)

Para marcação com ^{177}Lu , foi utilizado $^{177}\text{LuCl}_3$ sem adição de carreador (NCA), não foi informado a atividade específica empregada na marcação, em tampão MES 0,5 M (duas vezes o volume de $^{177}\text{LuCl}_3$), pH 5,5, por 20 min a 95 °C com adição de EDTA a uma concentração final de 5 mM para quelação do $^{177}\text{Lu}^{3+}$ livre na solução após a reação. A eficiência de marcação foi de 95% e a pureza radioquímica foi de 93-95%. (CHATALIC et al., 2016)

Os resultados coletados deste estudo estão resumidos na Tabela 14.

Tabela 14 - Resumo dos dados do estudo pré - clínico de Chatalic et al. 2016

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de estudo	Pré - clínico, experimental
Modelo Experimental	Células LNCaP e células de carcinoma de cólon LS174T transfectadas com PSMA humano utilizando plasmídeo pcDNA3.1-hPSMA e camundongos BALB/c nus machos
Radiomarcagem/atividade PSMA-I&T	Foi utilizado PSMA-I&T radiomarcado com ^{177}Lu NCA, não foi informado a atividade específica
Absorção e biodistribuição	8 grupos de 4 camundongos xenoinxertados com LS174T-PSMA receberam 0,2 MBq de PSMA-I&T- ^{111}In com e sem coinjeção de 2-PMPA (para avaliar o efeito na retenção tumoral e renal) e a biodistribuição foi determinada em 1, 4, 24 e 48 horas após a injeção. A captação no tumor foi maior em 1 e 4 horas após a injeção e diminuiu significativamente entre 4 e 24 horas após a injeção, com a co-injeção de 2-PMPA houve redução significativa da captação renal mas também interferiu na captação tumoral (vide figuras 13A e B)
Dosimetria e toxicidade radionuclídica	3 grupos de 4 camundongos xenoinxertados com LS174T-PSMA injetados com 100 MBq de PSMA-I&T- ^{177}Lu (0,35 nmol) com e sem coinjeção de 2-PMPA (50 nmol). Foram monitorados o peso corporal duas vezes por semana e a função renal avaliada 3 meses após o tratamento pela captação renal DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e através dos níveis de creatinina plasmática. Doses absorvidas estimadas em tumor, rins, baço e supra-renais foram 36, 30, 1 e 2 Gy, respectivamente, para PSMA-I&T- ^{177}Lu sozinho e 15, 5, 0,2 e 0,3 Gy, respectivamente, para PSMA-I&T- ^{177}Lu com 2-PMPA (vide figura 14). A razão tumor:rins melhorou substancialmente de 1,2 para 3,0 quando PSMA-I&T- ^{177}Lu foi co-injetado com 2-PMPA. Rins de camundongos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu + 2-PMPA apresentaram morfologia normal, enquanto rins de camundongos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu apresentaram extenso dano cortical.

CATEGORIA	RESULTADOS
Efeito terapêutico	3 grupos de 10 camundongos com xenoenxertados com LS174T-PSMA injetados com 100 MBq de PSMA-I&T-177Lu (0,35 nmol) com e sem 2-PMPA (50 nmol). O crescimento do tumor foi monitorado por medições do calibre e monitoramento do peso corporal duas vezes por semana. Os desfechos foram definidos como (1) perda de peso corporal > 20% do peso inicial ou perda de peso corporal > 15% em dois dias, (2) volume do tumor de 2.000 mm ³ , (3) ulceração do tumor. O crescimento do tumor LS174T-PSMA foi significativamente inibido por 100 MBq de PSMA-I&T-177Lu, sendo mais eficaz com PSMA-I&T-177Lu sozinho em comparação com PSMA-I&T-177Lu + 2-PMPA. O tempo médio de duplicação dos tumores de camundongos tratados com veículo, PSMA-I&T-177Lu e PSMA-I&T-177Lu + 2-PMPA foi de 6,1 ± 1,1 dias, 13,9 ± 1,7 dias e 7,3 ± 1,7 dias, respectivamente. A sobrevida média para esses grupos foi de 13 dias, 29 dias e 19 dias, respectivamente

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.3.2.1 Absorção e biodistribuição de Chatalic et al. (2016)

Para o escalonamento de dose, quatro grupos de cinco camundongos com xenoenxertos subcutâneos que expressam PSMA (flanco direito, LNCaP e flanco esquerdo, LS174T-PSMA) foram injetados por administração intravenosa com 0,2 MBq de PSMA-I&T-¹¹¹In (atividade específica 2 MBq/nmol), em veículo (PBS/ 0,5 % BSA) na veia da cauda. O efeito da dose de PSMA-I&T na biodistribuição de PSMA-I&T-¹¹¹In foi estudado através da administração de diferentes doses (0,1 - 0,3 - 1 - 10 nmol/camundongo). Duas horas após a injeção, os camundongos foram sacrificados e a biodistribuição de PSMA-I&T-¹¹¹In foi determinada. Tumores, sangue, órgãos e tecidos relevantes foram dissecados, pesados e a radioatividade em cada amostra foi quantificada usando um contador γ . Os resultados foram expressos como porcentagem da dose injetada por grama de tecido (%ID/g). (CHATALIC et al., 2016)

Para determinar a farmacocinética do PSMA-I&T, oito grupos de quatro camundongos com xenoenxertos subcutâneos LS174T-PSMA receberam uma injeção intravenosa de 0,2 MBq de PSMA-I&T-¹¹¹In (0,3 nmol) em veículo e a biodistribuição foi determinada em 1, 4, 24 e 48 horas após a injeção. (CHATALIC et al., 2016)

Os camundongos foram injetados com e sem coinjeção de 2-PMPA (50 nmol) para estudar o efeito do 2-PMPA na retenção tumoral e renal do PSMA-I&T. (CHATALIC et al., 2016)

No ensaio de de biodistribuição, as doses ideais de PSMA-I&T-¹¹¹In direcionadas ao tumor foram 0,1 - 0,3 nmol para tumores LS174T-PSMA e 0,1 - 1,0 nmol para tumores LNCaP. A captação tumoral com 0,3 nmol de PSMA-I&T-¹¹¹In foi de $17,0 \pm 2,4\%$ ID/g e $11,7 \pm 5,5\%$ ID/g para LS174T-PSMA e LNCaP, respectivamente ($p = 0,095$). O traçador também se acumulou especificamente nos rins, baço, pulmões, glândulas salivares e supra-renais e a maior captação foi medida nos rins ($122 \pm 27,0\%$ ID/g para 0,3 nmol de PSMA-I&T-¹¹¹In). (CHATALIC et al., 2016)

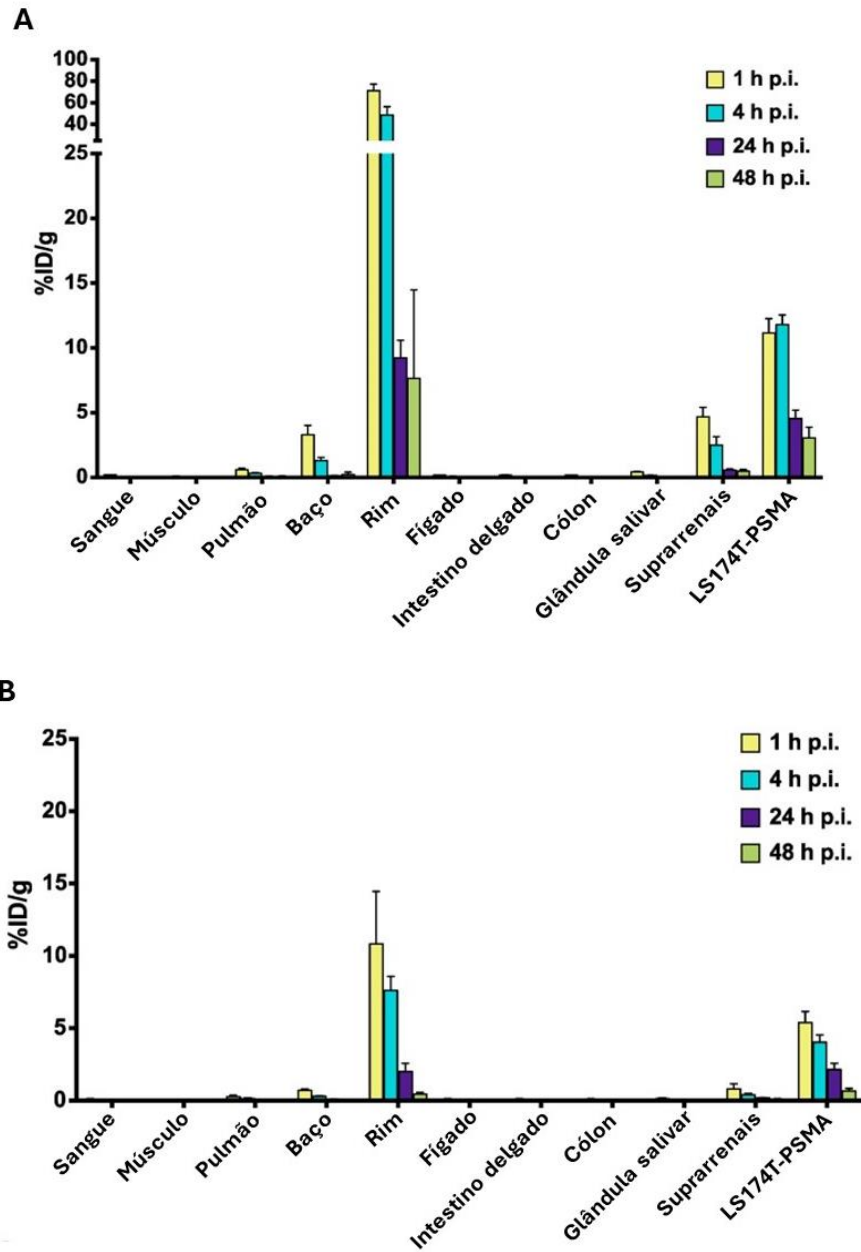
Para reduzir a retenção renal, foram avaliadas diferentes estratégias de proteção renal. A coinjeção de 4 mg de gelofusina não reduziu significativamente a captação renal de PSMA-I&T-¹¹¹In ($p = 0,42$), enquanto a coinjeção de 10 nmol de 2-PMPA reduziu significativamente a captação nos rins ($p = 0,008$), baço ($p = 0,016$), pulmão ($p = 0,032$), adrenais ($p = 0,032$) e tumores LS174T-PSMA ($p = 0,008$), mas não em tumores LNCaP ($p = 0,310$). As maiores proporções tumor:rim para LS174T-PSMA foram obtidas com 50 nmol de 2-PMPA. A co-injeção de 50 nmol de 2-PMPA resultou em uma redução de 7 vezes na captação renal (de $135,9 \pm 31,2\%$ ID/g para $19,5 \pm 1,8\%$ ID/g), enquanto a captação tumoral foi reduzida apenas 2 vezes, de $14,9 \pm 2,8\%$ ID/g a $6,8 \pm 1,0\%$ ID/g (LS174T-PSMA) e de $11,0 \pm 6,0\%$ ID/g a $5,4 \pm 2,3\%$ ID/g (LNCaP). (CHATALIC et al., 2016)

A injeção de 2-PMPA influenciou significativamente nas taxas de captação da relação tumor:rim ($p < 0,001$). A redução mais eficaz da captação do traçador renal foi obtida por coinjeção de PSMA-I&T-¹¹¹In com 2-PMPA ou pré-injeção de 2-PMPA 15 minutos antes de PSMA-I&T-¹¹¹In. (CHATALIC et al., 2016)

A dose ideal de PSMA-I&T-¹¹¹In (0,3 nmol) foi selecionada para determinar a farmacocinética do traçador. Para o PSMA-I&T-¹¹¹In, a captação no tumor foi maior em 1 e 4 horas após a injeção e diminuiu significativamente entre 4 e 24 horas após a injeção ($p = 0,029$) e para o PSMA-I&T-¹¹¹In com coinjeção de 2-PMPA, a captação do tumor foi maior 1 hora após a injeção e diminuiu significativamente de 1 a 4 horas após a injeção ($p = 0,029$), como pode ser observado nas Figuras 13A e B. (CHATALIC et al., 2016)

A captação em órgãos saudáveis que expressam PSMA diminuiu significativamente em ambos os grupos entre 4 e 24 horas após a injeção ($p = 0,029$). (CHATALIC et al., 2016)

Figura 13 - Gráfico de biodistribuição de ^{111}In -PSMA I&T (0,3 nmol) sozinho (A) e com coadministração de 50 nmol de 2-PMPA (B) em diferentes pontos de tempo após a injeção de ^{111}In -PSMA I&T em camundongos portadores de xenoinxertos LS174T-PSMA.



Fonte: Adaptado de (CHATALIC et al., 2016)

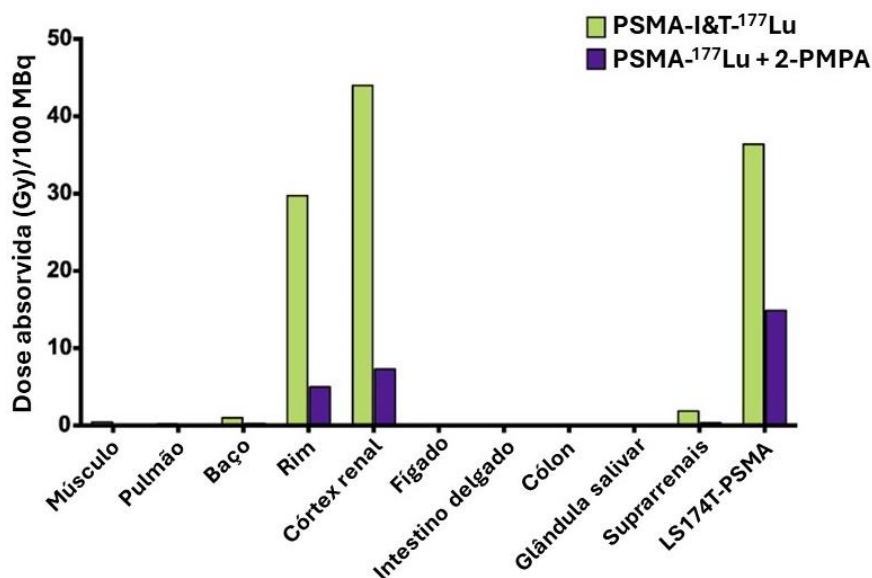
5.3.2.2 Dosimetria e toxicidade radionuclídica de Chatalic et al. (2016)

Para avaliar a potencial toxicidade renal de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, Chatalic et al. utilizaram três grupos de quatro camundongos com xenoenxertos subcutâneos LS174T-PSMA e injeção intravenosa de 100 MBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (0,35 nmol) em veículo com e sem co-injeção de 2-PMPA (50 nmol). O peso corporal foi monitorado duas vezes por semana. A função renal foi avaliada três meses após o tratamento pela quantificação da captação renal de ácido 99m Tc-dimercaptosuccínico (DMSA-^{99m}Tc) usando SPECT e através dos níveis de creatinina plasmática. Os camundongos foram injetados com 29 ± 5 MBq de DMSA-^{99m}Tc e as imagens foram adquiridas com o U-SPECT-II/CT, 2 horas após a injeção.

Quatro dias antes da varredura, amostras de plasma foram coletadas e os níveis de creatinina foram analisados. Os critérios de desfecho foram definidos como perda de peso corporal > 20% do peso corporal inicial ou perda de peso corporal > 15% em dois dias. Um camundongo atingiu o critério de desfecho 111 dias após o início da terapia. Os demais camundongos foram eutanasiados 118 dias após o início da terapia para análise histopatológica dos rins. (CHATALIC et al., 2016)

Os dados de biodistribuição foram utilizados para determinação das doses absorvidas estimadas para tumores e órgãos (Figura 14). Doses absorvidas estimadas de 100 MBq PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em tumor, rins, baço e supra-renais foram 36, 30, 1 e 2 Gy, respectivamente, para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu sozinho e 15, 5, 0,2 e 0,3 Gy, respectivamente, para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com 2-PMPA. A razão de dose tumor:rins melhorou substancialmente de 1,2 para 3,0 quando PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi co-injetado com 2-PMPA. Consequentemente, a co-injeção de 2-PMPA diminuiu a dose absorvida pelos rins de 30 Gy para 12 Gy. Estas doses absorvidas pelos rins foram calculadas assumindo distribuição uniforme de radioatividade. No entanto, os exames SPECT obtidos 1 hora após a injeção de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu mostraram claramente a localização preferencial da radioatividade no córtex renal. Portanto, os cálculos dosimétricos foram ajustados para estimar as doses absorvidas no córtex renal, levando em consideração esta localização preferencial de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu no córtex. As doses absorvidas no córtex renal foram de 44 e 7,3 Gy para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu sozinho e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com 2-PMPA, respectivamente. Doses absorvidas para outros órgãos de 100 MBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram inferiores a 1 Gy. (CHATALIC et al., 2016)

Figura 14 - Dosimetria de PSMA-I&T- ^{177}Lu em camundongos portadores de xenoenxertos LS174T-PSMA.



Doses absorvidas (em Gy/100 MBq PSMA-I&T- ^{177}Lu) foram extrapoladas a partir de dados de biodistribuição com e sem coinjeção de 2-PMPA. Fonte: Adaptado de (CHATALIC et al., 2016)

Camundongos não portadores de tumor tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu + 2-PMPA ganharam peso corporal ao longo de 110 dias. Em contrapartida, foi observado um aumento no peso corporal até 50 dias para camundongos tratados apenas com PSMA-I&T- ^{177}Lu , seguido por um declínio lento no peso corporal até 110 dias. Três meses após a terapia, a função renal foi monitorada medindo a captação renal com DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e os níveis de creatinina plasmática. A captação renal DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi significativamente reduzida em camundongos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu ($1,0 \pm 0,3\%$ ID/g) em comparação com camundongos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu + 2-PMPA ($9,8 \pm 1,6\%$ ID/g, $p < 0,001$). Os níveis de creatinina plasmática foram aumentados em camundongos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu ($8,2 \pm 1,7\%$ ID/g) em comparação com camundongos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu + 2-PMPA ($4,7 \pm 2,1\%$ ID/g, $p = 0,114$). Rins de camundongos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu + 2-PMPA apresentaram morfologia normal, enquanto rins de camundongos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu apresentaram extenso dano cortical. O dano glomerular foi determinado por espessamento e enrugamento segmentar da membrana basal glomerular e aumento da matriz mesangial, com células endoteliais picnóticas e podócitos. Além disso, havia esclerose glomerular global e focal. O compartimento intersticial tubular do córtex apresentava necrose tubular aguda extrema com atipia das células epiteliais. (CHATALIC et al., 2016)

5.3.2.3 Efeito terapêutico em animais de Chatalic et al. (2016)

Para determinar a eficácia terapêutica de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, Chatalic et al (2016) utilizaram três grupos de dez camundongos com xenoenxertos subcutâneos de LS174T-PSMA, no qual foram injetados por via intravenosa com 100 MBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (0,35 nmol) em veículo com e sem 2-PMPA (50 nmol). O crescimento do tumor foi monitorado por medições do calibre em três dimensões e monitoramento do peso corporal, duas vezes por semana. Os critérios de desfecho foram definidos como (1) perda de peso corporal > 20% do peso corporal inicial ou perda de peso corporal > 15% em dois dias, (2) volume do tumor de 2.000 mm³, (3) ulceração do tumor. (CHATALIC et al., 2016)

Os camundongos com tumores LS174T-PSMA subcutâneos (n = 4) ou intraperitoneais (n = 12) foram injetados por via intravenosa com 20 MBq PSMA-I&T-¹¹¹In (0,3 nmol, atividade específica 67 MBq/nmol) em veículo, com e sem co-injeção de 2 -PMPA (50 nmol). Uma hora após a injeção, os camundongos foram sacrificados e as imagens foram adquiridas em SPECT/CT. (CHATALIC et al., 2016)

O crescimento do tumor LS174T-PSMA foi significativamente inibido por 100 MBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. Foi observada uma inibição de crescimento mais eficaz com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu sozinho em comparação com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu + 2-PMPA. O tempo médio de duplicação para tumores de camundongos tratados com veículo, PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e PSMPA-¹⁷⁷ Lu + 2-PMPA foi de 6,1 ± 1,1 dias, 13,9 ± 1,7 dias e 7,3 ± 1,7 dias, respectivamente. A sobrevida média para esses grupos foi de 13 dias, 29 dias e 19 dias, respectivamente. A sobrevida média diminuiu significativamente no grupo que recebeu 2-PMPA em comparação com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu sozinho (p = 0,0007). (CHATALIC et al., 2016)

5.3.3 Estudo não clínico de Yusufi et al. (2021)

Foram utilizadas as linhas celulares LNCaP e C4-2 e camundongos SCID nos estudos de xenoenxerto tumoral para avaliar a biodistribuição, absorção tumoral e o efeito terapêutico do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. (YUSUFI, et al 2021)

As linhagens celulares foram cultivadas em meio RPMI suplementado com 10% de soro fetal de bezerro e penicilina-estreptomicina (100 UI/mL) a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂ /ar umidificado. Para inoculação subcutânea, os animais

foram anestesiados com inalação de isoflurano e foram injetados 5×10^6 células em 100 μ L de meio RPMI isento de soro e 100 μ L de Matrigel®, no lado direito, na região dos ombros. (YUSUFI, et al 2021)

O PSMA-I&T- 177 Lu foi sintetizado em um módulo de síntese, com 200 μ g do precursor PSMA-I&T em 50% (v/v) EtOH/H₂O foram marcados com 10 GBq de 177 LuCl₃ adicionado de carregador em NaOAc (0,04 M, pH 5,5) a 90 °C por 30 min, com adição subsequente de 4 mg de ácido gentísico para evitar radiólise (pureza radioquímica, 99%–100%). Não foi informado a atividade específica utilizada. (YUSUFI, et al 2021)

Os resultados coletados deste estudo estão resumidos na Tabela 15.

Tabela 15. Resumo dos dados do estudo pré - clínico de Yusufi et al., 2021

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de estudo	Pré-clínico, experimental
Modelo Experimental	linhas celulares LNCaP e C4-2 e camundongos SCID
Radiomarcção/atividade PSMA-I&T	PSMA-I&T- 177 Lu foi sintetizado em um módulo de síntese, 200 μ g do precursor PSMA-I&T foram radiomarcados com 10 GBq de 177 LuCl ₃ ca. Não foi informado a atividade específica utilizada.
Absorção e biodistribuição	40 pmol de PSMA-I&T- 177 Lu (atividade molar, 75 MBq/nmol) em 200 μ L de solução salina tamponada com fosfato foram injetados por via intravenosa na veia da cauda de cinco camundongos SCID's xenoenxertados. Os animais foram sacrificados nos momentos definidos, sendo 1, 12, 24, 48 e 168 horas após a injeção (vide figura 15). o PSMA-I&T- 177 Lu apresentou padrão típico de biodistribuição de ligantes direcionados ao PSMA, com depuração sanguínea rápida, baixa captação em órgãos normais, com exceção dos rins e baço, e diminuição global contínua e ótima razão tumor:rins (vide tabela 16). O padrão de biodistribuição de PSMA-I&T- 177 Lu foi consistente com dados pré-clínicos de Weineisen et al, 2015 e Chatalic et al, 2016. PSMA-I&T- 177 Lu mostrou um perfil cinético contrastante de captação tumoral, aumentando até 48 horas após a injeção, diminuindo durante o restante do estudo.
Dosimetria e toxicidade radionuclídica	Para estabelecer a dosimetria, cinco pontos no tempo foram utilizados para calcular os coeficientes de atividade integrados no tempo. As doses normais de radiação em órgãos foram estimadas para o modelo anatômico adulto padrão de 70 kg usando o acúmulo de atividade orgânica dependente do tempo (em porcentagem da dose injetada por grama, %ID/g) e as atividades corporais totais medidas nos estudos de biodistribuição em camundongos. As doses absorvidas nos órgãos de risco, como rins, foram de 1,30 mGy/MBq e na medula foi de 1,76E-03 mGy/MBq. As doses absorvidas no cérebro, timo e tireoide foram de 1,21E-03 mGy/MBq, 1,33E-03 mGy/MBq e 1,25E-03 mGy/MBq, respectivamente.(vide tabela 17)

CATEGORIA	RESULTADOS
Efeito terapêutico	Foram injetados uma dose única de 30 MBq de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu em camundongos SCID's contendo xenoenxerto C4-2. Nos grupos de controle, os animais foram injetados com 1 nmol de PSMA-I&T. A expressão de PSMA nos xenoenxertos foi determinada por imagens PET pré-terapêuticas no terceiro dia antes da terapia. O tamanho do tumor foi medido uma vez por semana por ressonância magnética até 6 semanas após a injeção. Os animais tratados com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu apresentaram uma taxa de sobrevida média de 35 dias. Os tumores continuaram a crescer no grupo controle após aplicação de PSMA-I&T não marcado. A sobrevivência média determinada pelo ponto final de tumores maiores que 1,5 cm foi de 10,5 dias para PSMA-I&T não marcado (vide tabela 18)

Fonte: (Próprio autor, 2024)

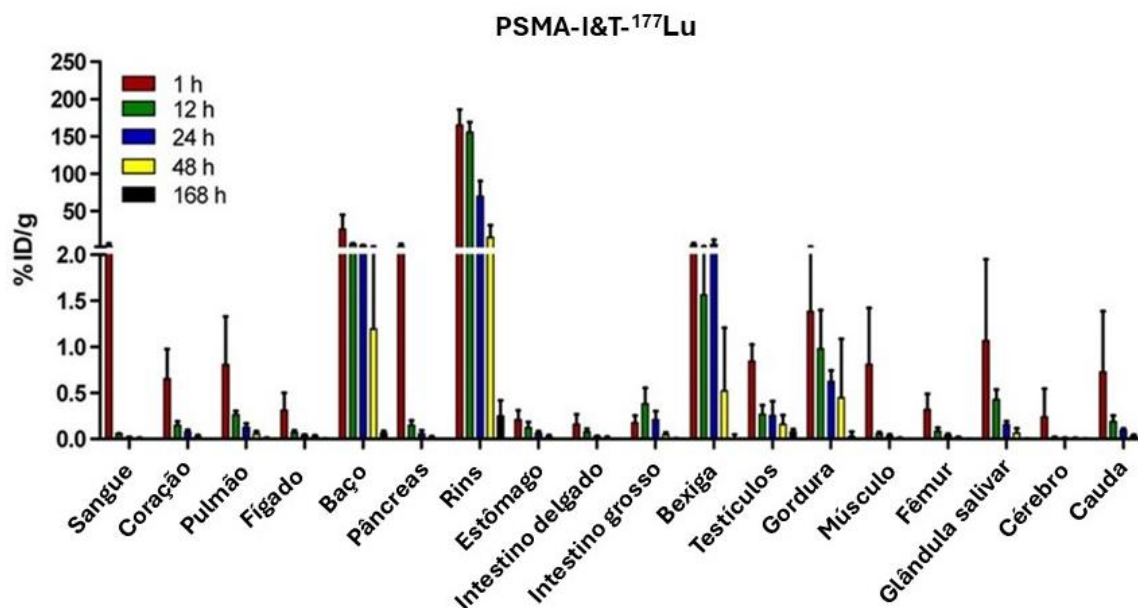
5.3.3.1 Absorção e biodistribuição de Yusufi et al. (2021)

Para o estudo de biodistribuição, 40 pmol de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (atividade molar, 75 MBq/nmol) em 200 µL de solução salina tamponada com fosfato foram injetados por via intravenosa na veia da cauda de cinco camundongos SCID's xenoenxertados (um para cada ponto no tempo). Os animais foram sacrificados nos momentos definidos, sendo 1, 12, 24, 48 e 168 horas após a injeção. (YUSUFI, et al 2021)

Foram coletados sangue e tecidos de interesse, incluindo o tumor, que foram pesados e contados usando um contador γ automatizado. As razões de captação tumor:rim foram calculadas. (YUSUFI, et al 2021)

O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu apresentou padrão típico de biodistribuição de ligantes direcionados ao PSMA, com depuração sanguínea rápida, baixa captação em órgãos normais, com exceção dos rins e baço, e diminuição global contínua. O padrão de biodistribuição de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi consistente com dados pré-clínicos de Weineisen et al. (2015) e Chatalic et al. (2016). (YUSUFI et al., 2021)

No tempo de 1 hora houve alta captação nos rins e baço, com $165,50 \pm 20,46\%$ ID/g e $26,06 \pm 18,99\%$ ID/g, respectivamente, como demonstrado na Figura 15. O declínio nestes órgãos começou a partir de 24 horas, com $76,84 \pm 22,70\%$ ID/g nos rins e $4,02 \pm 0,74\%$ ID/g no baço, permanecendo em declínio até o tempo final de 168 horas, quando a atividade observada foi mínima para qualquer órgão. (YUSUFI et al.,2021)

Figura 15 - Gráfico de biodistribuição do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu

Resultados de biodistribuição em 1, 12, 24, 48 e 168 horas após administração intravenosa de 40 pmol do radiofármaco. Fonte: Adaptado de (YUSUFI et al., 2021)

A captação tumoral em xenoinxertos LNCaP foi $4,4 \pm 1,5\%$ ID/g em 1 hora. A captação tumoral 168 horas após a injeção, obteve uma retenção de atividade de $1,0 \pm 0,2\%$ ID/g. O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu mostrou um perfil cinético contrastante de captação tumoral, aumentando até 48 horas após a injeção, diminuindo durante o restante do estudo, como pode ser observado na Tabela 16. (YUSUFI et al., 2021)

Tabela 16 - Absorção de atividade em %ID/g de ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T em tumores LNCaP e rins de 1h até 168h.

	1 h	12 h	24 h	48 h	168 h
Tumor	4,4±1,5	5,5±1,7	6,2±1,9	4,3±2,4	1,0±0,2
Rins	165,5±20,5	171,6±15,0	76,8±22,7	18,5±20,1	0,5±0,3
Razão tumor:rim	0,03±0,01	0,03±0,01	0,10±0,04	0,4±0,3	2,4±1,2

As proporções tumor:rim de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu de 1h a 168h foram calculadas pelos valores de %ID/g. Os dados são apresentados como média \pm DP (n=5). Fonte: Adaptado de (YUSUFI et al., 2021)

A cinética de retenção na escala logarítmica nos rins, osso (incluindo medula) e tumor revelou que a depuração foi mais rápida nos rins, as taxas de depuração (acumulação de atividade em %ID/g ao longo do tempo) em 1h para

PSMA-I&T- ^{177}Lu foram de 0,012 no tumor, 0,035 nos rins e 0,017 no osso (medula). (YUSUFI et al., 2021)

5.3.3.2 Dosimetria e toxicidade radionuclídica de Yusufi et al. (2021)

Para estabelecer a dosimetria, cinco pontos no tempo foram utilizados para calcular os coeficientes de atividade integrados no tempo. As integrais de tempo de atividade para o acúmulo nos órgãos fonte significativos foram geradas tanto por integração numérica quanto por decaimento físico, estimando a variância para AUC (área sob a curva). As doses normais de radiação em órgãos foram estimadas para o modelo anatômico adulto padrão de 70 kg usando o acúmulo de atividade orgânica dependente do tempo (em porcentagem da dose injetada por grama, %ID/g) e as atividades corporais totais medidas nos estudos de biodistribuição em camundongos. (YUSUFI, et al 2021)

Os tempos de permanência de ^{177}Lu foram calculados com a diferença entre o tempo de permanência total do corpo e a soma dos tempos de permanência nos órgãos e na urina e as doses absorvidas (em mGy/MBq) nos órgãos de um adulto padrão, foram calculadas utilizando o software OLINDA/EXM®. (YUSUFI, et al 2021)

As doses absorvidas nos principais órgãos e tecidos estão apresentadas na Tabela 17. As doses absorvidas nos órgãos de risco mais relevantes para terapia com radionuclídeos, como rins, foram de 1,30 mGy/MBq e na medula foi de $1,76\text{E}-03$ mGy/MBq. As doses absorvidas no cérebro, timo e tireoide foram de $1,21\text{E}-03$ mGy/MBq, $1,33\text{E}-03$ mGy/MBq e $1,25\text{E}-03$ mGy/MBq, respectivamente. (YUSUFI et al., 2021)

Tabela 17 - Doses de radiação (intervalo de micção de 1h) para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu calculadas para os principais órgãos e tecidos de humanos (homens adultos) usando o software OLINDA®.

ÓRGÃO ALVO	ALFA	BETA	FÓTON	TOTAL
Supra-renais	0.00E+00	1.11E-03	3.49E-03	4.60E-03
Cérebro	0.00E+00	1.11E-03	9.19E-05	1.21E-03
Parede da vesícula biliar	0.00E+00	1.11E-03	1.94E-03	3.06E-03
Parede do intestino grosso inferior	0.00E+00	1.11E-03	6.59E-04	1.77E-03
Intestino delgado	0.00E+00	1.11E-03	1.19E-03	2.31E-03
Parede do estômago	0.00E+00	1.11E-03	1.40E-03	2.52E-03
Parede do intestino grosso superior	0.00E+00	1.11E-03	1.17E-03	2.28E-03
Parede do coração	0.00E+00	2.39E-03	5.39E-04	2.93E-03
Rins	0.00E+00	1.27E+00	2.29E-02	1.30E+00
Fígado	0.00E+00	1.73E-03	1.49E-03	3.22E-03
Pulmões	0.00E+00	4.24E-03	4.76E-04	4.72E-03
Músculo	0.00E+00	1.11E-03	6.23E-04	1.74E-03
Pâncreas	0.00E+00	1.11E-03	2.61E-03	3.73E-03
Medula vermelha	0.00E+00	8.24E-04	9.34E-04	1.76E-03
Células osteogênicas	0.00E+00	3.58E-03	9.33E-04	4.51E-03
Pele	0.00E+00	1.11E-03	2.67E-04	1.38E-03
Baço	0.00E+00	8.67E-02	4.81E-03	9.16E-02
Timo	0.00E+00	1.11E-03	2.16E-04	1.33E-03
Tireoide	0.00E+00	1.11E-03	1.36E-04	1.25E-03
Parede da bexiga urinária	0.00E+00	9.44E-02	2.69E-03	9.71E-02
Corpo total	0.00E+00	6.67E-03	7.41E-04	7.41E-03

Fonte: Adaptado de (YUSUFI et al., 2021)

O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, apresentou uma cinética de depuração favorável em tecidos saudáveis, demonstrado por valores mais elevados em órgãos e pela baixa concentração sanguínea nas primeiras horas e um declínio subsequente nos órgãos. (YUSUFI, et al 2021)

A toxicidade renal é uma grande preocupação no uso clínico da terapia com radioligantes com PSMA, embora apenas casos raros de toxicidade renal tenham sido relatados e a dosimetria clínica na literatura indique que uma dose crítica para os rins é atingida após 4–6 ciclos. Como a toxicidade renal após a terapia com radionuclídeos é frequentemente um efeito colateral de longo prazo, esta possibilidade é especialmente relevante para a potencial aplicação futura da terapia com radioligantes com PSMA em estágios iniciais de progressão da doença.

(LANGBEIN, CHAUSSÉ, BAUM, 2018; YUSUFI et al., 2021)

A toxicidade das glândulas salivares é uma grande preocupação usando emissores α ou β , neste estudo pré-clínico de Yusufi et al., a captação das glândulas salivares não foi avaliada, dadas as diferenças na expressão de PSMA entre as glândulas salivares murinas e humanas. Esta questão deve ser investigada em um ensaio clínico de fase I ou utilizando diferentes modelos clínicos (por exemplo, suínos), tal como publicado anteriormente para o PSMA-617- ^{177}Lu . (YUSUFI et al., 2021)

Os cálculos das doses estimadas entregues aos principais órgãos e tecidos humanos foram baseados nos dados de biodistribuição de PSMA-I&T- ^{177}Lu durante 7 dias. Cálculos de dose utilizando dados pré-clínicos para PSMA-I&T- ^{177}Lu foram realizados por Weineisen et al., resultando em doses absorvidas semelhantes nos principais órgãos. (WEINEISEN et al., 2015; YUSUFI et al., 2021)

5.3.3.3 Efeito terapêutico em animais de Yusufi et al. (2021)

Para avaliação da terapia, foi injetado uma dose única de 30 MBq de PSMA-I&T- ^{177}Lu diluído em 200 μL de tampão fosfato solução salina (atividade molar, 30 MBq/nmol) em camundongos SCID's contendo xenoenxerto C4-2. Nos grupos de controle, os animais foram injetados com 1 nmol de PSMA-I&T. A expressão de PSMA nos xenoenxertos foi determinada por imagens PET pré-terapêuticas no terceiro dia antes da terapia. O tamanho do tumor foi medido uma vez por semana por ressonância magnética até 6 semanas após a injeção. Os volumes tumorais no início do estudo (3 semanas após a inoculação e 5 dias antes do tratamento), tiveram uma média de $195,0 \pm 41,4 \text{ mm}^3$ e $275,8 \pm 113,6 \text{ mm}^3$ para PSMA-I&T- ^{177}Lu e PSMA-I&T, respectivamente. (YUSUFI, et al 2021)

As mudanças nos volumes absolutos do tumor e nos volumes relativos do tumor ao longo do tempo estão apresentados na Tabela 18, com alterações no crescimento tumoral dos respectivos grupos de tratamento e controle, nos dias antes/depois do tratamento (dia 0). (YUSUFI et al., 2021)

Tabela 18 - Relação do volume do tumor ao longo do tempo

Ponto de tempo (dia/antes/pós- tratamento)	Grupo de tratamento PSMA- I&T- ¹⁷⁷ Lu		Grupo de controle PSMA-I&T	
	Volume tumoral (mm ³)	Volume tumoral (volume relativo)	Volume tumoral (mm ³)	Volume tumoral (volume relativo)
-5	195,0±41,4	1,0±0,0	275,8±113,6	1,0±0,0
2	457,9±108,1	2,4±0,2	516,8±185,6	2,3±0,3
8	376,4±83,3	2,0±0,2	571,0±262,4	3,2±0,2
14	387,5±60,4	2,3±0,5	574,7±239,3	6,5±1,7
21	674,0±206,7	3,6±0,9	540,2±265,1	11,5±2,0
28	691,7±183,9	4,8±1,6	809,3	39,6
35	409,0±24,5	3,3±0,8		
43	712,2±119,4	6,2±2,7		

Fonte: Adaptado de (YUSUFI et al., 2021)

Os tumores tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu apresentaram retenção de crescimento e apresentaram novo crescimento após retenção inicial. No final do estudo (semana 6), os tumores tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu apresentaram um volume de $712,2 \pm 119,4 \text{ mm}^3$ com mudança relativa de $6,2 \pm 2,7$, enquanto a taxa de sobrevida média dos animais tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi de 35 dias. Os tumores continuaram a crescer no grupo controle após aplicação de PSMA-I&T não marcado. A sobrevivência média determinada pelo ponto final de tumores maiores que 1,5 cm foi de 10,5 dias para PSMA-I&T não marcado. (YUSUFI et al., 2021)

5.4 Estudos clínicos: biodistribuição, dosimetria, segurança e eficácia do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em humanos

Para os efeitos do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em humanos, foram extraídos os principais resultados dos estudos clínicos publicados e realizada a coleta de dados de biodistribuição, segurança e eficácia em humanos.

5.4.1 Estudo clínico de Weineisen et al. (2015)

Weineisen et al. (2015) além dos testes pré-clínicos (vide item 5.3.1 Estudo não clínico de Weineisen et al., 2015), também realizaram no mesmo estudo, testes clínicos com o radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu/⁶⁸Ga em três pacientes, e apesar da baixa amostragem, os resultados foram considerados como complemento

do estudo realizado em animais anteriormente.

Os traçadores para aplicação em pacientes foram preparados usando um módulo de síntese totalmente automatizado. As atividades específicas calculadas foram 40,0 MBq/ μ g (37,8 GBq/ μ mol) para PSMA-HBED-CC-⁶⁸Ga (também chamado de PSMA-11-⁶⁸Ga) e 13,6 MBq/ μ g (20,4 GBq/ μ mol) para PSMA-I&T-⁶⁸Ga. Para o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, a pureza radioquímica foi de 99,0% \pm 1,0%, determinado por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa e a atividade específica de 40,0 MBq/ μ g (1,08 mCi/ μ g) foi alcançada. (WEINEISEN, et al., 2015)

No estudo de Weineisen et al. (2015), o paciente 1, 70 anos de idade, pontuação inicial de Gleason de 10 (5 + 5), foi submetido inicialmente à ressecção transuretral paliativa da próstata, seguida por terapia de privação androgênica com acetato de abiraterona. Tratamento adicional com docetaxel mais prednisolona foi iniciado após o desenvolvimento de mCRPC, com múltiplas metástases ósseas. O nível sérico total de antígeno prostático específico (PSA) no momento da imagem era de 10,1 ng/mL. O paciente foi submetido a imagens de PET/CT 60 min após administração intravenosa de 133,2 MBq de PSMA-I&T-⁶⁸Ga. Regiões circulares de interesse foram desenhadas ao redor de áreas com captação aumentada em cortes transaxiais para cálculo do valor máximo de captação padronizada (SUV_{max}). As regiões de interesse foram adaptadas automaticamente a um volume tridimensional de interesse em um isocontorno de 40%. (WEINEISEN, et al., 2015)

Dois pacientes (paciente 2 e paciente 3) com mCRPC progressivo, foram avaliados antes da terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, por imagem PET/CT com PSMA-11-⁶⁸Ga. O PET/CT com contraste foi realizado 1–5 dias antes da terapia e para acompanhamento. (WEINEISEN, et al., 2015)

Os pacientes 2 e 3 foram submetidos à terapia com 5,7 e 8,0 GBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, respectivamente, administrados por via intravenosa ao longo de 15 min. Hemogramas completos, parâmetros da função renal (creatinina sérica e ureia) e função hepática (albumina, bilirrubina, enzimas), bem como taxa de filtração tubular medida por cintilografia com mercaptoacetiltriglicina-^{99m}Tc, foram documentados antes e depois da terapia. Na Tabela 19, estão resumidos as características dos pacientes e os testes realizados no estudo clínico. (WEINEISEN, et al., 2015)

Tabela 19. Característica dos pacientes incluídos no estudo clínico de Weineisen et al., 2015 e aplicação do PSMA-I&T

Identificação	Idade	Metástases	Score de Gleason	PSA ng/mL	Aplicação do PSMA-I&T
Paciente 1	70 anos	Múltiplas metástases ósseas	10	10,1	Aquisição de imagens com 133,2 MBq de PSMA-I&T- ⁶⁸ Ga
Paciente 2	68 anos	Múltiplas metástases em linfonodos mediastinais	7	54,2	Terapia com 5,7 GBq de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu
Paciente 3	54 anos	Metástases progressivas em linfonodos mediastinais e retroperitoneais e lesões ósseas multifocais	9	40,2	Terapia com 8,0 GBq de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu

Fonte: (Próprio autor, 2024)

A resposta à terapia foi avaliada por PET/CT com PSMA-11-⁶⁸Ga de 8 à 10 semanas após a terapia e a resposta bioquímica foi documentada por meio do monitoramento do PSA. (WEINEISEN et al., 2015)

Os resultados deste estudo clínico estão resumidos na Tabela 20.

Tabela 20 – Resumos dos dados coletados do estudo clínico de Weineisen et al., 2015

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Ensaio clínico de prova de conceito
Fase do Estudo	Fase 1
Tamanho da amostra	3 pacientes
Braço experimental	2 pacientes recebem PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu e 1 paciente recebeu PSMA-I&T- ⁶⁸ Ga
Braço comparador	Não houve
Objetivo primário	Desenvolvimento, avaliação pré-clínica e primeira investigação de prova de conceito do PSMA-I&T para imagem a base de ⁶⁸ Ga e tratamento endoradioterápico à base de ¹⁷⁷ Lu em pacientes com câncer de próstata metastático e resistente à castração
Crítérios de inclusão	O paciente 1: 70 anos, pontuação de Gleason de 10, foi submetido inicialmente à ressecção transuretral paliativa da próstata, seguida por terapia de privação androgênica com acetato de abiraterona. Tratamento adicional com docetaxel mais prednisolona foi iniciado após o desenvolvimento de mCRPC, com múltiplas metástases ósseas. O nível sérico total de PSA no momento da imagem era de 10,1 ng/mL. Paciente 2: 68 anos, com mCRPC progressivo, com múltiplas metástases em linfonodos mediastinais, escore de Gleason 7 e PSA 54,2 ng/mL. Paciente 3: 54 anos, com mCRPC progressivo, com metástases progressivas em linfonodos mediastinais e

CATEGORIA	RESULTADOS
	retroperitoneais e lesões ósseas, e Gleason 9 e PSA 40,2 ng/mL.
Crítérios de exclusão	Não informado
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-177Lu	Os traçadores foram preparados usando um módulo de síntese totalmente automatizado. As atividades específicas calculadas foram 40,0 MBq/μg (37,8 GBq/μmol) para PSMA-11- ⁶⁸ Ga e 13,6 MBq/μg (20,4 GBq/μmol) para PSMA-I&T- ⁶⁸ Ga. Para o PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, a pureza radioquímica foi de 99,0% ± 1,0%, determinado por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa e a atividade específica de 40,0 MBq/μg (1,08 mCi/ug) foi alcançada. O paciente 1 foi submetido a imagens de PET/CT 60 min após administração intravenosa de 133,2 MBq de PSMA-I&T- ⁶⁸ Ga. Os pacientes 2 e 3 foram submetidos à terapia com 5,7 e 8,0 GBq de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, respectivamente, administrados por via intravenosa ao longo de 15 min.
Rastreio PSMA	Os pacientes foram submetidos antes da terapia com PET/CT com PSMA-11- ⁶⁸ Ga para avaliação de expressão de PSMA. O PET/CT com contraste foi realizado 1–5 dias antes da terapia e também para acompanhamento
Protocolo de administração	Não informado
Outras terapias permitidas	Não informado
Exames de acompanhamento	Hemogramas completos, parâmetros da função renal (creatinina sérica e ureia) e função hepática (albumina, bilirrubina, enzimas), bem como taxa de filtração tubular medida por cintilografia com mercaptoacetilglicina- ^{99m} Tc, foram documentados antes e depois da terapia. A resposta à terapia foi avaliada por PET/CT com PSMA-11- ⁶⁸ Ga de 8 à 10 semanas após a terapia e a resposta bioquímica foi documentada por meio do monitoramento do PSA.
Dosimetria e toxicidade	Paciente 1: A lesão hepática, que não era conhecida antes da varredura PET, mostrou um SUV máx. de 10,9 e 2 cm de diâmetro. Além disso, uma esclerose em uma lesão esternal, que era pouco visível na imagem da TC, exibiu uma alta captação de PSMA-I&T- ⁶⁸ Ga (SUV máx. . 76,4). Múltiplos linfonodos para-aórticos e pélvicos apresentaram alto contraste em PET PSMA-I&T- ⁶⁸ Ga, com um SUV máx. de 39,4 . O SUV máx. médio de metástases de linfonodos foi de 26,4 (variação de 7 a 80,4) e de metástases ósseas de 52,8 (variação de 22 a 76,5). A razão média de lesão/fundo de PSMA-I&T- ⁶⁸ Ga foi de 17,6 para metástases de linfonodos, 35,2 para metástases ósseas e 20,7 para metástase hepática. Além do acúmulo do traçador patológico, o PSMA-I&T- ⁶⁸ Ga apresentou alta captação nos rins e glândulas salivares e baixa captação no fígado, baço e segmentos proximais do intestino delgado.
Eficácia e segurança	O paciente 2 recebeu 5,7 GBq de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu e as metástases de linfonodos mediastinais (SUV máx. , 36,5) exibiram uma alta captação de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu. A terapia foi bem tolerada, não houve queda significativa nas contagens sanguíneas, função renal ou outros parâmetros laboratoriais e não houve evento clinicamente detectável. O paciente 3 recebeu 1 ciclo de 8,0 GBq de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu e a varredura PET/CT de PSMA-11- ⁶⁸ Ga basal demonstrou captação mediada por PSMA no tumor primário e em múltiplos linfonodos e metástases ósseas. O SUV máx. de lesões alvo foi de 26,3 no linfonodo para-aórtico direito; 25,2 no linfonodo interaortocaval e 16,4 no tumor primário na próstata. O acompanhamento com PET/CT de PSMA-11- ⁶⁸ Ga 3 meses após a terapia, revelou remissão parcial de muitas das metástases intensas positivas para PSMA com SUV máx. . 3,0; 3,5 e 5,1 em metástase de linfonodo para-aórtico, interaortocaval e tumor primário, respectivamente, acompanhadas por

CATEGORIA	RESULTADOS
	uma queda significativa no PSA para 0,7 ng/mL.
Desfecho	A primeira aplicação clínica de PSMA-I&T-68Ga em PET/CT demonstrou com sucesso múltiplos focos metastáticos em diferentes órgãos e tecidos com altas proporções de tumor:fundo de 17,6–35,2 em 1 hora após a injeção. Mesmo metástases muito pequenas de linfonodos abdominais e pequenas metástases ósseas apresentaram alta captação e foram facilmente detectáveis. Comparável aos dados relatados anteriormente para PSMA-11-68Ga em PET/CT, baixa captação fisiológica do traçador foi observada no fígado, baço e intestino, e em maior extensão, nos túbulos proximais dos rins e glândulas salivares, todos dos quais, são órgãos com expressão moderada a alta de PSMA

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.4.1.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Weineisen et al. (2015)

O PET/CT com PSMA-I&T-⁶⁸Ga do paciente 1 revelou múltiplas metástases ósseas, linfonodos abdominais e uma metástase hepática. O tumor primário da próstata ($SUV_{máx} = 65,1$), bem como o tecido periprostático e a invasão da bexiga urinária, não foram ocultados pela radioatividade na bexiga. Um linfonodo perirretal esquerdo de 7 mm mostrou um $SUV_{máx}$ de 15. A lesão hepática, que não era conhecida antes da varredura PET, mostrou um $SUV_{máx}$ de 10,9 e 2 cm de diâmetro. Além disso, uma esclerose em uma lesão esternal, que era pouco visível na imagem da TC, exibiu uma alta captação de PSMA-I&T-⁶⁸Ga ($SUV_{máx} = 76,4$). (WEINEISEN, et al., 2015)

Múltiplos linfonodos para-aórticos e pélvicos apresentaram alto contraste em PET PSMA-I&T-⁶⁸Ga, com um $SUV_{máx}$ de 39,4. O $SUV_{máx}$ médio de metástases de linfonodos foi de 26,4 (variação de 7 a 80,4) e de metástases ósseas de 52,8 (variação de 22 a 76,5). A razão média de lesão/fundo de PSMA-I&T-⁶⁸Ga foi de 17,6 para metástases de linfonodos, 35,2 para metástases ósseas e 20,7 para metástase hepática. (WEINEISEN, et al., 2015)

Além do acúmulo do traçador patológico, o PSMA-I&T-⁶⁸Ga apresentou alta captação nos rins e glândulas salivares e baixa captação no fígado, baço e segmentos proximais do intestino delgado. (WEINEISEN, et al., 2015)

5.4.1.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Weineisen et al. (2015)

Para os dois pacientes (paciente 2 e paciente 3) que foram tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, o controle da terapia foram realizados com PET/CT com PSMA-11-⁶⁸Ga para garantir a comparabilidade com dados da literatura e uma interpretação objetiva do resultado. (WEINEISEN, et al., 2015)

Foram administrados 142 e 200 µg do peptídeo PSMA-I&T com atividade de 5,7 e 8,0 GBq de ¹⁷⁷Lu, respectivamente. (WEINEISEN, et al., 2015)

O paciente 2 recebeu 5,7 GBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e as metástases de linfonodos mediastinais (SUV_{máx.}, 36,5, determinadas por PSMA-HBED-CC-⁶⁸Ga PET/CT) exibiram uma alta captação de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em imagens planares e SPECT/CT pós-terapia. A terapia foi bem tolerada, não houve queda significativa nas contagens sanguíneas, função renal (creatinina sérica, taxa de depuração glomerular) ou qualquer outro parâmetro laboratorial e não houve evento adverso clinicamente detectável. Durante o acompanhamento inicial, não foram observados efeitos colaterais, particularmente, boca seca causada pela atividade nas glândulas salivares. (WEINEISEN, et al., 2015)

O paciente 3 (recebeu 1 ciclo de 8,0 GBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu) e a varredura PET/CT de PSMA-11-⁶⁸Ga basal demonstrou captação mediada por PSMA no tumor primário e em múltiplos linfonodos e metástases ósseas. O SUV_{máx.} de lesões alvo foi de 26,3 no linfonodo para-aórtico direito; 25,2 no linfonodo interaortocaval e 16,4 no tumor primário na próstata. O acompanhamento com PET/CT de PSMA-11-⁶⁸Ga 3 meses após a terapia de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, revelou remissão parcial de muitas das metástases intensas positivas para PSMA com SUV_{máx.} 3,0; 3,5 e 5,1 em metástase de linfonodo para-aórtico, interaortocaval e tumor primário, respectivamente, acompanhadas por uma queda significativa no PSA para 0,7 ng/mL. Clinicamente, foi relatado um alívio sintomático da dor, especialmente no lado esquerdo do tórax. (WEINEISEN, et al., 2015)

5.4.2 Estudo clínico de Baum et al. (2016)

Baum et al.(2016) realizaram um ensaio clínico com 56 pacientes com mCPRC progressivo com expressão de PSMA (idade mediana, 72 anos, escore de Gleason mediano de 8) e níveis crescentes de antígeno específico da próstata (PSA), foram submetidos a 125 ciclos de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (1 ciclo para 16 pacientes, 2 ciclos para 15 pacientes, 3 ciclos para 17 pacientes, 4 ciclos para 6 pacientes e 5 ciclos para 2 pacientes). A atividade mediana administrada de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu por ciclo foi de 5,76 GBq (156 mCi) (variação de 3,6–8,7 GBq, ou 97-235 mCi). Os pacientes foram monitorados clinicamente com a pontuação *Karnofsky Performance Status* e a pontuação da escala analógica para dor e qualquer outro sinal e sintoma clínico. (BAUM et al., 2016)

A marcação do peptídeo PSMA-I&T, foi realizada através da incubação com a radioatividade necessária de ¹⁷⁷LuCl₃ a 90°C por 30 min em tampão de acetato de sódio (0,4 M, pH 5,5). A este tampão, 5–10 mg de ácido genticólico foram adicionados para evitar a radiólise. Após filtração estéril e controle de qualidade, a pureza radioquímica foi superior a 97% em todos os casos — na maioria, superior a 99%. Não foram divulgados a atividade específica de ¹⁷⁷Lu empregado na marcação. (BAUM et al., 2016)

Para aquisição de imagens, foi utilizado PSMA-⁶⁸Ga para a seleção de pacientes e monitoramento da terapia por meio de PET/CT. (BAUM et al., 2016)

A atividade de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu administrada e o número de intervalo de ciclos, foram personalizados com base na captação de metástases em PET/CT antes da terapia, função renal, estado hematológico, tratamentos anteriores e pontuação de *Karnofsky*. As respostas moleculares e morfológicas foram avaliadas de acordo com os critérios da EORTC (Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer) e RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos) e ainda resposta sérica do PSA, que foi documentado mensalmente. (BAUM et al., 2016)

Cada paciente recebeu 1,6 L de lisina HCl a 5% e L-arginina HCl a 10% (solução de aminoácidos) por via intravenosa durante 4 horas, começando 30 minutos antes da administração do radiofármaco. O radiofármaco foi coadministrado durante 10-15 minutos com um segundo sistema de bomba de infusão dedicado para terapia com radionuclídeos. (BAUM et al., 2016)

Todos os pacientes foram monitorados clinicamente durante a terapia e por 2 a 4 dias após a terapia, em regime de internação. Os parâmetros vitais foram registrados durante a terapia e um questionário estruturado (entregue aos pacientes) foi utilizado para documentar qualquer complicação tardia (como xerostomia). A análise laboratorial foi realizada antes e depois da administração de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, conforme parâmetros descritos na Tabela 21. (BAUM et al., 2016)

Os resultados coletados deste estudo clínicos estão resumidos na Tabela 22.

Tabela 21 - Parâmetros laboratoriais de monitoramento após terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu

CATEGORIA	TESTE ESPECÍFICO
Hemograma completo	Hemoglobina, eritrócitos, leucócitos, plaquetas, contagens diferenciais de glóbulos vermelhos e brancos
Eletrólitos	K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻
Perfil renal	Uréia, creatinina, taxa de filtração glomerular estimada
Painel de fígado	Bilirrubina total, enzimas hepáticas, albumina, globulina
Perfil de coagulação	Tempo de protrombina, razão normalizada internacional, tempo de tromboplastina parcial ativada
Perfil glicêmico	Hemoglobina glicada A 1c, glicemia aleatória
A função da tireóide	Hormônio estimulador da tireoide
Proteínas de fase aguda	Proteína C reativa, ferritina
Exame de urina	Análise de urina de rotina

Fonte: Adaptado de (BAUM et al., 2016)

Tabela 22 - Resumo dos dados coletados do estudo clínico de Baum et al., 2016

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Ensaio clínico prospectivo
Fase do Estudo	Fase 1
Tamanho da amostra	56 pacientes
Braço experimental	PSMA-I&T-177Lu
Braço comparador	Não houve
Objetivo primário	Analisar a segurança e eficácia do PSMA-I&T-177Lu em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração
Critérios de inclusão	Pacientes com mCPRC progressivo com expressão de PSMA (idade mediana, 72 anos, escore de Gleason mediano de 8) e níveis crescentes de antígeno específico da próstata (PSA)
Critérios de exclusão	Não informado

CATEGORIA	RESULTADOS
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-177Lu	A marcação do peptídeo PSMA-I&T, foi realizada através da incubação com a radioatividade necessária de $^{177}\text{LuCl}_3$ conforme descrito anteriormente por Weineisen et al., 2015. A atividade de PSMA-I&T-177Lu administrada e o número de intervalo de ciclos, foram personalizados com base na captação de metástases em PET/CT antes da terapia, função renal, estado hematológico, tratamentos anteriores e pontuação de Karnofsky. Os pacientes foram submetidos a 125 ciclos de PSMA-I&T-177Lu (1 ciclo para 16 pacientes, 2 ciclos para 15 pacientes, 3 ciclos para 17 pacientes, 4 ciclos para 6 pacientes e 5 ciclos para 2 pacientes). A atividade mediana administrada de PSMA-I&T-177Lu por ciclo foi de 5,76 GBq (156 mCi) (variação de 3,6–8,7 GBq, ou 97-235 mCi).
Rastreo PSMA	PSMA- ^{68}Ga para a seleção de pacientes e monitoramento da terapia por meio de PET/CT.
Protocolo de administração	Cada paciente recebeu 1,6 L de lisina HCl a 5% e l-arginina HCl a 10% (solução de aminoácidos) por via intravenosa durante 4 horas, começando 30 minutos antes da administração do radiofármaco. O radiofármaco foi coadministrado durante 10-15 minutos.
Outras terapias permitidas	Não informado
Exames de acompanhamento	Os pacientes foram monitorados clinicamente com a pontuação <i>Karnofsky Performance Status</i> e a pontuação da escala analógica para dor e qualquer outro sinal e sintoma clínico. Todos os pacientes foram monitorados clinicamente durante a terapia e por 2 a 4 dias após a terapia, em regime de internação. Os parâmetros vitais foram registrados durante a terapia em um questionário entregue aos pacientes utilizado para documentar qualquer complicação tardia. A análise laboratorial foi realizada antes e depois da administração de PSMA-I&T-177Lu, conforme parâmetros descritos na Tabela 21.
Dosimetria e toxicidade	A dosimetria foi realizada em 30 pacientes e coleta de sangue em 6 pacientes para estimar a dose média absorvida na medula vermelha. A cintilografia de corpo inteiro após a terapia foi realizada em gama-câmera e adquirida em 5 momentos, de 0,5 a 118 horas após a injeção. A imagem SPECT/CT foi obtida entre 45 e 118 horas após a injeção. A cintilografia após a terapia houve excelente captação de PSMA-I&T-177Lu observada em metástases e em câncer de próstata residual ou recorrente (n = 10). A captação fisiológica foi observada nas glândulas lacrimais e salivares, no intestino delgado e nos rins, e um nível relativamente mais baixo de captação foi observado no fígado e no baço. O radiofármaco foi excretado predominantemente pelos rins. Nenhuma captação foi observada nos pulmões ou no cérebro. Imagens tardias de corpo inteiro (até 118 horas após a terapia) revelaram retenção a longo prazo de PSMA-I&T-177Lu em metástases e eliminação relativamente rápida de órgãos normais. A dose média absorvida na medula vermelha em 6 pacientes variou de 0,01 a 0,04 mGy/MBq (vide tabela 23). A meia-vida efetiva em lesões tumorais foi maior do que em todo o corpo, rins e glândulas parótidas, resultando na administração de doses médias absorvidas mais altas aos tumores conforme (vide tabela 24). A dose máxima absorvida administrada a uma metástase de linfonodo paraaórtico que exibiu o maior SUV _{máx} (187,5) antes da terapia foi de 468 Gy.

CATEGORIA	RESULTADOS
Eficácia e segurança	<p>A terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi bem tolerada por todos os pacientes. Nenhum efeito adverso clinicamente significativo foi relatado durante a hospitalização para terapia ou acompanhamento por 28 meses. Dois pacientes relataram xerostomia leve após receberem 3 e 4 ciclos, com resolução espontânea em 3 meses. Nenhuma alteração significativa na hemoglobina (mediana ± DP; antes da terapia: 7,8 ± 1,1 mmol/L; após a terapia: 7,7 ± 1,2 mmol/L; P > 0,05) foi observada. Houveram reduções na contagem de eritrócitos (antes da terapia: 4,3 ± 0,6; após a terapia: 4,0 ± 0,5; P < 0,05) e na contagem de leucócitos (de 6,1 ± 1,4 para 5,6 ± 1,6; P < 0,05), não significativas. As plaquetas permaneceram dentro da faixa de referência (antes da terapia: 219 ± 51; após a terapia: 207 ± 49; P > 0,05). Leucocitopenia de grau 1 ou 2 ocorreu em 9 pacientes que receberam quimioterapia de longo prazo (vide tabela 25). Não houve evidência de nefrotoxicidade, não houve alteração significativa nos níveis séricos de creatinina (antes da terapia: 81,9 ± 22,4 mmol/L; após a terapia: 80,9 ± 23,7 mmol/L; P > 0,05). A eficácia do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi determinada por: Melhora nos sintomas clínicos com redução da dor em 33,3% e pontuação de Karnofsky Performance Status melhorou em vários pacientes e não foi observada piora em nenhum paciente; Resposta PSA: 80,4% dos pacientes demonstraram redução nos níveis de PSA. O nível médio de PSA antes da terapia foi de 43,2 ng/mL e diminuiu para 23,8 ng/mL. Um declínio no nível de PSA superior a 80% foi observado em 23,2% dos pacientes, um declínio superior a 50% foi observado em 58,9% e um declínio superior a 30% foi observado em 66,1%. A melhor resposta do PSA foi um declínio de 29,12 para 0,23 ng/mL (99,2%). Um aumento de PSA superior a 25% foi observado em 10,7% com doença progressiva; A resposta objetiva foi analisada em 25 pacientes monitorados durante pelo menos 6 meses após dois ou mais ciclos de terapia. Uma avaliação RECIST 1.1 por TC com contraste documentou remissão parcial em 20% dos pacientes, doença estável em 52% e doença progressiva em 28%. Dos pacientes que exibiram uma resposta objetiva, 4 apresentaram apenas metástases em gânglios linfáticos e 1 múltiplas metástases em gânglios linfáticos e ósseos, com apenas a lesão do gânglio linfático alvo demonstrando uma diminuição significativa no tamanho. Em PSMA-68Ga PET/CT (critérios EORTC), a mediana do SUV_{máx} da lesão alvo antes da terapia foi de 37,5 e após a terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi de 15,7. A avaliação da resposta molecular revelou remissão parcial em 56% dos pacientes, doença estável em 8% e doença progressiva em 36%. Houve uma redução de 90% no SUV_{max} (de 187,5 para 15,9) na metástase linfonodal para-aórtica recebendo uma dose absorvida de 468 Gy; No acompanhamento de 28 meses, 12 pacientes morreram e a sobrevida global mediana não foi alcançada. A sobrevida após 28 meses foi de 78,6 %. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 13,7 meses.</p>
Desfecho	<p>PSMA RLT com ¹⁷⁷Lu-PSMA é viável, seguro e eficaz em mCRPC progressivo em estágio terminal com seleção e acompanhamento apropriados de pacientes por PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA por meio da aplicação do conceito de teranóstica.</p>

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.4.2.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Baum et al. (2016)

A dosimetria foi realizada em 30 pacientes e a atividade dependente do tempo em órgãos e tumores foi determinada desenhando regiões de interesse em varreduras seriadas de corpo inteiro após a terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. (BAUM et al., 2016)

A coleta de sangue foi realizada em 6 pacientes para estimar a dose média absorvida na medula vermelha. A radioatividade cumulativa na medula óssea foi calculada conforme descrito anteriormente por Forrer et al. (2009), é calculada por meio da correlação linear entre as radioatividades medidas nos aspirados de medula óssea e no sangue. Para isso, o aspirado da medula óssea é coletado após o tratamento e então a radioatividade na medula óssea é comparada com a radioatividade no sangue coletado simultaneamente. Em seguida, a fração de células nucleadas são isoladas do aspirado de medula óssea, a radioatividade é medida, e então, a dose absorvida pela medula óssea é calculada. Os resultados foram correlacionados com a alteração na contagem de plaquetas 6 semanas após o tratamento. (FORRER et al., 2009; BAUM et al., 2016)

A cintilografia de corpo inteiro após a terapia foi realizada com uma gama-câmera e adquirida em 5 momentos, de 0,5 a 118 horas após a injeção. A imagem SPECT/CT foi obtida entre 45 e 118 horas após a injeção. (BAUM et al., 2016)

A cintilografia após a terapia houve excelente captação de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu observada em metástases e em câncer de próstata residual ou recorrente ($n = 10$) em imagens planares de SPECT/CT. A captação fisiológica foi observada nas glândulas lacrimais e salivares, no intestino delgado e nos rins, e um nível relativamente mais baixo de captação foi observado no fígado e no baço. O radiofármaco foi excretado predominantemente pelos rins. Nenhuma captação foi observada nos pulmões ou no cérebro. Imagens tardias de corpo inteiro (até 118 horas após a terapia) revelaram retenção a longo prazo de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em metástases e eliminação relativamente rápida de órgãos normais. (BAUM et al., 2016)

A amostragem de sangue revelou cinética rápida do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, especialmente para a primeira das 3 funções exponenciais. A dose média absorvida na medula vermelha em 6 pacientes variou de 0,01 a 0,04 mGy/MBq (Tabela 23).

Tabela 23 - Cinética sanguínea e dose absorvida na medula vermelha em 6 pacientes

Paciente	T 1/2, 1 (h)	T 1/2, 2 (h)	T 1/2, 3 (h)	Dose média absorvida na medula vermelha (mGy/MBq)
1	0,3	3	94	0,01
2	0,3	4	29	0,02
3	0,2	3	30	0,03
5	0,1	1	9	0,03
6	0,2	2	42	0,02
8	0,2	2	11	0,04

T_{1/2,1}, T_{1/2,2} e T_{1/2,3} = meias-vidas da primeira, segunda e terceira funções exponenciais, respectivamente. Fonte: Adaptado de (BAUM et al., 2016)

A meia-vida efetiva em lesões tumorais foi maior do que em todo o corpo, rins e glândulas parótidas, resultando na administração de doses médias absorvidas mais altas aos tumores conforme Tabela 24. A dose máxima absorvida administrada a uma metástase de linfonodo paraaórtico que exibiu o maior SUV_{máx} (187,5) antes da terapia foi de 468 Gy. (BAUM et al., 2016)

Tabela 24 - Meias-vidas eficazes e doses médias absorvidas em todo o corpo, rins, glândulas parótidas e lesões tumorais

Tecido	Meia-vida efetiva (h)				Dose média absorvida (mGy/MBq)				
	Mínimo	Máximo	Mediana	SD	Mínimo	Máximo	Mediana	SD	Dose mediana (mGy)/ ciclo RLT de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu (6.000 MBq)
Todo o corpo	21	91	37	19	0,01	0,07	0,02	0,01	120
Rins	19	83	33	14	0,2	1,9	1,9	0,4	4.800
Glândulas parótidas	20	43	25	5	0,3	9,5	9,5	2,3	7.800
Lesões tumorais (todas)	14	160	51	30	0,03	78	78	14	19.800
Metástases ósseas	14	149	52	30	0,2	40	40	10	18.000
Metástases linfonodais	25	160	43	32	0,14	78	78	20	24.000

Fonte: Adaptado de (BAUM et al., 2016)

5.4.2.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Baum et al. (2016)

Segundo Baum et al. (2016), a terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi bem tolerada por todos os pacientes. Nenhum efeito adverso clinicamente significativo foi relatado durante a hospitalização para terapia ou acompanhamento por 28 meses. Dois pacientes relataram xerostomia leve após receberem 3 e 4 ciclos, com resolução espontânea em 3 meses. (BAUM et al., 2016)

Nenhuma alteração significativa na hemoglobina (mediana \pm DP; antes da terapia: $7,8 \pm 1,1$ mmol/L; após a terapia: $7,7 \pm 1,2$ mmol/L; $P > 0,05$) foi observada após a terapia. Três pacientes anêmicos necessitaram de transfusões de concentrado de hemácias antes da terapia radionuclídica. Houveram reduções na contagem de eritrócitos (antes da terapia: $4,3 \pm 0,6$; após a terapia: $4,0 \pm 0,5$; $P < 0,05$) e na contagem de leucócitos (de $6,1 \pm 1,4$ para $5,6 \pm 1,6$; $P < 0,05$), embora as diferenças absolutas tenham sido mínimas e clinicamente insignificante. (BAUM et al., 2016)

As plaquetas permaneceram dentro da faixa de referência (antes da terapia: 219 ± 51 ; após a terapia: 207 ± 49 ; $P > 0,05$). Leucocitopenia de grau 1 ou 2 ocorreu em 9 pacientes que receberam quimioterapia de longo prazo. Notavelmente, os pacientes com contagens baixas de células sanguíneas antes da terapia não exibiram uma diminuição nas contagens de células sanguíneas após a terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (Tabela 25). (BAUM et al., 2016)

Tabela 25 - Contagem de células sanguíneas em que não houve evidência de hematotoxicidade após terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu *

Nota	Número de pacientes com:					
	Anemia		Leucocitopenia		Trombocitopenia	
	Antes do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu	Depois do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu	Antes do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu	Depois do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu	Antes do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu	Depois do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu
1	14	14	4	4	0	0
2	3	3	5	5	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	N/A	0	N/A	0	N/A	0

* De acordo com CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versão 4.03. NA = não aplicável antes da terapia com PSMA (nota 5 representa óbito). Fonte: Adaptado de (BAUM et al., 2016)

Não houve evidência de nefrotoxicidade. Um paciente com insuficiência renal anterior de grau 1 não apresentou piora da função renal. Não houve alteração estatisticamente significativa nos níveis séricos de creatinina (antes da terapia: $81,9 \pm 22,4$ mmol/L; após a terapia: $80,9 \pm 23,7$ mmol/L; $P > 0,05$). (BAUM et al., 2016)

A eficácia do PSMA-I&T- ^{177}Lu segundo Baum et al.(2016), foi determinada por:

- a) Melhora nos sintomas clínicos: A intensidade da dor diminuiu significativamente em 2 de 6 pacientes (33,3%), com uma redução nas pontuações da escala visual analógica de 8 e 6 antes da terapia com PSMA-I&T- ^{177}Lu para 4 e 3 após a terapia com PSMA-I&T- ^{177}Lu , respectivamente. A intensidade da dor permaneceu inalterada em 4 pacientes, necessitando de uso constante de analgésicos. A pontuação de *Karnofsky Performance Status* melhorou em vários pacientes e não foi observada piora em nenhum paciente após a terapia;
- b) Resposta PSA: Dos 56 pacientes, 45 (80,4%) demonstraram redução nos níveis de PSA. O nível médio de PSA antes da terapia foi de 43,2 ng/mL (variação de 0,05 a 2.848 ng/mL) e o nível diminuiu para 23,8 ng/mL (variação de 0,01 a 2.227 ng/mL) após a terapia. Um declínio no nível de PSA superior a 80% foi observado em 13 pacientes (23,2%), um declínio superior a 50% foi observado em 33 pacientes (58,9%) e um declínio superior a 30% foi observado em 37 pacientes (66,1%). A melhor resposta do PSA foi um declínio de 29,12 para 0,23 ng/mL (99,2%) após a terapia. Um aumento de PSA superior a 25% foi observado em 6 pacientes (10,7%) com doença progressiva;
- c) Resposta objetiva: A análise foi realizada em 25 pacientes monitorados durante pelo menos 6 meses após dois ou mais ciclos de terapia com PSMA-I&T- ^{177}Lu . Uma avaliação da resposta morfológica (RECIST 1.1) por TC com contraste documentou remissão parcial em 5 pacientes (20%), doença estável em 13 pacientes (52%) e doença progressiva em 7 pacientes (28%). Dos pacientes que exibiram uma resposta objetiva, 4 apresentaram apenas metástases em gânglios linfáticos e 1 tinha múltiplas metástases em gânglios linfáticos e ósseos, com apenas a lesão do gânglio linfático alvo demonstrando uma diminuição significativa no tamanho. Em PSMA- ^{68}Ga PET/CT (critérios EORTC), a mediana do $\text{SUV}_{\text{máx}}$ da lesão alvo antes da

terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi de 37,5 (variação de 15 a 187,5) e após a terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi de 15,7 (variação de 1,7 a 75,3). Uma avaliação da resposta molecular revelou remissão parcial em 14 pacientes (56%), doença estável em 2 pacientes (8%) e doença progressiva em 9 pacientes (36%). Respostas objetivas também foram observadas em 9 pacientes com metástases ósseas exclusivas ou predominantes. Houve uma redução de 90% no SUV_{max} (de 187,5 para 15,9) na metástase linfonodal para-aórtica recebendo uma dose absorvida de 468 Gy;

- d) Sobrevivência: Durante um período de acompanhamento de 28 meses, 12 pacientes morreram (21,4%). A sobrevida global mediana (avaliada pela última vez 15,5 meses após terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu) não foi alcançada. A sobrevida após 28 meses foi de 78,6 %. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 13,7 meses. (BAUM et al., 2016)

5.4.3 Estudo clínicos de Okamoto et al. (2017)

Para o ensaio clínico de Okamoto et al.(2017), 18 pacientes com mCRPC e lesões ávidas por PSMA em PET pré-terapêutico foram submetidos a 34 ciclos de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu ($n = 15$ para o primeiro, $n = 9$ para o segundo, $n = 5$ para o terceiro, $n = 5$ para o quarto ciclo) usando uma atividade de referência de 7,4 GBq combinada com um protocolo dedicado para dosimetria pós-terapia. (OKAMOTO et al., 2017)

O peptídeo PSMA-I&T e seus complexos de lutécio foram sintetizados de acordo com o protocolo realizado por Weineisen et al (já mencionado anteriormente), em que 7,4 GBq PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi sintetizado usando uma quantidade constante de $190 \pm 10 \mu\text{g}$ de precursor ($38,95\text{MBq}/\mu\text{g} = 1,05 \text{ mCi}/\mu\text{g}$). (OKAMOTO et al., 2017; Weineisen et al., 2014)

Para a administração do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, um antagonista 5-HT3 (granisetron), corticosteroide (dexametasona) e infusão de aminoácidos (2,5% Arginina/Lisina) foi iniciado 30-60 min antes do radiofármaco, com o intuito de reduzir a absorção renal do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. (OKAMOTO et al., 2017)

A atividade média aplicada para todos os ciclos foi de $7,3 \pm 0,30$ GBq (intervalo: 6,47-7,83), $7,3 \pm 0,32$ GBq (intervalo: 6,47- 7,78) para o primeiro ciclo, $7,3 \pm 0,34$ GBq (intervalo: 6,47-7,73), para o segundo ciclo, $7,5 \pm 0,22$ GBq (intervalo:

7,30-7,83) para o terceiro ciclo e $7,3 \pm 0,24$ GBq (intervalo: 6,95-7,60) para o quarto ciclo. (OKAMOTO et al., 2017)

Os resultados coletados deste estudo estão resumido na Tabela 26.

Tabela 26 – Resumo dos dados coletados do estudo de Okamoto et al., 2017

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Clínico, retrospectivo de intervenção terapêutica
Fase do Estudo	Não se aplica
Tamanho da amostra	18 pacientes
Braço experimental	PSMA-I&T-177Lu
Braço comparador	Não houve
Objetivo primário	Estimar as doses absorvidas para órgãos normais e lesões tumorais usando PSMA-I&T-177Lu em pacientes submetidos a até 4 ciclos de terapia. Os resultados foram comparados com PET pré-terapêutico PSMA-11-68Ga
Critérios de inclusão	Pacientes com mCRPC e lesões ávidas por PSMA em PET com PSMA-11-68Ga
Critérios de exclusão	Não informado
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-177Lu	O peptídeo PSMA-I&T e seus complexos de lutécio foram sintetizados de acordo com o protocolo realizado por Weineisen et al.2015. Os pacientes foram submetidos a 34 ciclos de PSMA-I&T-177Lu (n = 15 para o primeiro, n = 9 para o segundo, n = 5 para o terceiro , n = 5 para o quarto ciclo) usando uma atividade de referência de 7,4 GBq combinada com um protocolo dedicado para dosimetria pós-terapia. A atividade média aplicada para todos os ciclos foi de $7,3 \pm 0,30$ GBq, sendo $7,3 \pm 0,32$ GBq para o primeiro ciclo; $7,3 \pm 0,34$ GBq, para o segundo ciclo; $7,5 \pm 0,22$ GBq para o terceiro ciclo e $7,3 \pm 0,24$ GBq para o quarto ciclo.
Rastreio PSMA	PSMA-11-68Ga
Protocolo de administração	Para a administração do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, um antagonista 5-HT3 (granisetron), corticosteroide (dexametasona) e infusão de aminoácidos (2,5% Arginina/Lisina) foi iniciado 30-60 min antes do radiofármaco, com o intuito de reduzir a absorção renal.
Outras terapias permitidas	Não informado
Exames de acompanhamento	TC do PET/CT PSMA-11-68Ga pré-terapêutico correspondente cintilografias pós-terapia
Dosimetria e toxicidade	Cintilografia de corpo inteiro foi realizada entre 30-120 minutos, 24 horas e 6-8 dias após a administração de PSMA-I&T-177Lu. Em alguns ciclos, os pacientes (n=8) também foram submetidos à cintilografia de corpo inteiro 48 e 72 horas após a injeção do traçador. Doses individuais absorvidas pelo paciente para todo o corpo, rins, fígado, e as glândulas parótidas, submandibulares e lacrimais foram estimadas com base no esquema MIRD e conforme recomendado nas Diretrizes do Comitê de Dosimetria da Associação Europeia de Medicina Nuclear. Os volumes de órgãos normais e lesões tumorais foram calculados usando o conjunto de dados de tomografia do PET/CT pré-terapêutico com PSMA-11-68Ga. Um total de 93 lesões representativas foram analisadas (74 ósseas, 8 linfonodos, 8 hepáticas, 3 metástases pulmonares). A captação de PSMA-I&T-177Lu foi observada nas glândulas lacrimais, parótidas e submandibulares, rins, intestino delgado e

CATEGORIA	RESULTADOS
	<p>menos pronunciado no fígado e baço. A captação em excesso também foi observada em múltiplas lesões tumorais com acúmulo progressivo até 24-48 horas após a injeção. Imagens tardias de corpo inteiro (até 6 a 8 dias após a terapia) exibiram retenção a longo prazo de PSMA-I&T-177Lu nas metástases, com quase nenhuma captação residual em órgãos normais. A dose eficaz média para todo o corpo para todos os ciclos foi de $0,41 \pm 0,18$ Sv. As doses médias absorvidas pelos órgãos foram de $5,3 \pm 1,6$ Gy para os rins; $0,89 \pm 0,42$ Gy para o fígado; $4,0 \pm 1,1$ Gy para a parótida; $4,8 \pm 2,8$ Gy para a submandibular e 27 ± 10 Gy para as glândulas lacrimais (vide tabela 27). No total, todas as lesões receberam uma dose média por ciclo de 23 ± 20 Gy e a dose média absorvida para metástases ósseas, linfonodais, hepáticas e pulmonares foi de 26 ± 20 Gy; 24 ± 16 Gy; $8,5 \pm 4,7$ Gy e $13 \pm 7,4$ Gy, respectivamente (vide tabela 28). A dose absorvida média por lesão foi de 26 ± 21 Gy para o primeiro ciclo; 24 ± 19 Gy para o segundo; 20 ± 18 Gy para a o terceiro e 18 ± 17 Gy para o quarto ciclo, e foram comparáveis aos dados de Baum et al. (2016).</p>
Eficácia e segurança	<p>Os rins obtiveram uma dose média absorvida de $0,72$ Gy/GBq, que são comparáveis a publicação de Baum et. al.(2016). As doses absorvidas mostraram uma excelente correlação entre os 4 ciclos de terapia. Os dados indicaram que, em média, uma atividade cumulativa de 40 GBq de PSMA-I&T-177Lu é segura, quando 28 Gy é o limite de dose (50 % de probabilidade de desenvolver danos renais tardios graves dentro de 5 anos). Isso permitiria pelo menos 5 ciclos usando 7,4 GBq de PSMA-I&T-177Lu, alcançando doses absorvidas relevantes em lesões tumorais e oferecendo a possibilidade de vários ciclos para controle tumoral. Para as glândulas parótidas e submandibulares, as doses de órgãos (média, 0,55 e 0,64 Gy/GBq) foram menores do que as relatadas por Baum et al., (mediana, 1,3 Gy/GBq) e nos dados publicados para PSMA-617-177Lu (média, 0,72–1,4 Gy/GBq). Apesar da aplicação de até 30 GBq de PSMA-I&T-177Lu, apenas casos esporádicos de xerostomia reversível e nenhuma queixa considerável sobre olhos secos foram observados.</p>
Desfecho	<p>Doses absorvidas por órgãos e tumores para PSMA -I&T-177Lu para são comparáveis a relatórios recentes usando o mesmo ligante, bem como PSMA-617-177Lu. A dose absorvida pelos rins é relativamente semelhante em diferentes estudos e é constante em vários ciclos no mesmo paciente.A correlação preliminar entre SUV pré-terapêutico e dose tumoral absorvida enfatiza a necessidade de imagens PET iniciais do ligante PSMA para seleção apropriada do paciente.</p>

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.4.3.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Okamoto et al. (2017)

Imediatamente após a aplicação de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e antes de cada cintilografia de corpo inteiro, uma medição com um contador de sonda foi realizada para determinar a quantidade restante de atividade no corpo em cada ponto de tempo. A cintilografia de corpo inteiro foi realizada pelo menos entre 30-120 minutos,

24 horas e 6-8 dias após a administração de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. Em alguns ciclos, os pacientes (n=8) também foram submetidos à cintilografia de corpo inteiro 48 e 72 horas após a injeção do traçador. (OKAMOTO et al., 2017)

Doses individuais absorvidas pelo paciente para todo o corpo, rins, fígado, e as glândulas parótidas, submandibulares e lacrimais foram estimadas com base no esquema MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) e conforme recomendado nas Diretrizes do Comitê de Dosimetria da Associação Europeia de Medicina Nuclear. Regiões de interesse em todo o corpo, rins, fígado, glândulas parótidas, submandibulares e lacrimais e até 4 lesões tumorais foram delineadas manualmente nas imagens anteriores e posteriores de corpo inteiro, às 24 horas após a injeção, por 2 médicos experientes em medicina nuclear e depois realocadas manualmente nas varreduras anteriores e subsequentes. Os volumes de órgãos normais e lesões tumorais foram calculados usando o conjunto de dados de tomografia do PET/CT pré-terapêutico com PSMA-11-⁶⁸Ga. Um total de 93 lesões representativas foram analisadas (74 ósseas, 8 linfonodos, 8 hepáticas, 3 metástases pulmonares). (OKAMOTO et al., 2017)

A captação de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi observada nas glândulas lacrimais, parótidas e submandibulares, rins, intestino delgado e menos pronunciado no fígado e baço. A captação em excesso também foi observada em múltiplas lesões tumorais com acúmulo progressivo até 24-48 horas após a injeção. Imagens tardias de corpo inteiro (até 6 a 8 dias após a terapia) exibiram retenção a longo prazo de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu nas metástases, com quase nenhuma captação residual em órgãos normais. (OKAMOTO et al., 2017)

A dose eficaz média para todo o corpo para todos os ciclos foi de $0,41 \pm 0,18$ Sv ($0,06$ Sv/GBq). As doses médias absorvidas pelos órgãos foram de $5,3 \pm 1,6$ Gy ($0,72$ Gy/GBq) para os rins; $0,89 \pm 0,42$ Gy ($0,12$ Gy/GBq) para o fígado; $4,0 \pm 1,1$ Gy ($0,55$ Gy/GBq) para a parótida; $4,8 \pm 2,8$ Gy ($0,64$ Gy/GBq) para a submandibular e 27 ± 10 Gy ($3,8$ Gy/GBq) para as glândulas lacrimais, conforme dados expressos na Tabela 27. Nenhuma diferença substancial para doses absorvidas de órgãos normais foi observada quando comparadas em relação ao número de ciclos. (OKAMOTO et al., 2017)

Tabela 27 - Dose eficaz para corpo inteiro em Sv/GBq e doses absorvidas para órgãos normais em Gy/GBq

Ciclos investigados	Todo o corpo	Rins	Fígado	Glândulas parótidas	Glândulas submandibulares	Glândulas lacrimais
Geral (n = 34)						
Média ± DP	0,06 ± 0,03	0,72±0,21	0,12±0,06	0,55±0,14	0,64±0,40	3,8±1,4
Faixa	0,02–0,11	0,33–1,22	0,05–0,26	0,25–0,84	0,24–1,70	1,68–7,03
Primeiro ciclo (n = 15)						
Média ± DP	0,05±0,03	0,71±0,25	0,12±0,07	0,56±0,17	0,54±0,29	3,8±1,5
Faixa	0,02–0,11	0,33–1,22	0,05–0,26	0,25–0,84	0,25–1,35	1,68–7,03
Segundo ciclo (n = 9)						
Média ± DP	0,06±0,02	0,75±0,19	0,13±0,05	0,59±0,13	0,71±0,42	4,1±1,1
Faixa	0,03–0,11	0,44–1,01	0,08–0,21	0,47–0,80	0,40–1,70	2,44–5,56
Terceiro ciclo (n = 5)						
Média ± DP	0,06±0,03	0,73±0,22	0,12±0,06	0,49±0,11	0,83±0,59	3,5±1,4
Faixa	0,03–0,10	0,42–0,93	0,07–0,21	0,32–0,64	0,33–1,68	2,41–5,04
Quarto ciclo (n = 5)						
Média ± DP	0,05±0,03	0,69±0,18	0,11±0,04	0,50±0,11	0,66±0,53	3,4±1,7
Faixa	0,03–0,11	0,45–0,95	0,07–0,17	0,32–0,58	0,24–1,58	1,75–5,35

± * As doses absorvidas para órgãos pareados são apresentadas como média entre os lados direito e esquerdo. † Valor mediano: 0,03 Sv/GBq (para comparação com Baum et al.). Fonte: adaptado de (OKAMOTO et al., 2017)

No total, todas as lesões receberam uma dose média por ciclo de 23 ± 20 Gy (3,3 Gy/GBq). A dose média absorvida para metástases ósseas, linfonodais, hepáticas e pulmonares foi de 26 ± 20 Gy (3,4 Gy/GBq), 24 ± 16 Gy (3,2 Gy/GBq), $8,5 \pm 4,7$ Gy (1,2 Gy/GBq) e $13 \pm 7,4$ Gy (1,7 Gy/GBq), respectivamente (Tabela 28). (OKAMOTO et al., 2017)

A dose absorvida média por lesão foi de 26 ± 21 Gy (3,5 Gy/GBq) para o primeiro ciclo, 24 ± 19 Gy (3,3 Gy/GBq) para o segundo, 20 ± 18 Gy (2,7 Gy/GBq) para a o terceiro e 18 ± 17 Gy (2,4 Gy/GBq) para o quarto ciclo. (OKAMOTO et al., 2017)

Tabela 28 - Dose Absorvida para Lesões Tumorais em Gy/GBq

Ciclos investigados	Todas as metástases	Metástases ósseas	Metástases linfonodais	Metástases hepáticas	Metástase pulmonar
Geral (n)	93	74	8	8	3
Média ± DP	3,2±2,6	3,4±2,7	3,2±2,2	1,2±0,67	1,75±0,92
Faixa	0,22–12,03	0,22–12,03	1,63–8,46	0,47–2,59	0,94–2,68
Primeiro ciclo (n)	41	33	5	2	1
Média ± DP	3,5±2,9	3,8±3,1	2,6±0,89	1,7	2,7
Faixa	0,22–12,03	0,22–12,03	1,63–3,76	0,85–2,59	
Segundo ciclo (n)	26	21	2	2	1
Média ± DP	3,3±2,5	3,4±2,4	5,2	0,94	1,3
Faixa	0,70–8,46	1,03–9,59	1,98–8,46	0,70–1,17	
Terceiro ciclo (n)	14	10	1	2	1
Média ± DP	2,7±2,3	3,2±2,5	2,6	0,95	0,94
Faixa	0,94–7,99	1,11–7,99	18,87	0,47–1,42	
Quarto ciclo (n)	12	10		2	
Média ± DP	2,4±2,2	2,7±2,3		1,13	
Faixa	0,74–7,60	1,04–7,60		0,74–1,51	

Fonte: (OKAMOTO et al., 2017)

Os dados de dosimetria são essenciais durante a avaliação de um novo radiofármaco para terapia com radionuclídeos para avaliar o risco de toxicidade potencial e probabilidade de resposta. (OKAMOTO et al., 2017)

A dose absorvida de corpo inteiro determinada por Okamoto et al.(2017) (média, 0,06 Sv/GBq; mediana, 0,03 Sv/Gy) foi ligeiramente diferente da determinada por Baum et al.(2016) (mediana, 0,02 Gy/GBq), com apenas uma faixa máxima mais alta, isso é potencialmente baseado em uma carga tumoral geral mais alta na *coorte* de pacientes em comparação com Baum et al. (2016). (OKAMOTO et al., 2017)

Os resultados para dose absorvida para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em lesões tumorais (média, 3,2 Gy/GBq) são comparáveis aos dados de Baum et al. (2016) Foi observado que a dose absorvida no tumor diminuía com o número do ciclo, provavelmente devido à queda considerável do valor do PSA nesses pacientes, indicando resposta terapêutica com potencial diminuição da presença do alvo no próximo ciclo. (BAUM et al., 2016; OKAMOTO et al., 2017)

A avaliação qualitativa da distribuição de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu mostrou captação fisiológica do traçador nos órgãos abdominais, especialmente nos rins, bem como nas glândulas lacrimais e salivares. Além do alto número de pacientes e

do número total de ciclos incluídos, a disponibilidade de um ponto de tempo tardio (6–8 dias após a injeção) para cintilografia pós-terapêutica é semelhante ao demonstrado por Baum et al. (2016) que também incluíram cintilografia tardia para sua dosimetria de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, no entanto, apenas até 5 dias após a injeção. (BAUM et al., 2016; OKAMOTO et al., 2017)

5.4.3.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Okamoto et al. (2017)

No ensaio de Okamoto et al.(2017), os resultados de segurança e eficácia foram comparáveis ao de Baum et al. (2016). (OKAMOTO et al., 2017)

Os rins, órgãos críticos na terapia com radonuclídeos, é considerado um órgão limitador da dose, obtiveram uma dose média absorvida de 0,72 Gy/GBq, que são comparáveis a publicação de Baum et. al.(2016) (rim: mediana, 0,8 Gy/GBq). (BAUM et al., 2016; OKAMOTO et al., 2017)

As doses absorvidas (especialmente para os órgãos críticos) mostraram uma excelente correlação entre os 4 ciclos de terapia. Isto pode permitir a previsão da dose absorvida do ciclo terapêutico seguinte com precisão suficiente e a possibilidade de adaptação potencial da atividade para o próximo ciclo. Além disso, também foi analisado que a dose absorvida no tumor diminuía com o número do ciclo. A possível explicação poderia ser o efeito da terapia anterior com expressão reduzida do alvo (em ciclos posteriores, predominantemente, pacientes foram incluídos com resposta anterior razoável). Um sinal indireto para isso é a queda considerável do valor do PSA nesses pacientes, indicando resposta à terapia com potencial presença diminuída do alvo no próximo ciclo. (OKAMOTO et al., 2017)

Sendo os rins o órgão crítico relevante, os dados indicam que, em média, uma atividade cumulativa de 40 GBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu é segura quando 28 Gy é o limite de dose (50 % de probabilidade de desenvolver danos renais tardios graves dentro de 5 anos). No que diz respeito à expectativa média de vida dos pacientes com mCPRC, esta abordagem parece ser justificável. Isso permitiria pelo menos 5 ciclos usando 7,4 GBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, alcançando doses absorvidas relevantes em lesões tumorais e oferecendo a possibilidade de vários ciclos para controle tumoral a médio prazo. (OKAMOTO et al., 2017)

Para as glândulas parótidas e submandibulares, as doses de órgãos (média, 0,55 e 0,64 Gy/GBq) foram menores do que as relatadas por Baum et al.,

(mediana, 1,3 Gy/GBq) e nos dados publicados para PSMA-617-¹⁷⁷Lu (média, 0,72–1,4 Gy/GBq). O principal motivo é provavelmente as variações dos volumes usados para estimativa de dose. No entanto, apesar das doses absorvidas relativamente altas para glândulas salivares e lacrimais na prática clínica, elas não representam órgãos críticos em risco. Na experiência dos autores, apesar da aplicação de até 30 GBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, até agora apenas casos esporádicos de xerostomia reversível e nenhuma queixa considerável sobre olhos secos foram observados. (BAUM et al., 2016; OKAMOTO et al., 2017)

5.4.4 Estudo clínico de Heck et al. (2019)

Para o estudo clínico de Heck et al. (2019), um total de 100 pacientes com mCRPC foram tratados com um protocolo de uso compassivo. Todos os participantes estavam com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) confirmado e doença progressiva definida por progressão clínica ou de imagem, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), ou cintilografia óssea. Os critérios de elegibilidade incluíram tratamento prévio com terapia padrão para mCRPC, como terapia direcionada a receptores andrógenos (abiraterona e/ou enzalutamida), bem como quimioterapia (docetaxel e/ou cabazitaxel) ou inelegibilidade para quimioterapia e os pacientes com doença metastática limitada aos ossos, tiveram que ser pré-tratados com rádio-223. Todos os pacientes foram submetidos a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com PSMA-11-⁶⁸Ga dentro de 4 a 8 semanas antes do início do tratamento, como critério deveria apresentar expressão considerável do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) de lesões de câncer de próstata, a fim de demonstrar uma elevada capacidade de ligação ao peptídeo PSMA. Além disso, função renal adequada (depuração de creatinina >60 mL/min, Cockcroft-Gault), função hepática adequada (níveis de aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase, menor que 2,5 vezes do limite superior normal, bilirrubina menor que 2 vezes o limite superior normal), função adequada da medula óssea (hemoglobina \geq 8 g/dl, contagem de neutrófilos \geq $1,5 \times 10^9/L$, contagem de trombócitos \geq $80 \times 10^9/L$) e foi exigido um status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0–2. (HECK et al., 2019)

A síntese e a radiomarcagem do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi realizada conforme descrito por Weineisen et al. Uma solução aquosa de 0,1 mM de peptídeo acoplado a quelante (0,66 nmol) foi adicionada a 25 MBq de [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ (170 GBq/μmol, 17 GBq/mL de HCl 0,05 M). O pH foi ajustado para pH 5 pela adição de aproximadamente 150 μL de solução 0,1 M NH₄Oac (acetato de amônio). Após 45 min a 95°C, a eficiência de marcação foi analisada por cromatografia em camada delgada de sílica gel (TLC) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). (HECK et al., 2019; Weineisen et al., 2014)

O tratamento intravenoso com 7,4 GBq (200 mCi) de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi aplicado a cada 6–8 semanas e continuou até um máximo de seis ciclos. Foram aplicados 319 ciclos com uma mediana de dois ciclos por paciente (intervalo de 1 a 6), 2; 4 e 6 ciclos foram aplicados em 85, 44 e 20 pacientes, respectivamente. A terapia de privação androgênica foi continuada durante a terapia radionuclídica com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. (HECK et al., 2019)

Os pacientes foram reavaliados com imagens PET empregando PSMA-11-⁶⁸Ga pelo menos a cada dois ciclos. A doença progressiva foi definida como pelo menos duas ou mais novas metástases ósseas analisadas em PSMA-11-⁶⁸Ga, conforme critérios do *Prostate Cancer Working Group* (PCWG3), e qualquer nova lesão de tecidos moles em imagens morfológicas de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética, ou PSMA-11-⁶⁸Ga e/ou progressão de tecidos moles de acordo com RECIST1.1. Os sintomas clínicos, bem como os valores laboratoriais, incluindo os níveis de antígeno específico da próstata (PSA), foram avaliados a cada 2–4 semanas. A progressão clínica foi definida pelo agravamento relevante dos sintomas relacionados com a doença, tais como dor, doença óssea, estado de desempenho ECOG ou morte. (HECK et al., 2019)

O tempo médio de tratamento foi de 3,8 meses. O protocolo foi concluído sem evidência de progressão clínica ou de imagem em 19 pacientes e nenhum dos pacientes interrompeu o tratamento devido a efeitos colaterais. (HECK et al., 2019)

Os resultados coletados deste estudo clínico, estão resumidos na Tabela 29.

Tabela 29 - Resumo dos dados coletados do estudo clínico de Heck et al., 2019

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Clínico, retrospectivo de uso compassivo
Fase do Estudo	Fase 2
Tamanho da amostra	100 pacientes
Braço experimental	PSMA-I&T-177Lu
Braço comparador	Não houve
Objetivo primário	Relatar o resultado do tratamento, a análise de subgrupo correspondente e a toxicidade de 100 pacientes consecutivos com mCRPC que completaram a terapia com PSMA-I&T-177Lu
Critérios de inclusão	Pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) confirmado e doença progressiva definida por progressão clínica ou de imagem (de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos [RECIST] ou cintilografia óssea). Vários regimes de tratamento com medicamentos aprovados para mCRPC foram exigidos. Isso incluiu terapia prévia com nova terapia direcionada ao receptor de andrógeno (abiraterona e/ou enzalutamida), bem como quimioterapia (docetaxel e/ou cabazitaxel) ou inelegibilidade para quimioterapia. Além disso, pacientes com doença metastática limitada aos ossos tiveram que ser pré-tratados com rádio-223. Todos os pacientes foram submetidos a imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) de PSMA-11-68Ga dentro de 4–8 semanas antes do início do tratamento, que teve que mostrar expressão considerável do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) de lesões de câncer de próstata (captação em lesões tumorais pelo menos tão alta quanto no fígado) para demonstrar alta capacidade de ligação do ligante PSMA. Além disso, foram exigidas função renal adequada (depuração de creatinina > 60 ml/min [Cockcroft-Gault]), função hepática adequada (níveis de aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase < 2,5 que do limite superior do normal, bilirrubina < 2), função da medula óssea adequada (hemoglobina ≥ 8 g/dl, contagem de células neutrófilas ≥ 1,5 que 109/l, contagem de células trombócitos ≥ 80 que 109/l) e status de desempenho ECOG de 0–2.
Critérios de exclusão	Não informado
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-177Lu	A síntese e a radiomarcção do PSMA-I&T-177Lu foi realizada conforme descrito por Weineisen et al. Uma solução aquosa de 0,1 mM de peptídeo acoplado a quelante (0,66 nmol) foi adicionada a 25 MBq de [177Lu]LuCl ₃ (170 GBq/μmol, 17 GBq/mL de HCl 0,05 M). O pH foi ajustado para pH 5 pela adição de aproximadamente 150 μL de solução 0,1 M NH ₄ Oac (acetato de amônio). Após 45 min a 95°C, a eficiência de marcação foi analisada por cromatografia em camada delgada de sílica gel (TLC) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O tratamento intravenoso com 7,4 GBq (200 mCi) de PSMA-I&T-177Lu foi aplicado a cada 6–8 semanas e continuou até um máximo de seis ciclos. Foram aplicados 319 ciclos com uma mediana de dois ciclos por paciente (intervalo de 1 a 6), 2; 4 e 6 ciclos foram aplicados em 85, 44 e 20 pacientes, respectivamente.
Rastreo PSMA	PET empregando PSMA-11-68Ga, Os pacientes foram reavaliados com imagens PET de 68Ga-PSMA-11 pelo menos a cada dois ciclos
Protocolo de administração	Não informado
Outras terapias permitidas	A terapia de privação androgênica foi continuada durante a terapia radionuclídica com PSMA-I&T-177Lu.

CATEGORIA	RESULTADOS
Exames de acompanhamento	Os pacientes foram reavaliados com imagens PET empregando PSMA-11- ⁶⁸ Ga pelo menos a cada dois ciclos. A doença progressiva foi definida como pelo menos duas ou mais novas metástases ósseas analisadas em PSMA-11- ⁶⁸ Ga, conforme critérios do <i>Prostate Cancer Working Group</i> (PCWG3), e qualquer nova lesão de tecidos moles em imagens morfológicas de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética, ou PSMA-11- ⁶⁸ Ga e/ou progressão de tecidos moles de acordo com RECIST1.1; avaliação dos sintomas clínicos, bem como os valores laboratoriais (hemograma), incluindo os níveis de antígeno prostático específico (PSA) e LDH (lactate desidrogenase), foram avaliados a cada 2–4 semanas.
Dosimetria e toxicidade	Não foram divulgados os resultados de dosimetria. O tratamento com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu foi bem tolerado. Não foram observados eventos adversos não hematológicos de grau 3 e 4. Os eventos adversos não hematológicos de grau 1 e 2 mais comuns foram, xerostomia transitória em 24 pacientes, fadiga em 20, perda de apetite em 10, diarreia em 7 e náusea em 4 pacientes. Os eventos adversos hematológicos de grau 3 e 4, foram anemia em 9, neutropenia em 6 e trombocitopenia em 4 pacientes. Os eventos adversos hematológicos de grau 1 e 2 foram anemia em 27, neutropenia em 19 e trombocitopenia em 26 pacientes. Os eventos adversos emergentes do tratamento com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu foram leves e o tratamento não foi interrompido, o que é comparável com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu.
Eficácia e segurança	A progressão clínica foi definida pelo agravamento relevante dos sintomas relacionados com a doença, tais como dor, doença óssea, status de desempenho ECOG ou morte. O tratamento com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu foi bem tolerado, para determinar o resultado do tratamento com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, foi analisado o declínio máximo do PSA, a sobrevida livre de progressão clínica (cPFS) e a sobrevida global (OS). A cPFS clínica foi definida pelo tempo desde o início do tratamento até a progressão clínica ou de imagem, incluindo piora dos sintomas relacionados à doença ou novas complicações relacionadas ao câncer, doença progressiva em imagens PET com PSMA-11- ⁶⁸ Ga subsequentes ou morte. O número de pacientes que atingiram declínios máximos do antígeno específico da próstata (PSA) de $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ e $\geq 90\%$ foi 47, 38 e 11, respectivamente. No momento da análise, 90 pacientes desenvolveram progressão clínica e 60 morreram. O acompanhamento médio dos pacientes vivos foi de 9,5 meses. A sobrevida livre de progressão clínica mediana (cPFS) foi de 4,1 meses e a sobrevida global mediana (OS) foi de 12,9 meses. Em 19 pacientes que completaram o tratamento com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu sem progressão, foi alcançado controle sustentado do tumor. O tempo médio para progressão clínica após a conclusão da terapia nesses pacientes foram de 6 meses. A resposta do PSA sob a terapia foi fortemente associada à sobrevida, um declínio máximo do PSA $\geq 50\%$ foi associado a cPFS e OS mais longos. A presença de metástase visceral foi a única variável associada a uma resposta ruim do PSA ($p = 0,049$). Apenas 9 dos 35 pacientes (26%) com metástases viscerais e 29 dos 65 pacientes (45%) sem metástases viscerais, alcançaram um declínio máximo do PSA de $\geq 50\%$. A presença de metástase visceral, idade mais jovem e aumento da lactato desidrogenase (LDH) foram significativamente associados a pior cPFS. A cPFS mediana foi de 3,1 meses em pacientes com metástase visceral versus 5,9 meses nos pacientes sem metástase visceral (diferença de 2,8 meses; IC 95% – 0,8 a 6,4). Para a OS, doença metastática primária, presença de

CATEGORIA	RESULTADOS
	metástase visceral, idade mais jovem, aumento de PSA, aumento de fosfatase alcalina e aumento de LDH foram associados a um pior resultado na análise univariável. A OS mediana foi de 7,6 meses em pacientes com metástase visceral versus 14 meses para os pacientes sem metástase visceral (diferença de 6,6 meses [IC 95% 3,0–10,2]). Pacientes em estágio avançado, houve um declínio máximo do PSA de $\geq 50\%$ em 38 pacientes, a mediana da cPFS foi de 4,1 meses e a mediana da OS foi de 12,9 meses. Notavelmente, os pacientes sem metástases viscerais alcançaram sobrevida significativamente mais longa com cPFS mediana de 5,9 meses e OS mediana de 14 meses. Numa análise histórica após 12 semanas de terapia, o resultado do tratamento foi ainda mais favorável em pacientes que atingiram um declínio máximo de PSA de $\geq 50\%$. A partir deste momento, esses pacientes atingiram cPFS mediana de 8,1 meses e OS mediana de 16,7 meses.
Desfecho	O tempo médio de tratamento foi de 3,8 meses. O protocolo foi concluído sem evidência de progressão clínica ou de imagem em 19 pacientes e nenhum dos pacientes interrompeu o tratamento devido a efeitos colaterais.

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.4.4.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Heck et al. (2019)

No ensaio clínico de Heck et al. (2019), o tratamento com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi bem tolerado. Não foram observados eventos adversos não hematológicos de grau 3 e 4 decorrentes do tratamento. Os eventos adversos não hematológicos de grau 1 e 2 mais comuns foram, xerostomia transitória em 24 pacientes nas primeiras 2 semanas após o tratamento, fadiga em 20 pacientes, perda de apetite em 10 pacientes, diarreia em 7 e náusea em 4 pacientes. Os eventos adversos hematológicos de grau 3 e 4, foram anemia em 9, neutropenia em 6 e trombocitopenia em 4 pacientes. Os eventos adversos hematológicos de grau 1 e 2 foram anemia em 27, neutropenia em 19 e trombocitopenia em 26 pacientes. (HECK et al., 2019)

Os eventos adversos emergentes do tratamento com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram leves e nenhum tratamento foi interrompido devido aos efeitos colaterais, o que é comparável com PSMA-617-¹⁷⁷Lu. (HECK et al., 2019)

5.4.4.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Heck et al. (2019)

Para determinar o resultado do tratamento com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, Heck et al.(2019), analisaram o declínio máximo do PSA, a sobrevida livre de progressão clínica (cPFS) e a sobrevida global (OS). A cPFS clínica foi definida pelo tempo desde o início do tratamento até a progressão clínica ou de imagem, incluindo piora dos sintomas relacionados à doença ou novas complicações relacionadas ao câncer, doença progressiva em imagens PET com PSMA-11-⁶⁸Ga subsequentes ou morte. (HECK et al., 2019)

O número de pacientes que atingiram declínios máximos do antígeno específico da próstata (PSA) de $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ e $\geq 90\%$, foram 47, 38 e 11, respectivamente. No momento da análise, 90 pacientes desenvolveram progressão clínica e 60 morreram. O acompanhamento médio dos pacientes vivos foi de 9,5 meses. A sobrevida livre de progressão clínica mediana (cPFS) foi de 4,1 meses e a sobrevida global mediana (OS) foi de 12,9 meses. (HECK et al., 2019)

Em 19 pacientes que completaram o tratamento com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu sem progressão, foi alcançado controle sustentado do tumor. O tempo médio para progressão clínica após a conclusão da terapia radionuclídica nesses pacientes foram de 6 meses. A resposta do PSA sob terapia radionuclídica foi fortemente associada à sobrevida, um declínio máximo do PSA $\geq 50\%$ foi associado a cPFS e OS mais longos. (HECK et al., 2019)

Neste estudo foi realizado análises de subgrupos para variáveis basais e sua associação com o resultado do tratamento. A presença de metástase visceral foi a única variável associada a uma resposta ruim do PSA ($p = 0,049$). Apenas 9 dos 35 pacientes (26%) com metástases viscerais e 29 dos 65 pacientes (45%) sem metástases viscerais, alcançaram um declínio máximo do PSA de $\geq 50\%$. (HECK et al., 2019)

A presença de metástase visceral, idade mais jovem e aumento da lactato desidrogenase (LDH) foram significativamente associados a pior cPFS. A cPFS mediana foi de 3,1 meses em pacientes com metástase visceral *versus* 5,9 meses nos pacientes sem metástase visceral (diferença de 2,8 meses; IC 95% – 0,8 a 6,4). (HECK et al., 2019)

Para a OS, doença metastática primária, presença de metástase visceral, idade mais jovem, aumento de PSA, aumento de fosfatase alcalina e aumento de

LDH foram associados a um pior resultado na análise univariável. A OS mediana foi de 7,6 meses em pacientes com metástase visceral *versus* 14 meses para os pacientes sem metástase visceral (diferença de 6,6 meses [IC 95% 3,0–10,2]). (HECK et al., 2019)

Foram incluídos no ensaio pacientes em estágio avançado que esgotaram os regimes de tratamento aprovados, o que resultou em uma alta carga tumoral (metástases viscerais em 35 pacientes). Nestes pacientes, um declínio máximo do PSA de $\geq 50\%$ foi alcançado em 38 pacientes, a mediana da cPFS foi de 4,1 meses e a mediana da OS foi de 12,9 meses. (HECK et al., 2019)

A mediana do cPFS na *coorte* do ensaio foi relativamente curta (4,1 meses) e isto também está parcialmente relacionado ao estado avançado dos pacientes. Notavelmente, os pacientes sem metástases viscerais alcançaram sobrevida significativamente mais longa com cPFS mediana de 5,9 meses e OS mediana de 14 meses. Numa análise histórica após 12 semanas de terapia radionuclídica, o resultado do tratamento foi ainda mais favorável em pacientes que atingiram um declínio máximo de PSA de $\geq 50\%$. A partir deste momento, esses pacientes atingiram cPFS mediana de 8,1 meses e OS mediana de 16,7 meses. (HECK et al., 2019)

5.4.5 Estudo clínico de Thang et al. (2020)

Thang et al.(2020), recrutaram prospectivamente, 20 pacientes com mCRPC e todos foram submetidos ao exame em PET/TC com PSMA-11-⁶⁸Ga e fluorodeoxiglicose-18F (FDG) para avaliação da expressão de PSMA. (THANG et al., 2020)

Para a síntese do radiofármaco, o precursor de PSMA-I&T foi radiomarcado em módulo de síntese automatizado, 100 µg de precursor (100µg/100µL) foram misturados com solução tampão (6 ml de ácido acético 0,04mol/l, 31 mg de acetato de sódio tri-hidratado e 13 mg de ascorbato de sódio) e adicionados a 9 GBq (240 mCi) de ¹⁷⁷LuCl₃ nca em 0,04 mol/l HCl. A solução foi aquecida a 100°C por 20 minutos e após o resfriamento, o precursor radiomarcado foi transferido para um frasco de produto por meio de um filtro estéril e diluído com 10 ml de NaCl a 0,9% enriquecido com 1 mg de ácido dietilenotriaminopentaacético. A pureza radioquímica foi estabelecida por cromatografia em camada fina. (THANG

et al., 2020)

Cada ciclo de tratamento foi administrado por via intravenosa durante 5 a 10 minutos. Imagens planares de corpo inteiro foram adquiridas aproximadamente 1, 4, 24 e 72 horas após a administração. Tomografia computadorizada por emissão de fóton único/tomografia computadorizada (SPECT/CT) adicional foi realizada em 24 horas. (THANG et al., 2020)

Os resultados coletados deste estudo clínico, estão resumidos na Tabela 30.

Tabela 30 – Resumo dos dados coletados do estudo clínico de Thang et al., (2020)

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Clínico, prospectivo
Fase do Estudo	Fase 1
Tamanho da amostra	20 pacientes
Braço experimental	PSMA-I&T-177Lu
Braço comparador	Não houve
Objetivo primário	Relato de experiência inicial em Cingapura da terapia com radionuclídeos direcionados ao antígeno de membrana específico da próstata em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração.
Critérios de inclusão	1 - Câncer de próstata metastático resistente à castração (definido por níveis de testosterona de <2,0 nmol/l; 2 - Tratamento prévio com abiraterona, enzalutamida ou ambos (a menos que contraindicado, clinicamente inadequado ou paciente se recusasse); 3 - Quimioterapia prévia à base de taxano (a menos que contraindicado, clinicamente inadequado ou paciente se recusasse); 4 - Progressão do câncer de próstata nos últimos 12 meses; 5 - PET/TC PSMA-68Ga demonstrando captação > nas lesões que no fígado 6 - Status de desempenho do grupo de oncologia cooperativa oriental ≤ 2 .
Critérios de exclusão	1 - TFG estimada <40ml/min; 2 - Contagem de plaquetas <75 x 10 ⁹ /l; 3 - Contagem de neutrófilos <1,5 x 10 ⁹ /l; 4 - Hemoglobina <9,0g/dl; 5 - Albumina ≤ 25 g/l; 6 - PET/TC FDG-18F demonstrando locais de doença discordante principal (ou seja, FDG + PSMA-) 7 - Radioterapia recente (dentro de 6 semanas) para locais exclusivos de doença avaliável; 8 - Doença intercorrente não controlada.
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-177Lu	O precursor de PSMA-I&T foi radiomarcado em módulo de síntese automatizado, com 100 µg de precursor (100µg/100µL) que foram misturados com solução tampão (6 ml de ácido acético 0,04mol/l, 31 mg de acetato de sódio tri-hidratado e 13 mg de ascorbato de sódio) e adicionados a 9 GBq (240 mCi) de 177LuCl ₃ nca em 0,04 mol/l HCl. A solução foi aquecida a 100°C por 20 minutos e após o resfriamento, o precursor radiomarcado foi transferido para um frasco de produto por meio de um filtro estéril e diluído com 10 ml de NaCl a 0,9% enriquecido com 1 mg de ácido dietilenotriaminopentaacético. A pureza radioquímica

CATEGORIA	RESULTADOS
	foi estabelecida por cromatografia em camada fina. Em geral, 67 ciclos foram administrados com uma mediana de 4 ciclos por paciente. Todos os 20 pacientes receberam o ciclo 1 da terapia com PSMA-I&T-177Lu, 19 (95%) receberam o ciclo 2, 16 (80%) receberam o ciclo 3 e 12 (60%) receberam o ciclo 4. Os motivos para não completar todos os quatro ciclos iniciais foram progressão da doença em seis pacientes (30%) e resposta excepcional em 2 (10%). A atividade administrada foi baseada na carga individual da doença, peso corporal e função renal. A radioatividade média administrada foi de 6,5 GBq por ciclo (intervalo 4,3–7,9, DP 0,8) e o tempo médio entre os ciclos de tratamento foram de 6 semanas.
Rastreio PSMA	exame em PET/TC com PSMA-11- ⁶⁸ Ga e fluorodeoxiglicose-18F (FDG) para avaliação da expressão de PSMA
Protocolo de administração	Cada ciclo de tratamento foi administrado por via intravenosa durante 5 a 10 minutos. Os pacientes foram orientados a consumir 1 a 1,5 litro de líquidos orais no dia e 2 dias após a administração de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu. Para pacientes com metástases ósseas extensas, corticosteroides (dexametasona 8 mg no dia de tratamento, seguidos por dois a seis dias adicionais de 4 mg uma vez ao dia) foram administrados para reduzir potenciais efeitos adversos após a infusão. Também foram administrados 8 mg de ondansetrona como pré-medicação para prevenir náuseas.
Outras terapias permitidas	Os pacientes foram autorizados a receber medicamentos de suporte padrão, como transfusões de sangue, bifosfonatos ou radioterapia paliativa. A quimioterapia concomitante durante a terapia com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, não foi permitida e teve que ser interrompida 4–6 semanas antes da infusão do radiofármaco. Foram autorizados o uso de agentes hormonais de segunda geração concomitante à terapia radionuclídica.
Exames de acompanhamento	Para o acompanhamento, os pacientes foram submetidos a exames de sangue, incluindo hemograma completo, função renal e hepática, e níveis de PSA, foram realizados em 2 e 4 semanas após a conclusão de cada ciclo de tratamento. Se houvesse evidência de função inadequada do órgão (como, concentração de hemoglobina <9,0 g/dL, contagem de plaquetas <75 × 10 ⁹ /L, contagem de neutrófilos <1,5 × 10 ⁹ /L), estes seriam repetidos semanalmente e o tratamento adiado até a recuperação. Após a conclusão do tratamento inicial, em 3 meses, os pacientes foram reclassificados por imagem e exames de sangue. Posteriormente, os pacientes foram acompanhados para detectar a progressão clínica da doença, o uso de tratamentos adicionais e a data da morte (se aplicável).
Dosimetria e toxicidade	Os dados de dosimetria não foram divulgados. A toxicidade foi avaliada conforme os critérios CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) registrada em visitas de acompanhamento. A toxicidade mais comum até 3 meses após a conclusão dos ciclos iniciais de tratamento foi hematotoxicidade. As toxicidades grau 3–4 emergentes do tratamento foram anemia grau 3 (15%), trombocitopenia grau 3 (5%) e neutropenia grau 3 (5%). Quatro dos seis pacientes que tiveram retratamento tiveram piora da hematotoxicidade, com nova trombocitopenia grau 2 observada em dois pacientes e anemia grau 3 e 4 observada em outros 2 pacientes. Três desses quatro pacientes tiveram progressão do PSA em torno do momento da piora da hematotoxicidade, e o paciente restante apresentou uma resposta do PSA após o retratamento. Oito pacientes tiveram taxa de filtração glomerular medida 3 meses após o tratamento. Um declínio médio de 16,5 mL/min foi demonstrado em comparação à linha de base. No entanto, nenhuma toxicidade renal de grau 3 ou 4 foi observada. Dois pacientes tiveram eventos esqueléticos relacionados à doença (fratura patológica do quadril e fratura do úmero). O paciente com fratura do quadril foi tratado com cirurgia e radioterapia, e o paciente com fratura do úmero não patológica foi tratado de forma conservadora.

CATEGORIA	RESULTADOS
Eficácia e segurança	<p>A avaliação da resposta foi realizada através da taxa de resposta do PSA definida como um declínio de 50% ou mais do PSA em relação à linha de base e toxicidade de acordo com os CTCAE 5.0. Os desfechos primários adicionais foram radiológicos (resposta de PET/CT de PSMA) e resposta clínica até 3 meses após a conclusão do último ciclo de terapia. Os desfechos secundários foram OS e cPFS (definidos pelo tempo para progressão do PSA) medidos a partir da data do primeiro ciclo de PSMA-I&T-177Lu do paciente. 85% pacientes apresentaram declínio no PSA após o tratamento, com declínio do PSA $\geq 50\%$ em 50% pacientes. Vale ressaltar que 40% pacientes atingiram pelo menos 80% de declínio do PSA e 35% pacientes 90% ou mais. O reestadiamento do PET/CT PSMA em 3 meses após o último ciclo de tratamento foi realizado em 11 pacientes, 5 apresentaram resposta parcial ao tratamento e 6 apresentaram doença progressiva, destes 6, que apresentaram doença progressiva, 2 apresentaram resposta parcial e 2 apresentaram estabilização da doença no SPECT/TC pós-terapia durante o tratamento anterior para progressão da doença em 3 meses. Dois pacientes recusaram exames de reestadiamento, mas tiveram PSA baixo registrado até 418 dias (0,43 $\mu\text{g/L}$ de 14,5 $\mu\text{g/L}$) e 301 dias (7,6 $\mu\text{g/L}$ de 253 $\mu\text{g/L}$) do primeiro ciclo de tratamento, respectivamente. Notavelmente, um dos pacientes que teve resposta parcial ao tratamento em 3 meses continuou a ter baixo nível de PSA (3,3 $\mu\text{g/L}$ de 131 $\mu\text{g/L}$) até 330 dias. Quatro dos sete pacientes com dor óssea tiveram melhora na dor durante o tratamento. A diminuição mediana na pontuação da dor com base em uma escala de 10 pontos foi de 3. Com um acompanhamento mediano de 11,9 meses (intervalo 1,9–15,0), a progressão do PSA foi observada em 90% pacientes. A cPFS mediana do PSA foi de 5,9 meses. O padrão mais comum de progressão da doença foi atribuído à substituição da medula óssea com doença progressiva em 11 pacientes. 7 pacientes apresentaram pancitopenia, 3 pacientes apresentaram anemia e trombocitopenia, e 1 paciente apresentou anemia. 50% dos pacientes faleceram na data limite do estudo e a OS mediana foi de 13,1 meses. Todas as mortes foram devido à progressão do câncer de próstata. Os pacientes com um declínio do PSA $\geq 50\%$ tiveram uma cPFS mediana do PSA e uma OS mediana significativamente mais longas em comparação com aqueles com um declínio do PSA $< 50\%$. Para declínio do PSA $\geq 50\%$ a mediana da cPFS foi de 7,4 meses versus 4,4 meses para o declínio do PSA $< 50\%$, à medida que para a OS para o declínio do PSA $\geq 50\%$ foi de 15,0 meses versus 10,3 meses para PSA $< 50\%$. O tratamento adicional com PSMA-I&T-177Lu foi considerado para os pacientes que responderam aos ciclos iniciais, mas que posteriormente progrediram com a doença, desde que continuassem a atender aos critérios de elegibilidade para o tratamento. Após os ciclos iniciais da terapia com PSMA-I&T-177Lu, 6 pacientes foram retratados, com 2 ciclos adicionais em 5 pacientes e 1 ciclo adicional em 1 paciente. Comparado à nova linha de base do PSA de retratamento, o declínio do PSA foi observado em 4 desses pacientes após o retratamento. No entanto, apenas 2 pacientes tiveram uma redução de 50% ou mais no PSA. O tempo médio para retratamento foi de 5,6 meses.</p>
Desfecho	<p>A terapia de antígeno de membrana específico da próstata PSMA-I&T-177Lu é eficaz com efeitos colaterais toleráveis. O declínio do antígeno específico da próstata $\geq 50\%$ está associado a uma sobrevida livre de progressão e sobrevida global mais longas.</p>

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.4.5.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Thang et al. (2020)

A toxicidade foi avaliada conforme os critérios CTCAE 5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) e foi registrada em visitas de acompanhamento. A toxicidade mais comum relacionada ao tratamento até 3 meses após a conclusão dos ciclos iniciais de tratamento foi hematotoxicidade. As toxicidades grau 3–4 emergentes do tratamento foram anemia grau 3 (15%), trombocitopenia grau 3 (5%) e neutropenia grau 3 (5%). (THANG et al., 2020)

Quatro dos seis pacientes que passaram por retratamento, tiveram piora da hematotoxicidade, com nova trombocitopenia grau 2 observada em dois pacientes e anemia grau 3 e 4 observada em outros 2 pacientes. Três desses quatro pacientes, tiveram progressão do PSA em torno do momento da piora da hematotoxicidade e o paciente restante apresentou uma resposta do PSA após o retratamento. (THANG et al., 2020)

Oito pacientes tiveram taxa de filtração glomerular medida 3 meses após o tratamento. Um declínio médio de 16,5 mL/min foi demonstrado em comparação à linha de base. No entanto, nenhuma toxicidade renal de grau 3 ou 4 foi observada. (THANG et al., 2020)

Dois pacientes tiveram eventos esqueléticos relacionados à doença (fratura patológica do quadril e fratura do úmero). O paciente com fratura do quadril foi tratado com cirurgia e radioterapia, e o paciente com fratura do úmero não patológica foi tratado de forma conservadora. (THANG et al., 2020)

5.4.5.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Thang et al. (2020)

A avaliação da resposta foi realizada através da taxa de resposta do PSA definida como um declínio de 50% ou mais do PSA em relação à linha de base e toxicidade de acordo com os CTCAE 5.0. Os desfechos primários adicionais foram radiológicos (resposta de PET/CT de PSMA) e resposta clínica até 3 meses após a conclusão do último ciclo de terapia. Os desfechos secundários foram OS e cPFS (definidos pelo tempo para progressão do PSA) medidos a partir da data do primeiro ciclo de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu do paciente. (THANG et al., 2020)

Dezessete (85%) pacientes apresentaram declínio no PSA após o

tratamento, com declínio do PSA $\geq 50\%$ em 10 (50%) pacientes. Vale ressaltar que 8 (40%) pacientes atingiram pelo menos 80% de declínio do PSA e 7 (35%) pacientes 90% ou mais. (THANG et al., 2020)

O reestadiamento do PET/TC PSMA em 3 meses após o último ciclo de tratamento foi realizado em 11 pacientes, destes, 5 apresentaram resposta parcial ao tratamento e 6 apresentaram doença progressiva. Entre os pacientes que apresentaram doença progressiva, 2 apresentaram resposta parcial e 2 apresentaram estabilização da doença no SPECT/TC pós-terapia durante o tratamento anterior para progressão da doença em 3 meses. Dois pacientes recusaram exames de reestadiamento, mas tiveram PSA baixo registrado até 418 dias (0,43 $\mu\text{g/L}$ de 14,5 $\mu\text{g/L}$) e 301 dias (7,6 $\mu\text{g/L}$ de 253 $\mu\text{g/L}$) do primeiro ciclo de tratamento. Notavelmente, um dos pacientes que teve resposta parcial ao tratamento em 3 meses, continuou a ter baixo nível de PSA (3,3 $\mu\text{g/L}$ de 131 $\mu\text{g/L}$) até 330 dias. (THANG et al., 2020)

Quatro dos sete pacientes com dor óssea tiveram melhora na dor durante o tratamento. A diminuição mediana na pontuação da dor com base em uma escala de 10 pontos foi de 3 (intervalo de 1 a 6). (THANG et al., 2020)

Com um acompanhamento mediano de 11,9 meses (intervalo 1,9–15,0), a progressão do PSA foi observada em 18 (90%) pacientes. A cPFS mediana do PSA foi de 5,9 meses [intervalo de confiança de 95% (IC), 2,8–7,4]. O padrão mais comum de progressão da doença foi atribuído à substituição da medula óssea com doença progressiva em 11 pacientes. Sete pacientes apresentaram pancitopenia, três pacientes apresentaram anemia e trombocitopenia, e um paciente apresentou anemia. Dez (50%) pacientes faleceram na data limite do estudo e a OS mediana foi de 13,1 meses (IC de 95%, 8,6–15,0). Todas as mortes foram devido à progressão do câncer de próstata. (THANG et al., 2020)

Os pacientes com um declínio do PSA $\geq 50\%$ tiveram uma cPFS mediana do PSA e uma OS mediana significativamente mais longas em comparação com aqueles com um declínio do PSA $< 50\%$. Para declínio do PSA $\geq 50\%$ a mediana da cPFS foi de 7,4 meses *versus* 4,4 meses para o declínio do PSA $< 50\%$, à medida que para a OS para o declínio do PSA $\geq 50\%$ foi de 15,0 meses *versus* 10,3 meses para PSA $< 50\%$. (THANG et al., 2020)

O tratamento adicional com PSMA-I&T- ^{177}Lu foi considerado para os pacientes que responderam aos ciclos iniciais, mas que posteriormente progrediram

com a doença, desde que continuassem a atender aos critérios de elegibilidade para o tratamento. (THANG et al., 2020)

Após os ciclos iniciais da terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, 6 pacientes foram retratados, com 2 ciclos adicionais em 5 pacientes e 1 ciclo adicional em 1 paciente. Comparado à nova linha de base do PSA de retratamento, o declínio do PSA foi observado em 4 desses pacientes após o retratamento. No entanto, apenas 2 pacientes tiveram uma redução de 50% ou mais no PSA. O tempo médio para retratamento foi de 5,6 meses. (THANG et al., 2020)

5.4.6 Estudo clínico de Kesavan et al. (2021)

No estudo de Kesavan et al. (2021), 100 pacientes foram prospectados e submetidos ao procedimento diagnóstico com PET/TC com PSMA-11-⁶⁸Ga para confirmar a expressão de PSMA. Os pacientes tratados deveriam apresentar um status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 2 , função adequada da medula óssea (hemoglobina ≥ 90 g/L, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ e neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$) e bilirrubina sérica $\leq 1,5$ vezes o limite superior ao normal (LSN). Foram excluídos pacientes com histórico de radioterapia prévia para $> 25\%$ do esqueleto, terapia prévia com estrôncio-89 ou samário-153, outros cânceres ativos ou disfunção orgânica clinicamente significativa. Dada a segurança renal da terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, os pacientes com comprometimento renal não foram necessariamente excluídos. A terapia hormonal concomitante foi permitida em casos selecionados, a critério do oncologista responsável pelo tratamento. (KESAVAN et al., 2021)

O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi produzido em conformidade com as diretrizes publicadas pela *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) para o uso de terapia com radioligante direcionada ao PSMA marcado com ¹⁷⁷Lu. Kesavan et al usou como referência o *guideline* publicado em 2019, em que o regime de tratamento de PSMA-617-¹⁷⁷Lu para pacientes não comprometidos, era empregado com atividade com base em dados observacionais com variação de 3,7–9,3 GBq (100–250 mCi), em referência à três estudos de fase II (ACTRN12615000912583; NCT03392428 e NCT03042312) que apoiam atividades padrão de 6–8,5 GBq (160–230 mCi) na maioria dos casos, e um estudo de fase III (NCT03511664) que implementou uma atividade padrão de 7,4 GBq em intervalos de 6 semanas para um

total de quatro a seis ciclos. (KRATOCHWIL et al., 2019; KESAVAN et al., 2021)

De acordo com o *guideline* atual do EANM publicado em 2023, em pacientes não comprometidos, o regime de tratamento aprovado para PSMA-617-¹⁷⁷Lu é de 7,4 GBq (200 mCi) por ciclo, em intervalos de 6 semanas por um máximo de 6 ciclos. Na prática clínica, a segurança e a atividade antitumoral de PSMA-617-¹⁷⁷Lu e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram demonstradas com sucesso para uma faixa de 6–9,3 GBq por tratamento e para intervalos de 4–10 semanas. (KRATOCHWIL et al., 2023)

A atividade terapêutica prescrita no estudo de Kesavan et al. (2021), foi uma mediana de 6,1 GBq (IQR 1,3) por paciente, por ciclo e foi administrada em intervalos de 8 semanas. Os ciclos subsequentes só foram prescritos mediante recuperação adequada da medula óssea (hemoglobina ≥ 90 g/L, plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ /L e neutrófilos $\geq 1 \times 10^9$ /L) e recuperação clínica conforme determinado pelo oncologista responsável. (KESAVAN et al., 2021)

A resposta bioquímica foi confirmada pela repetição do antígeno específico da próstata (PSA) antes de cada ciclo e a resposta do PET/CT com PSMA-11-⁶⁸Ga foi avaliada na semana 12 após o primeiro dia do primeiro ciclo. A resposta do PSA foi definida de acordo com os critérios do *Prostate Cancer Working Group* (PCWG3), com resposta definida como um valor ≥ 50 % abaixo da linha de base e progressão definida como um aumento ≥ 25 % e ≥ 2 ng/mL acima do PSA nadir (O PSA nadir (PSAn) é o valor mais baixo da proteína PSA medido após algum tratamento para o câncer de próstata, ambos confirmados por um segundo valor ≥ 3 semanas depois). (KESAVAN et al., 2021)

A resposta de imagem foi definida de acordo com os critérios de consenso PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors): resposta completa (CR) com o desaparecimento de qualquer lesão com captação do traçador; resposta parcial (RP) com redução da captação e do volume PET do tumor em $> 30\%$; doença estável (SD) com alteração de captação e volume PET tumoral $\pm \leq 30\%$ sem evidência de novas lesões; doença progressiva (DP) com o aparecimento de > 2 novas lesões ou aumento da captação ou volume PET do tumor $\geq 30\%$. A taxa de controle da doença (DCR) foi definida como a porcentagem de pacientes que atingiram RC, RP ou SD com base na avaliação da resposta PET/CT. (KESAVAN et al., 2021)

As toxicidades foram classificadas de acordo com os critérios CTCAE

v4.03 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Os fatores de risco hematológicos específicos analisados incluíram idade ≥ 70 anos, radioterapia prévia, quimioterapia prévia, presença de metástases ósseas (> 15) e nodais, atividade cumulativa da terapia e número de ciclos de terapia com PSMA-I&T- ^{177}Lu concluído. (KESAVAN et al., 2021)

Os resultados coletados deste estudo clínico, estão resumidos na Tabela 31.

Tabela 31 – Resumo dos dados coletados do estudo clínico de Kesavan et al., (2021)

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Clínico, prospectivo de centro único
Fase do Estudo	Fase 2
Tamanho da amostra	100 pacientes
Braço experimental	PSMA-I&T- ^{177}Lu
Braço comparador	Não houve
Objetivo primário	análise da eficácia e segurança hematológica de PSMA-I&T- ^{177}Lu em 100 pacientes com mCRPC tratados consecutivamente.
Critérios de inclusão	Todos os pacientes encaminhados com mCRPC progressivo eram elegíveis para inscrição. Foi necessária a confirmação patológica do câncer de próstata (local primário ou metastático) definido utilizando os critérios do Grupo de Trabalho de Antígeno Específico da Próstata modificado (PCWG1). Todos os pacientes foram submetidos à tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada de PSMA- ^{68}Ga para confirmar doença ávida por PSMA. Os pacientes tratados deveriam apresentar um status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 , função adequada da medula óssea (hemoglobina ≥ 90 g/L, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ e neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$), cálcio sérico normal (2,1 - 2,6 mmol/L), bilirrubina sérica $\leq 1,5$ vezes o limite superior do normal (LSN), aspartato aminotransferase (AST) $\leq 2 \times \text{LSN}$ e tempo de protrombina internacional proporção normalizada e tempo de tromboplastina parcial ativada $\leq 1,3 \times \text{LSN}$ (exceto em uso de medicamentos anticoagulantes).
Critérios de exclusão	Foram excluídos pacientes com histórico de radioterapia prévia para $> 25\%$ do esqueleto, terapia prévia com estrôncio-89 ou samário-153, outros cânceres ativos ou disfunção orgânica clinicamente significativa (doenças cardíacas, renais, hepáticas, pulmonares, tireoidianas ou psiquiátricas). O uso concomitante de corticosteroides e/ou hormônios inibidores da adrenal, PC-SPES (suplemento dietético), finasterida ou dutasterida também não foram permitidos. Dada a ausência de toxicidade renal em estudos anteriores de PSMA-617 marcado com ^{177}Lu e a natureza da população do estudo, pacientes com função renal comprometida não foram especificamente excluídos.

CATEGORIA	RESULTADOS
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-177Lu	O PSMA-I&T-177Lu foi produzido em conformidade com as diretrizes publicadas pela European Association of Nuclear Medicine (EANM) para o uso de terapia com radioligante direcionada ao PSMA marcado com 177Lu. Foi utilizado como referência o guideline publicado em 2019, em que o regime de tratamento de PSMA-617-177Lu para pacientes não comprometidos, era empregado com atividade com base em dados observacionais com variação de 3,7–9,3 GBq (100–250 mCi), em referência à três estudos de fase II (ACTRN12615000912583; NCT03392428 e NCT03042312) que apoiam atividades padrão de 6–8,5 GBq (160–230 mCi) na maioria dos casos, e um estudo de fase III (NCT03511664) que implementou uma atividade padrão de 7,4 GBq em intervalos de 6 semanas para um total de quatro a seis ciclos. A atividade terapêutica prescrita no estudo de Kesavan et al. (2021), foi uma mediana de 6,1 GBq (IQR 1,3) por paciente por ciclo e foi administrada em intervalos de 8 semanas. Os ciclos subsequentes só foram prescritos mediante recuperação adequada da medula óssea (hemoglobina \geq 90 g/L, plaquetas \geq 100 \times 10 ⁹ /L e neutrófilos \geq 1 \times 10 ⁹ /L) e recuperação clínica conforme determinado pelo oncologista responsável pelo tratamento dos pacientes.
Rastreio PSMA	PET/CT com PSMA-11- ⁶⁸ Ga para confirmar a expressão de PSMA
Protocolo de administração	Não informado
Outras terapias permitidas	A terapia hormonal concomitante foi permitida em casos selecionados, a critério do oncologista responsável pelo tratamento. A terapia concomitante de privação androgênica (ADT) foi permitida a critério do oncologista responsável pelo tratamento.
Exames de acompanhamento	A resposta bioquímica foi confirmada pela repetição do antígeno específico da próstata (PSA) antes de cada ciclo e a resposta do PET/CT com PSMA-11- ⁶⁸ Ga foi avaliada na semana 12 após o primeiro dia do primeiro ciclo. A resposta do PSA foi definida de acordo com os critérios do <i>Prostate Cancer Working Group</i> (PCWG3), com resposta definida como um valor \geq 50 % abaixo da linha de base e progressão definida como um aumento \geq 25 % e \geq 2 ng/mL acima do PSA nadir. A resposta de imagem foi definida de acordo com os critérios de consenso PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors): resposta completa (CR) com o desaparecimento de qualquer lesão com captação do traçador; resposta parcial (RP) com redução da captação e do volume PET do tumor em $>$ 30%; doença estável (SD) com alteração de captação e volume PET tumoral $\pm \leq$ 30% sem evidência de novas lesões; doença progressiva (DP) com o aparecimento de $>$ 2 novas lesões ou aumento da captação ou volume PET do tumor \geq 30%. A taxa de controle da doença (DCR) foi definida como a porcentagem de pacientes que atingiram RC, RP ou SD com base na avaliação da resposta PET/CT. Não foi informado outros exames bioquímicos de acompanhamento.

CATEGORIA	RESULTADOS
Dosimetria e toxicidade	As toxicidades foram classificadas de acordo com os critérios CTCAE v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Os fatores de risco hematológicos específicos analisados incluíram idade ≥ 70 anos, radioterapia prévia, quimioterapia prévia, presença de metástases ósseas (> 15) e nodais, atividade cumulativa da terapia e número de ciclos de terapia com PSMA-I&T-177Lu concluído. Onze pacientes apresentaram toxicidade hematológica de grau ≥ 3 ; dois pacientes apresentaram anemia, cinco linfopenia, um neutropenia e três anemia e trombocitopenia combinadas. A toxicidade foi autolimitada sem necessidade de internação. Não foi identificada correlação estatisticamente significativa entre os fatores de risco definidos e a toxicidade hematológica de grau ≥ 3 foi identificada. Em particular, a exposição prévia ao docetaxel e ao cabazitaxel não foi associada a um risco aumentado de toxicidade hematológica. A análise de regressão não conseguiu identificar uma relação estatisticamente significativa entre a atividade cumulativa da terapia e o desenvolvimento de toxicidade hematológica de grau ≥ 3 . Nenhum caso de mielodisplasia/leucemia aguda foi observado. Os dados dosimétricos não foram informados.
Eficácia e segurança	Dos 100 pacientes analisados, a melhor resposta do PSA com redução $\geq 50\%$ em relação ao valor basal, foi documentada em 53 pacientes. No momento da análise, 86 pacientes com progressão documentada do PSA, dos quais 52, haviam evidência simultânea de doença progressiva analisada em de PET/CT com PSMA-11-68Ga na semana 12 (três pacientes tiveram progressão por exames de imagem, mas não no PSA). Em relação aos resultados de sobrevida, a cPFS mediana (por progressão do PSA) foi de 6 meses (IC 95 %; 4,11–7,89), e a OS mediana não foi alcançada. Foram registradas 29 mortes, todas devido à eventos relacionados com doenças, isso inclui, todos os pacientes com progressão documentada por análise combinada de PSA e PET/CT com PSMA-11-68Ga. O controle da doença demonstrado na semana 12 do PET/CT com PSMA-11-68Ga, foi associado a uma OS significativamente melhorada em um ano, quando comparado a pacientes com progressão.
Desfecho	O PSMA-I&T-177Lu é um tratamento seguro, eficaz e adaptável para mCRPC avançado, fortemente pré-tratado. A toxicidade hematológica é modesta e autolimitada. A resposta provisória de PSMA-11-68Ga PET/TC em 12 semanas após o início da terapia está associada a uma melhor OS de um ano e deve ser considerada para todos os pacientes em potencial. Mais estudos são necessários para estabelecer o momento e o cronograma ideais (incluindo avaliação de resposta) do PSMA-177Lu para mCRPC avançado.

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.4.6.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Kesavan et al. (2021)

Todos os pacientes apresentaram dados adequados disponíveis para avaliação da toxicidade hematológica. Onze pacientes apresentaram toxicidade hematológica de grau ≥ 3 ; dois pacientes apresentaram anemia, cinco linfopenia, um neutropenia e três anemia e trombocitopenia combinadas. A toxicidade foi

autolimitada sem necessidade de internação. Não foi identificada correlação estatisticamente significativa entre os fatores de risco definidos e a toxicidade hematológica de grau ≥ 3 foi identificada. (KESAVAN et al., 2021)

Em particular, a exposição prévia ao docetaxel e ao cabazitaxel não foi associada a um risco aumentado de toxicidade hematológica (razão de chances [OR], 0,63; IC de 95%: 0,15 a 2,62; $p = 0,69$). A análise de regressão não conseguiu identificar uma relação estatisticamente significativa entre a atividade cumulativa da terapia e o desenvolvimento de toxicidade hematológica de grau ≥ 3 (R^2 0,038; IC de 95%: 0,80-1,05; $p = 0,20$). Nenhum caso de mielodisplasia/leucemia aguda foi observado. (KESAVAN et al., 2021)

5.4.6.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Kesavan et al. (2021)

Dos 100 pacientes analisados, a melhor resposta do PSA com redução ≥ 50 % em relação ao valor basal, foi documentada em 53 pacientes. No momento da análise, 86 pacientes com progressão documentada do PSA, dos quais 52, haviam evidência simultânea de doença progressiva analisada em de PET/CT com PSMA-11- ^{68}Ga na semana 12 (três pacientes tiveram progressão por exames de imagem, mas não no PSA). (KESAVAN et al., 2021)

Em relação aos resultados de sobrevida, a cPFS mediana (por progressão do PSA) foi de 6 meses (IC 95 %; 4,11–7,89), e a OS mediana não foi alcançada. (KESAVAN et al., 2021)

Foram registadas 29 mortes, todas devido à eventos relacionados com doenças, isso inclui, todos os pacientes com progressão documentada por análise combinada de PSA e PET/CT com PSMA-11- ^{68}Ga . O controle da doença demonstrado na semana 12 do PET/CT com PSMA-11- ^{68}Ga , foi associado a uma OS significativamente melhorada em um ano, quando comparado a pacientes com progressão. (KESAVAN et al., 2021)

5.4.7 Estudo clínico de Bu et al. (2022)

Um total de 40 pacientes (35 chineses e 5 sul-coreanos) com mCRPC confirmado, foram submetidos a um total de 86 ciclos de PSMA-I&T- ^{177}Lu (intervalo: 1-5 ciclos) com dosagens de 3,70-14,43 GBq por ciclo, com uma mediana de 8

meses de acompanhamento. Todos os pacientes foram submetidos a PET/CT PSMA-11-⁶⁸Ga e pelo menos três lesões ávidas por PSMA foram detectadas. (BU et al., 2022)

As alterações no PSA foram avaliadas após a terapia, acompanhadas pela resposta parcial (RP) em 25 pacientes (62,5%), a doença estável (SD) em 5 pacientes (12,5%) e a doença progressiva (DP) em 10 pacientes (25%). As pontuações de qualidade de vida (QOL), status de desempenho de Karnofsky (KPS) e escala de dor visual analógica (VAS) melhoraram significativamente devido ao tratamento ($P < 0,05$). O sobrepeso, AST, ALP e LDH elevados foram associados a resultados ruins. (BU et al., 2022)

Para aquisição de imagens e confirmação de lesões ávidas por PSMA foi realizado PET/CT antes da administração do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, por 45–60 min após a injeção de 111-185 MBq (3-5 mCi) PSMA-11-⁶⁸Ga. (BU et al., 2022)

O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi sintetizado em módulo automático utilizando ¹⁷⁷LuCl₃ e PSMA-I&T. Apenas PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com mais de 99% de pureza radioquímica foi usado na prática clínica. Não foram divulgadas informações da atividade empregada. (BU et al., 2022)

As funções renais, hepáticas e das glândulas salivares foram avaliadas no início do tratamento, foram realizados testes hematológicos basais, ensaios de função hepática e renal, imagens dinâmicas de glândulas salivares e renais e cálculo da taxa de filtração glomerular. (BU et al., 2022)

O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi administrado individualmente a cada 10 (± 2) semanas em média e para tanto, foi diluído para 20 ml em solução salina e infundido por via intravenosa em 20 min a uma taxa de 60 ml/h em bomba de infusão. (BU et al., 2022)

Os resultados coletados deste estudo clínico, estão resumidos na Tabela 32.

Tabela 32 – Resumo dos dados coletados do estudo clínico de Bu et al., (2022)

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Clínico, prospectivo, intervencionista de braço único e centro único
Fase do Estudo	Fase 2
Tamanho da amostra	40 pacientes (35 chineses e 5 sul-coreanos)
Braço experimental	PSMA-I&T-177Lu
Braço comparador	Não houve
Objetivo primário	O objetivo deste estudo é determinar a segurança e eficácia do ligante PSMA marcado com 177 Lu (PSMA-I&T) no tratamento de mCRPC em asiáticos.
Critérios de inclusão	1 - Pontuação ECOG: 0-1; 2 - Metástases linfáticas e esqueléticas ou metástases viscerais que não podem ser removidas cirurgicamente; 3 - Doença progressiva após o tratamento com ADT, quimioterapia, radioterapia ou abiraterona e enzalutamida; 4 - PSMA-11-68Ga PET/TC com captação significativa de radioatividade em tecidos tumorais e metástases [SUVmax > 7] significativamente maior do que no fígado.
Critérios de exclusão	1 - Tratamento anterior com qualquer um dos seguintes dentro de 6 meses da randomização: Estrôncio-89, Samário-153, Rênio-186, Rênio-188, Rádio-223, irradiação de hemicorpo; 2 - Terapia prévia com radioligante direcionado a PSMA não é permitida; 3 - Hemoglobina < 80g/L; Hemameba < 2,5 × 10 ⁹ /L; Trombócito < 70g/L Taxa de filtração glomerular < 50 ml/min; Creatinina sérica > 130 μmol/L; Bilirrubina total > 2mg/L; Albumina < 30g/L; INR > 1,5 e alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase 5 vezes maior que o valor normal
Radiomarcagem/atividade de PSMA-I&T-177Lu	O PSMA-I&T-177Lu foi sintetizado em módulo automático com 177LuCl ₃ e PSMA-I&T. Apenas PSMA-I&T-177Lu com mais de 99% de pureza radioquímica foi usado na prática clínica. Não foram divulgadas informações da atividade empregada. Os pacientes foram submetidos a um total de 86 ciclos de PSMA-I&T-177Lu (intervalo: 1-5 ciclos) com dosagens de 3,70-14,43 GBq por ciclo.
Rastreio PSMA	Todos os pacientes foram submetidos a PET/CT PSMA-11-68Ga com pelo menos três lesões ávidas por PSMA detectadas. Para aquisição de imagens e confirmação de lesões ávidas por PSMA foi realizado PET/TC antes da administração do PSMA-I&T-177Lu, por 45–60 min após a injeção de 111-185 MBq (3-5 mCi) PSMA-11-68Ga.
Protocolo de administração	O PSMA-I&T-177Lu foi administrado individualmente a cada 10 (±2) semanas em média e para tanto, foi diluído para 20 ml em solução salina e infundido por via intravenosa em 20 min a uma taxa de 60 ml/h em bomba de infusão. Para minimizar os danos às glândulas salivares relacionados ao tratamento, todos os pacientes receberam perclorato de potássio oral em 30 min, 4h e 12h antes do PSMA-I&T-177Lu para reduzir a captação das glândulas salivares. Os pacientes também receberam vitamina C três vezes ao dia para proteger a função das glândulas salivares, e folium sennae foi usado como laxante para limpar o intestino.
Outras terapias permitidas	Os pacientes continuaram o tratamento padrão de privação hormonal

CATEGORIA	RESULTADOS
Exames de acompanhamento	<p>As funções renais, hepáticas e das glândulas salivares foram avaliadas no início do tratamento. Foram realizados testes hematológicos basais, ensaios de função hepática e renal, imagens dinâmicas de glândulas salivares e renais e cálculo da taxa de filtração glomerular. As alterações no PSA foram avaliadas após a terapia, acompanhadas pela resposta parcial (RP) em 62,5% dos pacientes, a doença estável (SD) em 12,5% e a doença progressiva (DP) 25%. As pontuações de qualidade de vida (QOL), status de desempenho de Karnofsky (KPS) e escala de dor visual analógica (VAS) melhoraram significativamente após o tratamento ($P < 0,05$). O sobrepeso, AST, ALP e LDH elevados foram associados a resultados ruins. Sinais vitais como frequência cardíaca, pressão arterial, e efeitos colaterais como náusea, vômito, dispneia, fadiga foram observadas por 4h durante e após a administração do PSMA-I&T- 177Lu. Função sanguínea, hepática e renal foram obtidos na quarta semana após a terapia. Além dos exames de sangue, efeitos colaterais foram observados durante o tratamento e acompanhamento.</p>
Dosimetria e toxicidade	<p>Foram realizadas cintilografia de corpo inteiro e SPECT/TC 48h após a injeção de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu para avaliar o acúmulo do radiofármaco ao tumor. A região de interesse foi desenhada ao redor do tumor e dos órgãos principais e a proporção de tumor para fígado, foi calculada para quantificar a captação do tumor. A cintilografia após a terapia com PSMA-I&T-177Lu mostrou maior captação em lesões primárias e metastáticas e menor captação em fígado e baço normais. A aplicação de um protocolo com hidratação e perclorato de potássio oral diminuíram a captação fisiológica em glândulas lacrimais e salivares normais, intestino delgado e rins. A radioatividade foi excretada rapidamente pelos rins, com captação nos órgãos principais reduzidas ou ausentes após 24h. Lesões ávidas por PSMA foram detectadas em imagens de PSMA-I&T-177Lu, com uma mediana (IQR) da razão tumor:fígado de 3,38 (2,50, 5,72) no grupo com resposta parcial (RP) em comparação com 2,80 (1,56, 4,70) no grupo com doença progressiva (DP). As toxicidades foram avaliadas seguindo o CTC/AE versão 5.0. Não houve alteração significativa na frequência cardíaca, pressão arterial ou temperatura corporal relacionada ao tratamento dentro de 24 horas após a infusão de PSMA-I&T-177Lu. Opressão torácica com pânico e falta de ar ocorreu em um paciente dentro de 1-2 meses após o tratamento. Fadiga e sonolência de grau 1-2 foram observadas em 7,5% e 5% dos pacientes, respectivamente, no segundo dia após a terapia. Cerca de 15% apresentaram xerostomia leve a moderada durante o acompanhamento. O comprometimento de grau 1-4 da medula óssea ocorreu em até 70% dos pacientes. Antes da terapia, 12,5% e 5% apresentaram anemia de grau 2 e 3, respectivamente, 20% apresentaram leucopenia de grau 1 e 1 paciente apresentou trombocitopenia de grau 1 e 3. Após o tratamento, 12,5% apresentaram anemia de grau 3-4, 1 paciente apresentou leucopenia de grau 3; e 12,5% apresentaram trombocitopenia de grau 3-4. Em todos os 86 ciclos, houve uma diminuição significativa na mediana da hemoglobina (pré-terapia 110,00 e pós-terapia 107,00), contagens de eritrócitos (pré-terapia 3,56 e pós-terapia 3,33), contagens de leucócitos (pré-terapia 5,01 e pós-terapia 4,42) e contagens de plaquetas (pré-terapia 207,00 e pós-terapia 158,50). Nenhuma hepatotoxicidade ou nefrotoxicidade significativa foi relatada. Os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) permaneceram estáveis após cada ciclo, entretanto, 2 pacientes foram diagnosticados com lesão hepática com AST elevado e 1 paciente desenvolveu insuficiência renal transitória de grau 1 com um ligeiro aumento na creatinina sérica após a terapia. Todos os eventos adversos estão listados na tabela 33</p>

CATEGORIA	RESULTADOS
Eficácia e segurança	<p>Para a avaliação da eficácia do tratamento, os pacientes foram observados para avaliar sua qualidade de vida (QOL), status de desempenho Karnofsky (KPS) e escala de dor visual analógica (VAS) dentro de 2-4 dias após a terapia. Para avaliação bioquímica, os níveis de PSA foram obtidos antes da terapia e a cada 4 semanas. Uma diminuição de $\geq 30\%$ da linha de base foi considerada como uma resposta parcial (RP), $>25\%$ de aumento no PSA acima da linha de base foi definido como doença progressiva (DP), e a mudança entre RP e DP ($< -30\%$ e $< +25\%$) foi considerada como doença estável (SD). Foi realizado PET/TC com PSMA-11-68Ga na 12ª semana após a terapia para avaliar a resposta tumoral ao PSMA-I&T-177Lu. A progressão do tecido mole foi definida de acordo com RECIST 1.1 e a progressão da doença óssea foi definida de acordo com o consenso PCWG3. Para a resposta clínica e bioquímica, em uma mediana de 8 semanas após o primeiro ciclo de PSMA-I&T-177Lu, houve uma diminuição do PSA sérico em 65% dos pacientes e a resposta parcial foi alcançada em 45%, indicando uma eficácia para a maioria dos pacientes. Além disso, no acompanhamento de 8 semanas após o último ciclo de terapia para todos os pacientes (incluindo aqueles que receberam apenas um ciclo), a melhor resposta do PSA mostrou que 70% dos pacientes tiveram um declínio do PSA. No geral, 25% dos pacientes tiveram doença progressiva (aumento de $>25\%$ no PSA sérico em relação ao basal) e 62,5% tiveram resposta parcial (diminuição de $\geq 30\%$ no PSA sérico). Para o declínio máximo do PSA, 22 pacientes atingiram o declínio $> 50\%$ e 4 pacientes atingiram o declínio de $>90\%$. No acompanhamento, 10 pacientes desenvolveram progressão clínica e 5 morreram (entre eles, 3 pacientes morreram devido ao tumor maligno e os outros 2, devido a doença cardíaca e vascular cerebral). Dos 40 pacientes, 35 pacientes (87,5%) apresentaram dor no início do estudo e a escala VAS diminuiu em comparação com o início do estudo (mediana no início do estudo de 3 e após todos os ciclos foi de 1). Para a KPS e a QOL aumentaram em 36 pacientes e melhoraram significativamente após o tratamento, com uma mediana para KPS no início do estudo de 90 e após todos os ciclos de 95 e para QOL a mediana no início do estudo de 44 e após todos os ciclos, foi 49. Para a avaliação da resposta tumoral, foi realizado PET-TC com PSMA-11-68Ga em 23 pacientes seguido por dois ou mais ciclos de PSMA-I&T-177Lu. Os valores medianos de SUVmax da lesão alvo antes e depois da terapia foram 27,7 e 20,27, respectivamente. O PET-TC revelou doença progressiva em 4 17,4% e 47,8% tiveram resposta parcial com uma melhor resposta para a diminuição significativa do tamanho do tumor, SUVmax reduzido e desaparecimento de metástases ósseas e de linfonodos. Um paciente com múltiplas metástases ósseas obteve um declínio de PSA $\geq 98\%$ após um ciclo de PSMA-I&T-177Lu e uma resposta quase completa, sugerindo que o tratamento foi eficaz. Foi analisado o impacto dos parâmetros basais na eficácia terapêutica, para isso, os pacientes foram classificados em grupos de remissão e não remissão, e progressão e não progressão de acordo com a resposta parcial e doença progressiva. A análise de regressão logística univariada de sinais pré-terapêuticos como idade, índice de massa corporal (IMC), KPS, PSA sérico e tratamentos anteriores, confirmou que o IMC mais alto >24 estava relacionado à progressão clínica. Os níveis séricos mais altos de aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP) e lactato desidrogenase (LDH) estavam associados a resultados mais precários (níveis elevados dos três biomarcadores estavam negativamente relacionados à remissão [0,17 para AST, 0,20 para ALP e 0,20 para LDH] e positivamente relacionados à progressão (11,77 para AST, 6,00 para ALP e 6,00 para LDH).</p>

CATEGORIA	RESULTADOS
Desfecho	Este ensaio clínico prospectivo de braço único demonstrou que o PSMA-I&T-177Lu atingiu uma resposta favorável e melhorou significativamente a qualidade de vida em pacientes do leste asiático com mCRPC com boa tolerância, o que se associa ao declínio significativo do PSA e remissão tumoral, incluindo adenopatia e metástase óssea. Além disso, uma análise de subgrupo validou que o aumento do IMC, AST, ALP e LDH foram preditores independentes de progressão após o resultado da terapia. O PSMA-I&T-177Lu pode, portanto, ser um tratamento alternativo para mCRPC.

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.4.7.1 Dosimetria e toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Bu et al. (2022)

Foram realizadas cintilografia de corpo inteiro e SPECT/CT 48h após a injeção de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu para avaliar o acúmulo do radiofármaco ao tumor. A região de interesse foi desenhada ao redor do tumor e dos órgãos principais e a proporção de tumor para fígado, foi calculada para quantificar a captação do tumor. (BU et al., 2022)

As toxicidades foram avaliadas seguindo o CTCAE versão 5.0. Sinais vitais como frequência cardíaca, pressão arterial, e efeitos colaterais como náusea, vômito, dispneia e fadiga foram observadas por 4h durante e após a administração do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. Função sanguínea, hepática e renal foram obtidos na quarta semana após a terapia. Além dos exames de sangue, efeitos colaterais foram observados durante o tratamento e acompanhamento. (BU et al., 2022)

A cintilografia após a terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, mostrou maior captação em lesões primárias e metastáticas e menor captação em fígado e baço normais. A aplicação de um protocolo com hidratação adequada e perclorato de potássio oral diminuíram a captação fisiológica em glândulas lacrimais e salivares normais, intestino delgado e rins. A radioatividade foi excretada rapidamente pelos rins, com captação nos órgãos principais significativamente reduzidas ou ausentes após 24h. Lesões ávidas por PSMA foram detectadas em imagens de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, com uma mediana (IQR) da razão tumor:fígado de 3,38 (2,50, 5,72) no grupo com resposta parcial (RP) em comparação com 2,80 (1,56, 4,70) no grupo com doença progressiva (DP). (BU et al., 2022)

Não houve alteração significativa na frequência cardíaca, pressão arterial

ou temperatura corporal relacionada ao tratamento dentro de 24 horas após a infusão de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. Opressão torácica com pânico e falta de ar ocorreu em um paciente dentro de 1-2 meses após o tratamento. Fadiga e sonolência de grau 1-2 foram observadas em 3 (7,5%) e 2 (5%) pacientes, respectivamente, no segundo dia após a terapia. Cerca de 6 pacientes (15%) apresentaram xerostomia leve a moderada durante o acompanhamento. (BU et al., 2022)

O comprometimento de grau 1-4 da disfunção da medula óssea ocorreu em até 28 pacientes (70%). Antes da terapia, 5 (12,5%) e 2 (5%) pacientes apresentaram anemia de grau 2 e 3, respectivamente, 8 (20%) apresentaram leucopenia de grau 1 e 1 (2,5%) apresentou trombocitopenia de grau 1 e 3. Após o tratamento, 5 pacientes (12,5%) apresentaram anemia de grau 3-4, 1 paciente (2,5%) apresentou leucopenia de grau 3; e 5 pacientes (12,5%) apresentaram trombocitopenia de grau 3-4. (BU et al., 2022)

Em todos os 86 ciclos, houve uma diminuição significativa na mediana da hemoglobina (pré-terapia 110,00 e pós-terapia 107,00), contagens de eritrócitos (pré-terapia 3,56 e pós-terapia 3,33), contagens de leucócitos (pré-terapia 5,01 e pós-terapia 4,42) e contagens de plaquetas (pré-terapia 207,00 e pós-terapia 158,50). (BU et al., 2022)

Nenhuma hepatotoxicidade ou nefrotoxicidade significativa foi relatada no estudo. Os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) permaneceram relativamente estáveis após cada ciclo, entretanto, 2 pacientes foram diagnosticados com lesão hepática com AST elevado e 1 paciente desenvolveu insuficiência renal transitória de grau 1 com um ligeiro aumento na creatinina sérica após a terapia. Todos os eventos adversos estão listados na Tabela 33. (BU et al., 2022)

Tabela 33 - Toxicidade relacionada ao tratamento ocorrendo até 12 semanas após a interrupção do tratamento.

Toxicidades	Grau 1	Grau 2	3ª série	4ª série
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fadiga	2 (5)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Letargia	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Náusea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Angústia no peito	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Xerostomia	3 (7,5)	2 (5)	1 (2,5)	0 (0)
Olhos secos	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dor óssea	19 (47,5)	3 (7,5)	2 (5)	0 (0)
Anemia	8 (20)	6 (15)	4 (10)	1 (2,5)
Leucopenia	8 (20)	2 (5)	1 (2,5)	0 (0)
Trombocitopenia	2 (5)	2 (5)	4 (10)	1 (2,5)
Lesão renal	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lesão hepática	3 (7,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Fonte: Adaptado de (BU et al., 2022)

5.4.7.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Bu et al. (2022)

Para a avaliação da eficácia do tratamento, todos os pacientes foram observados para avaliação da qualidade de vida (QOL), status de desempenho Karnofsky (KPS) e escala de dor visual analógica (VAS) dentro de 2-4 dias após a terapia. Para avaliação bioquímica, os níveis de PSA foram obtidos antes da terapia e a cada 4 semanas. Uma diminuição de $\geq 30\%$ da linha de base foi considerada como uma resposta parcial (RP), $>25\%$ de aumento no PSA acima da linha de base foi definido como doença progressiva (DP), e a mudança entre RP e DP ($< -30\%$ e $< +25\%$) foi considerada como doença estável (SD). Foi realizado PET/TC com PSMA-11- ^{68}Ga na 12ª semana após cada terapia para avaliar a resposta tumoral ao PSMA-I&T- ^{177}Lu . A progressão em tecido mole foi definida de acordo com RECIST 1.1 e a progressão de doença óssea foi definida de acordo com o consenso PCWG3. (BU et al., 2022)

Para a resposta clínica e bioquímica, em uma mediana de 8 semanas após o primeiro ciclo de PSMA-I&T- ^{177}Lu , houve uma diminuição do PSA sérico em 26 pacientes (65%) e a resposta parcial foi alcançada em 18 pacientes (45%), indicando uma eficácia para a maioria dos pacientes. Além disso, no

acompanhamento de 8 semanas após o último ciclo de terapia para todos os pacientes (incluindo aqueles que receberam apenas um ciclo), a melhor resposta do PSA mostrou que 28 pacientes (70%) tiveram um declínio do PSA. (BU et al., 2022)

No geral, 10 pacientes (25%) tiveram doença progressiva (aumento de >25% no PSA sérico em relação ao basal), 25 pacientes (62,5%) tiveram resposta parcial (diminuição de $\geq 30\%$ no PSA sérico). Para o declínio máximo do PSA, 22 pacientes atingiram o declínio > 50% e 4 pacientes atingiram o declínio de >90%. No acompanhamento, 10 pacientes (25%) desenvolveram progressão clínica e 5 morreram (entre eles, 3 pacientes morreram devido ao tumor maligno e os outros 2, devido a doença cardíaca e vascular cerebral). (BU et al., 2022)

Dos 40 pacientes, 35 pacientes (87,5%) apresentaram dor no início do estudo e a escala VAS diminuiu em comparação com o início do estudo (mediana no início do estudo de 3 e após todos os ciclos foi de 1). Para a KPS e a QOL aumentaram em 36 pacientes e melhoraram significativamente após o tratamento, com uma mediana (IQR) para KPS no início do estudo de 90 e após todos os ciclos de 95 e para QOL a mediana no início do estudo de 44 e após todos os ciclos de 49. (BU et al., 2022)

Para a avaliação da resposta tumoral, foi realizado PET-TC com PSMA-11-⁶⁸Ga em 23 pacientes seguido por dois ou mais ciclos de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. Os valores medianos (IQR) de SUV_{max} da lesão alvo antes e depois da terapia foram 27,7 e 20,27, respectivamente. O PET-CT revelou doença progressiva em 4 pacientes (17,4%) e 11 pacientes (47,8%) tiveram resposta parcial com uma melhor resposta para a diminuição significativa do tamanho do tumor, SUV_{max} reduzido e desaparecimento de metástases ósseas e de linfonodos. Um paciente com múltiplas metástases ósseas obteve um declínio de PSA $\geq 98\%$ após um ciclo de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e uma resposta quase completa, sugerindo que o tratamento foi eficaz. (BU et al., 2022)

Bu et al. (2022) analisaram o impacto dos parâmetros basais na eficácia terapêutica, para isso, os pacientes foram classificados em grupos de remissão e não remissão, e progressão e não progressão de acordo com a resposta parcial e doença progressiva. A análise de regressão logística univariada de sinais pré-terapêuticos como idade, índice de massa corporal (IMC), KPS, PSA sérico e tratamentos anteriores, confirmou que o IMC mais alto >24 estava relacionado à progressão clínica [OR (razão de chances) com intervalo de confiança (IC 95%) de

6,91]. Os níveis séricos mais altos de aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP) e lactato desidrogenase (LDH) estavam associados a resultados mais precários (níveis elevados dos três biomarcadores estavam negativamente relacionados à remissão [OR (IC 95%) 0,17 para AST, 0,20 para ALP e 0,20 para LDH] e positivamente relacionados à progressão (11,77 para AST, 6,00 para ALP e 6,00 para LDH). (BU et al., 2022)

5.4.8 Estudo clínico de Tauber et al. (2023)

O estudo retrospectivo de Tauber et al. (2023), incluiu pacientes com mCRPC com 80 anos ou mais, tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e que passaram por tratamnto prévio consistindo em pelo menos uma linha de agentes direcionados ao receptor de andrógeno e pelo menos uma linha de quimioterapia à base de taxanos, como docetaxel ou cabazitaxel. Além disso, pacientes que eram inelegíveis para quimioterapia à base de taxanos devido ao baixo status de desempenho do *Eastern Oncology Cooperative Group* (ECOG), comorbidades de alto grau ou recusa de quimioterapia também foram incluídos, além do mais, deveriam apresentar PET pré-terapêutico com PSMA com o resultado de captação maior nas lesões tumorais do que no fígado. (TAUBER et al., 2023)

A radiomarcção e administração de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram realizadas conforme descrito por Weineisen et al e já relatado anteriormente. Os pacientes geralmente foram submetidos a terapia radionuclída em intervalos de 6 semanas em uma dose padrão de 7,4 GBq. O tratamento poderia ser intensificado com doses de até 9 GBq ou um intervalo de 4 semanas, ou poderia ser reduzido para 6 GBq dependendo de fatores clínicos, como função renal ou medula óssea prejudicada e carga tumoral alta ou baixa. Os pacientes foram submetidos a PET/TC de PSMA a cada 12 semanas durante o tratamento. (TAUBER et al., 2023)

O tratamento com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi continuado até um máximo de 12 ciclos em pacientes com ausência de progressão radiográfica ou clínica e ausência de toxicidade grave. A terapia de privação androgênica foi continuada durante a terapia radionuclídica e nenhum outro tratamento sistêmico foi permitido. (TAUBER et al., 2023)

Foram analisados 80 pacientes com mCRPC com idade média de 82 anos (variação de 80 a 91 anos) no início da terapia com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. Dos 80

pacientes, 49 (61,3%) eram virgens de quimioterapia e 24 (30%) pacientes receberam 3 ou mais tratamentos de mCRPC antes da terapia radionuclídica. As características basais, incluindo o local das metástases, os níveis basais de PSA e os detalhes dos subgrupos virgens de quimioterapia e pré-tratados com quimioterapia estão apresentados na Tabela 34. (TAUBER et al., 2023)

Tabela 34 - Características basais dos pacientes

Característica	Coorte inteira	Pacientes virgens de quimioterapia	Pacientes pré-tratados com quimioterapia
Pacientes	80	49	31
Idade (s)	82 (IQR, 80–91)	83 (IQR, 80–91)	81 (IQR 80–90)
iPSA (ng/mL)	18,6 (IQR, 7,9–61,8)	14,0 (IQR, 6,2–30,0)	23,0 (IQR, 12,5–71,5)
Tempo entre o diagnóstico inicial e o início de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu	9 (IQR, 1–25)	9 (IQR, 1–25)	8 (IQR, 1–20)
Pontuação de Gleason	8 (IQR, 5–10)	8 (IQR, 6–10)	8 (IQR, 5–10)
Metástase primária	24 (30%)	15 (30,6%)	9 (29,0%)
3 ou mais linhas mCRPC anteriores	24 (30%)	7 (14,3%)	17 (54,8%)
ECOG de linha de base			
0	21 (26,6%)	12 (24,5%)	9 (29,0%)
1	51 (63,8%)	32 (65,3%)	19 (61,3%)
2	8 (10,0%)	5 (10,2%)	3 (9,7%)
Linha de base miTNM			
N1	42 (52,5%)	23 (46,9%)	19 (61,3%)
M1a	46 (57,5%)	25 (51,0%)	21 (67,7%)
M1b	73 (91,3%)	44 (89,8%)	29 (93,5%)
M1c	16 (20,0%)	4 (8,2%)	12 (38,7)
Linha de base LDH (U/L)	253 (IQR, 216,0–309,0)	253 (IQR, 219,8–300,3)	255 (IQR, 213,5–331,5)
AP de linha de base (U/L)	102,5 (IQR, 72,5–146)	116 (IQR, 85–215)	85 (IQR, 59–135)
PSA basal (ng/mL)	71,8 (IQR, 18,3–189,4)	108,0 (IQR 77,0–146,0)	149 (IQR, 21,1–348,5)
Ciclos	4 (IQR 1–12)	4 (IQR, 1–12)	3 (IQR, 1–8)
Dose por ciclo (GBq)	7,3 (IQR, 7,1–7,5)	7,4 (IQR, 7,0–7,5)	7,3 (IQR, 7,1–7,4)
Atividade cumulativa (GBq)	23,8 (IQR, 14,8–42,2)	26,8 (IQR, 15,0–44,7)	21,8 (IQR, 14,7–36,0)
Duração da terapia (mês)	4 (IQR, 1–7)	4 (IQR, 1–10)	1 (IQR1–6)
Tempo de acompanhamento (mês)	11,4 (IQR, 5,8–16,7)	13,4 (IQR, 8,9–19,7)	7,7 (IQR 3,4–11,7)

iPSA = PSA inicial; miTNM = imagem molecular TNM; AP = fosfatase alcalina. Os dados qualitativos são número e porcentagem; os dados contínuos são mediana e intervalo interquartil (IQR). Fonte: Adaptado de (TAUBER et al., 2023)

No total, foram administrados 324 ciclos de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, com uma mediana de 4 ciclos por paciente, uma dose mediana de 7,3 GBq por ciclo e uma atividade cumulativa mediana de 23,8 GBq. A duração mediana da terapia foi de 4 meses e o tempo médio de acompanhamento foi de 11,4 meses. (TAUBER et al., 2023). Os resultados coletados deste estudo clínico, estão resumidos na Tabela 35.

Tabela 35 – Resumo dos dados coletados do estudo clínico de Tauber et al., (2023)

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Clínico, retrospectivo, intervencionista de braço único
Fase do Estudo	Fase 2
Tamanho da amostra	80 pacientes (49 virgens de quimioterapia e 31 pré tratados com quimioterapia)
Braço experimental	PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu
Braço comparador	Não houve
Objetivo primário	O objetivo principal desta análise retrospectiva foi avaliar a eficácia e a segurança do PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu em pacientes mCRPC octogenários. As taxas de resposta e toxicidade em pacientes pré-tratados com quimioterapia e pacientes não tratados com quimioterapia foram comparadas, e os preditores para sobrevida livre de progressão clínica (cPFS) e sobrevida global (OS) foram investigados.
Crítérios de inclusão	Pacientes com mCRPC com 80 anos ou mais, tratados com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu e que passaram por tratamnto prévio consistindo em pelo menos uma linha de agentes direcionados ao receptor de andrógeno e pelo menos uma linha de quimioterapia à base de taxanos, como docetaxel ou cabazitaxel. Além disso, pacientes que eram inelegíveis para quimioterapia à base de taxanos devido ao baixo status de desempenho do <i>Eastern Oncology Cooperative Group</i> (ECOG), comorbidades de alto grau ou recusa de quimioterapia também foram incluídos, além do mais, deveriam apresentar PET pré-terapêutico com PSMA com o resultado de captação maior nas lesões tumorais do que no fígado.
Crítérios de exclusão	Não informado
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu	A radiomarcção e administração de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu foram realizadas conforme descrito por Weineisen et al.,2015, já relatado anteriormente. Os pacientes geralmente foram submetidos a terapia radionuclída em intervalos de 6 semanas em uma dose padrão de 7,4 GBq. O tratamento pode ser intensificado com doses de até 9 GBq ou um intervalo de 4 semanas, ou a dosagem pode ser reduzida para 6 GBq dependendo de fatores clínicos, com função renal ou da medula óssea prejudicada e carga tumoral alta ou baixa.O tratamento com PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu foi continuado até um máximo de 12 ciclos em pacientes com ausência de progressão radiográfica ou clínica e ausência de toxicidade grave. A terapia de privação androgênica foi continuada durante a terapia radionuclídica e nenhum outro tratamento sistêmico foi permitido. No total, foram administrados 324 ciclos de PSMA-I&T- ¹⁷⁷ Lu, com uma mediana de 4 ciclos por paciente, uma dose mediana de 7,3 GBq por ciclo e uma atividade cumulativa mediana de 23,8 GBq. A duração mediana da terapia foi de 4 meses e o tempo médio de acompanhamento foi de 11,4 meses.
Rastreio PSMA	Os pacientes foram submetidos a PET/CT de PSMA pré terapêutico e a

CATEGORIA	RESULTADOS
	cada 12 semanas durante o tratamento.
Protocolo de administração	Não informado
Outras terapias permitidas	A terapia de privação de andrógeno foi continuada durante a terapia com PSMA-I&T-177Lu e nenhum outro tratamento sistêmico foi permitido.
Exames de acompanhamento	A avaliação da função renal foi baseada na taxa de filtração glomerular estimada usando a equação do Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2012 e hematológica
Dosimetria e toxicidade	<p>A toxicidade relacionada ao tratamento foi documentada até 6 meses após o último ciclo de terapia radionuclídica e classificada de acordo com os CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). O tratamento com PSMA-I&T-177Lu foi bem tolerado, com um baixo número de eventos adversos de grau 3 emergentes do tratamento, como anemia de grau 3 em 5 % dos pacientes e não houve ocorrência de eventos adversos de grau 4. Os eventos adversos de baixo grau mais frequentes foram hematotoxicidade, em particular, anemia em 46 % dos pacientes e trombocitopenia em 16%. Toxicidade renal de grau 3 ou menos, com base nas alterações estimadas da taxa de filtração glomerular, ocorreu em 25% dos pacientes, e toxicidade renal de grau 3 ocorreu em 5%. Houve um declínio da função renal resultante do tratamento em 3,8 % que levou à interrupção da terapia com PSMA-I&T-177Lu. Os efeitos colaterais não hematológicos mais frequentes foram xerostomia de grau 2 ou menos e fadiga em 32 % dos pacientes. A frequência de eventos adversos foi semelhante entre pacientes virgens de quimioterapia e pacientes pré-tratados com quimioterapia. Visto que a função renal prejudicada é uma comorbidade conhecida em pacientes idosos, atualmente, o impacto da terapia com PSMA-I&T-177Lu (e outros peptídeos PSMA) na função renal não está totalmente evidenciado, principalmente a longo prazo. Em estudos retrospectivos iniciais, nenhuma toxicidade renal de grau 3 e 4 foi descrita. Levando em consideração um início tardio de toxicidade renal para a terapia com radionuclídeos como o PSMA-I&T-177Lu e outros peptídeos de PSMA, os protocolos de estudo atuais e a vida útil limitada dos pacientes com mCRPC podem não capturar adequadamente seus potenciais efeitos de longo prazo.</p>

CATEGORIA	RESULTADOS
Eficácia e segurança	<p>A avaliação da eficácia do tratamento baseou-se na melhor resposta do PSA (declínio do PSA $\geq 0\%$, $\geq 50\%$ ou $\geq 90\%$ durante o tratamento) e a sobrevida livre de progressão (cPFS) de acordo com as recomendações do Prostate Cancer Trials Clinical Working Group 3. A cPFS foi definida como o tempo desde o início do tratamento até a progressão clínica ou de imagem ou morte. A progressão clínica incluiu sintomas relacionados com a doença, redução do ECOG e novas complicações relacionadas com o câncer. Uma resposta máxima do PSA de pelo menos 30%, 50% e 90% foi alcançada em 55%, 46,3% e 27,5% dos pacientes, respectivamente. A mediana do PSA, cPFS, e OS foram 6,1 meses, 8,7 meses e 16,1 meses, respectivamente. A cPFS mediana e a OS mediana foram significativamente mais longas em pacientes virgens de quimioterapia do que em pacientes pré-tratados com quimioterapia (10,5 vs. 6,5 meses e 20,7 vs. 11,8 meses). Também foi observada uma forte tendência para uma cPFS de PSA mais longa em pacientes virgens de quimioterapia do que em pacientes pré-tratados com quimioterapia, mas não foi estatisticamente significativa. No geral, 6,3% dos pacientes melhoraram a performance status (PS) com ECOG de 1 para 0. A performance status permaneceu estável em 70,0%, sendo em 13,8% com ECOG 0; 46,3% com ECOG 1; e 10,0% com ECOG 2, após a terapia. A PS piorou em 1 e 2 graus em 17,5% e 5% dos pacientes após a terapia, respectivamente. Em 2 pacientes, a terapia foi interrompida a pedido do paciente e em 7 pacientes foi interrompida devido à piora do estado geral do paciente ou por outros motivos. Para OS, um tempo mais curto desde o diagnóstico inicial, um nível de hemoglobina abaixo da mediana de 11,9 g/dL, um nível de LDH acima da mediana de 253 U/L e pré-tratamento com quimioterapia à base de taxano foram associados a um pior resultado na análise univariada. No entanto, em um modelo de regressão multivariada, apenas um nível mais baixo de hemoglobina, um nível mais alto de LDH e quimioterapia prévia baseada em taxanos permaneceram preditores independentes de uma OS mais curta. Para cPFS mais curtos, preditores independentes significativos foram um nível basal de hemoglobina mais baixo e um nível basal mais alto de LDH. Um tempo mais curto desde o diagnóstico inicial e pré-tratamento com quimioterapia à base de taxanos não pode ser confirmado como um preditor significativo de uma cPFS mais curta na análise multivariada. O declínio de PSA de pelo menos 50% em 37 pacientes, uma cPFS de PSA mediana de 6,1 meses e uma OS mediana de 16,1 meses estão na faixa de relatos para uma população geral de mCRPC e documentam o alto efeito antitumoral de PSMA-I&T-177Lu em pacientes idosos. Como era esperado, pacientes sem quimioterapia apresentaram uma cPFS mediana significativamente maior e uma OS mediana de 10,5 e 20,7 meses, respectivamente.</p>
Desfecho	<p>A terapia com PSMA-I&T em pacientes com mCRPC com pelo menos 80 anos de idade é seguro e eficaz, comparável a dados publicados anteriormente em coortes não selecionadas por idade com uma baixa taxa de toxicidades de alto grau. Pacientes sem tratamento prévio com quimioterapia apresentaram uma resposta melhor e mais longa à terapia do que pacientes pré-tratados com taxano. O PSMA-I&T-177Lu parece ser uma opção de tratamento significativa para pacientes mais velhos.</p>

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.4.8.1 Dosimetria toxicidade radionuclídica do estudo clínico de Tauber et al. (2023)

A toxicidade relacionada ao tratamento foi documentada até 6 meses após o último ciclo de terapia radionuclídica e classificada de acordo com os CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). A avaliação da função renal foi baseada na taxa de filtração glomerular estimada usando a equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* 2012. (TAUBER et al., 2023)

O tratamento com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi bem tolerado, com um baixo número de eventos adversos de grau 3 emergentes do tratamento, como anemia de grau 3 em 4 pacientes (5 %) e não houve ocorrência de eventos adversos de grau 4. (TAUBER et al., 2023)

Os eventos adversos de baixo grau mais frequentes foram hematotoxicidade, em particular, anemia em 46 % dos pacientes e trombocitopenia em 16%. (TAUBER et al., 2023)

Toxicidade renal de grau 3 ou menos, com base nas alterações estimadas da taxa de filtração glomerular, ocorreu em 25% dos pacientes (20 pacientes), e toxicidade renal de grau 3 ocorreu em 5% (4 pacientes). Houve um declínio da função renal resultante do tratamento em 3,8 % (3 pacientes) que levou à interrupção da terapia radionuclídica com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. (TAUBER et al., 2023)

Os efeitos colaterais não hematológicos mais frequentes foram xerostomia de grau 2 ou menos e fadiga em 32 % dos pacientes. (TAUBER et al., 2023)

A frequência de eventos adversos foi semelhante entre pacientes virgens de quimioterapia e pacientes pré-tratados com quimioterapia. (TAUBER et al., 2023)

Visto que a função renal prejudicada é uma comorbidade conhecida em pacientes idosos, atualmente, o impacto da terapia radionuclídica com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (e outros peptídeos PSMA) na função renal não está totalmente evidenciado, principalmente a longo prazo. Em estudos retrospectivos iniciais, nenhuma toxicidade renal de grau 3 e 4 foi descrita. Levando em consideração um início tardio de toxicidade renal para a terapia com radionuclídeos como o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e outros peptídeos de PSMA, os protocolos de estudo atuais e a vida útil limitada dos pacientes com mCRPC podem não capturar adequadamente seus potenciais efeitos de longo prazo, como por exemplo, no ensaio clínico de fase III (VISION) com

terapia radionuclídica com PSMA-617-¹⁷⁷Lu, os eventos adversos foram detectados apenas até 30 dias após a última administração. No entanto, Schäfer et al. (2023), relatou 3 pacientes apresentando nefropatia por radiação confirmada histopatologicamente após altas doses cumulativas de PSMA-¹⁷⁷Lu e no estudo de Tauber et al. (2023), 3 dos 80 pacientes idosos tiveram que interromper o tratamento devido à insuficiência renal progressiva. (SCHÄFER et al., 2023; TAUBER et al., 2023)

5.4.8.2 Eficácia e segurança do estudo clínico de Tauber et al. (2023)

A avaliação da eficácia do tratamento baseou-se na melhor resposta do PSA (declínio do PSA $\geq 0\%$, $\geq 50\%$ ou $\geq 90\%$ durante o tratamento) e a sobrevida livre de progressão (cPFS) de acordo com as recomendações do *Prostate Cancer Trials Clinical Working Group 3*. A cPFS foi definida como o tempo desde o início do tratamento até a progressão clínica ou de imagem ou morte. A progressão clínica incluiu sintomas relacionados com a doença, redução do ECOG e novas complicações relacionadas com o câncer. (TAUBER et al., 2023)

No estudo de Tauber et al.(2023), uma resposta máxima do PSA de pelo menos 30%, 50% e 90% foi alcançada em 44 (55%), 37 (46,3%) e 22 (27,5%) pacientes, respectivamente.

A mediana do PSA, cPFS, e OS foram 6,1 meses (IC 95 %, 3,7–9,2 meses), 8,7 meses (IC 95 %, 5,9–10,5 meses) e 16,1 meses (IC 95 %, 13,3–20,9 meses), respectivamente . A cPFS mediana e a OS mediana foram significativamente mais longas em pacientes virgens de quimioterapia do que em pacientes pré-tratados com quimioterapia (10,5 vs. 6,5 meses e 20,7 vs. 11,8 meses; $P = 0,01$ e $<0,01$, respectivamente). Também foi observada uma forte tendência para uma cPFS de PSA mais longa em pacientes virgens de quimioterapia do que em pacientes pré-tratados com quimioterapia, mas não foi estatisticamente significativa. (TAUBER et al., 2023)

No geral, 5 pacientes (6,3%) melhoraram a *performance status* (PS) com ECOG de 1 para 0. A *performance status* permaneceu estável em 56 pacientes (70,0%), sendo em 11 pacientes (13,8%) com ECOG 0; 37 pacientes (46,3%) com ECOG 1; e 8 pacientes (10,0%) com ECOG 2, após a terapia radionuclídica. A PS piorou em 1 e 2 graus em 14 (17,5%) e 4 (5%) pacientes após a terapia

radionuclídica, respectivamente. Em 2 pacientes, a terapia foi interrompida a pedido do paciente e em 7 pacientes foi interrompida devido à piora do estado geral do paciente ou por outros motivos. (TAUBER et al., 2023)

Para OS, um tempo mais curto desde o diagnóstico inicial (HR, 2,1; IC 95%, 1,0–4,2; $P = 0,04$), um nível de hemoglobina abaixo da mediana de 11,9 g/dL (HR, 2,8; IC 95%, 1,4– 5,6; $P < 0,01$), um nível de LDH acima da mediana de 253 U/L (HR, 3,3; IC 95%, 1,6–6,9; $P < 0,01$) e pré-tratamento com quimioterapia à base de taxano (HR, 3,0; IC 95%, 1,6–5,7; $P < 0,01$) foram associados a um pior resultado na análise univariada. No entanto, em um modelo de regressão multivariada, apenas um nível mais baixo de hemoglobina (HR, 2,2; IC 95%, 1,1–4,4; $P = 0,02$), um nível mais alto de LDH (HR, 2,3; IC 95%, 1,1–5,0; $P = 0,03$) e quimioterapia prévia baseada em taxanos (HR, 2,0; IC 95%, 1,0–4,0; $P = 0,04$) permaneceram preditores independentes de uma OS mais curta. (TAUBER et al., 2023)

Para cPFS mais curtos, preditores independentes significativos foram um nível basal de hemoglobina mais baixo (HR, 2,2; IC 95%, 1,3–3,9; $P < 0,01$) e um nível basal mais alto de LDH (HR, 1,8; IC 95%, 1,0–3,2). Um tempo mais curto desde o diagnóstico inicial e pré-tratamento com quimioterapia à base de taxanos não pode ser confirmado como um preditor significativo de uma cPFS mais curta na análise multivariada. (TAUBER et al., 2023)

O declínio de PSA de pelo menos 50% em 37 pacientes, uma cPFS de PSA mediana de 6,1 meses e uma OS mediana de 16,1 meses estão na faixa de relatos para uma população geral de mCRPC e documentam o alto efeito antitumoral de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em pacientes idosos. Como era esperado, pacientes sem quimioterapia apresentaram uma cPFS mediana significativamente maior e uma OS mediana de 10,5 e 20,7 meses, respectivamente. Esses dados se comparam bem com o docetaxel em um cenário de mCRPC de primeira linha, Veccia et al. (2016) em uma coorte de pacientes semelhantes com 123 octogenários (idade média de 82 anos), relataram uma cPFS de 7 meses e uma OS média de 20 meses. (VECCIA et al., 2016; TAUBER et al., 2023)

5.5 Estudos não clínicos realizados no IPEN

O experimento publicado pelo IPEN foi utilizado com o objetivo de demonstrar a preservação da afinidade do PSMA-11 liofilizado, pelo receptor, empregando o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e o PSMA-11 liofilizado como competidor. Os resultados obtidos para o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu sem o competidor, serão utilizados para comparar com os resultados dos estudos não clínicos do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu realizados no exterior.

Para os ensaios dos estudos não clínicos do IPEN, foram realizados ensaios de competição *in vitro* e *in vivo* empregando o radiotraçador PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e o PSMA-11 liofilizado, utilizado como competidor. (FREIRE et al., 2024)

O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi preparado por meio da incubação de 20 µg (13,3 nmols) de PSMA-I&T com 429,2 MBq de ¹⁷⁷LuCl₃ (CA) a 95°C e 450 rpm por 30 minutos em um solução tampão de ascorbato de sódio 0,52 M (200 µL, pH 4,7). A radiomarcção de PSMA-I&T com lutécio-177 resultou em pureza radioquímica > 95% sem purificação. A atividade específica do radiofármaco foi de 718,9 GBq/mg. (FREIRE et al., 2024)

Foram utilizadas células LNCaP do carcinoma de próstata dependente de andrógeno humano (LNCaP-Lymph Node Carcinoma of the Prostate) PSMA-positivo (ATCC® CRL-1740™), cultivadas em meio RPMI 1640 (Life Technologies, MD, EUA) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (SFB), 300 µg/mL de estreptomicina e 100 U/mL de penicilina. As culturas foram mantidas a 37°C sob uma atmosfera de 5% de CO₂/ar umidificado. No dia anterior aos ensaios, as células foram coletadas usando Tripsina/EDTA (0,05% e 0,02%), centrifugadas e suspensas em meio de cultura, contadas e 2 × 10⁵ células LNCaP foram semeadas por poço em placas de 6 poços. As placas foram mantidas a 37°C sob uma atmosfera umidificada de 5% CO₂/ar em uma incubadora. (FREIRE et al., 2024)

Para os ensaios com animais, células LNCaP (5 × 10⁶ células/100 µL) foram suspensas em PBS suplementado com 20% de Matrigel (Corning® Matrigel®, EUA) e inoculadas por via subcutânea na área dorsal de camundongos SCID- BALB/c (4 - 5 semanas de idade; IPEN Animal Facility), anestesiados com isoflurano, para indução do crescimento tumoral. (FREIRE et al., 2024)

5.5.1 Ensaio de competição *in vitro*

Nos ensaios de competição, em meio RPMI suplementado com 10% de SFB, a concentração final do radiotraçador PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu em cada tubo foi de 5 nM/mL, e a concentração do competidor PSMA-11 foi de 75 nM/mL. (FREIRE et al., 2024)

Os experimentos foram realizados em triplicata como dois experimentos independentes. Células LNCaP (2×10^5 por poço) foram incubadas com o radiotraçador PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu com e sem o competidor PSMA-11 a 4°C por 60 minutos. A incubação foi interrompida removendo o radiotraçador e o competidor e lavagem dos poços com 1 mL de PBS. As células foram lisadas usando 1 mL de solução de NaOH 1M e o lisado foi transferido para os tubos de contagem. A quantificação da radioatividade foi realizada usando um contador gama automático com cristais de NaI (TI) (D5002 Cobra II, Packard Canberra), e os valores foram convertidos para fmol de PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu. (FREIRE et al., 2024)

Os dados foram analisados usando o software GraphPad Prism (versão 5.00[®]). Os dados quantitativos foram expressos como média \pm desvio padrão. A diferença significativa foi avaliada usando o teste *t* não pareado (bicaudal) com correção de Welch. Valores de *p* abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. (FREIRE et al., 2024)

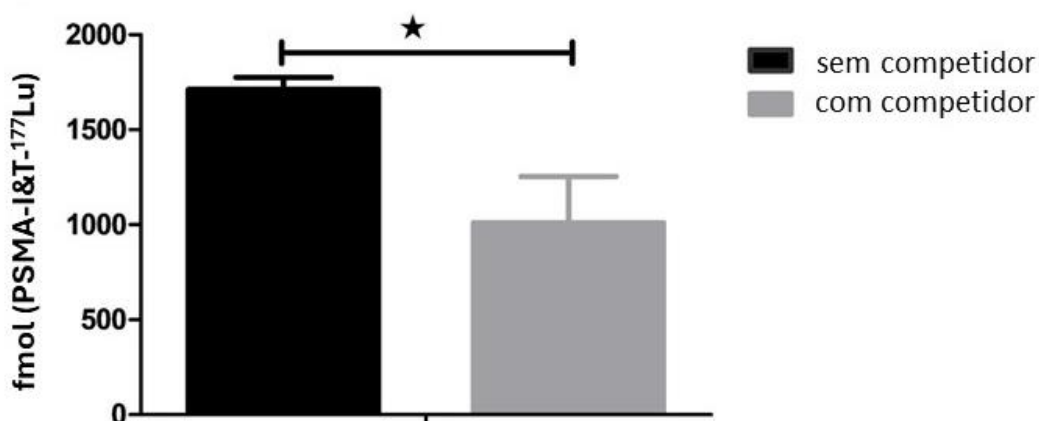
5.5.1.1 Resultados do ensaio de competição *in vitro* do IPEN

O ensaio de ligação competitiva foi realizado com células LNCaP-PSMA + (2×10^5 células/poço), em incubação meio RPMI 1640 + 10% de soro bovino fetal por 1 hora a 4°C com PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu (5 nM) como radioligante e PSMA-11 liofilizado e não marcado (75 nM) como competidor. O experimento demonstrou a ligação do PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu, sendo $1712,08 \pm 63,03$ fmol sem competidor e $1010,54 \pm 243,49$ fmol com competidor, como pode ser observado na Figura 16. (FREIRE et al., 2024)

Houve uma diferença significativa entre a captação de PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu sem o competidor e com o competidor ($P = 0,0320$, $P < 0,05$), o que confirma a preservação da afinidade do PSMA-11 pelo receptor mesmo após um mês do procedimento de liofilização. (FREIRE et al., 2024)

Apesar do objetivo do ensaio, com esses resultados, podemos interpretar que mesmo com a uma diferença na captação de PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu sem e com o competidor, o de PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu ainda manteve uma captação significativa, demonstrando ter alta afinidade do PSMA-I&T nas células LNCaP.

Figura 16 - Ensaio de competição em células LNCaP-PSMA+, empregando ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T (5 nM) como ligante e PSMA-11 (75 nM) como competidor.



*Os dados são expressos como média ± desvio padrão (n = 3 para cada condição). Fonte: Adaptado de (FREIRE et al., 2024).

5.5.2 Ensaio *in vivo* com PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu do IPEN

A biodistribuição do PSMA-I&T marcado com Lutécio-177 foi realizada em grupos de camundongos *SCID* (N = 5), após desenvolvimento de modelo tumoral (células LNCaP). Os animais foram eutanasiados nos tempos de 30, 60 e 120 minutos após administração intravenosa de aproximadamente 7,4 MBq /300 pmol do peptídeo radiomarcado em 100 µL de solução salina 0,9%. (FREIRE et al., 2024)

O ensaio de competição *in vivo* foi conduzido pela injeção do radiotraçador PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu em dois grupos de camundongos portadores de tumor (n = 5 para cada grupo), um grupo recebeu um excesso de PSMA-11 (100 µg/animal), 30 minutos antes da administração do PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu e o outro grupo recebeu apenas o PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu. Após 60 minutos da administração do PSMA-I&T-¹⁷⁷ Lu, os camundongos foram eutanasiados e amostras de sangue, órgãos de interesse e do tumor, foram coletadas. (FREIRE et al., 2024)

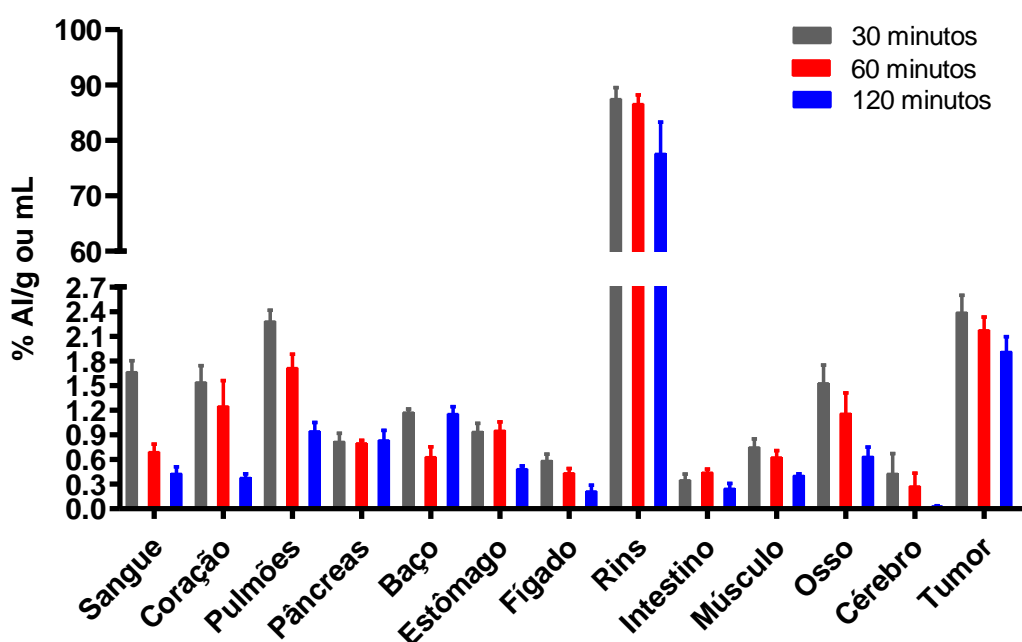
Em todos os estudos, as porcentagens de atividade administrada por grama de órgão ou tumor foram determinadas em relação a um padrão de dose

administrada usando um contador gama automático com cristais de NaI (TI) (D5002 Cobra II, Packard Canberra). Os dados quantitativos são expressos como média \pm desvio padrão. (FREIRE et al., 2024)

5.5.2.1 Resultados do ensaio *in vivo* com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu do IPEN

Os resultados dos estudos de biodistribuição, realizado em três tempos (30 minutos, 60 minutos e 120 minutos) estão apresentados na Figura 17. O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu mostrou rápido clareamento sanguíneo captação tumoral significativa aos 30 minutos ($2,39 \pm 0,46$ %AI/g), com pequena diminuição nos tempos subsequentes de 60 minutos ($2,18 \pm 0,27$ %AI/g) e 120 minutos ($1,91 \pm 0,26$ %AI/g) após-injeção. A captação renal de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi alta aos 30 minutos ($87,49 \pm 4,57$ %AI/g), e 60 minutos ($86,60 \pm 2,75$ %AI/g) e teve uma pequena redução aos 120 minutos após-injeção ($77,62 \pm 9,75$ %AI/g). (FREIRE, 2024)

Figura 17- Biodistribuição do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em camundongos machos *SCID-BALB/c* com modelo de tumor de células LNCap PSMA+, expressa em porcentagem de atividade injetada por grama de órgão ou tecido (%AI/g) ou por mL de sangue (%AI/mL).



Dados expressos pela média e desvio padrão (n = 5). Fonte: Adaptado de (FREIRE, 2024)

Os resultados para a biodistribuição do PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu no estudo de competição com PSMA-11 estão expressos na Tabela 36.

Tabela 36 - Biodistribuição de ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T sem e com administração de competidor (PSMA-11), dados expressos como média e desvio padrão (n = 5).

Material biológico	IA%/grama de órgão ou tecido ou/mL de sangue	
	60 minutos sem Competidor	60 minutos com Competidor
Sangue	0,69 ± 0,21	1,19 ± 0,38
Pulmões	1,72 ± 0,37	2,12 ± 0,70
Baço	0,89 ± 1,10	0,39 ± 0,09
Fígado	0,87 ± 0,64	0,72 ± 0,20
Rins	86,60 ± 2,75	7,37 ± 0,91
Intestinos	0,91 ± 0,79	0,90 ± 0,59
Músculo	0,96 ± 0,47	0,65 ± 0,42
Tumor	2,18 ± 0,27	0,62 ± 0,17

*% IA/g = porcentagem de atividade injetada por grama ou por mL de sangue. Fonte: Adaptado de (FREIRE et al., 2024).

O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu produzido no IPEN mostrou um padrão típico de biodistribuição de ligantes direcionados ao PSMA, com depuração sanguínea rápida, baixa captação em órgãos normais, com exceção dos rins, e diminuição global contínua, conforme descrito nos demais estudos pré-clínicos avaliados, apesar das diferenças nas atividades específicas dos radiofármacos empregados nos diferentes estudos. O estudo de competição *in vivo* do IPEN demonstrou a especificidade da ligação do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu ao receptor PSMA, deslocado com excesso do competidor. (FREIRE, 2024)

5.6 Experiência de mercado

O Pluvicto® (vipivotida tetraxetana (¹⁷⁷Lu)) ou PSMA-617-¹⁷⁷Lu, foi o primeiro medicamento para terapia radionuclídica a base de PSMA-¹⁷⁷Lu aprovada para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente a castração (mCRPC). Fabricado pela farmacêutica Novartis, a qual possui a patente do peptídeo PSMA-617, o Pluvicto® foi aprovado pela FDA em março de 2022, e em dezembro do mesmo ano, pela União Europeia (UE).

No Brasil, sua aprovação pela Anvisa se deu em 22 de dezembro de

2023, representando uma possibilidade de melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes com câncer de próstata, além de prolongar o tempo de progressão da doença.

A aprovação do PSMA-617-¹⁷⁷Lu pelos órgãos regulamentares se deu através do estudo clínico VISION, um ensaio randomizado de fase 3, que comparou o uso PSMA-617-¹⁷⁷Lu mais o padrão de tratamento (SoC) *versus* o padrão de tratamento sozinho em pacientes com mCRPC, estabelecendo sua segurança e eficácia. Os dados clínicos do estudo VISION servirão para comparação com o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com a finalidade de estabelecer uma equivalência entre os dois radiofármacos.

5.6.1 Estudo clínico VISION (Sartor et al., 2021)

O estudo clínico denominado VISION, estabeleceu a terapia com PSMA-617-¹⁷⁷Lu e demonstrou sua eficácia e segurança comparando a aplicação da terapia radionuclídica com PSMA-617-¹⁷⁷Lu mais o padrão de tratamento (SoC) *versus* o padrão de tratamento sozinho em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração positivo para antígeno de membrana da próstata (PSMA), houve melhora significativa da sobrevida global e sobrevida livre de progressão. (SARTOR et al., 2021)

Um total de 831 de pacientes selecionados foram submetidos à randomização e foram aleatoriamente designados em uma proporção de 2:1 para receber PSMA-617-¹⁷⁷Lu mais o tratamento padrão permitido pelo protocolo *versus* tratamento padrão sozinho. A terapia de tratamento padrão permitida foi acordada e atribuída pelo médico investigador antes da randomização, mas poderia ser modificada a critério do médico assistente. (SARTOR et al., 2021)

As infusões intravenosas de PSMA-617-¹⁷⁷Lu foram na dose de 7,4 GBq (200 mCi) uma vez a cada 6 semanas por quatro ciclos. Dois ciclos adicionais (até seis ciclos no total) poderiam ser administrados, a critério do médico assistente, em pacientes que apresentaram evidências de resposta. (SARTOR et al., 2021)

A sobrevida livre de progressão baseada em imagem e sobrevida global foram desfechos primários alternativos, o que significava que o ensaio seria considerado positivo se os resultados com relação a um ou ambos os desfechos primários fossem significativos. (SARTOR et al., 2021)

Os principais desfechos secundários foram a resposta objetiva e o controle da doença (que foram definidos de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos [RECIST], versão 1.1, com o uso de um período de tempo de >6 semanas para doença não progressiva) e o tempo até o primeiro evento esquelético sintomático ou morte. Os desfechos secundários adicionais incluíram o perfil de segurança de PSMA-617-¹⁷⁷Lu e resultados de qualidade de vida, dor e biomarcadores, incluindo resposta ao antígeno prostático específico (PSA). (SARTOR et al., 2021)

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada com o uso do *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate* (FACT-P; a pontuação total é a soma das pontuações de 39 itens do questionário e varia de 1 a 156, com pontuações mais altas indicando melhor qualidade de vida) e a dor com o uso do *Brief Pain Inventory–Short Form* (BPI-SF; as pontuações variam de 0 a 10, com pontuações mais baixas representando níveis mais baixos de intensidade de dor). (SARTOR et al., 2021). Na Tabela 37 estão resumidos os dados do estudo clínico VISION publicado por Sartor et al., 2021.

Tabela 37 – Resumo dos dados coletados do estudo clínico de Sartor et al., (2021)

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	Ensaio clínico, randomizado 2:1, intervencionista, multicentrico
Fase do Estudo	Fase 3
Tamanho da amostra	831 pacientes
Braço experimental	177Lu-PSMA-617 mais melhor suporte/melhor padrão de tratamento
Braço comparador	Melhor suporte/melhor padrão de atendimento sozinho
Objetivos	<p>O objetivo principal deste estudo é comparar a sobrevida global (OS) em pacientes com mCRPC progressivo, positivo para PSMA que recebem PSMA-617-¹⁷⁷Lu e o melhor suporte/melhor padrão de tratamento versus pacientes tratados apenas com o melhor suporte/melhor padrão de tratamento.</p> <p>Os principais objetivos secundários são uma comparação com o braço comparador, do seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) • Resposta dos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) • Tempo para um primeiro evento esquelético sintomático (SSE) <p>Objetivos Secundários Adicionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segurança e tolerabilidade de PSMA-617-¹⁷⁷Lu • Qualidade de vida relacionada à saúde (FACT-P) • Economia da saúde • Sobrevida livre de progressão (PFS) (radiográfica, clínica ou específica da próstata [sobrevivência livre de progressão do antígeno PSA])

CATEGORIA	RESULTADOS
Critérios de inclusão	<p>• Resposta bioquímica medida pelo PSA. Fosfatase alcalina [ALP] níveis e níveis de lactato desidrogenase [LDH] também serão medidos.</p> <p>Os pacientes devem ter um status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2, expectativa de vida >6 meses, confirmação histológica, patológica e/ou citológica de câncer de próstata e devem ser positivos para tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC) 68Ga-PSMA-11 e elegíveis conforme determinado pelo patrocinador. Devem ainda, ter um nível de testosterona sérica/plasmática adequado (<50 ng/dL ou <1,7 nmol/L); ter recebido pelo menos um bloqueio hormonal (como enzalutamida e/ou abiraterona). Os pacientes devem ter sido tratados anteriormente com pelo menos 1, mas não mais do que 2 regimes de taxano anteriores (definido como uma exposição mínima de 2 ciclos de um taxano). Os pacientes devem ter mCRPC progressivo, documentado, baseado em pelo menos um dos seguintes critérios: Progressão do PSA sérico/plasmático definida com 2 aumentos consecutivos no PSA sobre um valor de referência anterior medido pelo menos 1 semana antes. O valor inicial mínimo é 2,0 ng/mL; progressão do tecido mole definida como um aumento $\geq 20\%$ na soma do diâmetro (SOD) (eixo curto para lesões nodais e eixo longo para lesões não nodais) de todas as lesões alvo com base no menor SOD desde o início do tratamento ou no aparecimento de uma ou mais novas lesões; progressão da doença óssea: doença avaliável ou novas lesões ósseas por cintilografia óssea (critérios 2+2 PCWG3); os pacientes devem ter ≥ 1 lesão metastática presente na TC, RM ou cintilografia óssea basal obtida ≤ 28 dias antes do início da terapia do estudo; os pacientes devem ter se recuperado para \leq Grau 2 de todas as toxicidades clinicamente significativas relacionadas a terapias anteriores (ou seja, quimioterapia, radiação, imunoterapia, etc. anteriores). Os pacientes devem ter função orgânica adequada: Contagem de glóbulos brancos $\geq 2,5 \times 10^9/L$ ($2,5 \times 10^9/L$ é equivalente a $2,5 \times 10^3/\mu L$ e $2,5 \times K/\mu L$ e $2,5 \times 10^3/cumm$ e $2500/\mu L$) OU contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ($1,5 \times 10^9/L$ é equivalente a $1,5 \times 10^3/\mu L$ e $1,5 \times K/\mu L$ e $1,5 \times 10^3/cumm$ e $1500/\mu L$); Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^9/L$ é equivalente a $100 \times 10^3/\mu L$ e $100 \times K/\mu L$ e $100 \times 10^3/cumm$ e $100.000/\mu L$); Hemoglobina ≥ 9 g/dL (9 g/dL é equivalente a 90 g/L e 5,59 mmol/L); Bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ o limite superior institucional do normal (LSN). Para pacientes com Síndrome de Gilbert conhecida $\leq 3 \times$ LSN é permitido; Alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) $\leq 3,0 \times$ LSN OU $\leq 5,0 \times$ LSN para pacientes com metástases hepáticas; Creatinina sérica/plasmática $\leq 1,5 \times$ LSN ou depuração de creatinina ≥ 50 mL/min; Albumina $>3,0$ g/dL (3,0 g/dL é equivalente a 30 g/L); Pacientes infectados pelo HIV que são saudáveis e têm baixo risco de resultados relacionados à AIDS foram incluídos neste estudo. O melhor padrão de tratamento/melhor suporte foram acordados pelo investigador responsável pelo tratamento e pelo paciente.</p>

CATEGORIA	RESULTADOS
Critérios de exclusão	<p>O tratamento prévio com qualquer um dos seguintes dentro de 6 meses da randomização: Estrôncio-89, Samário-153, Rênio-186, Rênio-188, Rádio-223, irradiação de hemicorpo. Terapia prévia com radioligante direcionado a PSMA não foi permitida; qualquer terapia sistêmica anticâncer (por exemplo, quimioterapia, imunoterapia ou terapia biológica [incluindo anticorpos monoclonais]) dentro de 28 dias antes do dia da randomização; qualquer agentes experimentais dentro de 28 dias antes do dia da randomização. Hipersensibilidade conhecida aos componentes da terapia em estudo ou seus análogos. Outra quimioterapia citotóxica concomitante, imunoterapia, terapia com radioligantes ou terapia experimental. Transfusão com o único propósito de tornar um sujeito elegível para inclusão no estudo. Pacientes com histórico de metástases no Sistema Nervoso Central (SNC) devem ter recebido terapia (cirurgia, radioterapia, gamma knife) e estar neurologicamente estáveis, assintomáticos e não receber corticosteroides para fins de manutenção da integridade neurológica. Pacientes com doença epidural, doença do canal e envolvimento prévio da medula são elegíveis se essas áreas tiverem sido tratadas, estiverem estáveis e não apresentarem comprometimento neurológico. Para pacientes com metástase parenquimatosa do SNC (ou histórico de metástase do SNC), a imagem radiológica basal e subsequente deve incluir avaliação do cérebro (RM ou TC com contraste). Compressão medular sintomática ou achados clínicos ou radiológicos indicativos de compressão medular iminente. Condições médicas graves simultâneas (conforme determinado pelo Pesquisador Principal), incluindo, mas não se limitando a, insuficiência cardíaca congestiva classe III, histórico de síndrome do QT prolongado congênito, infecção descontrolada, hepatite B ou C ativa conhecida ou outras condições comórbidas significativas que, na opinião do pesquisador, prejudicariam a participação ou cooperação no estudo. Diagnosticados com outras malignidades que devem alterar a expectativa de vida ou podem interferir na avaliação da doença. No entanto, pacientes com histórico prévio de malignidade que foi adequadamente tratada e que estão livres da doença há mais de 3 anos foram elegíveis.</p>
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-177Lu	<p>As infusões intravenosas de PSMA-617-177Lu foram na dose de 7,4 GBq (200 mCi) uma vez a cada 6 semanas por quatro ciclos. Dois ciclos adicionais (até seis ciclos no total) poderiam ser administrados, a critério do médico assistente, em pacientes que apresentaram evidências de resposta.</p>
Rastreio PSMA	<p>positividade do PSMA por PET/scan de imagem com 68Ga de acordo com as regras de leitura predefinidas, pelo leitor central do patrocinador</p>

CATEGORIA	RESULTADOS
<p>Protocolo de administração</p>	<p>Uma lavagem com ≥ 10 mL de solução salina (NaCl 0,9%) deve ser administrada para garantir a permeabilidade da via intravenosa antes da administração com PSMA-617-177Lu. O PSMA-617-177Lu será administrado lentamente pela via intravenosa através de um cateter de permanência e seguido por uma lavagem salina. A atividade total administrada deve ser medida (GBq). Os sinais vitais serão coletados 15 minutos antes e 30 e 60 minutos após a injeção. Os pacientes também devem ser monitorados para qualquer evidência de dor ou sensação de queimação durante a injeção. Os pacientes devem ser encorajados a manter uma boa ingestão de líquidos no dia do tratamento e após a terapia. Cuidados de suporte devem ser fornecidos conforme considerado necessário pelo médico assistente. Os pacientes devem ser orientados a usar enxaguatório bucal com bicarbonato de sódio durante os primeiros 3 dias de cada ciclo. Náuseas e vômitos leves podem ocorrer sem terapia profilática e o tratamento antiemético é recomendado. Ondansetrona oral ou intravenosa (ou equivalente) e/ou dexametasona ou regime antiemético institucional equivalente deve ser administrado no dia da administração de PSMA-617-177Lu. Se a administração oral for feita, deve ocorrer pelo menos 30 minutos antes e, se por injeção, pelo menos 15 minutos antes da infusão de PSMA-617-177Lu. Além disso, dexametasona e domperidona/metoclopramida ou regime antiemético institucional podem ser administrados nos dias 2 e 3 de cada ciclo, se necessário, a critério do investigador.</p>
<p>Outras terapias permitidas</p>	<p>As terapias de tratamento padrão não poderiam incluir quimioterapia citotóxica, radioisótopos sistêmicos (como rádio-223), imunoterapia ou medicamentos que eram experimentais quando o estudo foi projetado (como, olaparibe). Os tratamentos permitidos incluíam, mas não estavam restritos aos tratamentos hormonais aprovados (incluindo abiraterona e enzalutamida), bifosfonatos, radioterapia, denosumabe ou glicocorticoide em qualquer dose. Os níveis de testosterona castrada tiveram que ser mantidos durante todo o estudo.</p>
<p>Exames de acompanhamento</p>	<p>Exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética de acompanhamento e cintilografia óssea com metileno difosfonato marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc) foram programados para ocorrer a cada 8 semanas por 24 semanas e, a seguir, a cada 12 semanas. Imagens radiográficas feitas a cada 8 semanas (± 4 dias) durante as primeiras 24 semanas de tratamento e a cada 12 semanas (± 4 dias) depois disso, até a visita de fim do tratamento. Os 2 valores de PSA anteriores foram anotados antes da randomização. Os níveis de testosterona sérica e PSA serão medidos dentro de 3 dias antes do dia 1 de cada ciclo. Exames hematológicos e bioquímicos foram feitas semanalmente durante o Ciclo 1 (dentro de 3 dias antes de cada ponto de tempo) e dentro de 3 dias antes dos Dias 1, 15 e 29 nos Ciclos 2 a 6 (ou seja, a cada duas semanas). Após o Ciclo 6, foram feitos a cada 8 semanas (± 1 semana) até que o paciente inicie o acompanhamento de longo prazo.</p>

CATEGORIA	RESULTADOS
Dosimetria e toxicidade	<p>Os eventos adversos foram codificados conforme o CTACE versão 5.0, e o Medical Dictionary for Regulatory Activities versão 23.1. A incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior durante o tratamento foi maior no grupo PSMA-617-177Lu do que no grupo controle. Fadiga, boca seca e náusea, foram os eventos adversos mais comuns no grupo PSMA-617-177Lu, e esses eventos adversos foram quase todos de grau 1 ou 2. Três pacientes apresentaram eventos adversos durante o ciclo 1 da terapia com PSMA-617-177Lu que levaram à interrupção (em 2 de 205 pacientes [1,0%]) ou descontinuação (em 1 [0,5%]) dessa terapia. Cinco eventos adversos que levaram à morte no grupo PSMA-617-177Lu foram considerados pelos pesquisadores como relacionados ao medicamento: pancitopenia (em 2 pacientes), insuficiência da medula óssea (em 1), hematoma subdural (em 1) e hemorragia intracraniana (em 1).</p>
Eficácia e segurança	<p>Dos 831 (82,9%) considerados elegíveis, 581 foram designados aleatoriamente para o grupo PSMA-617-177Lu (385 pacientes) ou para o grupo de controle (196). Entre os 581 pacientes no conjunto de análise, a sobrevida livre de progressão baseada em imagem mediana foi de 8,7 meses no grupo PSMA-617-177Lu, em comparação com 3,4 meses no grupo controle (razão de risco para progressão ou morte, 0,40; intervalo de confiança [IC] de 99,2%, 0,29 a 0,57; $P < 0,001$ [nível de significância, 0,008]). A sobrevida global mediana foi de 15,3 meses no grupo PSMA-617-177Lu, em comparação com 11,3 meses no grupo controle (razão de risco para morte, 0,62; IC de 95%, 0,52 a 0,74; $P < 0,001$ [nível de significância, 0,05]). O acompanhamento mediano foi de 20,3 meses (IC de 95%, 19,8 a 21,0) no grupo PSMA-617-177Lu e 19,8 meses (IC de 95%, 18,3 a 20,8) no grupo controle. Entre os 248 pacientes que tiveram lesões-alvo mensuráveis de acordo com RECIST, versão 1.1, uma resposta completa foi observada em 17 de 184 pacientes (9,2%) no grupo PSMA-617-177Lu e em nenhum dos 64 pacientes no grupo controle. Uma resposta parcial foi observada em 77 pacientes (41,8%) no grupo PSMA-617-177Lu e em 2 (3%) no grupo controle. As proporções de pacientes com reduções confirmadas no nível de PSA de pelo menos 50% e 80% da linha de base foram maiores no grupo PSMA-617-177Lu do que no grupo controle. O tempo para deterioração na pontuação total do FACT-P e na pontuação de intensidade da dor do BPI-SF também favoreceu o grupo PSMA-617-177Lu em relação ao grupo controle. A duração mediana da exposição ao PSMA-617-177Lu foi de 6,9 meses (intervalo, 0,3 a 10,2), com os pacientes iniciando uma mediana de 5 ciclos e com uma dose cumulativa mediana de 37,5 GBq. Com relação ao tratamento padrão, a exposição mediana ao tratamento foi de 7,6 meses no grupo PSMA-617-177Lu e 2,1 meses no grupo controle, com os pacientes iniciando uma mediana de 5 e 2 ciclos, respectivamente. O PSMA-617-177Lu prolongou a sobrevida global e atrasou a progressão baseada em imagem quando adicionado ao tratamento padrão em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração expressando PSMA. Os resultados de eficácia secundária também favoreceram a adição de PSMA-617-177Lu ao tratamento padrão. O tratamento com PSMA-617-177Lu foi associado a uma baixa incidência de eventos adversos que levaram à redução, interrupção ou descontinuação da dose, também estendeu o tempo para eventos esqueléticos sintomáticos, prolongou o tempo para piora da qualidade de vida relacionada à saúde e dor, e atrasou a progressão bioquímica, o que é consistente com o perfil de segurança em estudos de fase inicial. Este estudo não comparou PSMA-617-177Lu com outro tratamento específico,</p>

CATEGORIA	RESULTADOS
	como foi feito no estudo de fase 2 TheraP.
Desfecho	A terapia com radioligante com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu prolongou a sobrevida livre de progressão baseada em imagem e a sobrevida global quando adicionada ao tratamento padrão em pacientes com câncer de próstata metastático avançado PSMA-positivo resistente à castração.

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.6.2 Estudo clínico TheraP (Hofman et al., 2021)

O TheraP é um estudo multicêntrico, não cego, randomizado de fase 2, que comparou o desempenho do PSMA-617-¹⁷⁷Lu ao cabazitaxel em pacientes com mCRPC que não obtiveram resposta ao docetaxel e que o cabazitaxel seria a próxima linha de tratamento. Para a inclusão no estudo, os participantes precisavam ter função renal, hematológica e hepática adequadas e um status de desempenho ECOG de 0–2. Os participantes foram submetidos a exames de PET-CT com gálio-68 PSMA-11-⁶⁸Ga e FDG-¹⁸F e deveriam apresentar doença PSMA-positiva e nenhum local de doença metastática com achados discordantes de FDG-positivo e PSMA-negativo. Os participantes foram aleatoriamente designados (1:1) para PSMA-617-¹⁷⁷Lu ou cabazitaxel e o desfecho primário foi a resposta do PSA definida por uma redução de pelo menos 50% da linha de base. (HOFMAN, et al., 2021)

O tratamento do estudo foi recebido por 98 de 99 homens aleatoriamente designados para PSMA-617-¹⁷⁷Lu *versus* 85 de 101 aleatoriamente designados para cabazitaxel. Os pacientes do grupo controle foram tratados com cabazitaxel 20 mg/m² por via intravenosa, a cada 3 semanas por um máximo de dez ciclos. Os pacientes do grupo experimental foram tratados com PSMA-617-¹⁷⁷Lu por via intravenosa, a cada 6 semanas por um máximo de seis ciclos. A dose inicial administrada de PSMA-617-¹⁷⁷Lu foi de 8,5 GBq, e foi reduzida em 0,5 GBq por ciclo. (HOFMAN, et al., 2021)

Durante o estudo, os participantes foram revisados a cada 3 semanas e fizeram exames de sangue para rotina hematológica, bioquímica e PSA sérico. TC do tórax, abdômen e pelve e cintilografia óssea com tecnécio-^{99m}-fosfonato foram

feitas a cada 12 semanas até a progressão radiológica. Uma avaliação de segurança foi feita 30 dias e 12 semanas após a última dose do tratamento do estudo, e o acompanhamento continuou a cada 12 semanas depois disso. (HOFMAN, et al., 2021)

No estudo TheraP, o PSMA-617-¹⁷⁷Lu levou a uma proporção significativamente maior de pacientes com uma resposta de PSA do que a quimioterapia de cabazitaxel de segunda linha. Embora o estudo TheraP não tenha incluído a sobrevida global como um ponto final primário, as descobertas do estudo VISION e do estudo TheraP se complementam ao mostrar a eficácia desta terapia de radioligante em pacientes para os quais o cabazitaxel era a próxima opção de tratamento e naqueles que já haviam recebido dois taxanos ou não eram candidatos para receberem um segundo taxano. (HOFMAN, et al., 2021; SARTOR et al., 2021) Na Tabela 38 estão resumidos os dados do estudo clínico TheraP publicado por Hofman et al., 2021.

Tabela 38 – Resumo dos dados coletados do estudo clínico de Hofman et al., (2021)

CATEGORIA	RESULTADOS
Tipo de Estudo	clínico aberto, randomizado, multicêntrico, estratificado, de 2 braços
Fase do Estudo	Fase 2
Tamanho da amostra	200 pacientes no total
Braço experimental	PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu
Braço comparador	Cabazitaxel
Objetivos	determinar a atividade e a segurança de Lu-PSMA vs cabazitaxel em homens com câncer de próstata metastático progressivo resistente à castração.
Critérios de inclusão	Histopatologia documentada de adenocarcinoma de próstata ou Doença metastática típica do câncer de próstata (ou seja, envolvendo linfonodos ósseos ou pélvicos ou linfonodos para-aórticos); Câncer de próstata resistente à castração (definido como doença que progride apesar da castração por orquiectomia ou análogo do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)); Doença progressiva com aumento do PSA em 3 medições consecutivas e PSA \geq 20 ng/mL; Lesões alvo ou não alvo de acordo com RECIST 1.1; Tratamento prévio com docetaxel; Avidéz significativa de PSMA em PET/TC com PSMA-68Ga, definida como uma captação mínima de SUVmax 20 em um local da doença e SUVmax $>$ 10 em locais de doença mensurável \geq 10 mm (a menos que sujeito a fatores que expliquem uma captação menor, por exemplo, movimento respiratório, artefato de reconstrução); Status de desempenho ECOG 0 a 2; Avaliado por um oncologista médico como adequado para quimioterapia com cabazitaxel Função renal adequada: Cr Cl \geq 40mL/min (fórmula de Cockcroft-Gault); Função adequada da medula óssea: Plaquetas \geq

CATEGORIA	RESULTADOS
	<p>100 x10 bilhões /L; Hb ≥ 90g/L (sem transfusão de hemácias nas últimas 4 semanas); Neutrófilos > 1,5 x10 bilhões/L; Função hepática adequada: Bilirrubina < 1,5 x limite superior do normal (LSN) (ou se a bilirrubina estiver entre 1,5-2x LSN, deve ter uma bilirrubina conjugada normal) AST ou ALT ≤ 2,0 x LSN (ou ≤ 5,0 x LSN na presença de metástases hepáticas); Expectativa de vida estimada > 12 semanas.</p>
Critérios de exclusão	<p>Câncer de próstata com componentes significativos de células sarcomatoides ou fusiformes ou de pequenas células neuroendócrinas Sítio(s) da doença que são positivos para FDG com expressão mínima de PSMA definida como intensidade de FDG > atividade de ⁶⁸Ga-PSMA OU SUVmax de ⁶⁸Ga-PSMA < 10 Síndrome de Sjögren Tratamento prévio com cabazitaxel ou Lu-PSMA Contraindicações ao uso do tratamento com corticoides Malignidade ativa diferente de câncer de próstata Doença concomitante, incluindo infecção grave que pode comprometer a capacidade do participante de se submeter aos procedimentos descritos neste protocolo com segurança razoável Presença de qualquer condição psicológica, familiar, sociológica ou geográfica que possa dificultar o cumprimento do protocolo do estudo e do cronograma de acompanhamento, incluindo dependência de álcool ou abuso de drogas Pacientes sexualmente ativas e que não desejam/não conseguem usar formas clinicamente aceitáveis de contracepção de barreira</p>
Radiomarcção/atividade de PSMA-I&T-177Lu	<p>Os pacientes randomizados para o grupo ¹⁷⁷Lu-PSMA617 receberão 6-8,5 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA617 por injeção intravenosa uma vez a cada 6 semanas até a doença progressiva, toxicidade proibitiva ou um máximo de 6 ciclos. A primeira dose será administrada em 8,5 GBq, reduzindo em 0,5 GBq a cada ciclo administrado (ou seja, para 6,0 GBq no sexto ciclo, se atingido). Em alguns pacientes que têm uma resposta excepcional, o tratamento será pausado, mas pode ser reiniciado até o máximo de 6 ciclos após a progressão. Os pacientes randomizados para o braço Cabazitaxel receberão 20 mg/m² de Cabazitaxel por infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas até a doença progressiva, toxicidade proibitiva ou um máximo de 10 ciclos. Os pacientes neste grupo também receberão prednisolona 10 mg por via oral por dia durante o tratamento com cabazitaxel.</p>
Rastreo PSMA	<p>PET-CT com gálio-68 [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 e 2-flúor-18 [¹⁸ F]fluoro-2-desoxi-D-glucose (FDG)</p>

CATEGORIA	RESULTADOS
Protocolo de administração	Os pacientes do grupo controle foram tratados com cabazitaxel 20 mg/m ² por via intravenosa, a cada 3 semanas por um máximo de dez ciclos. Os pacientes do grupo experimental foram tratados com [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 por via intravenosa, a cada 6 semanas por um máximo de seis ciclos. A dose inicial administrada de radioatividade foi de 8,5 GBq, e foi reduzida em 0,5 GBq por ciclo. 1,5 L de hidratação oral foi incentivado no dia da administração de [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617. Nenhuma intervenção para proteger as glândulas salivares foi feita.
Outras terapias permitidas	Não informado
Exames de acompanhamento	A TC planar e de emissão de fóton único com TC (SPECT-CT) foi feita 24 h após cada administração de [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 para avaliar a retenção de ¹⁷⁷ Lu nos tecidos alvo e fora do alvo. O tratamento foi suspenso se a SPECT-CT mostrasse captação de PSMA muito baixa ou nenhuma em locais de doença metastática (intensidade menor que a atividade fisiológica do fígado) na revisão central. O tratamento poderia ser reiniciado com [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 na progressão sintomática, progressão do PSA ou progressão radiológica se os pacientes tivessem recebido menos de seis ciclos e a repetição da imagem com [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 e 2-[¹⁸ F]FDG PET-CT atendessem aos critérios de elegibilidade para PET scan . Modificações de dose e atrasos por toxicidade foram especificados no protocolo do estudo. Durante o tratamento do estudo, os participantes foram revisados a cada 3 semanas e fizeram exames de sangue para hematologia de rotina , bioquímica e PSA sérico. TC de tórax, abdômen e pelve e cintilografia óssea com tecnécio- ^{99m} -fosfonato foram feitas a cada 12 semanas até a progressão radiológica.
Dosimetria e toxicidade	Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 32 (33%) de 98 homens tratados com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu versus 45 (53%) de 85 homens tratados com cabazitaxel. Trombocitopenia de grau 3–4 foi mais comum com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu do que com cabazitaxel (11% vs 0%). Neutropenia de grau 3–4 foi menos comum com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu (4% vs 13%), sem episódios de neutropenia febril (0% vs 8%). O tratamento do estudo foi descontinuado devido à toxicidade em 1 (1%) dos 98 homens tratados com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu e 3 (4%) dos 85 homens tratados com cabazitaxel. Reduções de dose foram documentadas em 12 homens tratados com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu, em comparação com 21 homens tratados com cabazitaxel. (HOFMAN, et al., 2021)
Eficácia e segurança	Uma redução de PSA de 50% ou mais em relação ao valor basal foi mais frequente no grupo que recebeu PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu do o grupo cabazitaxel, ocorrendo em 65 (66%) de 99 homens, em comparação com 37 (37%) de 101 homens. O efeito do tratamento na sobrevida livre de progressão, progressão radiográfica e sobrevida livre de progressão do PSA não foi constante em relação ao tempo, com benefícios de sobrevida livre de progressão com PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu mais aparentes após 6 meses em comparação com cabazitaxel. A sobrevida livre de progressão em 12 meses foi de 19% no grupo PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu em comparação com 3% no grupo cabazitaxel e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 5,1 meses para o grupo PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu e 5,1 meses para o cabazitaxel. Em 78 homens com doença mensurável pelos critérios RECIST no início do estudo, a taxa de resposta objetiva foi maior em homens no grupo PSMA-617- ¹⁷⁷ Lu (49% vs 24%). (HOFMAN, et al., 2021)Entre os 90 homens com uma pontuação PPI (escala McGill-Melzack para intensidade da dor atual) de 2 ou mais no

CATEGORIA	RESULTADOS
	início do estudo, uma resposta de dor ocorreu em 29 (60%) dos 48 homens no grupo PSMA-617-177Lu versus 18 (43%) dos 42 para cabazitaxel. A sobrevida livre de progressão de PPI favoreceu o grupo PSMA-617-177Lu. O estado de saúde global médio foi semelhante nos grupos de tratamento designados aleatoriamente (63 no grupo PSMA-617-177Lu vs 60 no grupo cabazitaxel). Os resultados relatados pelos pacientes mostraram melhorias clínicas significativas na qualidade de vida e nos sintomas com PSMA-617-177Lu em comparação com cabazitaxel nos seguintes domínios: diarreia (9 vs 16), fadiga (34 vs 40), funcionamento social (79 vs 73) e insônia (23 vs 29). Além disso, os sintomas incômodos, de acordo com os dados, foram relatados com menos frequência com PSMA-617-177Lu do que com cabazitaxel incluíram diarreia (31% vs 55%), sintomas urinários (38% vs 62%), sensação de tontura ou vertigem (38% vs 53%), alteração do paladar (54% vs 69%), perda de cabelo (10% vs 42%), erupção cutânea (14% vs 32%) e dores nas mãos ou pés (35% vs 43%). HOFMAN, et al., 2021; SARTOR et al., 2021)
Desfecho	Em conclusão, o TheraP demonstrou melhor atividade, segurança e resultados relatados pelos pacientes com PSMA-617-177Lu do que com cabazitaxel em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração que progrediu após o uso de docetaxel.

Fonte: (Próprio autor, 2024)

5.7 Dados comparativos entre PSMA-617-¹⁷⁷Lu e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu

Schuchardt et al.(2022), fizeram um levantamento com 138 pacientes para comparar os dados de segurança, cinética e dosimetria entre o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e PSMA-617-¹⁷⁷Lu. (SCHUCHARDT et al., 2022)

Os 138 pacientes (idade média, 70 ± 9 anos; faixa etária, 46-90 anos) com mCRPC progressivo e expressão de PSMA positiva que receberam terapia radionuclídica com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e PSMA-617-¹⁷⁷Lu com atividade média de 6,4 ± 1,0 (3,4–9,0) GBq foram incluídos neste estudo retrospectivo. (SCHUCHARDT et al., 2022)

Tanto para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu quanto para PSMA-617-¹⁷⁷Lu, foi observada forte captação fisiológica nas glândulas lacrimais e salivares, rins e intestino delgado nos exames pós-terapia, seguida por captação média a baixa no fígado e baço. O radiofármaco foi excretado predominantemente pelos rins, conforme visualizado por um acúmulo na bexiga urinária que foi dominante nos primeiros exames 0,5 e 3 horas após a injeção. Excelente captação e retenção de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e PSMA-617-¹⁷⁷Lu foram observadas em metástases e em câncer de próstata residual ou localmente recorrente em imagens planares e de SPECT/CT pós-terapia.

(SCHUCHARDT et al.,2022)

Em todos os momentos, a retenção de PSMA-617-¹⁷⁷Lu foi maior que a de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. As meias-vidas foram mais curtas para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (35 horas) do que para PSMA-617-¹⁷⁷Lu (42 horas). Como resultado dos cálculos desses parâmetros cinéticos, a dose média absorvida no corpo inteiro foi maior para PSMA-617-¹⁷⁷Lu do que para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (0,04 vs. 0,03 Gy/GBq, $P < 0,00001$). (SCHUCHARDT et al.,2022)

Para cinética e dosimetria renal dos 51 pacientes tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e dos 83 pacientes tratados com PSMA-617-¹⁷⁷Lu, a captação renal foi maior para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. Para ambos os ligantes, a captação diminuiu rapidamente entre o primeiro exame e 3 horas após a injeção, seguida por um clareamento mais lento com uma meia-vida mais longa para PSMA-617-¹⁷⁷Lu. As meias-vidas renais efetivas para PSMA-617-¹⁷⁷Lu e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram de 40 e 33 horas, respectivamente ($P = 0,00511$). Em comparação com PSMA-617-¹⁷⁷Lu, o tempo de permanência foi maior para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, com captação inicialmente mais alta, e a dose renal resultante foi pouco, mas significativamente maior para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. As doses de radiação absorvidas calculadas de PSMA-617-¹⁷⁷Lu e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu nos rins foram de 0,8 e 0,9 Gy/GBq, respectivamente ($P = 0,0015$). (SCHUCHARDT et al.,2022)

As glândulas parótidas foram analisadas em 47 pacientes tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e 80 pacientes tratados com PSMA-617-¹⁷⁷Lu. Ambos os ligantes demonstraram um primeiro aumento na atividade até 3 horas após a injeção antes do clareamento exponencial, enquanto o PSMA-617-¹⁷⁷Lu apresentou maior captação e meias-vidas mais longas. As meias-vidas efetivas das glândulas parótidas para PSMA-617-¹⁷⁷Lu e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram de 31 e 23 horas, respectivamente ($P < 0,00001$); ainda assim, a dose média absorvida dos diferentes ligantes foi comparável nas glândulas parótidas (0,5 Gy/GBq) ($P = 0,26603$). (SCHUCHARDT et al.,2022)

As glândulas lacrimais foram analisadas em 42 pacientes tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e em 69 pacientes tratados com PSMA-617-¹⁷⁷Lu. A absorção foi ligeiramente superior e a semi-vida mais longa para PSMA-617-¹⁷⁷Lu. As meias-vidas efetivas para PSMA-617-¹⁷⁷Lu e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram de 28 e 25 horas, respectivamente. A dose absorvida resultante nas glândulas lacrimais foi significativamente maior para PSMA-617-¹⁷⁷Lu do que para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (5,1

versus 3,7 Gy/GBq). Notavelmente, entre todos os órgãos normais, as glândulas lacrimais exibiram as maiores doses absorvidas, 31 e 22 Gy para PSMA-617-¹⁷⁷Lu e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, respectivamente, para uma atividade injetada de 6 GBq. (SCHUCHARDT et al.,2022)

A absorção inicial foi maior para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu do que para PSMA-617-¹⁷⁷Lu. Semelhante aos resultados para órgãos normais, a meia-vida efetiva em metástases foi mais longa para PSMA-617-¹⁷⁷Lu (meia-vida, 61h) do que para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (meia-vida, 43h). As doses tumorais absorvidas médias estenderam-se por uma ampla faixa, enquanto as medianas das doses tumorais absorvidas médias foram comparáveis (PSMA-617-¹⁷⁷Lu com 5,9 Gy/GBq *versus* PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com 5,8 Gy/GBq). (SCHUCHARDT et al.,2022)

Lesões ósseas e linfonodais foram consideradas separadamente porque a maioria das lesões investigadas eram metástases ósseas ou linfonodais. Após a administração da atividade terapêutica, a fase de eliminação precoce diferiu entre os dois ligantes, demonstrando maior captação inicial e eliminação mais rápida para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em lesões ósseas e linfonodais. PSMA-617-¹⁷⁷Lu teve uma meia-vida efetiva mais longa com 60h, do que PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com 43h, em metástases ósseas e metástases linfonodais com 55h para PSMA-617-¹⁷⁷Lu *versus* 42h para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu. No entanto, as doses médias absorvidas pelas metástases ósseas foram comparáveis (PSMA-617-¹⁷⁷Lu 6,0 Gy/GBq *versus* PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu 5,9 Gy/GBq), assim como as doses para metástases linfonodais (PSMA-617-¹⁷⁷Lu 7,1 Gy/GBq *versus* PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu 6,9 Gy/GBq). Para ambos os ligantes, a dose média absorvida pelo tumor foi maior para lesões linfonodais do que para lesões ósseas. A proporção média da razão tumor:rim foi ligeiramente superior para PSMA-617-¹⁷⁷Lu (7,6) do que para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (6,3). (SCHUCHARDT et al.,2022)

Em nenhum paciente que recebeu PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu ou PSMA-617-¹⁷⁷Lu foram observados qualquer efeito colateral agudo grave, nem foram observados durante o acompanhamento de curto prazo (após 2 ciclos de terapia radionuclídica) ou acompanhamento de longo prazo (após 2–6 ciclos de terapia radionuclídica, mediana de 13,2 meses). Nenhuma alteração na pressão arterial, frequência cardíaca ou temperatura corporal foi observada durante a terapia. O efeito adverso mais comum foi fadiga leve, observada em 20 % dos pacientes e que durou alguns dias após a terapia, com maior frequência após o primeiro ciclo. Cinco pacientes (3,6 %) relataram xerostomia leve e reversível, 2 pacientes (3,9 %) no grupo PSMA-I&T-

^{177}Lu e 3 (3,4 %) no grupo PSMA-617- ^{177}Lu , após 2 a 6 ciclos de tratamento. A xerofthalmia não foi relatada por nenhum paciente. Nenhum outro sintoma adverso foi observado durante todo o período de acompanhamento. (SCHUCHARDT et al.,2022)

Não houve evidência de toxicidade renal após terapia com PSMA-I&T- ^{177}Lu ou PSMA-617- ^{177}Lu , conforme determinado pela creatinina sérica e depuração de creatinina usando a fórmula de Cockcroft-Gault ou taxa de extração tubular determinada por cintilografia renal com mercaptoacetilglicina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que foi realizada antes da terapia e depois a cada 3 meses durante o acompanhamento. Nenhuma nefrotoxicidade de grau 3 ou 4, de acordo com o CTCAE, foi observada durante qualquer ciclo de tratamento ou durante o acompanhamento mais longo. Houve uma redução pequena e estatisticamente significativa na hemoglobina, na contagem de leucócitos e na contagem de plaquetas após PSMA-I&T- ^{177}Lu ou PSMA-617- ^{177}Lu , embora as diferenças absolutas tenham sido mínimas e clinicamente insignificantes. Notavelmente, os pacientes com contagens baixas de células sanguíneas antes da terapia não exibiram uma diminuição nas contagens de células sanguíneas após a terapia com PSMA-I&T- ^{177}Lu ou PSMA-617- ^{177}Lu . (SCHUCHARDT et al.,2022)

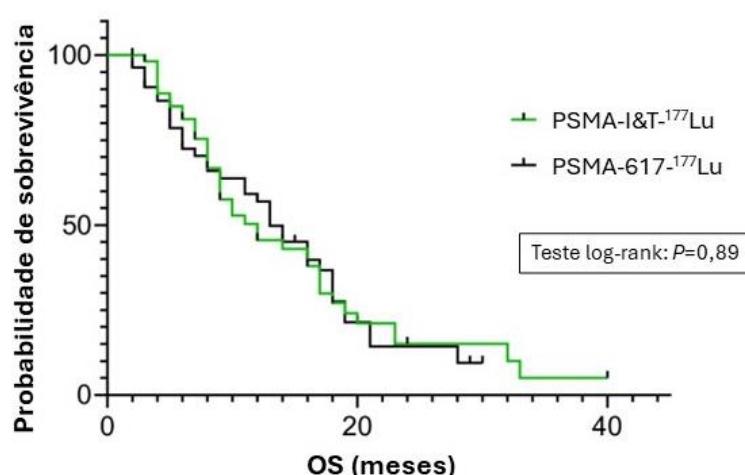
Hartrampf et al.(2022), realizaram uma análise de pares combinados, para comparar a toxicidade e a eficácia do PSMA-I&T- ^{177}Lu e PSMA-617- ^{177}Lu para terapia radionuclídica dirigida por PSMA. Um total de 110 pacientes com mCRPC de dois centros foram incluídos, 55 indivíduos tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu e uma coorte correspondente de 55 pacientes tratados com PSMA-617- ^{177}Lu . Os critérios de correspondência incluíram idade no primeiro ciclo, pontuação de Gleason, valores de antígeno específico da próstata (PSA) e quimioterapia prévia à base de taxanos. Utilizando critérios de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE v. 5.0), foram investigados perfis de toxicidade (incluindo medula óssea e toxicidade renal). A sobrevida global entre os dois grupos foi comparada. (HARTRAMPF et al., 2022)

Durante o acompanhamento, os pacientes tratados com PSMA-I&T- ^{177}Lu demonstraram uma diminuição média de leucócitos, hemoglobina e plaquetas de 11,6%, 6,3% e 12,1%, respectivamente. Para PSMA-617- ^{177}Lu , foram registrados declínios respectivos comparáveis de 13,0%, 9,6% e 12,8%. Nenhuma diferença significativa foi alcançada para uma diminuição entre os dois agentes. Os níveis de

creatinina aumentaram ligeiramente em ambas as coortes PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu , 4,9%; PSMA-617-¹⁷⁷Lu, 4,2%. Em comparação com a linha de base, apenas uma anemia de grau III (1,8%) foi observada na coorte PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e cinco anemias de grau III (9,1%) na coorte PSMA-617-¹⁷⁷Lu. Para este último agente também houve uma toxicidade grau III (1,9 %) para plaquetas após o último ciclo. Além disso, não foram registradas outras toxicidades de grau III/IV para nenhum dos agentes. (HARTRAMPF et al., 2022)

A OS mediana foi de 12 meses para pacientes tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e 13 meses para pacientes tratados com PSMA-617-¹⁷⁷Lu, como pode ser observado no gráfico de Kaplan-Meier na Figura 18. (HARTRAMPF et al., 2022)

Figura 18 - Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global mediana (OS)



OS de pacientes tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (OS mediana 12,0 meses, verde) ou PSMA-617-¹⁷⁷Lu (OS mediana 13,0 meses, preto). O teste log-rank não mostrou diferença significativa ($P = 0,89$). Fonte: (HARTRAMPF et al., 2022)

6 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O câncer de próstata é uma doença complexa, que envolve múltiplos mecanismos e sinalizações intracelulares, dos quais influenciam diretamente a evolução da doença bem como o efeito farmacológico dos tratamentos disponíveis sobre o câncer, tornando-os ineficazes.

Entender esses mecanismos é essencial para uma abordagem terapêutica mais assertiva, visto que um dos fatores associado ao desenvolvimento do câncer de próstata metastático está ligado à resistência ao uso de andrógenos.

Como o câncer de próstata possui como característica a heterogeneidade, ou seja, as populações de células cancerígenas presentes possuem características distintas entre si e à medida que a terapia convencional de privação de andrógenos causa a regressão do tumor ao atingir a população de células que são responsivas aos andrógenos, promove a inibição da sinalização do receptor de andrógeno e com isso ocorre a ativação de vias de sobrevivência celular como PI3K/AKT, RAS/MAPK e STAT3, diretamente ou por meio de sinalização cruzada na população de células sobreviventes que não foram inibidas pelo andrógeno, estimulando o crescimento do tumor e o desenvolvimento de câncer de próstata resistente à castração.

O tratamento com radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, por sua vez, é capaz de “driblar” esse mecanismo, sendo direcionado às células que possuem PSMA expresso, é internalizado via endocitose, liberando radiação que leva a danos ao DNA e consequentemente à morte das células neoplásicas.

O PSMA endógeno está presente tanto no tecido da próstata como em outros órgãos, porém a sua expressão é muito maior em pacientes com câncer de próstata resistente à castração e por esse motivo a terapia com radioligante à base de PSMA tem grande potencial nesse grupo específico de pacientes, pois a sua aplicação depende diretamente da expressão de PSMA nas células cancerígenas para que o radiofármaco se ligue à célula e internalize o radioisótopo para que o efeito desejado seja alcançado, porém, também é um fator limitante devido a presença de PSMA expresso em tecidos saudáveis, como os rins e tecido glandular.

A captação renal é um fator de extrema relevância nos estudos clínicos, que deve ser minuciosamente avaliada pela equipe médica, visto que, em decorrência da própria patologia, pacientes com câncer de próstata em estado mais avançado é comum apresentarem insuficiência renal, pois conforme o tecido prostático é aumentado, este comprime o fluxo urinário causando dificuldade em urinar e até retenção completa, levando ao quadro de insuficiência pós renal. Além disso, a função renal prejudicada é uma comorbidade conhecida em pacientes idosos, como evidenciado no estudo de Tauber et al. com aplicação de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em pacientes octogenários, no qual relataram que 3 de 80 pacientes idosos tiveram que interromper o tratamento com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu devido à insuficiência renal progressiva. (KRÜGER e CAVALCANTI, 2018; TAUBER et al.,2023).

Nos estudos pré-clínicos avaliados, o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu apresentou padrão típico de biodistribuição de ligantes direcionados ao PSMA, com depuração

sanguínea rápida, baixa captação em órgãos normais (com exceção dos rins e baço), e diminuição global contínua, o que demonstra o efeito benéfico da substituição de DOTA por DOTAGA e do uso de um ligante peptídico D-aminoácido na afinidade e estabilidade metabólica do PSMA e, portanto, na absorção e cinética de depuração. Esta modificação resultou em um aumento da afinidade do PSMA-I&T e dos seus complexos pelo PSMA, em comparação com os seus análogos, o que também reflete em uma maior eficiência de internalização de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu nas células que expressam PSMA. (WEINEISEN et al.,2014)

Os estudos também apresentaram uma razão tumor:rim ideal, no estudo pré-clínico de Chatalic et al.(2016), as maiores proporções tumor:rim foram obtidas com a coinjeção de 2-PMPA, que resultou em uma redução de 7 vezes na captação renal e reduziu significativamente a captação em órgãos saudáveis que expressam PSMA, apesar de ter afetado também a dose de absorção tumoral. Os rins de camundongos tratados com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu + 2-PMPA apresentaram morfologia normal, enquanto rins de camundongos tratados apenas com PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu apresentaram extenso dano cortical, o que evidencia a potencial toxicidade renal do radiofármaco, que deve ser bem avaliada quando aplicada em humanos. (CHATALIC et al., 2016)

A principal via de excreção para o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu em humanos são os rins, como pode ser observado pela excreção urinária predominante na bexiga, porém a elevada captação nos rins está atribuída à expressão de PSMA no tecido renal, como foi observada pela captação substancial do radiofármaco. A aplicação do bloqueio da ligação específica do PSMA no tecido renal pelo 2-PMPA como foi validado no estudo de Chatalic et al.(2016), não foi considerado nos estudos para aplicação clínica, visto que este composto tem disponibilidade limitada para uso clínico e bloqueia a captação tumoral, o que pode vir a interferir na eficácia, mas estes testes demonstraram a importância na atenção que se deve ter em relação à toxicidade renal. (SCHUCHARDT et al.,2022)

Para a proteção renal, Baum et al.(2016) relataram a aplicação de um protocolo de pré medicação com uma solução combinada de aminoácidos com carga iônica positiva, como utilizado na terapia radionuclídica de receptores peptídicos com análogos de somatostatina. Não houve evidência de nefrotoxicidade após a aplicação de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu utilizando a solução de aminoácidos, porém, o papel da nefroproteção precisa ser melhor investigado. (BAUM et al.,2016)

Apesar da alta predileção pelos rins, os estudos não analisaram danos renais a longo prazo, o que pode ser explicado dado a sobrevida global desses pacientes.

Os resultados encontrados nos estudos clínicos, tanto prospectivos quanto retrospectivos, a viabilidade da aplicação da terapia com o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi considerada de maneira geral efetiva e segura. O radiofármaco apresentou alta captação inicial e depuração rápida, com boas taxas de absorção tumoral e ótima razão tumor:rim e apesar da captação em órgãos saudáveis, não foram relatadas toxicidades consideradas graves.

O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu mostrou alta captação, específica e rápida em metástases de câncer de próstata. As longas meias-vida efetivas em metástases ósseas e de tecidos moles, aproximaram-se da meia-vida física de ¹⁷⁷Lu, resultando em altas doses médias absorvidas no tumor. A excelente resposta do tumor foi atribuída às altas doses administradas às metástases, conforme indicado pela captação tumoral específica.

Para a análise de eficiência da terapia bem como avaliação das taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, os estudos utilizaram parâmetros bioquímicos do declínio de PSA de $\geq 50\%$ e dosagem de LDH (lactato desidrogenase) e presença de metástases viscerais em imagens, sendo o aumento da lactato desidrogenase (LDH) e a presença de metástases viscerais associadas à pior taxa de sobrevida livre de progressão.

Em uma análise após um ciclo de 12 semanas, no estudo clínico de Heck et al.(2019), o resultado do tratamento foi favorável atingindo um declínio máximo de PSA de $\geq 50\%$, com uma sobrevida livre de progressão mediana de 8,1 meses e uma sobrevida global mediana de 16,7 meses. (HECK et al., 2019)

No estudo de Baum et al.(2016), houve uma diminuição nos níveis séricos de PSA em 45% em 80,4% dos pacientes e uma diminuição de mais de 50% em 58,9% dos pacientes, apresentando uma sobrevida livre de progressão mediana de 13,7 meses. Não houve toxicidade hematológica de grau 3 ou 4 em nenhum dos pacientes, apesar da alta radioatividade administrada (até 8,7 GBq). Não foram observados efeitos colaterais de curto ou longo prazo da terapia como xerostomia, náusea, vômito e diarreia, apesar do acúmulo do radiofármaco nas glândulas parótidas e intestino delgado e da eliminação significativa da atividade pelo intestino. (BAUM et al., 2016)

O estudo de Okamoto et al.(2017), utilizando uma dose padrão de 7,4 GBq por ciclo, evidenciou uma dose média absorvida de 0,72 Gy/GBq nos rins e alta captação no tecido glandular (glândula lacrimal, 3,8 Gy/GBq; glândula parótida, 0,55 Gy/GBq; e glândula submandibular, 0,64 Gy/GBq). A retenção de longo prazo em lesões tumorais resultou em uma alta dose média absorvida pelo tumor de 3,2 Gy/GBq, com um máximo de 12 Gy/GBq. Em relação aos rins, os dados indicaram que em média uma atividade cumulativa de 40 GBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu é segura, sendo 28 Gy considerado o limite de dose com uma probabilidade de 50% de desenvolver dano renal tardio grave em 5 anos. Levando em consideração a expectativa de vida média de pacientes com mCRPC, essa abordagem parece ser justificável. Isso permitiria pelo menos 5 ciclos usando 7,4 GBq de PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu (atividade padrão utilizada neste estudo), alcançando doses absorvidas relevantes em lesões tumorais e oferecendo a possibilidade de vários ciclos para controle tumoral de médio prazo. (OKAMOTO et al., 2017)

Além da toxicidade renal e glandular, a toxicidade hematológica também foi avaliada. Kesavan et al.(2021), evidenciou a segurança hematológica com um protocolo flexível, visto que pacientes com mCRPC já foram submetidos a várias linhas de quimioterapia alquilante que podem ocasionar toxicidades prévias. A segurança foi associada ao protocolo utilizado com uma atividade administrada comparativamente menor (média de 6,0 GBq administrados em intervalos de 8 semanas) e maior tempo por ciclo, permitindo a recuperação da medula, além de monitoramento das contagens sanguíneas e o adiamento da terapia até a recuperação adequada da medula óssea. (KESAVAN et al.,2021)

Nos estudos clínicos que evidenciaram a aplicação do PSMA-I&T como teranóstico, como o estudo de Baum et al.(2016), foi demonstrado a importância na seleção de pacientes com a confirmação da expressão de PSMA nas metástases em PET-CT (PSMA-I&T-⁶⁸Ga), em que a abordagem teranóstica também auxilia tanto na avaliação precoce e precisa da resposta a terapia como no acompanhamento, além de permitir uma abordagem altamente personalizada para obter imagens e quantificar a expressão de PSMA, com o desenvolvimento de um protocolo com dosimetria individual baseada no paciente. (BAUM et al., 2016)

Em comparação com o PSMA-617-¹⁷⁷Lu, as doses absorvidas em órgãos e tumores para o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram semelhantes, demonstrando equivalência entre os dois radiofármacos, sendo uma possível rota de produção a ser explorada,

uma vez que o PSMA-I&T não possui patente.

Schuchardt et al.(2022) fizeram uma análise comparativa entre o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com o atual radiofármaco disponível comercialmente o PSMA-617-¹⁷⁷Lu, ambos demonstraram segurança favorável em pacientes com mCRPC. As maiores doses absorvidas entre órgãos saudáveis foram observadas nas glândulas lacrimais e parótidas, porém, não resultaram em efeitos colaterais clínicos significativos. O PSMA-617-¹⁷⁷Lu apresentou meias-vidas mais longas em todos os órgãos normais e em lesões tumorais do que o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, enquanto o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu exibiu uma captação inicial tumoral mais elevada do que o PSMA-617-¹⁷⁷Lu, que pode ser explicada pela diferença entre os ligantes DOTA e DOTAGA. As doses tumorais absorvidas médias foram comparáveis tanto para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu como para PSMA-617-¹⁷⁷Lu. Não houve evidência de toxicidade renal após PSMA-617-¹⁷⁷Lu ou PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu, na medida em que não houve alteração significativa na depuração de creatinina obtida pela fórmula de Cockcroft-Gault, ou na extração tubular, taxa determinada pela cintilografia renal com mercaptoacetiltriglicina-^{99m}Tc. (SCHUCHARDT et al., 2022)

Hartrampf et al.(2022) também compararam o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu com o PSMA-617-¹⁷⁷Lu, e a avaliação de toxicidade revelou baixas taxas de efeitos colaterais com uma anemia de grau 3 para PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu e cinco anemias de grau 3, bem como uma trombocitopenia de grau 3 para PSMA-617-¹⁷⁷Lu. O PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu aumentou a captação inicial em locais metastáticos da doença, enquanto o tempo de residência e a meia-vida efetiva foram maiores para PSMA-617-¹⁷⁷Lu. No entanto, essas descobertas não tiveram impacto relevante nas doses médias absorvidas pelo tumor (PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu: 5,8 Gy/GBq, PSMA-617-¹⁷⁷Lu: 5,9 Gy/GBq), o que pode explicar os benefícios de resultados comparáveis para ambos os agentes. Além disso, a sobrevida global para PSMA-617-¹⁷⁷Lu e PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu não diferiu significativamente. Dessa forma, o PSMA-617-¹⁷⁷Lu quanto o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu alcançam benefícios de resultados equivalentes, juntamente com perfis de baixa toxicidade comparáveis. (HARTRAMPF et al., 2022)

De acordo com o *Guideline* da European Association of Nuclear Medicine /Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EANM/SNMMI) e as diretrizes da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (publicada em 2023), para o uso da terapia direcionada ao PSMA marcado com ¹⁷⁷Lu, a dose administrada poderá ser realizada através de 2 a 6 aplicações de 3,7 a 9,5 GBq (100 a 250 mCi) de PSMA-

^{177}Lu , usualmente 7,4 GBq (200 mCi), com intervalo de 4 a 8 semanas, a depender da resposta, do prognóstico e da função renal, em regime de internação ou ambulatorial, conforme a necessidade clínica do paciente. Ainda segundo as diretrizes, ambos os peptídeos mais comumente disponíveis e equivalentes, PSMA-617 e PSMA-I&T poderão ser considerados, embora o nível de evidência disponível para o PSMA-I&T- ^{177}Lu seja inferior em comparação ao PSMA-617- ^{177}Lu , devido a falta de estudos mais robustos publicados, mas espera-se que isso seja atualizado à medida que as evidências dos estudos de fase 3 com PSMA-I&T- ^{177}Lu se tornem disponíveis. Na Tabela 2, está a relação dos estudos em andamento com PSMA-I&T- ^{177}Lu aplicado ao tratamento do câncer de próstata metastático que estão registrados no ClinicalTrials.gov, incluindo dois estudos de fase 3. (KRATOCHWIL et al., 2023; SBMN, 2023)

Ainda segundo as recomendações de protocolo, antes de iniciar o tratamento o paciente deverá ser avaliado por PSMA-PET/CT demonstrando captação significativa do radiotraçador nas lesões alvos, com intervalo ideal de no máximo 3 meses antes do início da terapia e deverá apresentar alguns critérios que estão descritos na literatura, como $\text{SUV}_{\text{máx}} > 10$ nas lesões com hiperexpressão do PSMA ou lesões com diâmetro ≥ 1 cm mostrando concentração de PSMA na lesão superior à metade da captação da parótida. Além disso, deverá apresentar expectativa de vida superior a 3 meses e status de desempenho ECOG < 3 . Para os pacientes que apresentarem incontinência urinária incontrolável, poderá ser considerada a possibilidade de sonda vesical de demora para a radioproteção do paciente e cuidadores. E para os pacientes com alto risco de retenção urinária, a cintilografia renal com DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pode ser utilizada como exame inicial. Para pacientes com comorbidades graves, como cardiovasculares, que impeçam o paciente de ser submetido à hidratação abundante e deterioração progressiva da função renal (taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 mL/min ou creatinina > 2 vezes o limite superior basal), função hepática (enzimas hepáticas > 5 vezes o limite superior da normalidade), infecção aguda e mielossupressão (contagem total de leucócitos inferior a $2,5 \times 10^9$ /L ou 2500/mm³; neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9$ /L ou 1500/mm³; plaquetas inferior a 75×10^9 /L ou 75000/mm³), estão contra-indicados a receber o tratamento. (KRATOCHWIL et al., 2023; SBMN, 2023)

A terapia de privação androgênica (ADT) deve ser mantida durante a terapia com PSMA- ^{177}Lu e o uso bifosfonatos ou denosumabe também são

permitidos. (KRATOCHWIL et al., 2023; SBMN, 2023)

Para a administração do radiofármaco, deverá ser realizada a infusão de soro fisiológico (500 mL a 1L) cerca de 30 minutos antes de ser iniciada a administração do PSMA-¹⁷⁷Lu. O radiofármaco deverá ser administrado em 1 minuto (com uma bomba de infusão ou manualmente) e o equipo deverá ser lavado com no mínimo 20 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%, depois de acabar o conteúdo do radiofármaco. (KRATOCHWIL et al., 2023; SBMN, 2023)

Para a profilaxia dos efeitos colaterais, sugere-se a administração de outros medicamentos, como paracetamol 750 mg, até de 6/6 h, em caso de dor; ondansetrona 8 mg 12/12 horas para profilaxia emética; corticoterapia iniciada antes e mantida após a terapia de acordo com a necessidade e escolha do médico, porém sendo obrigatória em casos de metástase cerebral, espinhal ou outras metástases com risco de edema doloroso ou processo obstrutivo, sugere-se dexametasona 4 mg, a cada 12 ou 24 horas por 5 dias; alopurinol para profilaxia da síndrome de lise tumoral em pacientes com alta carga tumoral, pode ser prescrito durante a primeira semana após a terapia, com dose recomendada de 100mg/dia, deve-se reduzir a dose ou aumentar o intervalo em casos de diminuição da função renal; diuréticos podem ser considerados para pacientes cardiopatas devido ao uso de maior volume de hidratação necessário para radioproteção. (KRATOCHWIL et al., 2023; SBMN, 2023)

Para o acompanhamento, exames para a avaliação hematológica e a creatinina devem ser verificadas pelo menos 2–3 semanas após cada ciclo e mantidos após o último ciclo de tratamento até um ano após o tratamento, em frequência menor, 3, 6 e 12 meses após o último ciclo, à depender dos níveis do paciente. A função hepática a cada 8 semanas. E dosagem de PSA a cada ciclo e após o fim da terapia e interpretado de acordo com os critérios de PCWG3. Devido a possibilidade do efeitos de *wash-out* ou resposta tardia, a dosagem do PSA torna-se um marcador mais confiável 2-3 semanas após o segundo ciclo e todo aumento > 25% deve ser considerado resistência e imagens de reestadiamento podem ser solicitadas. (KRATOCHWIL et al., 2023; SBMN, 2023)

Do ponto de vista da radiomarcção, estabelecer o uso de ¹⁷⁷Lu CA ou ¹⁷⁷Lu NCA é importante devido a diferença na atividade específica empregada do radioisótopo, com reflexo na atividade específica do radiofármaco produto acabado. O IPEN desenvolveu a radiomarcção do PSMA-I&T empregando ¹⁷⁷Lu CA e NCA e

pretende avaliar, em estudos pré-clínicos comparativos, a influência da atividade específica final do radiofármaco na captação tumoral do radiofármaco PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu.

A experiência prévia do IPEN ao realizar um estudo pré-clínico comparativo para o radiofármaco PSMA-617-¹⁷⁷Lu, preparado com ¹⁷⁷Lu CA e ¹⁷⁷Lu NCA demonstrou, no estudo *in vitro* realizado com células de tumor de próstata LNCap, menor constante de dissociação para o PSMA-617-¹⁷⁷Lu preparado com ¹⁷⁷Lu NCA. No entanto, os resultados dos ensaios de competição e internalização foram semelhantes para ambos lutécio-177. Com base nestas experiências pré-clínicas, a ligação total de células tumorais *in vitro* e a captação tumoral *in vivo* (camundongos *SCID* com tumor de células LNCap) foram semelhantes, sem influência da atividade específica do PSMA-617-¹⁷⁷Lu. Independentemente da atividade específica não ter afetado diretamente a captação tumoral, as razões tumor/órgãos não-alvo foram maiores para o radiofármaco preparado com ¹⁷⁷Lu CA, que apresentou a atividade específica mais baixa. (BOAS et al, 2022)

Apesar da maioria dos estudos clínicos não divulgarem informações a respeito da atividade específica empregada na marcação, Chakraborty et al. (2016) descreveu a formulação usando atividade específica moderada de ¹⁷⁷Lu para radiomarcagem com PSMA-617 para otimizar a razão peptídeo:lutécio necessária para formular a dose terapêutica de 7,4 GBq de PSMA-617-¹⁷⁷Lu, empregando 555 GBq/μg de atividade específica de ¹⁷⁷Lu para a radiomarcagem. Sartor et al.(2021), descreveu o produto final para infusões intravenosas de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 na dose de 7,4 GBq (200 mCi), que foi utilizado no estudo VISION, o que é comparável ao estudo clínico proposto pelo IPEN, que será realizado com a dose de 7,4 GBq (200 mCi) de PSMAI&T-¹⁷⁷Lu, que foi empregada nos estudos clínicos publicados bem como nos guidelines do exterior e nacional, com segurança dosimétrica e eficácia demonstrada tanto nos estudos clínicos com o emprego do PSMA-I&T como nos estudos com PSMA-617, visto que ambos os ligantes são comparáveis.

7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados encontrados nos estudos tanto prospectivos quanto retrospectivos, a viabilidade da aplicação da terapia radionuclídica com o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foi considerada de maneira geral efetiva e segura.

O radiofármaco apresentou alta captação inicial e depuração rápida, com boas taxas de absorção tumoral e ótima razão tumor:rim e apesar da captação em órgãos saudáveis, não foram relatadas toxicidades graves, bem como estudos dosimétricos favoráveis, demonstrando ser uma terapia segura.

Os resultados demonstraram ainda que a estimativa das doses médias absorvidas em órgãos críticos e lesões tumorais é necessária ao avaliar os riscos da sua aplicabilidade e, portanto, ao descrever o benefício clínico para o paciente. O desenvolvimento de um protocolo com dosimetria individual baseada no paciente parece ser favorável para um tratamento personalizado.

Em comparação com o PSMA-617-¹⁷⁷Lu, as doses absorvidas em órgãos e tumores para o PSMA-I&T-¹⁷⁷Lu foram semelhantes ao PSMA-617-¹⁷⁷Lu, demonstrando equivalência entre os dois radiofármacos, sendo uma possível rota de produção, uma vez que o PSMA-I&T não possui patentes.

Apesar dos estudos demonstrarem que ambos os peptídeos PSMA-I&T e PSMA-617 sejam comparáveis, ainda há a necessidade de estudos clínicos de fase 3 mais robustos, com um maior número de pacientes, visto que no ClinicalTrials.gov, dois estudos de fase 3 estão em andamento e quando estes apresentarem dados publicados, poderão ser incluídos na BI posteriormente.

Tanto o *Guideline* internacional como as diretrizes da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear foram condizentes com os estudos aqui levantados, bem como a dose 200 mCi (atividade) final sugerida a ser utilizada por ciclo que está em conformidade com o estudo VISION, o qual consagrou a aplicação da terapia PSMA-¹⁷⁷Lu para o câncer de próstata metastático resistente à castração, sendo comparáveis e equivalente à dose proposta pelo IPEN para o estudo clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AALBERSBERG, E.A., CAO, T.T., GELUK-JONKER, M.M. *et al.* Quality control of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA preparations using HPLC: effect of sample composition and ligand on recovery. *EJNMMI radiopharm. chem.* **7**, 24 (2022).

ACAR, E. *et al.* - Lu-177 PSMA I&T Therapy for Prostate Cancer; Treatment Response, Treatment Toxicity, and Survival Results, *J Basic Clin Health Sci* 2019; 3:158-164;

ADHYAM, M.; GUPTA, A. K. A review on the clinical utility of PSA in cancer prostate. *Indian journal of surgical oncology*, v. 3, n. 2, p. 120–129, 2012.

ALMEIDA, Daniel Vargas P. de (ed.). **Novo radiofármaco recebe aprovação para o tratamento do câncer de próstata nos Estados Unidos**. Disponível em: <https://mocbrasil.com/blog/noticias/novo-radiofarmaco-recebe-aprovacao-para-o-tratamento-do-cancer-de-prostata-nos-estados-unidos/>. Acesso em: 08 nov. 2022;

ANTONARAKIS, E. S. *et al.* AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *The New England journal of medicine*, v. 371, n. 11, p. 1028–1038, 2014.

BAILEY, D. L.; WILLOWSON, K. P. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 54, n. 1, p. 83–89, 2013.

BALKWILL, F. R.; CAPASSO, M.; HAGEMANN, T. The tumor microenvironment at a glance. *Journal of cell science*, v. 125, n. 23, p. 5591–5596, 2012.

BARDIS, M. D. *et al.* Applications of artificial intelligence to prostate multiparametric MRI (mpMRI): Current and emerging trends. *Cancers*, v. 12, n. 5, p. 1204, 2020.

BAUM, R. P. *et al.* ¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 57, n. 7, p. 1006–1013, 2016.

BENEŠOVÁ, M. *et al.* Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 56, n. 6, p. 914–920, 2015.

BLUEMN, E. G. *et al.* Androgen receptor pathway-independent prostate cancer is sustained through FGF signaling. *Cancer cell*, v. 32, n. 4, p. 474- 489.e6, 2017.

BLUEMN, E. G.; NELSON, P. S. The androgen/androgen receptor axis in prostate cancer. *Current opinion in oncology*, v. 24, n. 3, p. 251–257, 2012.

BOAS, C. A. W. V, **Obtenção de kit de PSMA-617 para pronta marcação com lutécio-177 e a sua avaliação na aplicabilidade no tratamento do câncer de**

próstata - Tese de Doutorado – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2020;

BOAS, C. A. W. V. et al. In vitro and in vivo response of PSMA-617 radiolabeled with CA and NCA lutetium-177, *Appl Radiat Isot.* 2022 Feb;180:110064. doi: 10.1016/j.apradiso.2021.110064. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34923290.

BODEI, L. et al. Radiolabeled somatostatin analogue therapy of gastroenteropancreatic cancer. **Seminars in nuclear medicine**, v. 46, n. 3, p. 225–238, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Instrução Normativa (IN) nº 80 de 16 de dezembro de 2020. *Diário Oficial da União* nº 243, Brasília, de 23 de dezembro de 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada, n. 09 de 20 de fevereiro de 2015. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada, n. 64 de 18 de dezembro de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0064_18_12_2009.html>. Acesso em: 09 de julho de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada, n. 451 de 16 de dezembro de 2020. **Diário Oficial da União**, Brasília, de 23 de dezembro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada, n. 738 de 28 de julho de 2022. **Diário Oficial da União**, Brasília, de 01 de agosto de 2022.

BU, T. et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T radioligand therapy for treating metastatic castration-resistant prostate cancer: A single-centre study in East Asians. **Frontiers in oncology**, v. 12, 2022.

Bula Pluvicto® (vipivotida tetraxetana (¹⁷⁷Lu)), Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150, Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/09/2024. Fabricado por: Advanced Accelerator Applications (Italy) S.R.L., Torino – Itália. Importado por: Novartis Biociências S.A.

CHAKRABORTY, S. et al. Prospects of medium specific activity ¹⁷⁷Lu in targeted therapy of prostate cancer using ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA inhibitor. **Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals**, v. 59, n. 9, p. 364–371, 2016.

CHATALIC, K. L. S. et al. Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent. **Theranostics**, v. 6, n. 6, p. 849–861, 2016.

DASH, A.; PILLAI, M. R. A.; KNAPP, F. F., Jr. Production of (¹⁷⁷)Lu for targeted radionuclide therapy: Available options. **Nuclear medicine and molecular imaging**, v. 49, n. 2, p. 85–107, 2015.

DE BONO, J. S. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. **Lancet**, v. 376, n. 9747, p. 1147–1154, 2010.

DELUCE, J. E. et al. Emerging biomarker-guided therapies in prostate cancer. **Current oncology (Toronto, Ont.)**, v. 29, n. 7, p. 5054–5076, 2022.

DEROUEN, M. C. et al. Impact of individual and neighborhood factors on disparities in prostate cancer survival. **Cancer epidemiology**, v. 53, p. 1–11, 2018.

DESANTIS, C. E. et al. Cancer statistics for African Americans, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 3, p. 211–233, 2019.

DE VOS, I. I. et al. A detailed evaluation of the effect of prostate-specific antigen-based screening on morbidity and mortality of prostate cancer: 21-year follow-up results of the Rotterdam section of the European randomised study of screening for prostate cancer. **European urology**, v. 84, n. 4, p. 426–434, 2023.

DI IORIO, V. et al. Production and quality control of [177Lu]Lu-PSMA-I&T: Development of an Investigational Medicinal Product Dossier for clinical trials. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 13, p. 4143, 2022.

D.O.U - Diário Oficial da União: [Brasília], RE nº 4.884, 22 de dezembro de 2023. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-4.884-de-22-dezembro-de-2023-27869570>> acesso em 16 de janeiro de 2024.

EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Annals of surgical oncology**, v. 17, n. 6, p. 1471–1474, 2010.

EPSTEIN, J. I. et al. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. **The American journal of surgical pathology**, v. 29, n. 9, p. 1228–1242, 2005.

EUA. Food And Drug Administration. (org.). **FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer**. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>. Acesso em: 08 nov. 2022;

FDA: Burst Edition: FDA approval of Pluvicto (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan) for the treatment of adult patients with prostate-specific membrane antigen-positive metastatic castration-resistant prostate cancer who have been treated with androgen receptor pathway inhibition and taxane-based chemotherapy, 2022 Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-pluvicto-lutetium-lu-177-vipivotide-tetraxetan-treatment-adult>>. Acesso em: 3 jun. 2024.

FANTI, S. et al. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 48, n. 2, p. 469–476, 2021.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 2019; **Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**, 6. ed. v. 2. Brasília, Brasil, 2019.

FERDINANDUS, J. et al. Prostate-specific membrane antigen theranostics: Therapy with lutetium-177. **Current opinion in urology**, v. 28, n. 2, p. 197–204, 2018.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019.

FERLAY, J. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 149, n. 4, p. 778–789, 2021.

FREIRE, M. et al., Development of a Ready-to-Use PSMA-11 Kit Formulation and Biological Evaluation of Binding Affinity. *Advances in Molecular Imaging*, **13**, 7-22, 2024.

FREIRE, Maria Renata Valente Brandão. Desenvolvimento farmacotécnico de kit liofilizado para pronta marcação com ⁶⁸Ga e avaliação pré-clínica. 2024. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear - Aplicações) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024. doi:10.11606/T.85.2024.tde-19072024-145812. Acesso em: 2024-09-22.

GIACINTI, S. et al. Molecular basis of drug resistance and insights for new treatment approaches in mCRPC. **Anticancer research**, v. 38, n. 11, p. 6029–6039, 2018.

GOLÇALVES, R. I., PADOVANI, C., POPIM, C. R. - Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13(4):1337-1342, 2008.

GRUBMULLER, B. et al. Response assessment using (68)Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing (177)Lu-PSMA radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 1063–1072.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HAMDY, F. C. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. **The New England journal of medicine**, v. 375, n. 15, p. 1415–1424, 2016.

HARTRAMPF, P. E. et al. Matched-pair analysis of [177Lu]Lu-PSMA I&T and [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 49, n. 9, p. 3269–3276, 4 mar. 2022.

HECK, M. M. et al. Treatment outcome, toxicity, and predictive factors for radioligand therapy with PSMA-I&T-177Lu in metastatic castration-resistant prostate cancer. **European urology**, v. 75, n. 6, p. 920–926, 2019.

HEIDEGGER, I. et al. Biomarkers to personalize treatment with ^{177}Lu -PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer - a state of the art review. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 14, p. 175883592210819, 2022.

HOFMAN, M. S. et al. [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. **The lancet oncology**, v. 19, n. 6, p. 825–833, 2018.

HOFMAN, M. S. ET AL. [^{177}LU]LU-PSMA-617 VERSUS CABAZITAXEL IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (THERAP): A RANDOMISED, OPEN-LABEL, PHASE 2 TRIAL. **LANCET**, V. 397, N. 10276, P. 797–804, 2021.

HOOIJMAN, E.L., Ntihabose, C.M., Reuvers, T.G.A. *et al.* Radiolabeling and quality control of therapeutic radiopharmaceuticals: optimization, clinical implementation and comparison of radio-TLC/HPLC analysis, demonstrated by [^{177}Lu]Lu-PSMA. **EJNMMI radiopharm. chem.** 7, 29 (2022).

IARC - GLOBOCAN – **International Agency for Research on Cancer - Global Cancer Observatory – Cancer Tomorrow**, 2021. Disponível em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?mode=population&cancers=27&years=2025&group_cancers=1&multiple_cancers=1&single_unit=50000. Acessado em: 25 de janeiro de 2022;

Integrated Addendum To ICH E6(R2): Guideline For Good Clinical Practice ICH, 2016, disponível em <https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf > acesso em 15 de janeiro de 2024.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), 2022 -Fatores de risco e proteção. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata/fatores-de-risco-e-protecao>> acesso em 02 de fevereiro de 2024

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), 2022 – Estimativas 2023 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>> acesso em 02 de agosto de 2024.

JAMES, N. D. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. **The New England journal of medicine**, v. 377, n. 4, p. 338–351, 2017.

KASIVISVANATHAN, V. et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. **The New England journal of medicine**, v. 378, n. 19, p. 1767–1777, 2018.

KESAVAN, M. et al. Efficacy and haematologic toxicity of palliative radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer with lutetium-177-labeled prostate-specific membrane antigen in heavily pre-treated patients. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 3, p. 515, 2021.

KISH, K. E. et al. The expression of proto-oncogene ETS-related gene (ERG) plays a central role in the oncogenic mechanism involved in the development and progression of prostate cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 9, p. 4772, 2022.

KOZIKOWSKI, A. P. et al. Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). **Journal of medicinal chemistry**, v. 44, n. 3, p. 298–301, 2001.

KRAIHAMMER, M., Garnuszek, P., Bauman, A. *et al.* Improved quality control of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA I&T. **EJNMMI radiopharm. chem.** 8, 7 (2023).

KRATOCHWIL, C. et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of (177)Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy ((177)Lu-PSMA-RLT). **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 50, n. 9, p. 2830–2845, 2023.

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**, v. 46, n. 12, p. 2536–2544, 2019.

KRATOCHWIL, C. et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-617. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 8, p. 1170–1176, 2016.

KRÜGER, F. P. G.; CAVALCANTI, G. Conhecimento e Atitudes sobre o Câncer de Próstata no Brasil: Revisão Integrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 4, p. 561–567, 2018.

LADRIÈRE, T. et al. Safety and therapeutic optimization of Lutetium-177 based radiopharmaceuticals. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 4, p. 1240, 2023.

LAMBERT, A. W.; PATTABIRAMAN, D. R.; WEINBERG, R. A. Emerging biological principles of metastasis. **Cell**, v. 168, n. 4, p. 670–691, 2017.

LAMY, P.-J. et al. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer management: A systematic review. **European urology focus**, v. 4, n. 6, p. 790–803, 2018.

LAWHN-HEATH, C. et al. Prostate-specific membrane antigen PET in prostate cancer. **Radiology**, v. 299, n. 2, p. 248–260, 2021.

MARIN, G. J. F. et al. Theranostics in nuclear medicine: Emerging and re-emerging integrated imaging and therapies in the era of precision oncology. **Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 40, n. 6, p. 1715–1740, 2020.

MELEGH, Z.; OLTEAN, S. Targeting angiogenesis in prostate cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 11, p. 2676, 2019.

MEYER, A. R. et al. Initial experience performing in-office ultrasound-guided transperineal prostate biopsy under local anesthesia using the PrecisionPoint transperineal access system. **Urology**, v. 115, p. 8–13, 2018.

MORAN, A. et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. **Familial cancer**, v. 11, n. 2, p. 235–242, 2012.

MORBECK, I. A. P. et. al. – **Diretrizes Oncológicas - Câncer de Prostata - 3ª edição**, Brasil, 2019;

NANABALA, R.; PILLAI, M. R. A.; GOPAL, B. Preparation of patient doses of [177Lu]Lu-DOTATATE and [177Lu]Lu-PSMA-617 with carrier added (CA) and no carrier added (NCA) 177Lu. **Nuclear medicine and molecular imaging**, v. 56, n. 6, p. 313–322, 2022.

NIH (NATIONAL CANCER INSTITUTE) - Cancer Staging, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>> acesso em 31 maio de 2024.

OKAMOTO, S. et al. Radiation dosimetry for ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: Absorbed dose in normal organs and tumor lesions. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 3, p. 445–450, 2017.

OKARVI, S. M. Recent developments of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-specific radiopharmaceuticals for precise imaging and therapy of prostate cancer: an overview. **Clinical and Translational Imaging**, v. 7, n. 3, p. 189–208, 18 jun. 2019.

OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 151–165, 2006.

PEREIRA, G. K. et al. Fatores associados e masculinidade no diagnóstico precoce do câncer de próstata: revisão narrativa. **Nursing (São Paulo)**, v. 24, n. 277, p. 5803–5818, 2021.

PILLAI, M. R. A. et al. Production logistics of ¹⁷⁷Lu for radionuclide therapy. **Applied radiation and isotopes: including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine**, v. 59, n. 2–3, p. 109–118, 2003.

PLICHTA, KA; GRAVES, SA; BUATTI, JM Teranósticos de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) para tratamento de câncer de próstata oligometastático. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 22, n. 22, pág. 12095, 2021.

RAJASEKARAN, S. A. et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. **Molecular biology of the cell**, v. 14, n. 12, p. 4835–4845, 2003.

RYBAK, A. P.; BRISTOW, R. G.; KAPOOR, A. Prostate cancer stem cells: deciphering the origins and pathways involved in prostate tumorigenesis and aggression. **Oncotarget**, v. 6, n. 4, p. 1900–1919, 2015.

SARTOR, O. et al. Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. **The New England journal of medicine**, v. 385, n. 12, p. 1091–1103, 2021.

SARTOR, O.; BAGHIAN, A. Prostate specific membrane antigen binding radiopharmaceuticals: Current data and new concepts. **Frontiers in medicine**, v. 9, 2022.

SBMN – Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear – DIRETRIZ PARA TERAPIA COM 177Lu-PSMA, gestão 2023-2024 Ano de Publicação: 2023. Disponível em <<https://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2023/10/DIRETRIZ-PARA-TERAPIACOM-177Lu-PSMA.pdf>> acesso em: 10 de setembro de 2024

SCHER, H. I. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. **The New England journal of medicine**, v. 367, n. 13, p. 1187–1197, 2012.

SCHMITL, S. et al. Quality assurance investigations and impurity characterization during upscaling of [177Lu]Lu-PSMA I&T. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 23, p. 7696, 2023.

SCHMITTGEN, T. D. et al. Expression pattern of mouse homolog of prostate-specific membrane antigen (FOLH1) in the transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. **The prostate**, v. 55, n. 4, p. 308–316, 2003.

SCHUCHARDT, C. et al. Prostate-specific membrane antigen radioligand therapy using ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Comparison of safety, biodistribution, and dosimetry. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 63, n. 8, p. 1199–1207, 2022.

SEKHOACHA, M. et al. Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 17, p. 5730, 2022.

SHEEHAN, B. et al. Prostate-specific membrane antigen biology in lethal prostate cancer and its therapeutic implications. **European urology focus**, v. 8, n. 5, p. 1157–1168, 2022.

SIEGEL, R. L. et al. Cancer statistics, 2022. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 72, n. 1, p. 7–33, 2022.

SOSABOWSKI, J. K.; MATHER, S. J. Conjugation of DOTA-like chelating agents to peptides and radiolabeling with trivalent metallic isotopes. **Nature protocols**, v. 1, n. 2, p. 972–976, 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nprot.2006.175>

SRIVASTAVA, S.; DADACHOVA, E. Recent advances in radionuclide therapy. **Seminars in nuclear medicine**, v. 31, n. 4, p. 330–341, 2001.

STROSBERG, J. et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -dotatate for midgut neuroendocrine tumors. **The New England journal of medicine**, v. 376, n. 2, p. 125–135, 2017.

TAUBER, R. et al. Safety and efficacy of [^{177}Lu]-PSMA-I&T radioligand therapy in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer: Report on 80 patients over the age of 80 years. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 64, n. 8, p. 1244–1251, 2023.

TATEISHI, U. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 50, n. 4, p. 349–356, 9 mar. 2020.

THANG, S. P. et al. Clinical outcomes of ^{177}Lu -prostate-specific membrane antigen therapy in advanced prostate cancer—a prospective pilot study in an Asian population. **Nuclear medicine communications**, v. 41, n. 7, p. 618–628, 2020.

WANG, G. et al. Genetics and biology of prostate cancer. **Genes & development**, v. 32, n. 17–18, p. 1105–1140, 2018.

WEINEISEN, M. et al. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. **EJNMMI research**, v. 4, n. 1, 2014.

WEINEISEN, M. et al. ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 56, n. 8, p. 1169–1176, 2015.

YORDANOVA, A. et al. Theranostics in nuclear medicine practice. **Oncotargets and therapy**, v. 10, p. 4821–4828, 2017.

YUSUFI, N. et al. Comparative preclinical biodistribution, dosimetry, and endoradiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer using $^{19}\text{F}/^{177}\text{Lu}$ -rhPSMA-7.3 and ^{177}Lu -PSMA I&T. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 62, n. 8, p. 1106–1111, 2021.

ZECHMANN, C. M. et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 41, n. 7, p. 1280–1292, 2014.

ZIESSMAN, A. H.; O'MALLEY, P. J.; THRALL, H. J. **Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites, 5th Edition**. Filadélfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2020.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária - CEP: 05508-000
Fone (11) 2810-1570 ou (11) 2810-1572
São Paulo – SP – Brasil
<http://mprofissional.ipen.br>

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento Econômico do Governo do Estado de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) do Governo Federal