

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLÓGICA DE SANTA  
CATARINA - CAMPUS FLORIANÓPOLIS  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE SAÚDE E SERVIÇOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM TECNOLOGIAS  
RADIOLÓGICAS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA**

**VAGNER BOLZAN**

**CONTRIBUIÇÕES DA MEDICINA NUCLEAR NO TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

**FLORIANÓPOLIS**

**2021**

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLÓGICA DE SANTA  
CATARINA - CAMPUS FLORIANÓPOLIS  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE SAÚDE E SERVIÇOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM TECNOLOGIAS  
RADIOLÓGICAS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA**

**VAGNER BOLZAN**

**CONTRIBUIÇÕES DA MEDICINA NUCLEAR NO TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Proteção Radiológica do Departamento Acadêmico de Saúde e Serviços do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina – Campus Florianópolis, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Proteção Radiológica.

Linha de pesquisa: Proteção Radiológica  
Professor Orientador: Gerusa Ribeiro, Doutora.  
Professor coorientador: Tatiane Sabriela Cagol Camozzato, Doutora.

**FLORIANÓPOLIS  
2021**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor.

Bolzan, Vagner

CONTRIBUIÇÕES DA MEDICINA NUCLEAR NO TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO:REVISÃO INTEGRATIVA  
/ Vagner Bolzan; orientação de Gerusa Ribeiro;  
coorientação de Tatiane Camozzato. - Florianópolis,  
SC, 2021.

64 p.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Federal de Santa  
Catarina, Câmpus Florianópolis. Mestrado Profissional  
em Radiologia. Departamento Acadêmico de Saúde  
e Serviços.

Inclui Referências.

1. PSMA. 2. Nuclear medicine. 3. Cancer prostate.
4. Ac225. 5. Lu177. I. Ribeiro, Gerusa . II. Camozzato,  
Tatiane . III. Instituto Federal de Santa Catarina.
- IV. CONTRIBUIÇÕES DA MEDICINA NUCLEAR NO TRATAMENTO  
DO CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO:REVISÃO  
INTEGRATIVA.

# CONTRIBUIÇÕES DA MEDICINA NUCLEAR NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

**VAGNER BOLZAN**

Este trabalho foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Proteção Radiológica, pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina, e aprovado na sua forma final pela comissão avaliadora abaixo indicada.

Florianópolis, 31 de agosto de 2021.

Banca Examinadora:



---

Gerusa Ribeiro, Doutora.  
Presidente



---

Tatiane Sabriela Cagol Camozzato, Doutora.

Coorientador

Documento assinado digitalmente



MARCOS ARAQUEM SCOPEL

Data: 04/04/2022 09:33:03-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Marco Araquem Scopel, Doutor.

Juliana Almeida  
Coelho de Melo

Assinado de forma digital por

Juliana Almeida Coelho de

Melo

Dados: 2022.04.04 11:14:14

-03'00'

---

Juliana Almeida Coelho de Melo, Doutora.



---

Tadeu Almodovar Kubo, Mestre.

*Dedico este trabalho a todas as pessoas que se submeteram ou que se submetem ao tratamento oncológico com radiações, especialmente a meu amigo, José Flores Pereira (in memoriam), o qual pensei que se beneficiaria das modalidades terapêuticas presente neste estudo.*

## **AGRADECIMENTOS**

A minha esposa, Michele Castilhos Gomes Amaral, e a meu filho Pedro, pelas correções ortográficas, amor, amizade, incentivo e companheirismo, por estar sempre caminhando ao meu lado e acreditando em mim e nas minhas conquistas.

Ao meu pai, José Valter Bolzan e à minha mãe Marli Monteiro Bolzan, pela educação que me deram. Vocês são meus exemplos de curiosidade infinita, caráter, honestidade, ética e determinação

Aos meus irmãos Mariana e Vitor, por estarem sempre ao meu lado, me incentivando a prosseguir e por fazer parte de minha vida.

À minha orientadora, professora Dra. Gerusa Ribeiro, por me ensinar, pelo respeito, carinho, compreensão, competência, disponibilidade e pelos sábios conselhos. E também à minha coorientadora, a professora Dra. Tatiane Sabriela Cagol Camozzato, pelas considerações durante a realização desta dissertação, e por prontamente me ajudar sempre que a procurei.

Aos amigos, Tiago Jahn, Thiago Victorino Claus e Arthur Müller exemplos de parceria, competência e dedicação, além de estarem sempre ao meu lado, me incentivando a prosseguir.

Aos membros da banca e demais docentes do Mestrado Profissional em Proteção Radiológica do Instituto Federal de Santa Catarina, pelas considerações feitas e pelo conhecimento transmitido.

Ao Dr. Fabio, grande incentivador deste estudo.

BOLZAN, Vagner. **Contribuições da Medicina Nuclear no tratamento do câncer de próstata resistente à castração**: uma revisão integrativa. 2021. 64p. Dissertação (Mestrado em Proteção Radiológica) - Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Proteção Radiológica. Departamento Acadêmico de Saúde e Serviços. Instituto Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021.

Orientador: Gerusa Ribeiro, Doutora.

Coorientador: Tatiane Sabriela Cagol Camozzato, Doutora.

Linha de pesquisa: Proteção Radiológica

## RESUMO

Este projeto tem por objetivo caracterizar as publicações do contexto nacional e internacional, referente às contribuições da medicina nuclear no tratamento do câncer de próstata resistentes à castração. O embasamento teórico está fundamentado nos tópicos: disponibilidade de agentes no seguimento do CP no Brasil, Diagnóstico e terapia em Medicina Nuclear, Radioisótopos utilizados em MN, Teranósticos, Transferência Linear de Energia, Imagem em Medicina Nuclear e Estudos dosimétricos com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617/I&T. A pesquisa trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que buscou sintetizar publicações sobre o tema nas seguintes bases de dados PUBMED, CINAHL e SCIELO no período de 2016 até fevereiro de 2021. A organização e a análise dos dados se deram com o auxílio do *software* Atlas.ti® versão 9.1, que tem se mostrado como uma ferramenta de grande utilidade aos pesquisadores, uma vez que este possibilita armazenar, codificar e integrar os dados, sistematizando os resultados com agilidade e ordenamento. Os resultados encontram-se dispostos em formato de artigo, com o título, Contribuições do  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA no manejo clínico de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. Concluiu-se que a terapia com  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617/I&T previne ou sobrepõe a radioresistência criada por radiação de emissores beta, ao mesmo tempo que apresenta toxicidade hematológica aceitável, permitindo sua utilização em doença óssea difusa de medula vermelha, no entanto a xerostomia é o desafio para ampliação da janela terapêutica.

**Palavras-chave:** PSMA. Nuclear medicine. Cancer prostate.  $^{225}\text{Ac}$ .

BOLZAN, Vagner. **Contributions of Nuclear Medicine in treatment of castration-resistant prostatic cancer**: an integrative review. 2021. 64p. Dissertation (Masters in Radiological Protection) - Strictu Sensu Postgraduate Program in Radiological Protection. Academic Department of Health and Services. Federal Institute of Santa Catarina, Florianópolis, 2021.

Advisor: Gerusa Ribeiro, Dra.

Co-advisor: Tatiane Sabriela Cagol Camozzato, Dra.

Research line: Radiological Protection

## ABSTRACT

This project aims to characterize publications in the national and international context, referring to the contributions of nuclear medicine in the treatment of castration-resistant prostate cancer. The theoretical basis is based on topics: availability of agents in PC segment in Brazil, Diagnosis and therapy in Nuclear Medicine, Radioisotopes used in MN, Theranostics, Linear Energy Transfer, Imaging in Nuclear Medicine and Dosimetric Studies with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 /I&T. The research is an integrative literature review, which sought to synthesize publications on the subject in the following database: PUBMED, CINAHL and SCIELO in the period from 2016 to February 2021. The organization and analysis of the data were performed with the help of the Atlas.ti® version 9.1 software, which has proven to be a very useful tool for researchers, since it allows the storage, coding, and integration of data, systematizing the results with agility and ordering. The results are presented in an article format entitled Contributions of  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA in the clinical management of patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. It was concluded that  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617/I&T therapy prevents or overcomes the radioresistance created by radiation from beta emitter radiation, while exhibiting acceptable hematological toxicity, allowing its use in diffuse red marrow bone disease, however xerostomia is the main challenge for extending the dissemination of treatment.

**Keywords:** PSMA. Nuclear medicine. Cancer prostate.  $^{225}\text{Ac}$ .



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - LET x distância percorrida no tecido para partículas $\alpha$ com 2 diferentes energias cinéticas para comparação LET de elétrons é mostrado próximo a origem do gráfico .....	23
Figura 2 - LET x distância percorrida na água para emissões alfa do $^{225}\text{Ac}$ .....	24
Figura 3 - Deslocamento de diferentes tipos de emissões.....	25
Figura 4 - Tela do software Atlas.ti 9.1.4.0 .....	31
Figura 5 – Ilustração dos códigos e das citações definidas no software Atlas.ti 9.1.4.0 .....	32
Figura 6 - Ilustração dos códigos de ano e título definidas no software Atlas.ti 9.1.4.0 .....	33
Figura 7 - Ilustração do código xerostomia definidas no software Atlas.ti 9.1.4.0 .....	33
Figura 8 - Seleção dos artigos.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABFM	Associação Brasileira de Física Médica
BGO	Germanato de Bismuto
CP	Câncer de próstata
CPmRC	Câncer de próstata metastático resistente à castração
CT	Tomografia computadorizada
CPRC	Câncer de Próstata Resistente à Castração
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DeCS	Ciências da Saúde
EAMN	Associação Europeia de Medicina Nuclear
EUA	Estados Unidos da América
HCl	Ácido Clorídrico
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LET	Transferência Linear de Energia
MN	Medicina Nuclear
MRT	Radioterapia Molecular
MIRD	Comitê de Dose Médica de Radiação Interna
Nal	Iodeto de Sódio
PSA	Antígeno específico da próstata
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PSMA	Antígeno de Membrana Específico da Próstata
RD	Radiodiagnóstico
RT	Radioterapia
SPECT	Tomografia por Emissão de Fóton Único
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
<sup>225</sup> Ac	Actíneo-225
<sup>227</sup> Ac	Actíneo-227
$\beta^-$	Beta-menos
$\beta^+$	Beta-mais
<sup>11</sup> C	Carbono-11

$^{12}\text{C}$	Carbono-12
$^{14}\text{C}$	Carbono-14
$^{51}\text{Cr}$	Cromo-51
$^{223}\text{Ra}_2\text{Cl}$	Dicloreto de rádio-223
$^{18}\text{F}$	Fluor-18
$^{67}\text{Ga}$	Gálio-67
$^{68}\text{Ga}$	Gálio-68
$^{68}\text{Ge}$	Germânio-68
$^{111}\text{In}$	Índio-111
$^{123}\text{I}$	Iodo-123
$^{124}\text{I}$	Iodo-124
$\text{NaI}^{131}$	Iodeto de sódio
$^{131}\text{I}$	Iodo-131
$^{86}\text{Y}$	Ítrio-86
$^{90}\text{Y}$	Ítrio-90
$^{177}\text{Lu}$	Lutécio-177
$^{99}\text{Mo}$	Molibidênio-99
$^{13}\text{N}$	Nitrogênio-13
$^{15}\text{O}$	Oxigênio-15
$^{226}\text{Ra}$	Rádio-226
$^{223}\text{Ra}$	Rádio-223
$^{227}\text{Ra}$	Rádio-227
$^{234}\text{Th}$	Tório-234
$^{201}\text{Tl}$	Tálio-201
$^{229}\text{Th}$	Tório-229
$^{227}\text{Th}$	Tório-227
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Tecnécio-99 metaestável
$^{238}\text{U}$	Urânio-238
$^{235}\text{U}$	Urânio-235
$^{233}\text{U}$	Urânio-233

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Problema de pesquisa</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2</b>	<b>Justificativa</b> .....	<b>15</b>
<b>1.3</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>17</b>
<b>1.4</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Disponibilidade de agentes no seguimento do CP no Brasil</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Diagnóstico e terapia em Medicina Nuclear</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Radioisótopos utilizados em MN</b> .....	<b>19</b>
2.3.1	Gálio-68 (Gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ) .....	20
2.3.2	Lutécio-177.....	21
2.3.3	Actínio-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ).....	21
2.3.4	Rádio-223.....	22
<b>2.4</b>	<b>Teranósticos</b> .....	<b>22</b>
<b>2.5</b>	<b>Transferência Linear de Energia</b> .....	<b>22</b>
<b>2.6</b>	<b>Imagem em Medicina Nuclear</b> .....	<b>25</b>
<b>2.7</b>	<b>Estudos dosimétricos com <math>^{177}\text{Lu}</math>-PSMA-617/I&amp;T</b> .....	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Tipo de pesquisa</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<b>Critérios para a seleção dos estudos</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3</b>	<b>Organização e análise</b> .....	<b>31</b>
<b>3.4</b>	<b>Amostra do estudo</b> .....	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>54</b>
	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>61</b>
	<b>APÊNDICE A- PROTOCOLO PARA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA</b> .....	<b>62</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A medicina baseada em evidência fornece os dados para o aperfeiçoamento permanente da gestão terapêutica do doente, os achados na oncologia, mostram importante adição na sobrevivência dos pacientes, a partir de abordagens mais específicas e precisas em tratamentos personalizados derivados de diagnósticos com alta sensibilidade e especificidade decorrentes de aplicações físicas na medicina (BAUM *et al*, 2016).

Corroborando com esta contribuição permanente ao longo da evolução das ciências, as aplicações da física na medicina são descritas desde a Grécia Clássica, quando Hipócrates 460 a.C, relatou o primeiro método de diagnóstico por imagem que se tem registro, ao mapear a distribuição de temperatura da pele com um pano emplastado de argila úmida, onde a imagem mostrava maior temperatura na área que a argila secava primeiro (DUCK, 2014).

Entretanto, após a descoberta dos raios X e da radioatividade no final do século XIX, segundo Terini (2018), consolida o que hoje denominamos física médica, que segundo a Associação Brasileira de Física Médica (ABFM, 2019), como área de pesquisa, abrange as modalidades de radiodiagnóstico (RD), radioterapia (RT) e medicina nuclear (MN) tendo em comum o uso de radiações ionizantes, assim como os sucessos e problemas da aplicação das radiações (MCGOWAN; GUY, 2015).

Os primeiros trabalhos publicados caracterizando a MN foram a criação da radioatividade artificial por Frédéric Joliot e Irène Curie em 1934, a utilização do Fósforo-32 ( $^{32}\text{P}$ ) no tratamento da leucemia por John Lawrence, em 1940 (CROLL, 1994). Mas nada comparável ao impacto do Iodeto de sódio (NaI-131) em 1941, ano da primeira publicação de Hertz descrevendo sua utilização, é tratamento padrão para enfermidades oncológicas e não oncológicas tireoidianas (MCGOWAN; GUY, 2015). Estabeleceu-se desde então, uma técnica capaz de empregar radioisótopos isolados ou associados a moléculas administrados através de vias oral, respiratória ou injetável, a fim de adquirir informações sobre a fisiologia dos tecidos, órgãos e tratar enfermidades (ZIESSMANN; O'MALLEY; THRALL, 2014).

Em outras palavras, na MN o diagnóstico é realizado preferencialmente com radioisótopos emissores gama, radiação eletromagnética com baixa transferência de energia, que ao sair do corpo do paciente é captada por detectores possibilitando

mapear sua biodistribuição no tempo e no espaço. Enquanto os tratamentos constituem uma radioterapia específica com radioisótopos, que emitem de seus núcleos radiações corpusculares com mínima penetração e alta deposição de energia, causando a destruição celular onde se concentram, como o dicloreto de rádio-223 ( $^{223}\text{Ra}_2\text{Cl}$ ), que mimetiza o cálcio e se concentra em lesões osteoblásticas decorrentes de metástases do câncer de próstata (CP), para eliminar tecidos, tratar o câncer ou mitigar sofrimento em casos incuráveis (ZIESSMANN; O'MALLEY; THRALL, 2014).

A detecção de alvos potenciais auxilia a prever se um paciente se beneficiará de um tratamento específico. Os teranósticos são ferramentas úteis para estimar o potencial de resposta e grau de toxicidade. Durante o tratamento, a teranóstica pode ser aplicada no monitoramento do curso da terapia. Em outras palavras, quando a mesma molécula ligante possibilita o diagnóstico viabiliza avaliar o potencial terapêutico, e se observada retenção satisfatória pelos tecidos doentes, em uma próxima etapa pode levar consigo um radioisótopo com finalidade terapêutica. Os teranósticos atualmente são ferramentas diferenciadas na medicina personalizada, como é o caso do antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), quando ligado aos pósitrons emissores como gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) ou flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) realiza o diagnóstico e trata com seus pares teranósticos Lutécio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) ou Actíneo ( $^{225}\text{Ac}$ ) este segundo ainda em pesquisa clínica (KRATOCHWIL *et al.*, 2019).

As terapias com radioisótopos possuem denominações diversas que variam de acordo com as características do ligante, receptor, doença ou tipo de radiação emitida pelo radionuclídeo, podendo ser chamada radioterapia molecular "*Molecular radiotherapy - MRT*", terapia radioligada "*Radioligand Therapy-RLT*", terapia com radionuclídeos "*radionuclide therapy*", terapia com radionuclídeos direcionados "*Targeted radionuclide therapy - TRT*", terapia alfa direcionada "*targeted alpha therapy - TAT*", "*PSMA-radioligand*" "*therapy-PRLT*" ou simplesmente terapia de medicina nuclear. A efetividade da terapia segundo VOLKERT *et al.*, (1991), é resultante da física da radiação entregue pelo isótopo radioativo somado a especificidade da molécula transportadora, velocidade de absorção e tempo de retenção pelos tecidos alvos, CHANG *et al.*, (2004) enfatiza a notável expressão do PSMA pelo CP e superexpressão em estágios avançados.

Assim, este projeto sistematiza os resultados obtidos de pesquisas sobre o tema, na literatura nacional e internacional, com informações abrangentes sobre as contribuições da Medicina Nuclear no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração (CPmRC).

### **1.1 Problema de pesquisa**

Neste cenário da MN fez-se necessário formular a seguinte pergunta de pesquisa: o que existe de publicações, do contexto nacional e internacional, referente às contribuições da medicina nuclear no tratamento do câncer de próstata resistente à castração?

### **1.2 Justificativa**

No mundo, as taxas estimadas de incidência mostram o CP em primeiro lugar para homens acima de 45 anos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020). Nos EUA em 2021, estima-se 248.530 novos casos segundo a Sociedade Americana de Câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). No Brasil não é diferente e estimativas prevêm 65.840 novos casos de CP para cada ano do triênio 2020-2022, tornando o mais incidente em homens se excluirmos o câncer de pele não melanoma (INCA, 2020). Dos homens diagnosticados com CP nos países desenvolvidos, 10 a 20% em um período de 5 anos evoluem para uma forma mais agressiva da doença, incurável e fatal: o câncer de próstata resistente à castração (CPRC), podendo ou não ser metastático (CPmRC), com expectativa de vida inferior a dois anos (KIRBY; HIRST; CRAWFORD, 2011).

No Brasil não existem dados consistentes a respeito da prevalência ou da incidência do CPRC. Os dados existentes de 28 países das Américas, incluindo o Brasil, estimam que os valores encontrados são próximos a 10%, número equivalente a 6584 novos casos por ano, com poucas opções terapêuticas que retardem o progresso da doença (LIEDE *et al.*, 2013).

As contribuições da MN na abordagem do CP no diagnóstico com imagens de equipamentos híbridos de tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET/CT) dispendo do ligante de PSMA passível de uso com pósitron emissores o Gálio-68 (<sup>68</sup>Ga-PSMA-11) ou flúor-18 (<sup>18</sup>F-PSMA-1007) o qual

se liga as proteínas superexpressas na superfície das células do CP. Da mesma forma, tem auxiliado no tratamento dos pacientes que evoluem para o CPmRC com o  $^{223}\text{Ra}2\text{Cl}$ , radiofármaco classificado como isótopo radioativo antineoplásico aprovado, alfa emissor para pacientes exclusivamente com metástases ósseas sintomáticas.

Os pacientes ao evoluir para doença em tecidos moles ficam sem alternativa de tratamento. Baseados nesta realidade, pesquisadores europeus publicaram, no segundo semestre de 2019, diretrizes para terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 mesmo sem aprovação, em virtude da segurança e do percentual de resposta obtido em estudos prévios (KRATOCHWIL *et al.*, 2019). Confirmados na publicação de ensaio prospectivo clínico internacional fase III em junho de 2021 VISION (NCT03511664), no qual foram observadas altas taxas de resposta, baixa toxicidade, redução da dor, e em alguns casos, remissão a longo prazo de marcadores da doença (SARTOR *et al.*, 2021). Mesmo com resposta, esses pacientes em algum momento irão evoluir sem alternativa terapêutica. Até então, em fase de pesquisa, mas se mostrando ainda mais eficiente, está a terapia com  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, na qual inicialmente foi utilizado em pacientes que falharam a resposta com o  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, mas mostram captação adequada do ligante de PSMA em imagens de PET/CT antes do tratamento.

Dentre as motivações de cunho pessoal e profissional, determinantes para a realização deste estudo, está o fato de o pesquisador participar de um projeto de implementação de dosimetria interna personalizada para radioterapia molecular em um serviço de medicina nuclear do Estado de Santa Catarina dedicado aos pacientes submetidos ao tratamento de CPmRC, cumprindo os requisitos normativos da União Européia para planejamento radioterápico em radioterapia molecular vigentes desde 6 de fevereiro de 2018 (EUROPEAN COMMISSION, 2013; EUROPEAN COMMISSION, 2014).

O CP é muito incidente e a recidiva é muito comum. A consolidação do  $^{223}\text{Ra}2\text{Cl}$ , a recente aprovação e disponibilização do  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 por fornecedor brasileiro, e a síntese teste de  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 em novembro de 2020 pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), nos mostra a importância de caracterizar na literatura as contribuições e avanços da MN no tratamento do CPmRC.



### **1.3 Objetivo Geral**

Caracterizar as publicações, do contexto nacional e internacional, referente às contribuições da medicina nuclear no tratamento do câncer de próstata resistentes à castração.

### **1.4 Objetivos específicos**

Sistematizar as publicações existentes sobre medicina nuclear, no uso da terapia com Ac 225-PSMA, no câncer de próstata resistentes à castração.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Neste item será discorrido a fundamentação teórica necessária para o entendimento dos assuntos tratados nesta revisão.

### **2.1 Disponibilidade de agentes no seguimento do CP no Brasil**

A disponibilização da molécula ligante de PSMA com afinidade à proteína transmembrana superexpressa pela maioria dos CP, possibilitou diagnósticos com sensibilidade e especificidade ímpar, com os pósitrons emissores Gálio-68 e Flúor-18. Viabilizando, caso identificada retenção satisfatória, tratamento com seus pares teranósticos (CALAIS *et al.*, 2019).

O ligante marcado com pósitrons emissores é uma realidade no Brasil, desde 2016, o exame restringiu-se aos serviços que investiram em módulos para síntese do ligante de PSMA-11 marcado com Gálio-68 obtido a partir de um gerador de Germânio-68. Em 2020 foi disponibilizado pela indústria brasileira o ligante de PSMA-1007 marcado com Fluor-18, facilitando o acesso de mais instalações à molécula para diagnóstico (FENDLER *et al.*, 2019).

Também em 2020 foi destinado a pacientes com CPmRC, sem amparo terapêutico, após evoluírem para metástase em tecidos moles ineleáveis ao  $^{223}\text{Ra}2\text{Cl}$  pela ação exclusiva em metástase óssea, o ligante de PSMA-617, marcado com o beta emissor  $^{177}\text{Lu}$ , este com ação mais ampla e resultados confirmados na publicação de ensaio clínico internacional VISION (NCT03511664). Acompanhando os resultados de aumento de sobrevida global e sobrevida livre de progressão baseada em imagens, fornecedores brasileiros já apresentam estudo de viabilidade para fornecer o mesmo ligante de PSMA-617 marcado com o alfa emissor  $^{225}\text{Ac}$  (SARTOR *et al.*, 2021).

### **2.2 Diagnóstico e terapia em Medicina Nuclear**

A MN se utiliza de materiais radioativos para o diagnóstico e tratamento de enfermidades. Imagens obtidas com raios X, seja radiologia convencional ou tomografia computadorizada (CT), distinguem ar, água, gordura, ossos e outros tecidos devido a diferentes coeficientes de atenuação da radiação ao atravessar cada um deles (PARKER, 2018).

Em medicina nuclear, as imagens são produzidas por meio da detecção da

radiação emitida por pequenas quantidades de radioisótopos injetados, inalados ou ingeridos pelo paciente, associados ou não a fármacos que se ligam em maior ou menor quantidade a diferentes órgãos e tecidos assim que circulam ou transitam pelo corpo. As técnicas de análise são capazes de obter informações sobre a fisiologia dos tecidos e órgãos, frequentemente complementando informações de outras modalidades diagnósticas (CHERRY; SORENSON; PHELPS, 2012).

A farmacocinética dos traçadores e o estudo da captação seletiva pelos tecidos saudáveis e doentes estão na base de utilidade diagnóstica da MN. As imagens obtidas por meio dos registros das emissões diretas do material radioativo ou decorrentes das interações secundárias, trazem informações fisiológicas a nível celular, tanto no tempo quanto no espaço (ZIESSMANN; O'MALLEY; THRALL, 2014).

As técnicas de terapia constituem uma radioterapia específica que utiliza radioisótopos e radiofármacos para o tratamento em contextos não-oncológicos: para tratamento do hipertireoidismo (para reduzir o funcionamento da tireoide), em ablações não-cirúrgicas de membranas sinoviais “radiosinoviotese” (controle da dor em quadros de artrite reumatoide) e da medula óssea (em casos de leucemia e procedimentos pré transplante). E também são usados para tratamentos oncológicos disponíveis, seja em caráter curativo ou paliativo. Sendo comumente utilizada, por exemplo, após tireoidectomia (remoção da tireoide) para a eliminação de células residuais, recidivas ou metástases, para o tratamento de linfomas, leucemias, neuroblastomas, câncer de ovário, fígado, próstata e ósseos (BERNIER; LANGAN; WELLS, 1994; ZIESSMANN; O'MALLEY; THRALL, 2014).

### **2.3 Radioisótopos utilizados em MN**

Isótopos são variedades de um mesmo elemento químico com diferentes números de nêutrons no núcleo. Todos os elementos químicos têm um ou mais isótopos, que podem ser ou não radioativos. Os não radioativos estáveis, não sofrem transformações espontâneas, como o Carbono-12 ( $^{12}\text{C}$ ). Isótopos instáveis, ou radioisótopos, como o Carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), vão eventualmente se transformando em outros isótopos ou elementos, por meio da fragmentação (fissão nuclear), emissão ou captura de partículas (alfa, beta, captura eletrônica) ou emissão de radiação eletromagnética (radiação gama). Radioisótopos podem ser encontrados na natureza,

alguns existem porque tem uma vida média muito grande, de bilhões de anos, como o Urânio-238 ( $^{238}\text{U}$ ), outros porque são produzidos continuamente, seja pelo decaimento de isótopos de vida longa, como tório-234 ( $^{234}\text{Th}$ ), produto do decaimento do  $^{238}\text{U}$ , ou por colisões de raios cósmicos com núcleos dos elementos na atmosfera como o  $^{14}\text{C}$  (KNOLL, 2000; CHUNG, 2001; TAUHATA *et al.*, 2003; HOBBIE; ROTH, 2007).

Os isótopos mais utilizados clinicamente são produzidos artificialmente por fissão nuclear ou bombardeio de materiais estáveis por nêutrons ou partículas carregadas. O bombardeio de Urânio-235 ( $^{235}\text{U}$ ) enriquecido resulta em produtos de fissão. O bombardeio de núclídeos de peso atômico intermediário com nêutrons de baixa energia em um reator nuclear resulta em radionuclídeos ricos em nêutrons como Iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ), Cromo-51 ( $^{51}\text{Cr}$ ) e Molibidênio-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ), gerados por fissão ou ativação de nêutrons decaem por desintegração Beta-menor ( $\beta^-$ ) (ZIESSMANN; O'MALLEY; THRALL, 2014; RAMOS; SOARES, 2011).

O bombardeio por partículas carregadas (prótons, dêutrons, partículas alfa) em uma ampla variedade de materiais-alvo em cíclotrons ou outros aceleradores especiais produz radionuclídeos ricos em prótons que sofrerão desintegração pela emissão de pósitrons ( $\beta^+$ ), como o Carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ ), Nitrogênio-13 ( $^{13}\text{N}$ ), Oxigênio-15 ( $^{15}\text{O}$ ), Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), Gálio-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ), Índio-111 ( $^{111}\text{In}$ ), Iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ), Iodo-124 ( $^{124}\text{I}$ ) e Tálcio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) (ZIESSMANN; O'MALLEY; THRALL, 2014; RAMOS; SOARES, 2011).

### 2.3.1 Gálio-68 (Gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ )

O radionuclídeo Gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) é de grande utilidade para exames de imagem, empregado na tecnologia Tomografia por emissão de pósitrons acoplados a uma tomografia computadorizada (PET/CT), além de suas possibilidades de marcação farmacológicas, sua disponibilidade é independente de ciclotron, pois é obtido de um gerador de Germânio-68/Gálio-68 ( $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ), de meia-vida de 270,95 dias com validade de até um ano. Possui meia-vida física de 67,71 minutos e decai para o Zinco ( $^{68}\text{Zn}$ ) já estável, emitindo pósitrons de 1,92 MeV de energia com 89% de abundância, acompanhada pela emissão de fótons de baixa energia 1,077 KeV, 3,22%. É obtido por gerador, que consiste em uma coluna de alumina, dióxido de

estanho ou titânio na qual o  $^{68}\text{Ge}$  está imobilizado e à medida que este decai para o  $^{68}\text{Ga}$  seu “isótopo filho” pode ser eluído (retirado) com Ácido Clorídrico (HCl) 0,1M ou (HCl) 0,6M de acordo com a matriz de utilização. A purificação do eluato do gerador é feita por meio de coluna de troca iônica capaz de fornecer solução com níveis adequados de pureza para a utilização em pacientes (AUTIO *et al.*, 2015).

### 2.3.2 Lutécio-177

O  $^{177}\text{Lu}$  ganhou popularidade como radionuclídeo terapêutico devido às suas propriedades físicas desejáveis. Idealmente, as características de emissão de um radionuclídeo terapêutico devem corresponder ao tamanho e volume da lesão a ser tratada para focalizar a energia dentro do tumor e não no tecido ao redor da lesão. O  $^{177}\text{Lu}$  é um radiometal produzido por reator nuclear, emissor de raios gama de energias 208 e 113 keV, além da emissão beta, de média energia 490 keV com uma energia máxima de 500 keV e uma penetração máxima inferior a dois milímetros com 10 e 6% de abundância, respectivamente. A emissão gama de 113 Kev de  $^{177}\text{Lu}$  possibilita imagens para coleta de informações referentes à localização, biocinética e retenção do material para dosimetria e planejamento terapêutico. Além disso, o  $^{177}\text{Lu}$  tem uma meia-vida física favorável de 6,73 dias, que viabiliza sua distribuição, propriedades físicas que permitem a entrega de doses tumorocidas às células do câncer de próstata com afinidade ao ligante. (EMMETT *et al.*, 2017)

### 2.3.3 Actínio-225 ( $^{225}\text{Ac}$ )

O  $^{225}\text{Ac}$  pode ser obtido a partir do decaimento do Tório-229 ( $^{229}\text{Th}$ ) que possui meia-vida física de 7340 anos e que se origina do decaimento do Urânio-233 ( $^{233}\text{U}$ ) obtido em reator nuclear. Estão viabilizando outras formas de produção em ciclotrons por irradiação de prótons de Rádio-226 ( $^{226}\text{Ra}$ ) (THIELE; WILSON, 2018). Com meia-vida física de 9,92 dias o  $^{225}\text{Ac}$  permite viabilizar distribuição a centros distantes do local de produção. À medida que decai para Bismuto-209 ( $^{209}\text{Bi}$ ) estável, o  $^{225}\text{Ac}$  gera oito isótopos filhos, emitindo um total de quatro partículas alfa de alta energia, que entregam altas doses de radiação às células cancerosas. Além disso, é compatível para uso com vetores de direcionamento macromoleculares, como anticorpos ou nanopartículas (ACKERMAN; GRAVES, 2012).

#### 2.3.4 Rádio-223

Embora o  $^{223}\text{Ra}$  seja formado naturalmente em pequenas quantidades pela decomposição do Urânio-235 ( $^{235}\text{U}$ ), geralmente é feito artificialmente, expondo o Rádio-226 ( $^{226}\text{Ra}$ ) natural aos nêutrons para produzir o Rádio-227 ( $^{227}\text{Ra}$ ), que decai com uma meia-vida de 42 minutos em Actíneo-227 ( $^{227}\text{Ac}$ ). O  $^{227}\text{Ac}$  com meia-vida de 21,8 anos, por sua vez, decai via Tório-227 ( $^{227}\text{Th}$ ) com meia-vida de 18,7 dias para o  $^{223}\text{Ra}$ . Este caminho de decaimento torna conveniente preparar o  $^{223}\text{Ra}$  a partir de eluições de um gerador contendo  $^{227}\text{Ac}$ , semelhante aos geradores de  $^{99}\text{Mo}$  amplamente utilizados para preparar o isótopo Tecnécio-99 metaestável ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) de grande importância médica (LARSEN; BRULAND, 2003).

#### 2.4 Teranósticos

O termo teranóstico é usado para descrever um planejamento terapêutico com radiação em oncologia, definido como o uso das informações de imagens médicas para determinar a terapia ideal para um paciente individual. Este campo da medicina combina terapia direcionada específica com base em exames diagnósticos direcionados específicos. Essas informações permitem que decisões sejam tomadas quanto ao prazo, quantidade, tipo de medicamento e escolha do procedimento de tratamento, além de ajudar a avaliar a resposta do paciente ao tratamento de forma personalizada (BENTZEN, 2005).

Na medicina nuclear, essa expressão descreve o uso de marcadores para prever as doses absorvidas em radioterapias moleculares e, portanto, a segurança e eficácia de um tratamento. Os grupos de isótopos mais bem sucedidos para teranósticos são  $^{123}\text{I}$  /  $^{124}\text{I}$  /  $^{131}\text{I}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  /  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{111}\text{In}$  / ítrio-86 ( $^{86}\text{Y}$ ) / Ítrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) (EBERLEIN; CREMONESI; LASSMANN, 2017).

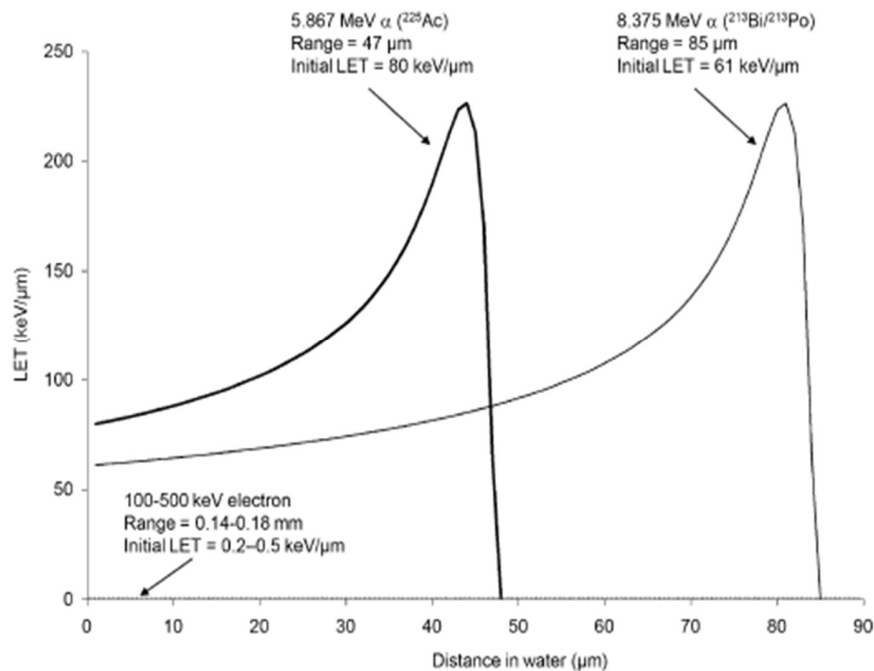
#### 2.5 Transferência Linear de Energia

Partículas alfa são carregadas positivamente com uma massa e carga igual a do núcleo de hélio e possuem uma alta energia variando de 4 a 9 MeV, as partículas de interesse atualmente estudadas tem energia entre 4 a 8 MeV e uma faixa curta de ação 40–90  $\mu\text{m}$ , próximo do diâmetro médio de célula humana que é de 10 - 100 $\mu\text{m}$ .

Então a ação da partícula é, portanto, equivalente à espessura de 1 a 3 células em média. Devido ao curto intervalo terapêutico, o acúmulo intracelular da partícula alfa é preferido para garantir uma maior chance de dano ao alvo no núcleo da célula (GODDU; HOWELL; RAO, 1994).

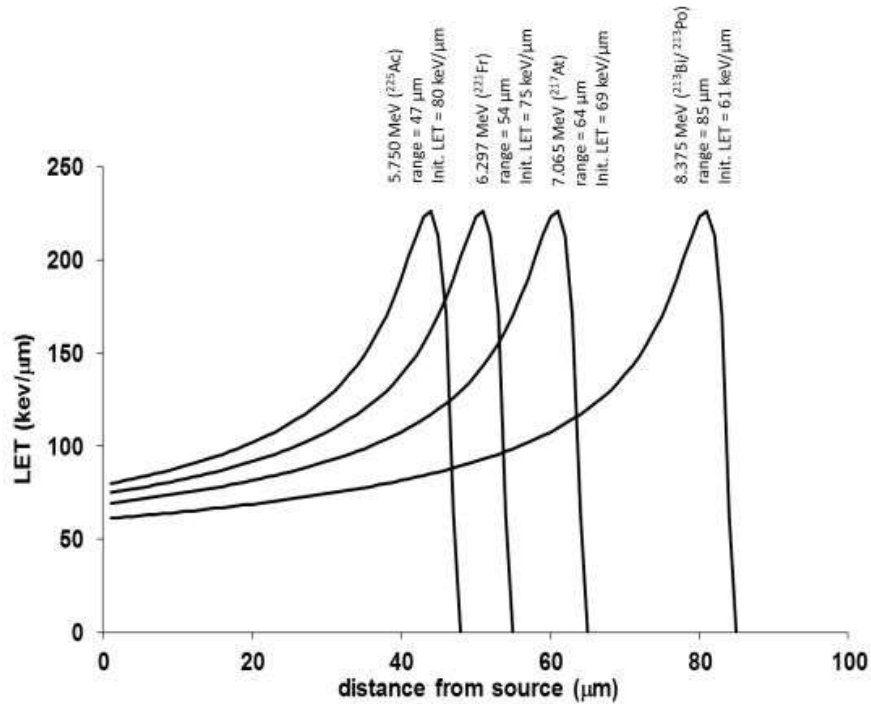
A transferência linear de energia (LET) que reflete a deposição de energia, e portanto, a densidade de ionização ao longo do caminho percorrido para partículas alfa é muito alta 80-100 KeV/ $\mu\text{m}$  e tem um aumento “pico” de deposição próximo ao término do trajeto denominado Pico de Bragg chegando a valores de 300 KeV/ $\mu\text{m}$  (SGOUROS *et al.*, 2010).

Figura 1 - LET x distância percorrida no tecido para partículas  $\alpha$  com 2 diferentes energias cinéticas para comparação LET de elétrons é mostrado próximo a origem do gráfico



Fonte: SGOUROS *et al.*, (2010).

Figura 2 - LET x distância percorrida na água para emissões alfa do  $^{225}\text{Ac}$



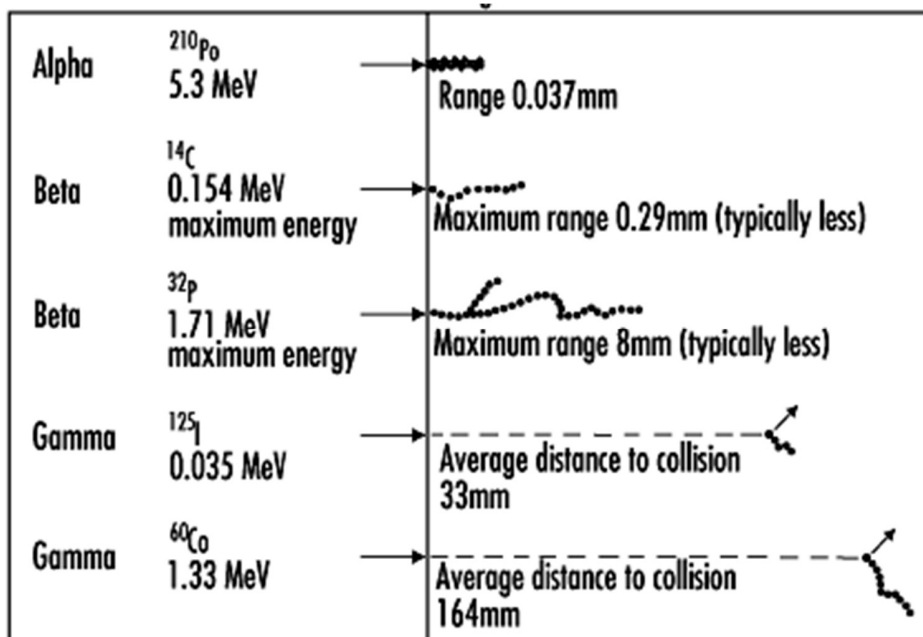
Fonte: CLEMENS et al., (2017).

Partículas beta são elétrons carregados negativamente, emitidos do núcleo de átomos radioativos em decaimento. À medida em que essas partículas beta atravessam a matéria, elas perdem energia cinética e, eventualmente, seguem um caminho contorcido (GODDU; HOWELL; RAO, 1994).

O LET dessas partículas energéticas com carga negativa é muito baixo (0,2 keV /μm) ao longo de seu caminho de até um centímetro, exceto para os poucos nanômetros próximo ao fim do percurso, onde ocorre maior deposição energética. Desta forma o resultado de sua utilização em tratamentos depende de alta concentração e retenção pelo tecido alvo. O longo alcance desses elétrons, resultam em efeitos de fogo cruzado, resultando em deposição de dose sem a necessidade de retenção de cada célula dentro do tumor, desde que todas as células alvo estejam dentro do alcance desses átomos instáveis (KASSIS, 2004).



Figura 3 - Deslocamento de diferentes tipos de emissões



Fonte: SHAPIRO (2011).

## 2.6 Imagem em Medicina Nuclear

São várias as modalidades de imagem em medicina nuclear. A imagem planar estática oferece representações bidimensionais de um objeto tridimensional quantificando a distribuição espacial do radioisótopo no corpo. A aquisição destas imagens sofre importante redução de contraste resultante da radioatividade de fundo e das sobreposições das diferentes profundidades de origem de emissão da radiação, muitas vezes sobrepondo à vinda do objeto (órgão ou patologia) estudado. Em uma imagem planar por emissão de fóton único, em vez de se utilizar uma fonte de radiação externa (como em exames de raios X convencional), que é atenuada ao atravessar um volume (3D) e incide em um filme (2D), utiliza-se uma fonte interna, que emite radiação de um volume (3D) que é detectada em um plano (2D) (PARKER, 2018; ZIESSMANN; O'MALLEY; THRALL, 2014).

No entanto, o objetivo dos sistemas tomográficos é a representação mais precisa da distribuição tridimensional (3D) da radioatividade do paciente, com melhora do contraste e definição dos detalhes dessas imagens. Isto é análogo a maneira que a TC produz melhor contraste em tecido mole do que a radiografia plana. Possibilitando o estudo do volume reconstruído pela técnica tomográfica, ser

visualizada em distintos planos anatômicos a partir de reconstruções computacionais originadas desta única aquisição. Todas as modalidades tomográficas utilizadas na medicina diagnóstica por imagem, incluindo SPECT, PET/CT, adquirem dados brutos na forma de dados de projeção em vários ângulos do paciente (imagens 3D reconstruídas a partir de muitas imagens (2D)). Embora a SPECT e a PET empreguem diferentes técnicas de aquisição de dados, a natureza dos dados é essencialmente a mesma (PARKER, 2018; ZIESSMANN; O'MALLEY; THRALL, 2014).

Os sistemas SPECT equipados com um ou dois detectores planos de cristais cintiladores de iodeto de Sódio (NaI) rotatórios oferecem possibilidade de realizar a tomografia transaxial verdadeira, além de aquisições planares (2D) dinâmicas ou estáticas. Entretanto, os equipamentos de PET têm em seus módulos de detecção cristais de Germanato de Bismuto (BGO) ou Oxiortosilicato de lutécio (LSO), mais modernos sistemas de conversão direta (*photon counting*) em formato de anel, no qual detectam e utilizam para formação da imagem a coincidência de pares de fótons gerados em direções opostas ( $180^\circ$ ) pela aniquilação do pósitron emitidos pelo decaimento de radionuclídeos como Flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) e Gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ). Os dois sistemas SPECT e PET podem ter configuração híbrida, SPECT/CT e PET/CT possuem complementaridade entre as imagens geradas por equipamentos de tomografia computadorizada com raios X, enquanto o CT apresenta imagens morfológicas, produto da atenuação dos diferentes tecidos, o SPECT e PET apresentam definição das atividades funcionais e metabólicas. (PARKER, 2018; RAMOS; SOARES, 2011).

## **2.7 Estudos dosimétricos com $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617/I&T**

Durante a irradiação interna na medicina nuclear, em contraste com a irradiação externa, as células e os órgãos são irradiados continuamente por um período mais longo, com uma taxa de dose em constante mudança. Isso pode modificar o impacto da radiação ionizante, embora a mesma dose absorvida seja administrada. Ou seja, em um protocolo de fracionamento convencional em teleterapia para tratamento de câncer de próstata são ministrados 2 Gy diários por pelo menos três semanas. Devido à irradiação contínua e a diminuição da taxa de dose nos tecidos, na medicina nuclear o reparo do dano celular já está ocorrendo durante a irradiação dos mesmos. O que nos leva a questionamento quanto a necessidade de

estabelecimento de limites de radiosensibilidade específicos para tratamento em MN. (EMAMI *et al.*, 1991; BURMAN *et al.*, 1991).

Na Tabela 1 estimativas de doses absorvidas para órgãos críticos em pacientes submetidos a terapia com <sup>177</sup>Lu-PSMA são apresentados. Segundo a orientação da Associação Européia de Medicina Nuclear (EANM), define que pacientes submetidos ao tratamento, com expectativa de vida superior a 1 ano, a dose acumulada nos rins não pode ser superior a 40 Gy. Entretanto, documentos de referência para teleterapia em situações normais de fracionamento, no qual 100% do órgão é irradiado (situação semelhante a uma terapia radioligante), determinam, sob risco de insuficiência renal, valores acumulados inferiores a 23 Gy (SGOUROS, 2010).

Tabela 1 - Dados de estudos dosimétricos em pacientes submetidos a tratamento com <sup>177</sup>Lu-PSMA

Nº	Ligante	Nº	Método dosimetria - intervalo de aquisição das imagens	Rim (Gy/GBq)±DP Gy/7.4GBq	Gl. Salivar (Gy/GBq)±DP Gy/7.4GBq	Referência
1	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617	15	qSPECT às 1, 24, 48 e 72 h	0.6 ± 0.2 <b>4,44Gy</b>	1.0 ± 0.6 <b>7,4Gy</b>	Fendler <i>et al.</i> ,(2017) / Delker <i>et al.</i> ,(2016)
2	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617	6	Planar+SPECT/CT às 4, 24, 48 e 120 h	0.8 ± 0.3 <b>5,92Gy</b>	1.9 ± 1.2 <b>13,9Gy</b>	Kabasakal <i>et al.</i> , (2017)
3	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617	10	Planar às 0.5, 4, 24, 72 e 96 h	0.6 ± 0.4 <b>4,44Gy</b>	0.56 ± 0.25 <b>4,14Gy</b>	Scarpa <i>et al.</i> , (2017)
4	<sup>177</sup> Lu-PSMA-I&T	18	Planar às 0.5, 2, 24 e 144 h	0.7 ± 0.2 <b>5,18Gy</b>	0.6 ± 0.4 <b>4,44Gy</b>	Okamoto <i>et al.</i> , (2017)
5	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617	30	SPECT às 4, 24 e 96 h	0.4 ± 0.2 <b>2,96Gy</b>	0.6 ± 0.4 <b>4,44Gy</b>	Violet <i>et al.</i> , (2019)
média	Gy/GBq Gy/7.4GBq			0.5 ± 0.2 <b>3,70Gy</b>	0.8 ± 0.5 <b>5,92Gy</b>	

Fonte: KRATOCHWIL *et al.*, (2019).

Os valores apresentados na Tabela 1 fornecem apenas uma estimativa de dose absorvida para rins e glândulas salivares, válidos caso obedeçam ao comportamento farmacocinético normal. Considerando que se trata de uma opção de

tratamento de última linha no CPmRC não se pode esperar normalidade e condições ideais.

A propósito, já é sabido que quando a função renal está comprometida, a dose equivalente nos órgãos tem elevação considerável, o mesmo acontece com as lesões de medula óssea onde há expressão de PSMA. Portanto, é provável que o paciente potencial não se enquadre na condição farmacocinética normal quanto a atividade administrada (RAHBAR *et al.*, 2017; BAUM *et al.*, 2016).

Adicionalmente, quando o termo “dose” é usado, geralmente é utilizado de forma incorreta para identificar a quantidade de radioatividade que é administrada no paciente. Sem dúvida, é devido a complexidade da dosimetria e ausência de especialistas que a maioria dos protocolos das terapias realizadas em MN depende da administração de uma atividade fixa ajustada por “*guidelines*” (orientações), peso ou estadiamento da doença, para qual a dose absorvida pode variar consideravelmente sem qualquer referência biocinética e dosimétrica individual (BAUM *et al.*, 2016).

### **3 METODOLOGIA**

Este capítulo aborda os procedimentos metodológicos que serão utilizados na pesquisa a fim de responder à pergunta de pesquisa e contemplar os objetivos propostos. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, que tem por finalidade desenvolver a utilização de resultados de pesquisas na prática clínica. O método permite a busca, avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis do tema investigado, no qual novas competências e perspectivas sobre o tema sejam gerados. Conceituada como um método criterioso que contempla entender ou compreender em profundidade um determinado problema de pesquisa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO 2008).

Conforme um tópico amadurece, e o tamanho de sua literatura cresce, há uma correspondência impulsionando o crescimento e o desenvolvimento na base de conhecimento do tema. A revisão integrativa da literatura de um tópico aborda a necessidade de uma revisão crítica e a potencial reconceituação da base de conhecimento em expansão e mais diversificada do tópico à medida que continua a se desenvolver (TORRACO, 2005).

Subsidia a elaboração de conceitos, o desenvolvimento e revisão de teorias e contribuí para aplicabilidade direta nas práticas de saúde e na elaboração de políticas (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

#### **3.1 Tipo de pesquisa**

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de abordagem qualitativa, cujo método permite sintetizar o conhecimento sobre um assunto determinado, além de mostrar as lacunas do conhecimento, com evidências e mostrando a necessidade de novos estudos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Conforme sugerem os autores:

- 1) Identificação do tema e delineamento da pergunta de pesquisa e objetivos;
- 2) Definição dos critérios de inclusão e exclusão;
- 3) Apresentação dos achados.

A revisão integrativa busca superar possíveis vieses em todas as etapas ao seguir um método rigoroso de busca, seleção e avaliação da relevância e qualidade da literatura encontrada. É assim denominada por fornecer informações abrangentes

sobre um evento particular interconectando elementos isolados de estudos já existentes, incluindo pesquisas qualitativas e quantitativas, possibilitando conclusões sintetizadas da investigação (WOOD; HABER, 2001).

Cooper (1998) delineou o processo de realização de uma revisão de pesquisa como abrangente um estágio de formulação de problema, um estágio de pesquisa de literatura, um estágio de avaliação, estágio de análise de dados e apresentação etapa. Possibilitando a inclusão de estudos experimentais e não experimentais (COOPER, 1998).

### **3.2 Critérios para a seleção dos estudos**

A revisão da literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Cinahl e Scielo. Para o embasamento teórico desta pesquisa estes foram orientados com os mais recentes protocolos, orientações e guias de referência da Associação Européia de Medicina Nuclear (EANM), Comitê de Dose de Radiação Interna Médica (MIRD).

O acesso eletrônico às bases de dados se deu via acesso virtual por meio da Biblioteca Virtual em Saúde, VPN (Virtual Private Network) do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina, no período 2016 até maio de 2021, a busca entre as bases foi concomitante.

Para a busca nas bases de dados, optou-se por utilizar descritores, estes indexados em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: “nuclear medicine, prostate cancer, radionuclide therapy, <sup>177</sup>Lu-PSMA e theranostics, Actinium”.

Como critérios de inclusão das publicações, foram: artigos de periódicos publicados entre os anos de 2016 até maio de 2021 (artigos originais, reflexões e ensaios teóricos) indexados nas bases de dados (PUBMED, MEDLINE, CINAHL). Estudos que contenham os descritores e as palavras chaves listadas no protocolo (Apêndice A), no resumo e/ou título e publicados nos idiomas inglês, espanhol e português.

Como critérios de exclusão das publicações, foram: Estudos em forma de editoriais; cartas; artigos de opinião; comentários; Resumos de Anais; Ensaio; Publicações duplicadas; TCC; Boletins epidemiológicos; Relatórios de gestão; Documentos oficiais de Programas Nacionais e Internacionais; Livros; e, Materiais

publicados em outros idiomas que não sejam inglês, espanhol, português; e, estudos que não contemplem o escopo deste protocolo.

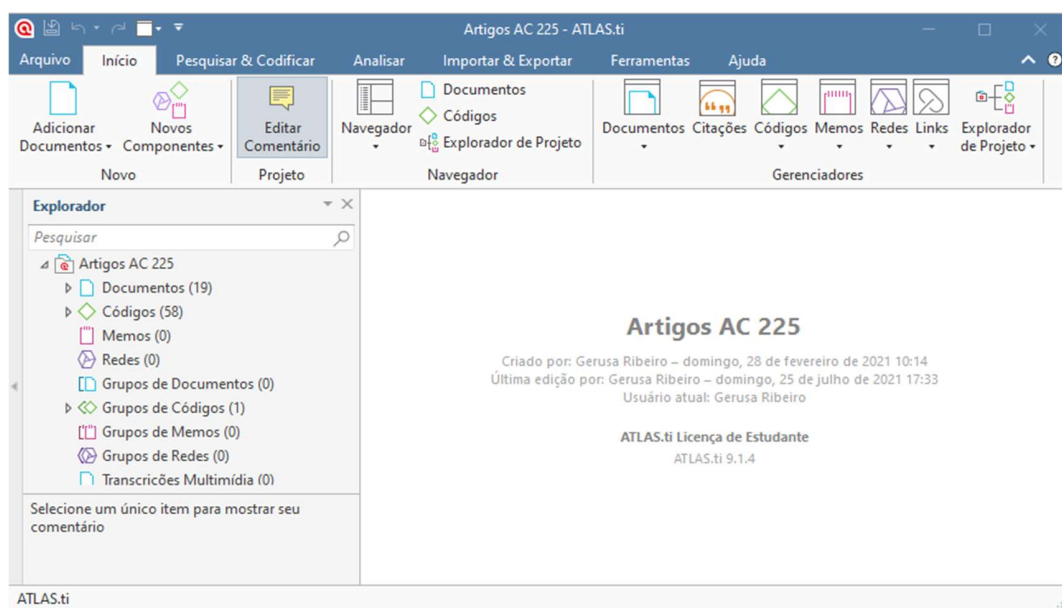
### 3.3 Organização e análise

Para a análise dos dados utilizou-se o *software* Atlas.ti® versão 9.1. O programa foi desenvolvido na *Technical University of Berlin* com o propósito de auxiliar a organização de uma vasta quantidade de dados provenientes de pesquisas referentes ao acidente nuclear de Chernobyl, de 1986. O *software* tem se mostrado como uma ferramenta de grande utilidade aos pesquisadores, uma vez que este possibilita armazenar, codificar e integrar os dados, com ferramentas necessárias para a sua utilização (FRIESE; SORATTO; PIRES, 2018; FLICK, 2009).

Os passos que consistiu o processo de organização e análise das publicações, ocorreram na seguinte ordem:

- *Project* (projeto): Reuniu-se todos os documentos da pesquisa, no caso da revisão integrativa, foram salvas todas as publicações identificadas nas bases de dados. Chamada de unidade hermenêutica a figura 4 mostra a tela do projeto salvo no *software* Atlas.ti 9.1.4.0.

Figura 4 - Tela do software Atlas.ti 9.1.4.0



Fonte: do autor (2021).

- *Quotations* (citações): são os destaques identificados pelo pesquisador em cada documento adicionado no software, estes seguem a orientação da pergunta de pesquisa, os seus objetivos e a luz dos referenciais teóricos.

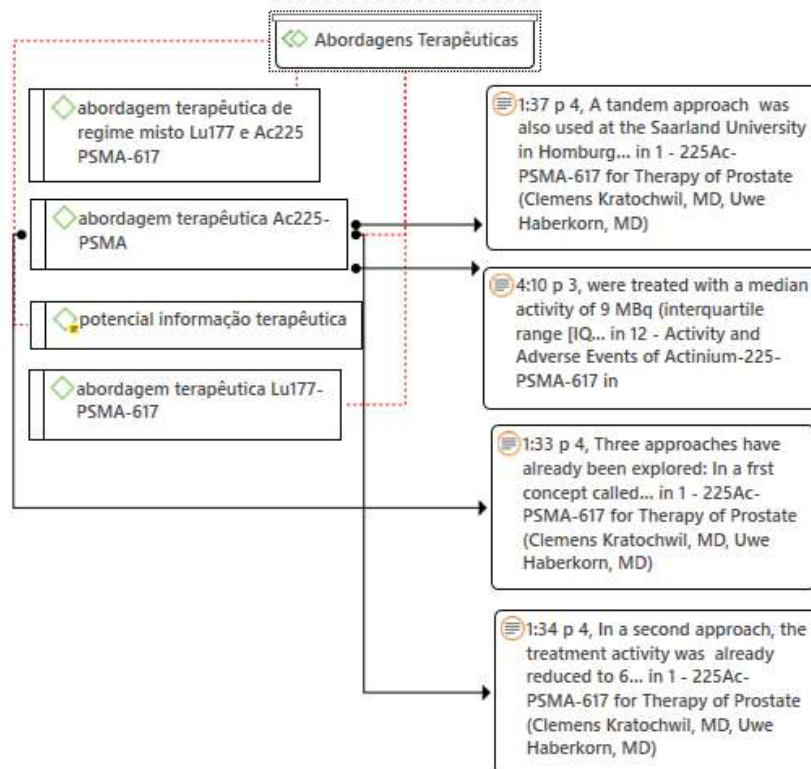
- *Codes* (códigos): são palavras que expressam resumidamente o que as citações querem dizer, devendo ser curtas, objetivos e traduzir o que o texto, a mensagem ou o parágrafo menciona.

- *Grupos de codes* (grupos de códigos): é a organização dos documentos expressos pelos códigos, que são reunidos de acordo com seus significados, relevância ou expressões.

- *Networks* (rede): demonstra em redes e integrada, os documentos, os códigos, as citações e todo e qualquer anotação ou significância identificadas pelo pesquisador durante a fase de análise de cada arquivo.

- *Export*: consiste dos relatórios que podem ser extraídos do software, fazendo relações entre os códigos e as citações.

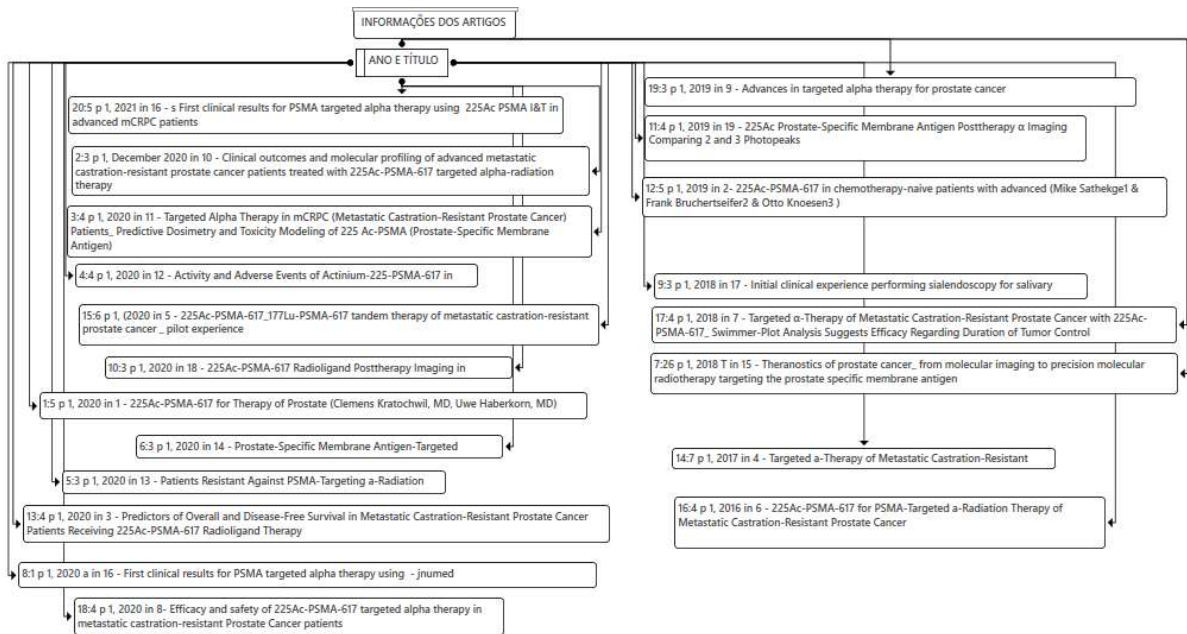
Figura 5 – Ilustração dos códigos e das citações definidas no software Atlas.ti 9.1.4.0



Fonte: do autor (2021).

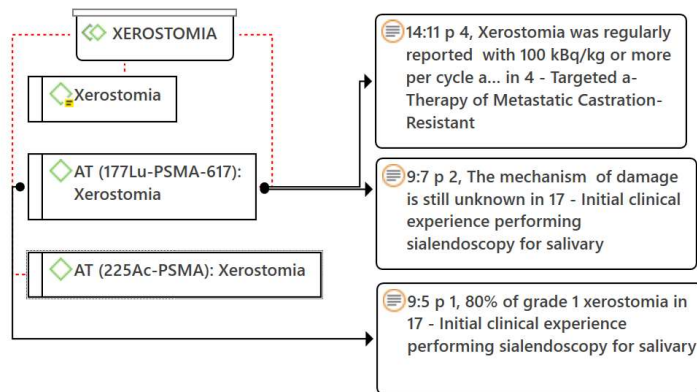


Figura 6 - Ilustração dos códigos de ano e título definidas no software Atlas.ti 9.1.4.0



Fonte: do autor (2021).

Figura 7 - Ilustração do código xerostomia definidas no software Atlas.ti 9.1.4.0



Fonte: do autor (2021).

### 3.4 Amostra do estudo

Dos achados, estes foram identificados no total de 153 artigos publicados em periódicos internacionais, nas bases de dados pré-selecionadas. Conforme expõe o quadro 1.

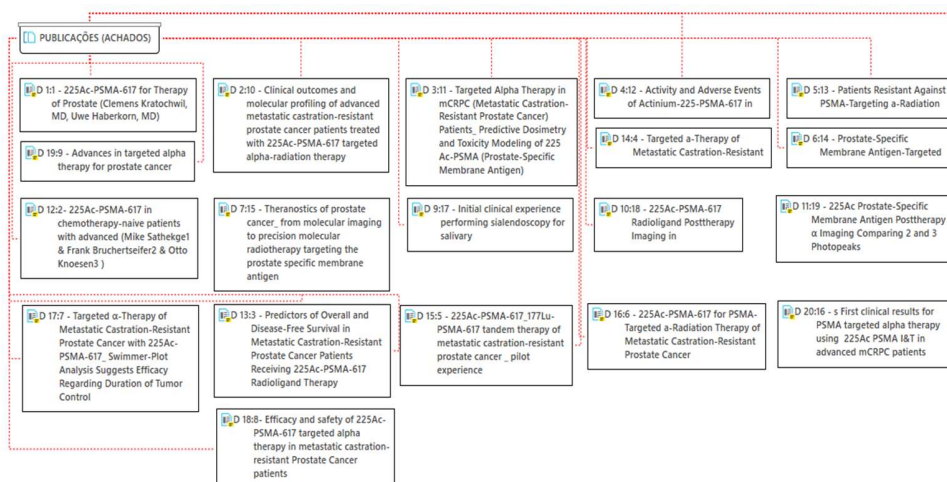
Quadro 1 - Publicações encontrada nas respectivas bases de dados

BASE DE DADOS	DESCRITORES	ARTIGOS
Pubmed	((ac 225) AND (psma)) AND (nuclear medicine)) AND (cancer of prostate)	19 artigos
	((("PSMA ligantes") AND "Prostate-Specific Membrane Antigen") AND "cancer da prostata") AND "cancer prostatico") AND "neoplasias prostaticas"	14 artigos
Cinahl	(psma)) AND (nuclear medicine)) AND (cancer of prostate)	24 artigos
	"(((ac 225 psma)) AND (nuclear medicine)) AND (cancer of prostate) AND (ac 225)	51 artigos
Scielo	"PSMA ligantes" AND "Prostate-Specific Membrane Antigen" AND "cancer da prostata" OR "cancer prostatico" OR "neoplasias prostaticas"	45 artigos

Fonte: do autor (2021).

Ressalta-se que para a pesquisa, foram incluídos apenas artigos científicos pois estes são de fácil acesso e com ampla divulgação, a fim de responder a pergunta norteadora deste estudo, quais publicações existentes, na literatura nacional e internacional, no contexto da medicina nuclear tem contribuído para avanços no tratamento do câncer da próstata resistente à castração? Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos totalizaram 19 documentos para análise, conforme expõe a figura 8.

Figura 8 - Seleção dos artigos



Fonte: do autor (2021).

## 4 RESULTADOS

Com relação ao  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, o tratamento utilizado inicialmente de forma compassiva em ensaios clínicos publicados em 2016, em pacientes com resistência, ou resposta insuficiente ao  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ou metástases esqueléticas difusas, todos os achados validam a capacidade do  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617/I&T em sobrepor e prevenir a radioresistência criada pelo  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, além de ser mais seguro hematologicamente para o paciente com mais lesões ósseas, especialmente única alternativa para pacientes com metástase esquelética difusa (KRATOCHWIL *et al.*, 2016).

O  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA nos ensaios clínicos selecionados para esta revisão se mostra mais eficiente na eliminação de micrometástases, em virtude das características físicas do alfa emissor  $^{225}\text{Ac}$ . Esses achados evidenciam a possibilidade de ensaios clínicos futuros em abordagens terapêuticas em estágios iniciais do CP. A toxicidade renal, hepática e hematológica são discretas, a mais proeminente foi a xerostomia, mas é fundamental assim como avaliações tumorocidas de eficiência terapêutica relacioná-la com a dose absorvida. As manobras evidenciadas para contornar a xerostomia, a redução escalonada das atividades administradas geridas por imagem e resposta bioquímica, usando a carga tumoral como fator protetivo parecem merecer mais estudos. A eficácia de métodos para redução de toxicidade, principalmente xerostomia, são importantes para aumento da janela terapêutica, visto a remissão bioquímica proporcionada pelo  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA mesmo em estágios avançados da doença (FEUERECKER *et al.*, 2021).

Desta forma, os resultados mais evidenciados estão apresentados em forma de um artigo, obtendo-se como título: Mudança de paradigma no manejo clínico de pacientes com CPmRC, conforme se apresenta a seguir:

Título: CONTRIBUIÇÕES DO  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA NO MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES  
COM CPMRC

BOLZAN, Vagner; RIBEIRO, Gerusa; CAMOZZATO, Tatiane Sabriela Cagol;

## RESUMO

Trata-se de revisão integrativa da literatura, que buscou evidenciar e discutir abordagem terapêutica dos principais avanços proporcionados pela Medicina Nuclear no manejo clínico de homens com câncer de próstata metastático resistente à

castração, fatal mesmo com os recentes progressos. Segurança, toxicidade, resposta e contribuições na sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos pacientes submetidos a terapia foram investigadas a partir de publicações científicas indexadas na base de dados Pubmed, Cinahl, Scielo, entre 2016 até maio de 2021. Avanços na abordagem do câncer de próstata metastático resistente à castração com Actíneo-225 ( $^{225}\text{Ac}$ -PSMA) podem garantir melhor qualidade de vida aos doentes, e maior tempo de resposta livre de progressão mesmo em pacientes rigorosamente pré tratados com medicamentos autorizados, ou em fase de aprovação, como o  $^{177}\text{Lu}$ , já em uso no país. A entrega de energia pela emissão alfa do Actíneo-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) parece sobrepor a resistência criada pelo  $^{177}\text{Lu}$ . Levantando questionamentos quanto a janela terapêutica de aplicação e toxicidade.

**Palavras-chave:** metastatic castration-resistant prostate cancer; radioligand therapy; targeted a-therapy;  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{177}\text{Lu}$ ; PSMA.

## ABSTRACT

This is an integrative literature review, which sought to highlight and discuss the therapeutic approach of the main advances provided by Nuclear Medicine in the clinical management of men with castration-resistant metastatic prostate cancer, fatal even with recent advances. Safety, toxicity, response and contributions in overall survival and progression-free survival of patients undergoing therapy were investigated from scientific publications indexed in the Pubmed, Cinahl, Scielo database, from 2016 to May 2021. Advances in the approach to metastatic castration-resistant prostate cancer with Actineo-225 ( $^{225}\text{Ac}$ -PSMA) can ensure a better quality of life for patients, and longer progression-free response time, even in patients strictly pre-treated with authorized drugs, or undergoing approval with Lutetium-177 already in use in the country. The energy delivery by the alpha emission of Actinium-225 seems to override the resistance created by Lutetium-177. Raising questions about the therapeutic window of application and toxicity.

**Keywords:** metastatic castration-resistant prostate cancer; radioligand therapy; targeted a-therapy;  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{177}\text{Lu}$ ; PSMA.

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil estimativas preveem 65.840 novos casos de câncer de próstata (CP) para cada ano do triênio 2020-2022, tornando-o o mais incidente em homens se excluirmos o câncer de pele não melanoma. Em 2019 foram registrados 15.983 óbitos no Brasil. A recidiva do CP é muito comum após a abordagem terapêutica padrão, cirurgia ou radioterapia local (INCA, 2020). Pacientes que já se apresentam com câncer de próstata metastático (CPm) não têm chance de tratamento curativo. A terapia de privação de andrógenos é uma opção de tratamento sistêmico muito comum nesses casos. No entanto, após a resposta inicial, a doença eventualmente

progride em muitos pacientes, apesar dos baixos níveis de testosterona. A doença neste estágio é denominada câncer de próstata resistente à castração (CPRC).

Antes de 2010, o taxano docetaxel era o único agente de prolongamento da vida para CPRC metastático (CPmRC). A última década testemunhou um progresso robusto no desenvolvimento da terapêutica do CPRC. Abiraterona, enzalutamida, apalutamida e sipuleucel-T foram avaliados como agentes de primeira e segunda linha em pacientes com CPmRC, enquanto cabazitaxel foi aprovado como tratamento de segunda linha. O dicloreto de rádio-223 ( $^{223}\text{Ra}2\text{Cl}$ ) foi aprovado em pacientes sintomáticos com metástases ósseas e sem metástases viscerais conhecidas pré e pós-docetaxel (DONG *et al.*, 2019).

Atualmente três áreas novas e emergentes de tratamento têm o potencial de impactar o manejo do paciente com CPmRC: imunoterapia, inibidores de poli ADP-ribose polimerase (PARP) e modalidades direcionadas ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) (MARSHALL; ANTONARAKIS, 2020).

A superexpressão de PSMA pela maioria das células de câncer de próstata é alvo teranóstico (terapia e diagnóstico) com os pósitrons emissores Gálio-68 (Ga68) e Flúor-18 (F18) para diagnóstico e com Lutécio-177 (Lu177) para terapia, além de ser um marcador de mau prognóstico do CP (HUPE *et al.*, 2018; MINNER *et al.*, 2011).

O  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 é realidade terapêutica em centros de medicina nuclear no Brasil, utilizado mesmo antes dos resultados do ensaio (VISION, NCT03511664) fase III, apresentados em junho de 2021 (SARTOR *et al.*, 2021).

No entanto, 30% dos homens com CPmRC não responde ou apresentam resposta insatisfatória a terapia radioligada utilizando o  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (KRATOCHWIL; HABERKORN; GIESEL, 2020).

A terapia alfa direcionada (TAT) usando  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 tem sido empregada como alternativa inicial, complementar ou na falha ao  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA em países com legislação permissiva ao uso complacente de novos medicamentos em doentes sem amparo terapêutico. O  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 tem mostrado potencial para superar a resistência radioinduzida a terapia beta emissora com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, além de suas características físicas, potencialmente permitirem o tratamento mais eficiente de micrometástases e doença óssea disseminada, sem ocasionar hematotoxicidade preocupante ao entregar radiação citotóxica de maneira altamente localizada (KRATOCHWIL; HABERKORN; GIESEL, 2020; POUGET *et al.*, 2011).

Este artigo tem como objetivo avaliar o potencial clínico do  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA na terapia do CPmRC, referente à segurança, toxicidade e efetividade terapêutica.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O levantamento bibliográfico de artigos publicados em periódicos indexados foi realizado nas bases eletrônicas: PubMed, Cinahl, Scielo. Os critérios de inclusão dos artigos, definidos previamente para a presente revisão foram: artigos publicados em português, espanhol e inglês, entre os anos de 2016 a maio de 2021, foram excluídos os artigos que não tratavam do tema. Os descritores foram combinados entre si por meio do conector booleano, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 19 publicações, para a amostra final desta revisão integrativa analisada com recursos do software ATLA TI versão 9.1.4.0.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a análise dos achados, as publicações foram agrupadas em tais categorias como: a) Ação Terapêutica do  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA, b) Resultados dos Estudos Clínicos, c) Imagem e d) Toxicidade e Segurança.

### a) Ação terapêutica do $^{225}\text{Ac}$ -PSMA

A denominação antígeno de membrana específico da próstata, carrega consigo um erro conceitual em virtude de que não só está presente em tecidos prostáticos saudáveis ou doentes, também é encontrado em neovascularização de tumores sólidos, além de tecidos normais do intestino delgado, rins, cérebro, glândulas salivares e lacrimais, alvos tema de discussão no decorrer do estudo como pontos de levantamento dosimétrico determinantes para controle da toxicidade e qualidade de vida (TROVER; BECKETT; WRIGHT, 1995).

Segundo CHANG (2004) 80,2% das células malignas da próstata superexpressam PSMA, e tal expressão se correlaciona bem com a concentração sérica de PSA. A notável expressão do PSMA na maioria dos CP e superexpressão aumentada em estágios avançados da doença explica o potencial transportador do ligante (MINNER *et al.*, 2011; HUPE *et al.*, 2018).

A eficácia terapêutica de radionuclídeos específicos é determinada pela especificidade da segmentação e as características inatas da partícula emitida, incluindo faixa de potencial, distância efetiva de viagem no tecido, e a magnitude da energia emitida (VOLKERT *et al.*, 1991).

Essa descrição corrobora resultados de estudos de eficiência terapêutica relacionando tamanho de lesão e características de emissão beta. A probabilidade e capacidade da emissão de eliminar uma lesão tumoral é uma função entre a faixa de penetração no tecido e o diâmetro do tumor. As características físicas do  $^{177}\text{Lu}$  com energia beta média de 490 KeV idealmente o indicam para lesões de 1,2 a 3,0 mm de diâmetro, consequência da baixa transferência de energia (LET) e penetração de até 2 mm, onde consegue entregar 96,3 KeV por emissão em lesões de até 1 mm e apenas 22,6 KeV para lesões de 0,1 mm (POUGET *et al.*, 2011). Essas características determinam a ineficiência do  $^{177}\text{Lu}$  na eliminação de micrometástases e a restrição de sua utilização em pacientes com metástases ósseas difusas, em função da significativa penetração nos tecidos ocasionando o efeito de fogo cruzado expondo a medula vermelha e resultando em toxicidade hematológica (O'DONOGHUE; BARDIES; WHELDON, 1995; HINDIÉ *et al.*, 2016).

Características distintas e complementares, são encontradas em isótopos emissores alfa. No caso do  $^{225}\text{Ac}$  alvo do estudo, o poder de penetração é menor que 0,1 mm. Mais precisamente suas 4 emissões alfa se deslocam na faixa de 47 a 85  $\mu\text{m}$ , ou 0,047 a 0,085 mm com energia transferida total estimada de 27,9 MeV, com densidade de ionização na faixa de 61 KeV/ $\mu\text{m}$ , culminado em um pico energético na parte final da trajetória de 230 KeV/ $\mu\text{m}$  denominado pico de Bragg, característica particular da entrega energética das emissões alfa (SGOUROS *et al.*, 2010). Este arranjo permite deposição de grandes quantidades de energia em um pequeno raio de alcance, atributos que possibilitam superar a resistência criada por tratamentos prévios com beta emissores como o  $^{177}\text{Lu}$  ou outras drogas quimioterápicas (KRATOCHWIL *et al.*, 2016).

Importante considerar que diferente da teleterapia e terapias com beta emissores, radiações de baixo LET são dependentes da oxigenação dos tecidos irradiados para criar um ambiente tóxico mortal aos tecidos alvos a partir da radiólise da água. Já o potencial terapêutico das emissões alfa não possui tal dependência pois o dano é decorrente de ionização direta. A entrega de energia de uma única emissão

alfa de 5MeV  $\cong$  800joules/m<sup>3</sup> (como referência de potencial a dinamite  $\cong$  1000joules/m<sup>3</sup>) é suficiente para eliminar uma célula, (vale lembrar que o <sup>225</sup>Ac tem 4 emissões alfa somadas  $\cong$  27,9MeV) que acarreta na maioria das vezes quebras duplas de DNA dificilmente reparáveis. A consequência disso é a indução de maior incidência de morte celular por apoptose (morte programada), não resultando em necroses e, principalmente, minimizando radioresistência futura, resultado de recuperação celular decorrente de abordagens ineficientes com quebra simples do DNA (KASSIS, 2008).

#### b) Resultados dos estudos clínicos

Os estudos são identificados pelo mesmo número e para melhor apresentação, os achados foram expostos em duas tabelas em ordem cronológica de acordo com a publicação. A Tabela 1 com os dados correspondentes aos ensaios foram uniformizados para facilitar a análise, e a Tabela 2 com um breve resumo da conclusão. As conclusões corroboram a efetividade terapêutica do <sup>225</sup>Ac-PSMA apresentando.



Tabela 1 - Elementos de estudos clínicos utilizando o <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 e 1 estudo <sup>225</sup>Ac-PSMA-I&T em pacientes com com CPmRC avançado

n°	ligantes	N° de pcts	Atividade	Ciclos por pcte	toxicidade	PSA basal (ng/ml)	(%) pacientes declíneo PSA≥50%
1	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	2	100 KBq/Kg	A-3x(9-10)+6MBq B-3x(6.4)MBq	xerostomia severa	A-2923 B- 419	100%
2	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	14	4pct/50 4pct/100 2pct/150 4pct/200 KBq/Kg	1 a 4	xerostomia severa acima de 100KBq	517 (0,1-2841)	78%
3	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	40	100 KBq/Kg	3	xerostomia 4pctes	169	60%
4	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	17	8MBq c/ redução escalonar (7,6 e 4)	2em3 3em14 ciclo add em 6	xerostomia grau 1/2	177 (1,2-1300)	82%
5	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	73	8MBq c/ redução escalonar (7,6 e4)	1em17, 2em18 3em14 4em11 5em9 6em3 8em1	xerostomia 85% anemia 27	57.2	80%
6	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	28	100 KBq/Kg	3	fadiga 50% xerostomia grau 1/2 29%	221-282	39%
7	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	26	9MBq	2	hemat. 3/4, anemia 35% leucop. 27% trombocitop 19% xerostomia1/2100%	331 (142-682)	65%
8	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	13	8MBq	4 a cada 8 semanas	Xerostomia	878 (203-1611)	69%
9	<sup>225</sup> Ac-PSMA-I&T	14	7.8MBq range 6.0- 8.5	1em3 2em7 4em3 5em1	não foi observada toxicidade aguda	112 (20.5 - 818)	50%

Fonte: do autor (2021).

Tabela 2 - Elementos de 8 estudos clínicos utilizando o  $^{225}\text{Ac}$  -PSMA-617 e 1 estudo  $^{225}\text{Ac}$  -PSMA-I&T em pacientes com com CPmRC

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

Fonte: do autor (2021).

Conforme Kratochwil *et al.* (2016), os achados do primeiro estudo em 2 pacientes demonstram o potencial terapêutico do  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 mesmo quando aplicados em condições desfavoráveis, em pacientes com estágio da doença avançado (KRATOCHWIL *et al.*, 2016).

Kratochwil *et al.* (2017), em estudo seguinte com grupo maior de pacientes utilizando 4 diferentes relações empíricas atividade/peso (50, 100, 150 e 200KBq/Kg) demonstra que uma razoável relação de atividade/resposta e intervalo terapêutico para controle tumoral, é a administração de 100KBq/Kg aplicados em intervalos de 8 semanas. No estudo, se observou que o principal motivo de desistência dos pacientes foi decorrente de xerostomia severa presente em pacientes que utilizaram atividades superiores a 100kBq/Kg mesmo apresentando resposta bioquímica favorável (KRATOCHWIL *et al.*, 2017).

Em ensaio retrospectivo, utilizando o protocolo 100KBq/Kg a cada 8 semanas em 40 pacientes, o estudo apresenta duração média de 9 meses de controle do tumor, sendo que 5 pacientes com resposta superior a dois anos. Como todos os pacientes tinham doença avançada, os resultados são comparáveis às taxas de controle da doença em estágio inicial. O ensaio evidenciou maior eficácia clínica do <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 quando comparado ao <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (KRATOCHWIL *et al.*, 2018).

Dois estudos clínicos Sul africanos, SATHEKG *et al.* (2019), descreveram resultados semelhantes de resposta terapêuticas ao grupo alemão, com diminuição da toxicidade principalmente xerostomia, com redução escalonada da atividade no segundo e terceiro ciclo, sugerindo que a carga tumoral tem ação protetiva com os demais tecidos saudáveis com expressão fisiológica do PSMA. SATHEKG *et al.* (2020), em estudo seguinte, comprova a associação de redução maior ou igual a 50% do PSA (PSA  $\geq$  50%) com aumento da Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP). Além de relacionar negativamente o tratamento prévio com <sup>177</sup>Lu-PSMA a SLP (SATHEKG *et al.*, 2020).

Objetivando avaliar segurança e eficácia do tratamento em condições de mundo real estudo indiano publicado por YADAV *et al.* (2020), foram encontradas as menores taxas de resposta, 39% dos pacientes alcançaram uma redução do PSA  $\geq$  50%, onde todos os pacientes, exceto um, tinham metástases esqueléticas extensas. O estudo evidencia taxas de controle promissora da doença de acordo com critérios bioquímicos e moleculares a resposta tumoral, foi de 82% e 63%, respectivamente, mesmo quando esgotadas as demais opções disponíveis, foi observada resposta completa em dois pacientes. Segurança e baixa toxicidade relacionada ao tratamento com destaque a xerostomia grau 1 ou 2 em 8 pacientes. A análise multivariada revelou que qualquer declínio de PSA é tido como bom indicador de SLP.

Com protocolo de uso compassivo, estudo alemão foi publicado por Feuerecker *et al.* (2021), no qual 26 pacientes com CPmRC avançado fortemente pré tratados, com progressão após  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, mas que ainda apresentavam captação positiva ao ligante PSMA. Foi observado efeito antitumoral mensurável do  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, e como os estudos anteriores, xerostomia foi o efeito colateral que acarretou na desistência de 25% dos pacientes.

Corroborando os demais estudos, os achados publicados por VAN DER DOELEN *et al.* (2021) demonstraram que 69% dos pacientes apresentaram redução  $\text{PSA} \geq 50\%$ , e que a xerostomia decorrente da terapia parece ser não transitória, mas os pacientes experimentaram redução clinicamente relevante da dor e melhora na qualidade de vida, nos domínios físicos e funcionais. Outros achados importantes foram a relação entre maior SG nos pacientes com maior expressão imunohistoquímica de PSMA ou alterações de reparos de danos do DNA, sugerindo ambos como marcadores preditivos de resposta (VAN DER DOELEN *et al.*, 2021). Conclusão semelhante ao estudo alemão de Kratochwil *et al.* (2020), não exposto nas tabelas por ter uma abordagem investigativa dos pacientes que falharam a terapia, onde um grupo de 60 pacientes submetidos a monoterapia com  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, os 10 pacientes que apresentaram resposta insatisfatória apesar de retenção suficiente do tumor em imagens de PSMA PET/CT, 7 pacientes foram submetidos a biópsia guiadas por TC das lesões não respondentes. Foram encontradas alta frequência de mutações gênicas associadas ao reparo de danos, fornecendo uma boa justificativa para avaliar terapias combinadas com inibidores de PARP ou imunoterapias (KRATOCHWIL; HABERKORN; GIESEL, 2020).

O último trabalho exposto na tabela apresenta resultados do primeiro estudo clínico com o ligante PSMA-I&T, os achados são comparáveis aos demais estudos realizados anteriormente com o ligante PSMA-617 (ZACHERL *et al.*, 2021).

### c) Imagem Pós-Terapia do $^{225}\text{Ac}$ PSMA

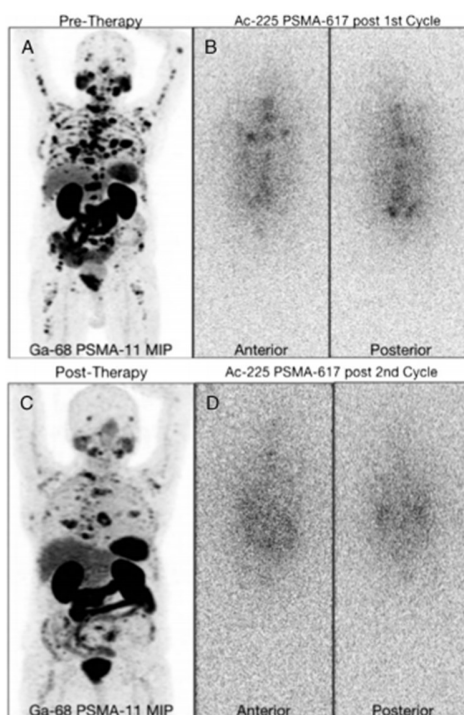
Emissores alfa não são favoráveis à obtenção de imagens, a relevância em abordar este tópico é enfatizar a importância da imagem na avaliação dosimétrica, para correlação de resposta à dose, mirando os requisitos normativos da União Europeia para planejamento radioterápico em radioterapia molecular vigentes desde fevereiro de 2018 (EUROPEAN COMMISSION, 2013; EUROPEAN COMMISSION, 2014).

Rasheed *et al.* (2019), ao estudar o espectro de raios gama para  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 mostrou um terceiro fotopico adicional, um proeminente 78 keV com maior contagem estatística, útil para imagens com potencial de controle de qualidade para a localização do traçador nas lesões.

Segundo Usmani *et al.* (2019), ao realizar estudos do espectro de raios gama com fantom, imagens com 3 fotopicos principais de 78, 218 e 440 KeV resultam em melhor qualidade de imagens, fornecendo estatísticas de contagem mais altas propiciando maior número de delineamentos de lesões.

Imagens obtidas 24h após a administração de  $\sim 5.55\text{MBq}$  de  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 são apresentadas por VATSA *et al.*, (2020) em imagens planares anterior e posterior de rastreamento de corpo total e revelam a localização do radiofármaco nas lesões, e a imagem do segundo ciclo terapêutico mostraram importante redução das lesões, condizente com a imagem de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT realizada 7 semanas após o segundo ciclo.

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



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

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

#### d) Toxicidade e Segurança

Após a ligação na superfície da célula tumoral, os inibidores de PSMA radiomarcados são internalizados rapidamente 53% em uma hora e aproximadamente 70% em 3 horas. Isso é particularmente benéfico para toxicidade e segurança da radiação de partículas alfa de curto alcance e também é importante para melhor aproveitamento dos nuclídeos filhos instáveis (CHAKRAVARTY *et al.*, 2018).

Embora a atividade antitumoral de  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 seja bem documentada, este tratamento está sendo usado como terapia de resgate devido à alta incidência de xerostomia, principal toxicidade que acaba por limitar a janela terapêutica, e é regularmente relatada com 100 kBq / kg ou mais por ciclo e foi considerado intolerável com mais de 150 kBq / kg (KRATOCHWIL *et al.*, 2017). Os primeiros sintomas de xerostomia apareceram de 2 a 5 dias após a administração, durando cerca de 2 meses. A recuperação parcial foi observada se nenhum ciclo adicional foi adicionado, mas alguns pacientes tiveram uma perda crônica de função com a aplicação de mais ciclos (BELLI *et al.*, 2020).

Considerando os efeitos benéficos descritos da sialoendoscopia em pacientes submetidos à radioiodoterapia RATHKE *et al.* (2019), se avaliou a técnica em 11 pacientes submetidos a terapia com  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, dilatação, irrigação salina e injeção de esteroides em ambas as glândulas submandibulares e parótidas foram executadas. No entanto, mesmo com o suporte, após vários ciclos a função estava reduzida e a xerostomia presente, portanto não apenas a inflamação, mas também o efeito direto da radiação é a suposta causa da xerostomia.

Um estudo italiano descreveu a realização de dosimetria preditiva para  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 a partir de dados dosimétricos de 13 pacientes submetidos a terapias com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, o diferencial do estudo foi a utilização de drogas protetivas para as glândulas salivares (glutamato fólico e aplicação local de gelo). O resultado foi uma redução de 53% da dose prevista nas glândulas salivares ao comparar com estudo

de Kratochwil *et al.* 2017, (segundo estudo das tabelas) onde 4 pacientes de um total de 14 receberam 100KBq/Kg de <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 (BELLI *et al.*, 2020)

Abordagem terapêutica utilizando simultaneamente dois isótopos distintos com o ligante PSMA mostrou resultados semelhantes com menor toxicidade. Ensaio clínico com 20 pacientes realizado por KHREISH *et al.* (2020), foi denominada terapia Tandem. Onde é administrada no paciente atividade de (1.5-7,5MBq) ~ (40 - 203μCi) de <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 junto a <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 com atividade total. A abordagem se mostrou segura e bem tolerada, e melhor eficácia foi observada em pacientes com CPmRC em estágio terminal, fortemente pré-tratados e com resposta insuficiente a monoterapia com <sup>177</sup>Lu-PSMA. A hipótese é que a abordagem melhore a resposta, enquanto minimiza a gravidade da xerostomia.

Tabela 3 - Estudo clínico do protocolo conjunto “tandem” <sup>225</sup>Ac-PSMA-617/<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 em pacientes com CPmRC avançado/terminal

Autor (ano)	Título do artigo	Conclusão
KHREISH <i>et al.</i> , (2020)	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617 / <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience (15:5)	Resultados da terapia em 20 pacientes apoiam o conceito de que a terapia em Tandem é segura e bem tolerada e melhora a eficácia em pacientes com CPmRC em estágio avançado ou estágio-final, fortemente pré-tratados com resposta insuficiente ao <sup>177</sup> Lu-PSMA-617. Dezoito pacientes responderam ao tratamento 10 com redução PSA≥50%. Não foram observada toxicidade aguda grave. A hipótese de que fazer isso pode melhorar a resposta, enquanto minimiza a gravidade da xerostomia.

Fonte: do autor (2021).

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

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

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

Dentro das análises, uma associação negativa entre terapia anterior  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA e SLP foi encontrada, e uma associação positiva foi o declínio de PSA maior ou igual a 50% e SLP. Declínio de PSA maior ou igual a 50% provou ser o único fator significativo associado a uma sobrevida global favorável em análises multivariadas. Os valores estimados em pacientes com um declínio de PSA maior ou igual a 50% foi 20,1 meses, e que em pacientes com um declínio de PSA de menos de 50% foi de 10,5 meses. Essas descobertas estão de acordo com o resultado  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, em que Hofman *et al.* (2018), em estudo fase II do  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA também relatou que um declínio de PSA maior ou igual a 50% teve um benefício significativo de sobrevida global (HOFMAN *et al.*, 2018). Em publicação recente do estudo VISION fase III internacional randomizado e aberto. O  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA quando adicionado ao tratamento padrão prolongou em 4 meses a sobrevida global quando comparado ao grupo controle. O estudo VISION concluiu que o tratamento é bem tolerado e melhora a sobrevida livre de progressão baseada em imagem e prolonga a sobrevida global e indica a adoção de o  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA como tratamento padrão.

## CONCLUSÃO

O isótopo  $^{225}\text{Ac}$  quando ligado ao PSMA-617 se mostrou capaz em prevenir ou sobrepor a radioresistência criada pela radiação beta do  $^{177}\text{Lu}$ , ou ocasionadas por agentes químicos em pacientes fortemente pré-tratados, o resultado com o ligante PSMA-I&T em ensaio único apresentada nesta revisão se mostrou igualmente eficiente. A referência é o declínio de  $\text{PSA} \geq 50\%$  provada como indicador de aumento de SG e SLP. Tratamento prévio com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ou outros agentes quimioterápicos foi negativamente associado a SLP. Segurança e eficácia foram observadas mesmo em condições clínicas de CPmRC-avançado. Principal toxicidade foi a xerostomia que



se apresenta como desafio a ser transposto para ampliação da janela terapêutica, com potencial futuro de ser utilizada em estágios iniciais da doença.

## REFERÊNCIAS

BELLI, M. L. et al. Targeted Alpha Therapy in mCRPC (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) Patients: Predictive Dosimetry and Toxicity Modeling of <sup>225</sup>Ac-PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen). **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.

CHAKRAVARTY, R. et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. **American journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 8, n. 4, p. 247-267, 2018.

CHANG, S. S. Overview of prostate-specific membrane antigen. **Reviews in urology**, v. 6, n. Suppl 10, p. S13-S18, 2004.

DONG, L. et al. Metastatic prostate cancer remains incurable, why?. **Asian journal of urology**, v. 6, n. 1, p. 26-41, 2019.

FEUERECKER, B. et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA. **European Urology**, v. 79, n. 3, p. 343-350, 2021. DOI: [10.1016/j.eururo.2020.11.013](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.013)

HUPE, M. C. et al. A expressão do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) em biópsias é um estratificador de risco independente de pacientes com câncer de próstata no momento do diagnóstico inicial. **Fronteiras em oncologia**, v. 8, p. 623, 2018. DOI: [10.3389/fonc.2018.00623](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00623)

HINDIÉ, E. et al. Dose deposits from <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, <sup>111</sup>In, and <sup>161</sup>Tb in micrometastases of various sizes: implications for radiopharmaceutical therapy. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 5, p. 759-764, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170423>

HOFMAN, M. S. et al. [<sup>177</sup>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.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> Acesso em: 4 de julho de 2021.

KHREISH, F. et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617/<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 47, n. 3, p. 721-728, 2020.

KRATOCHWIL, C.; HABERKORN, U.; GIESEL, F. L. 225Ac-PSMA-617 for therapy of prostate cancer. In: **Seminars in nuclear medicine**. WB Saunders, 2020. p. 133-140.

KRATOCHWIL, C. et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 12, p. 1941-1944, 2016.

KRATOCHWIL, C. et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 10, p. 1624-1631, 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191395>

KRATOCHWIL, C. et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 59, n. 5, p. 795-802, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.203539>

KASSIS, A. I. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. In: **Seminars in nuclear medicine**. v. 38, n. 5. WB Saunders, 2008. p. 358-366.

MARSHALL, C. H.; ANTONARAKIS, E. S. Emerging treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer: Immunotherapy, parp inhibitors, and psma-targeted approaches. **Cancer treatment and research communications**, v. 23, p. 100164, 2020.

MINNER, S. et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. **The Prostate**, v. 71, n. 3, p. 281-288, 2011.

O'DONOGHUE, J. A.; BARDIES, M.; WHELDON, T. E. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 10, p. 1902-1909, 1995.

POUGET, J. et al. Clinical radioimmunotherapy—the role of radiobiology. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 8, n. 12, p. 720-734, 2011.

RASHEED, R. et al. Alpha therapy with 225Actinium labeled prostate specific membrane antigen: Reporting new photopeak of 78 kilo-electron volts for better image statistics. **Indian Journal of Nuclear Medicine**, v. 34, n. 1, p. 76-77, 2019.

RATHKE, H. et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing 225 Ac-PSMA-617 RLT. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 46, n. 1, p. 139-147, 2019.

SARTOR, O. et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2107322](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322)

SATHEKGE, M. et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 46, n. 1, p. 129-138, 2019.

SATHEKGE, M. et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 radioligand therapy. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 1, p. 62-69, 2020.

SGOUROS, G. et al. MIRD pamphlet no. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of  $\alpha$ -particle emitters for targeted radionuclide therapy. **Journal of nuclear medicine**, v. 51, n. 2, p. 311-328, 2010.

DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.058651>

TROVER, J. K.; BECKETT, M. L.; WRIGHT, G. L. J. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. **International journal of Cancer**, v. 62, n. 5, p. 552-558, 1995.

USMANI, S. et al.  $^{225}\text{Ac}$  prostate-specific membrane antigen posttherapy  $\alpha$  imaging: comparing 2 and 3 photopeaks. **Clinical nuclear medicine**, v. 44, n. 5, p. 401-403, 2019.

VAN DER DOELEN, M. J. et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 targeted alpha-radiation therapy. In: **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. Elsevier, 2021. DOI: [10.1016/j.urolonc.2020.12.002](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.12.002)

VATSA, R. et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 Radioligand Posttherapy Imaging in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Patient Using 3 Photopeaks. **Clinical nuclear medicine**, v. 45, n. 6, p. 437-438, 2020. DOI: [10.1097/rlu.0000000000003031](https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000003031)

VOLKERT, W. A. et al. Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations. **Journal of nuclear medicine**: official publication, Society of Nuclear Medicine, v. 32, n. 1, p. 174-185, 1991.

YADAV, M. P. et al. Efficacy and safety of  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients. **Theranostics**, v. 10, n. 20, p. 9364-9377, 2020.

ZACHERL, M. J. et al. First Clinical Results for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Therapy Using  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 62, n. 5, p. 669-674, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.251017>

## 5 CONCLUSÃO

O alfa emissor  $^{223}\text{Ra}2\text{Cl}$  é amplamente utilizado no tratamento de pacientes sintomáticos (dor óssea) com CPmRC. Durante sua autorização no Brasil em 2015, já era visto à sombra do ligante de PSMA consequência de resultados promissores em inúmeras publicações de ensaios com beta emissor  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA e testes clínicos iniciais com alfa emissor  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617. O motivo é que o  $^{223}\text{Ra}2\text{Cl}$  ao mimetizar o cálcio no organismo restringe sua ação terapêutica na consequência do câncer de próstata nos ossos do paciente, sendo contraindicado nos pacientes que apresentam ou evoluem para metástases em tecidos moles.

O ligante PSMA é utilizado nos serviços de MN no estado de SC desde 2016 quando os primeiros centros foram autorizados para diagnóstico utilizando o ligante com emissores de pósitron. No final de 2019, após os publicação de ensaio clínico prospectivo fase II confirmando alta taxa de resposta, baixa toxicidade e controle da dor. Seguros da consistência das evidências apoiando a eficácia do  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA a sociedade europeia lançou as diretrizes “tratamento não comprovado na prática clínica” para auxiliar a implementação na prática clínica, importante destacar que a agilidade na publicação das diretrizes é decorrente das alternativas terapêuticas limitadas dos pacientes com CPmRC com expectativa de vida inferior a 1,5 anos.

Os resultados publicados em junho de 2021 do estudo VISION internacional multicêntrico prospectivo fase III, corroboram com os achados dos ensaios clínicos iniciais e comprovam maior sobrevida global e sobrevida livre de progressão baseada em imagens nos pacientes que o  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA foi incorporado ao tratamento padrão.

No estado de SC a primeira aplicação do  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA foi em setembro de 2020. Até dia 7 de agosto de 2021, 14 pacientes já receberam o tratamento nas cidades de Florianópolis e Blumenau. O primeiro paciente tratado em setembro após 3 ciclos mostrou resposta insuficiente apesar de retenção satisfatória em imagem diagnóstica com o par teranóstico pósitron emissor.

Os resultados da dissertação devem auxiliar a equipe dos serviços de MN, o qual o autor é parte no aprendizado, para autorização junto aos órgãos reguladores,

implementação da prática clínica do tratamento com planejamento radioterápico a partir de dosimetria personalizada, para pacientes com CPmRC. Se tratando de um programa público de mestrado em radioproteção, o IFSC contribui para o avanço da radioterapia molecular e medicina de precisão, com segurança no uso das radiações.

As limitações do estudo reportam a um restrito número de ensaios clínicos realizados.

O *software* Atlas.ti auxiliou na organização das publicações, melhor visualização dos arquivos, na ordenação de ano, revista e o título que facilitaram para contemplar os critérios de exclusão, inclusão e o objetivo delineado para o estudo.

## REFERÊNCIAS

- ABFM. Conheça a física médica. 2019. Disponível em: <https://www.abfm.org.br/paginas/conheca-a-fisica-medica.html> Acesso em: 4 de julho de 2021.
- ACKERMAN, N. L.; GRAVES, E. E. The potential for Cerenkov luminescence imaging of alpha-emitting radionuclides. **Physics in Medicine & Biology**, v. 57, n. 3, 2012.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Estimativas de novos casos 2021. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/> Acesso em: 4 de julho de 2021.
- AUTIO, A. et al. Absorption, distribution and excretion of intravenously injected 68 Ge/68 Ga generator eluate in healthy rats, and estimation of human radiation dosimetry. **EJNMMI research**, v. 5, n. 40, 2015.
- 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.
- BELLI, M. L. et al. Targeted Alpha Therapy in mCRPC (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) Patients: Predictive Dosimetry and Toxicity Modeling of 225Ac-PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen). **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.
- BENTZEN, Søren M. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. **The lancet oncology**, v. 6, n. 2, p. 112-117, 2005. DOI: [10.1016/S1470-2045\(05\)01737-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)01737-7)
- BERNIER, D. L.; LANGAN, James K.; WELLS, L. David. **Nuclear medicine technology and techniques**. Mosby, 1994.
- BURMAN, C. et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 21, n. 1, p. 123-135, 1991. DOI: [10.1016/0360-3016\(91\)90172-z](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90172-z)
- CALAIS, J. et al. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. **The lancet oncology**, v. 20, n. 9, p. 1286-1294, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30415-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30415-2)
- CHAKRAVARTY, R. et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. **American journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 8, n. 4, p. 247-267, 2018.
- CHANG, S. S. Overview of prostate-specific membrane antigen. **Reviews in urology**, v. 6, n. Suppl 10, p. S13-S18, 2004.

CHERRY, Simon R.; SORENSON, James A.; PHELPS, Michael E. **Physics in nuclear medicine e-Book**. 4 ed. Elsevier Health Sciences, 2012.

CHUNG, K. C. **Introdução à Física Nuclear**. UERJ, RJ, 2001.

CLEMENS, et al. Supplemental Information. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 10, 2017.

COOPER, Harris M. **Synthesizing research: A guide for literature reviews**. 3 ed. Sage, 1998.

ROLL, Millard N. Historic perspective. In: **Seminars in nuclear medicine**. W.B. Saunders, 1994. p. 3-10.

DELKER, A. et al. Dosimetry for (177) Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 43, n. 1, p. 42-51, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7>.

DONG, L. et al. Metastatic prostate cancer remains incurable, why?. **Asian journal of urology**, v. 6, n. 1, p. 26-41, 2019.

DUCK, F. A. The origins of medical physics. **Physica Medica**, v. 30, n. 4, p. 397-402, 2014.

EBERLEIN, U.; CREMONESI, M.; LASSMANN, M. Individualized dosimetry for theranostics: necessary, nice to have, or counterproductive?. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. Supplement 2, p. 97S-103S, 2017. DOI: [10.2967/jnumed.116.186841](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186841)

EMAMI, B. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 21, n. 1, p. 109-122, 1991. DOI: [10.1016/0360-3016\(91\)90171-y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90171-y)

EMMETT, L. et al. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. **Journal of medical radiation sciences**, v. 64, n. 1, p. 52-60, 2017.

EUROPEAN COMMISSION. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. **Official Journal of the European Union**, v. 13, p. 1-73, 2014.

\_\_\_\_\_. Council Directive 59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. **Official journal of the European Union**, v. 17, n. 1, p. 2014, 2013.

FENDLER, W. P. et al. Assessment of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. **JAMA oncology**, v. 5, n. 6, p. 856-863, 2019. Doi:10.1001/jamaoncol.2019.0096

FENDLER, W.P. et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. **Oncotarget**, v.8, n. 2, p. 3581-90, 2017. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12240>.

FEUERHECKER, B. et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA. **European Urology**, v. 79, n. 3, p. 343-350, 2021. DOI: [10.1016/j.eururo.2020.11.013](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.013)

FLICK, Uwe. **Introdução à pesquisa qualitativa**. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FRIESE, Susanne; SORATTO, Jacks; PIRES, Denise. **Carrying out a computer-aided thematic content analysis with ATLAS**. ti. 2018. ISSN 2192-2357

GODDU, S. M.; HOWELL, R. W.; RAO, D. V. Cellular dosimetry: absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and S-values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments. **Journal of nuclear medicine**, v. 35, n. 2, p. 303-316, 1994.

HINDIÉ, E. et al. Dose deposits from <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, <sup>111</sup>In, and <sup>161</sup>Tb in micrometastases of various sizes: implications for radiopharmaceutical therapy. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 5, p. 759-764, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170423>

HOBBIE, R. K., ROTH, B. J. **Intermediate Physics for Medicine and Biology**. 4 Ed. Springer, NY, 2007.

HOFMAN, M. S. et al. [<sup>177</sup>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.

HUPE, M. C. et al. A expressão do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) em biópsias é um estratificador de risco independente de pacientes com câncer de próstata no momento do diagnóstico inicial. **Fronteiras em oncologia**, v. 8, p. 623, 2018. DOI: [10.3389/fonc.2018.00623](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00623)

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> Acesso em: 4 de julho de 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cancer today 2020**. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acesso em: 4 de julho de 2021.

KABASAKAL, L. et al. Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen



inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: stability, bio-distribution and dosimetry. **Mol Imaging Radionucl Ther**, v. 26, n. 2, p. 62, 2017.

KASSIS, A. I. The amazing world of auger electrons. **International journal of radiation biology**, v. 80, n. 11-12, p. 789-803, 2004.

KASSIS, A. I. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. In: **Seminars in nuclear medicine**. v. 38, n. 5. WB Saunders, 2008. p. 358-366.

KHREISH, F. et al. 225 Ac-PSMA-617/177 Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 47, n. 3, p. 721-728, 2020.

KIRBY, M.; HIRST, C.; CRAWFORD, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. **International journal of clinical practice**, v. 65, n. 11, p. 1180-1192, 2011. DOI: [10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x)

KNOLL, G. F. **Radiation Detection and Measurement**. 3 Ed. New York: Wiley & Sons, 2000.

KRATOCHWIL, C.; HABERKORN, U.; GIESEL, F. L. 225Ac-PSMA-617 for therapy of prostate cancer. In: **Seminars in nuclear medicine**. WB Saunders, 2020. p. 133-140.

KRATOCHWIL, C. et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177 Lu-labelled PSMA-ligands (177 Lu-PSMA-RLT). **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 46, n. 12, p. 2536-2544, 2019. DOI: [10.1007/s00259-019-04485-3](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3)

KRATOCHWIL, C. et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 59, n. 5, p. 795-802, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.203539>

KRATOCHWIL, C. et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 10, p. 1624-1631, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191395>

KRATOCHWIL, C. et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 12, p. 1941-1944, 2016.

LARSEN, Roy H.; BRULAND, Øyvind S. Radium Revisited. **Bruland ØS and Flægstad T: Targeted Cancer Therapies—An Odyssey**, p. 195-203, 2003.

LIEDE, A. et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 15 suppl, 2013.

MARSHALL, C. H.; ANTONARAKIS, E. S. Emerging treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer: Immunotherapy, parp inhibitors, and psma-targeted approaches. **Cancer treatment and research communications**, v. 23, p. 100164, 2020.

MCGOWAN, D. R.; GUY, M. J. Time to demand dosimetry for molecular radiotherapy?. **The British journal of radiology**, v. 88, n. 1047, p. 20140720, 2015.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MINNER, S. et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. **The Prostate**, v. 71, n. 3, p. 281-288, 2011.

O'DONOGHUE, J. A.; BARDIES, M.; WHELDON, T. E. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 10, p. 1902-1909, 1995.

OKAMOTO, S. et al. Radiation dosimetry for (177) Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. **J Nucl Med**, v. 58, n. 3, p. 445-450, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178483>.

PARKER, J. Anthony. **Image reconstruction in radiology**. CRC press, 2018.

POUGET, J. et al. Clinical radioimmunotherapy—the role of radiobiology. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 8, n. 12, p. 720-734, 2011.

RAHBAR, K. et al. Delayed response after repeated (177) Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v.45, p. 243-246, 2017.

RAMOS, C. D.; SOARES, J. J. **PET e PET/CT em Oncologia**: Sociedade Brasileira de Biologia, e Imagem Molecular. São Paulo, Brasil: Atheneu, v. 468, 2011.

RASHEED, R. et al. Alpha therapy with 225Actinium labeled prostate specific membrane antigen: Reporting new photopeak of 78 kilo-electron volts for better image statistics. **Indian Journal of Nuclear Medicine**, v. 34, n. 1, p. 76-77, 2019.

RATHKE, H. et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing 225 Ac-PSMA-617 RLT. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 46, n. 1, p. 139-147, 2019.

SARTOR, O. et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322

SATHEKGE, M. et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 46, n. 1, p. 129-138, 2019.

SATHEKGE, M. et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 radioligand therapy. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 1, p. 62-69, 2020.

SCARPA, L. et al. The  $(^{68}\text{Ga}/(^{177}\text{Lu}))$  theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUV max values and absorbed dose estimates. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 44, n. 5, p. 788-800, 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3609-9>.

SGOUROS, G. et al. MIRD pamphlet no. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of  $\alpha$ -particle emitters for targeted radionuclide therapy. **Journal of nuclear medicine**, v. 51, n. 2, p. 311-328, 2010.  
DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.058651>

SGOUROS, G. et al. Patient-specific dosimetry for  $^{131}\text{I}$  thyroid cancer therapy using  $^{124}\text{I}$  PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 8, p. 1366-1372, 2004

SHAPIRO, S. J. **Radiation protection**: a guide for scientists, regulators, and physicians. Harvard University Press, 2011.

TAUHATA, L.; *et al.* **Radioproteção e Dosimetria**: fundamentos. 5ª revisão. Instituto de Radioproteção e Dosimetria/Comissão Nacional de Energia Nuclear: Rio de Janeiro, 2003.

TERINI, R. A. A História da Física Médica na formação do Físico Médico. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 12, n. 3, p. 2-6, 2018.

THIELE, N. A.; WILSON, J. J. Actinium-225 for targeted  $\alpha$  therapy: Coordination chemistry and current chelation approaches. **Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals**, v. 33, n. 8, p. 336-348, 2018.

TORRACO, R. J. Writing integrative literature reviews: Guidelines and examples. **Human resource development review**, v. 4, n. 3, p. 356-367, 2005.

TROVER, J. K.; BECKETT, M. L.; WRIGHT, G. L. J. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. **International journal of Cancer**, v. 62, n. 5, p. 552-558, 1995.

USMANI, S. et al.  $^{225}\text{Ac}$  prostate-specific membrane antigen posttherapy  $\alpha$  imaging: comparing 2 and 3 photopeaks. **Clinical nuclear medicine**, v. 44, n. 5, p. 401-403, 2019.

VATSA, R. et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 Radioligand Posttherapy Imaging in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Patient Using 3 Photopeaks. **Clinical nuclear medicine**, v. 45, n. 6, p. 437-438, 2020. DOI: [10.1097/rlu.0000000000003031](https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000003031)

VAN DER DOELEN, M. J. et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation therapy. In: **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. Elsevier, 2021. DOI: [10.1016/j.urolonc.2020.12.002](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.12.002)

VIOLET, J. et al. Dosimetry of Lu-177 PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pre-therapeutic imaging and “whole body” tumor dosimetry with treatment outcomes. **J Nucl Med**. v. 60, n. 4, p. 517-523, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219352>.

VOLKERT, W. A. et al. Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 32, n. 1, p. 174-185, 1991.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WOOD, Geri L.; HABER, Judith. **Pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação crítica e utilização**. 2001.

YADAV, M. P. et al. Efficacy and safety of <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients. **Theranostics**, v. 10, n. 20, p. 9364-9377, 2020.

ZACHERL, M. J. et al. First Clinical Results for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Therapy Using <sup>225</sup>Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 62, n. 5, p. 669-674, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.251017>

ZIESSMAN, Harvey A.; O'MALLEY, Janis P.; THRALL, James H. 4 ed. **Medicina nuclear**. Elsevier Brasil, 2014.

## APÊNDICE

## APÊNDICE A- PROTOCOLO PARA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA



INSTITUTO FEDERAL  
SANTA CATARINA

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SANTA CATARINA  
CAMPUS FLORIANÓPOLIS

### PROTOCOLO PARA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

#### I. RECURSOS HUMANOS:

1. Mdo. Vagner Bolzan (pesquisador responsável)
2. Profa. Dra. Gerusa Ribeiro (pesquisador orientador)
3. Profa. Dra. Tatiane Sabriela Cagnol Camozzato (pesquisador coorientador)

#### II. PARTICIPAÇÃO DOS PESQUISADORES:

- **Elaboração protocolo:** 1, 2, 3
- **Avaliação do protocolo:** 1, 2, 3
- **Coleta de dados:** 1
- **Seleção dos estudos:** 1
- **Checagem dos dados coletados:** 1, 2, 3
- **Avaliação crítica dos estudos:** 1,2,3
- **Síntese dos dados:** 1
- **Análise dos dados, resultados e elaboração do artigo:** 1,2,3
- **Apreciação final, avaliação e sugestões:** 1, 2, 3
- **Revisão final a partir de sugestões dos orientadores:** 1

\* Os números condizem aos pesquisadores participantes em cada item.

#### III. VALIDAÇÃO EXTERNA DO PROTOCOLO: Profa. Dra. Denise Elvira Pires de Pires, Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC.

**IV. RECURSOS MATERIAIS:** Disponibilidade de computadores com acesso à internet; 01 arquivo virtual (e-mail) da Revisão Integrativa de Literatura; 01 impressora; 03 pen-drives; 04 resmas de folha A4; 05 canetas marcador texto; recurso financeiro disponível para compra de materiais (referências) que não estão livres nas bases de dados.

**V. PERGUNTA:** O que existe de publicações, do contexto nacional e internacional, referente às contribuições da medicina nuclear no tratamento do câncer de próstata resistentes à castração?

**VI. OBJETIVO:** Caracterizar as publicações do contexto nacional e internacional, referente às contribuições da medicina nuclear no tratamento do câncer de próstata resistentes à castração.

Objetivos Específicos:

- a) Sistematizar as publicações existentes sobre medicina nuclear, no uso da terapia com <sup>225</sup>Ac - PSMA, no câncer de próstata resistentes à castração.

**VII. DESENHO DO ESTUDO:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de abordagem qualitativa. Cujo método permite sintetizar o conhecimento sobre um assunto determinado, além de mostrar as lacunas do conhecimento, com evidências e mostrando a necessidade de novos estudos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Conforme sugerem os autores:

- 1) identificação do tema e delineamento da pergunta de pesquisa e objetivos;
- 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão;
- 3) apresentação dos achados.

**VIII. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:** Artigos de periódicos publicados entre os anos de 2016 até o mês de maio de 2021 (artigos originais, reflexões e ensaios teóricos) indexados nas bases de dados (PUBMED, MEDLINE, CINAHL). Estudos que contenham os descritores e as palavras chaves listadas neste protocolo, no resumo e/ou título e publicados nos idiomas inglês, espanhol e português.

**IX. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:** Estudos em forma de editoriais; cartas; artigos de opinião; comentários; Resumos de Anais; Ensaio; Publicações duplicadas; TCC; Boletins epidemiológicos; Relatórios de gestão; Documentos oficiais de Programas Nacionais e Internacionais; Livros; e, Materiais publicados em outros idiomas que não sejam inglês, espanhol, português; e, estudos que não contemplem o escopo deste protocolo.

**X. BASES ELETRÔNICAS DE DADOS:** A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados PUBMED, CINAHL E SCIELO, com acesso em um único dia.

**XI. DESCRITORES E PALAVRAS CHAVES UTILIZADOS:** Foram utilizados os seguintes descritores e as seguintes palavras chave como estratégia para a busca na base de dados Pubmed e Cinahl e SCIELO.

Pubmed	((ac 225) AND (psma)) AND (nuclear medicine)) AND (cancer of prostate)	19 artigos
	((("PSMA ligantes") AND "Prostate-Specific Membrane Antigen") AND "cancer da prostata") AND "cancer prostatico") AND "neoplasias prostaticas"	14 artigos
Cinahl	(psma)) AND (nuclear medicine)) AND (cancer of prostate)	24 artigos
	"(((ac 225 psma)) AND (nuclear medicine)) AND (cancer of prostate) AND (ac 225)	51 artigos
Scielo	"PSMA ligantes" AND "Prostate-Specific Membrane Antigen" AND "cancer da prostata" OR "cancer prostatico" OR "neoplasias prostaticas"	45 artigos

**XII. COLETA DOS DADOS:** As publicações foram identificadas com o acesso nas bases de dados PUBMED, CINAHL e SCIELO pelo pesquisador responsável, em um único dia. Para o acesso aos trabalhos, foi utilizado o VPN (Virtual Private Network) da rede IFSC.

**XIII. SELEÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS ESTUDOS:** A partir de uma leitura geral de todos os dados coletados, será realizada a conferência dos artigos no que tange os critérios de inclusão, de exclusão e objetivo, bem como relativo ao escopo deste protocolo, denominada de *primeira peneira*. Como indica

a Revisão Integrativa, os dados serão sistematizados em tabelas e posteriormente será realizada uma leitura criteriosa, levando-se em conta o critério de exaustão e pertinência da coleta dos dados, denominada de *segunda peneira*. Para a organização dos achados foi utilizado o software Atlas ti Versão 9.

**XIV. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS:** Será realizada uma releitura dos materiais pré-selecionados com avaliação crítica e sistematização dos dados em categorias. Esta avaliação segue o modelo analítico de Ganong, que viabiliza a Revisão Integrativa da Literatura. Os artigos selecionados serão avaliados e discutidos conforme literatura.

**XV. INFORMAÇÕES A SEREM EXTRAÍDAS DAS PRODUÇÕES:** Por se tratar de uma Revisão integrativa de Literatura com abordagem qualitativa, a síntese será realizada na forma de narrativas a partir da análise e checagem dos dados coletados. A partir da síntese, poderão ser avaliados os referenciais teóricos utilizados.

- Ano de publicação
- Título
- Autor(es)
- Periódico/Base de dados de localização do estudo
- País
- Resumo
- Objetivo do estudo

**XVI. CRONOGRAMA:**

Período Atividade	2020			2021						
	O	N	D	F	M	A	M	J	J	A
Elaboração protocolo	x	x	x							
Validação protocolo			x							
Busca dos estudos				x	x	x				
Seleção dos estudos (1ª peneira)				x	x	x				
Organização dos estudos				x	x	x	x	x	x	
Avaliação crítica dos estudos (2ª peneira)				x	x	x	x	x	x	
Organização no software Atlas Ti				x	x	x	x	x	x	
Resultados e Discussão										x