

TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA COM RÁDIO-223**TREATMENT OF BONE METASTASTIC DISEASE WITH RADIO-223**Isadora Machado Mirandola¹Leandro Bolognesi²**RESUMO**

O câncer mais frequente e quinto responsável por morte entre a população masculina é o de próstata (CaP). Porém com diagnóstico precoce, o CaP localizado pode ser facilmente curado por vários tipos de tratamentos. Cerca de 90% dos pacientes com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) irão desenvolver metástases ósseas e para estes pacientes as opções de tratamento são limitadas. O objetivo deste trabalho foi realizar uma abordagem geral do uso do dicloreto de rádio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) no tratamento do CPRC metastático, demonstrando a sua importância nesse processo. Apresentando-se como uma modalidade terapêutica, o ^{223}Ra é análogo ao cálcio, e concentra-se especialmente nas áreas de alta atividade óssea. O ^{223}Ra decai por emissão de partícula alfa, que tem como característica alta energia e baixo poder de penetração, levando à citotoxicidade através da produção de quebras duplas irreparáveis da fita de DNA das células tumorais. Comercializado com o nome Xofigo® (*Bayer Pharma, Berlin, Germany*), o $^{223}\text{RaCl}_2$ é a primeira terapia alfa direcionada com propriedades antitumorais comprovadas, sendo eficiente no tratamento de doença óssea metastática, destaca-se entre os métodos terapêuticos disponíveis no mercado por apresentar aumento na sobrevida e diminuição das lesões ósseas em pacientes com CPRC, demonstrando a importância que a medicina nuclear desempenha no tratamento e manejo destes pacientes.

Palavras-Chave: Carcinoma de próstata resistente à castração. Doença óssea metastática. Medicina nuclear terapêutica. Rádio-223.

ABSTRACT

The most frequent and fifth most responsible cancer among male population is the prostate (CaP). However, with early diagnosis, localized CaP can be easily cured by several types of treatments. About 90% of patients with castration-resistant prostate cancer (CPRC) will develop bone metastases and treatment for these patients are limited.

This paper aimed to conduct a general approach to the use of radio-223 dichloride ($^{223}\text{RaCl}_2$) in the treatment of metastatic CPRC demonstrating its importance in this process. Introduced as a new therapeutic modality, ^{223}Ra is analogous to calcium and it is especially concentrated in areas of high bone activity. ^{223}Ra lowers by emission of alpha particle, which features high energy and low penetration power, leading to cytotoxicity through the production of irreparable double breaks of the DNA strand of tumor cells. Marketed under the name Xofigo® (*Bayer Pharma, Berlin, Germany*), $^{223}\text{RaCl}_2$ stands out among the therapeutical methods available in the market because it presents increased survival and decrease of bone lesions in patients with CPRC, demonstrating the importance that nuclear medicine plays in the treatment and management of these patients.

Key Word: Carcinoma of the prostate resistant to castration. Metastatic bone disease. Nuclear Medicine Therapeutics. Radio-223.

¹Graduada do Curso de Radiologia da Faculdade de Tecnologia –Fatec Botucatu. Av. José Ítalo Bacchi, S/N – Jd. Aeroporto. CEP: 18606-851 – Botucatu-SP. Email: isadora.mirandola@gmail.com

²Docente da Faculdade de Tecnologia de Botucatu – FATEC

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) está entre as neoplasias mais letais na população masculina (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). O CaP é a neoplasia mais prevalente no sexo masculino depois dos tumores de pele, com uma estimativa de 61.200 e 180.890 novos casos da doença a cada ano no Brasil e nos Estados Unidos, respectivamente (NOGUEIRA et al., 2016). Todavia, com o diagnóstico precoce, o CaP localizado pode ser facilmente curado por vários tipos de tratamentos (WALCZAK; CARDUCCI, 2007).

Dentre os tratamentos que são indicados para o câncer de próstata (CaP), está a castração química ou privação androgênica, que é indicada aos pacientes com evolução clínica avançada, pois esta neoplasia é característica aos andrógenos (MOROTE et al., 2015).

A castração cirúrgica ou orquidectomia bilateral, um procedimento permanente que consiste na remoção total dos testículos, é considerada a forma mais fácil de se obter o bloqueio de andrógenos, porém o paciente tem uma diminuição significativa na qualidade de vida após a realização deste procedimento (MORRISON et al., 2011). No decorrer dos últimos 20 anos, essa técnica vem sendo substituída pela sua alternativa química, que consiste no uso do agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante nesses pacientes (MOROTE, et al., 2015; ALVES et al., 2015).

A relação entre a castração e o câncer de próstata foi discutida pela primeira vez em 1941, quando se descobriu que a testosterona circula no sangue com 98% da sua capacidade, ligando-se às proteínas, principalmente a SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), e a albumina fica livre da ligação apenas de 1% a 2% da testosterona, reduzindo o tamanho dos tumores (HUGGINS, 1941).

Porém, cerca de 90% dos pacientes com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) irão desenvolver metástases ósseas, acarretando efeitos colaterais sintomáticos da doença óssea metastática, como dor, fraturas patológicas e compressão medular, além de redução da qualidade de vida e da sobrevida desses pacientes. O desenvolvimento e a progressão das metástases ósseas envolvem a interação entre as células tumorais e as células normais do tecido ósseo, resultando em um desequilíbrio entre a atividade osteoblástica e osteoclástica e interferindo na fisiologia da remodelação óssea. Primeiro, ocorre um importante aumento na osteólise, que é crucial para a implantação das células cancerígenas no osso. Em seguida, ocorre uma formação óssea anormal devido à liberação de citocinas da matriz óssea e das células tumorais, que promovem a diferenciação e atividade dos osteoblastos (HEINRICH

et al., 2018). A metástase óssea consiste na principal causa de mortalidade dos pacientes com CPRC, e para estes pacientes as opções de tratamento são limitadas (RODRIGUES et al., 2014).

Devido à falta de opções terapêuticas, nesse contexto, o uso do dicloreto de rádio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) no tratamento de pacientes com CPRC metastático vem se destacando entre os métodos disponíveis. Recentemente aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) e *United States Food and Drug Administration* (FDA), o $^{223}\text{RaCl}_2$ tem se mostrado promissor, particularmente por emitir partículas alfa citotóxicas e apresentar altíssima afinidade pelo tecido ósseo. Dessa forma, esse radiofármaco concentra-se principalmente nas áreas acometidas pela metástase, diminuindo eventos ósseos e aumentando a sobrevida desses pacientes (EL-AMM; ARAGON-CHING, 2015).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é realizar uma abordagem geral do uso do $^{223}\text{RaCl}_2$ no tratamento do CPRC metastático demonstrando a sua importância nesse processo.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

2.1 O Carcinoma de Próstata (CaP)

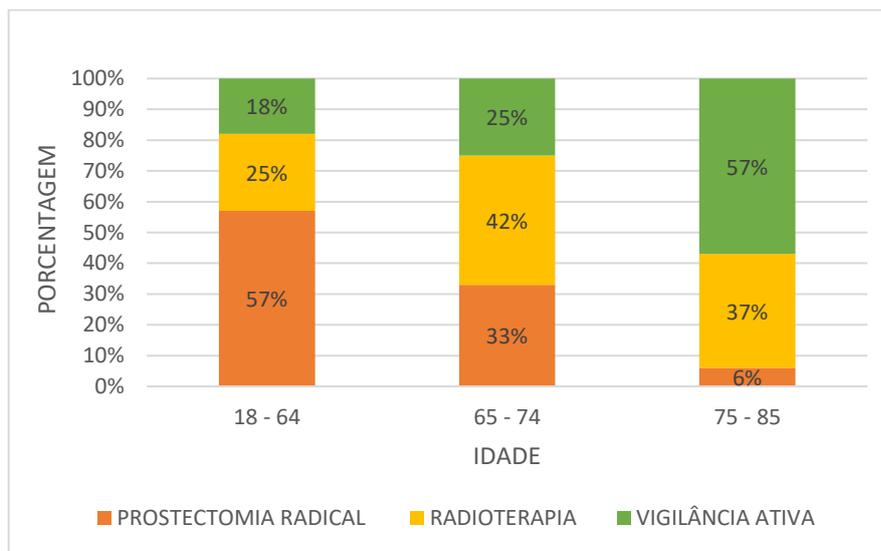
O CaP tem três principais fatores predisponentes: idade, etnia e genética (GANN, 2002), sendo a idade o fator mais significativo, pois dificilmente ocorre antes dos 40 anos, e o pico de incidência se dá por volta dos 80 anos. Nos últimos 10 anos, apesar da incidência de CaP ter aumentado, o índice de mortalidade diminuiu. Isso se dá pelo fato de a patologia estar sendo diagnosticada mais precocemente, e, também, devido ao surgimento de terapias mais eficazes (MARQUES, 2016).

O toque retal e a pesquisa do antígeno específico da próstata (PSA) são os métodos mais comuns de diagnóstico, seguidos pela imagem ultrassonográfica transretal, que permite determinar as dimensões da próstata, sua anatomia e as eventuais lesões cancerígenas. A confirmação do diagnóstico da doença é feita através de biópsia (TURKBEY; PINTO; CHOYKE, 2009). Para avaliar a extensão do tumor e fazer o estadiamento da doença, a ressonância magnética é o método mais utilizado; em caso de acometimento de órgãos sólidos (metástases hepáticas e pulmonares) ou linfadenopatia, utiliza-se a tomografia computadorizada. Já a cintilografia é o padrão-ouro para avaliar as metástases ósseas (BOUCHELOUCHE; CHOYKE; CAPALA, 2010).

2.2 Tratamentos

Para os pacientes diagnosticados com o carcinoma localizado de próstata, os prognósticos e recursos terapêuticos são vastos. A Figura 1 traz os principais métodos terapêuticos e a faixa etária em que eles são mais empregados (ATTARD et al., 2015).

Figura 1- Apresentação das faixas etárias com os seus respectivos tratamentos.



Fonte: Adaptado de Siegel et al., 2012.

A vigilância ativa consiste em tratar doentes de baixo risco, não submetendo o paciente a terapias mais agressivas (ATTARD et al., 2015). São feitas medições de PSA, com biópsias regulares, a fim de acompanhar o quadro, mantendo o tempo de sobrevida livre da doença entre 5 a 10 anos (RAMON; DENIS, 2007). Já a prostatectomia radical consiste na remoção de todo o tecido prostático, buscando a eliminação completa do tumor (MONTEIRO, 2006).

No que tange à radioterapia, existem duas modalidades de tratamento: a teleterapia e a braquiterapia. A teleterapia é a mais convencional, nesta técnica a fonte de radiação fica externa ao paciente e deposita doses maiores no tumor, minimizando os danos agudos e tardios da radiação. A braquiterapia é guiada por imagem ultrassonográfica e consiste na colocação transperineal de implantes radioativos intraprostáticos, assim a fonte de radiação ficará diretamente em contato com o tumor. Estes implantes podem ser permanentes ou temporários. É eficiente e segura, permitindo a administração de doses maiores de radiação com menor morbidade associada (MONTEIRO, 2006).

2.2.1 Terapia de privação androgênica (TPA)

A TPA é o principal método terapêutico empregado nos casos de CaP metastático. Ela pode ser realizada por meio da inibição da produção de androgênios (castração química) com análogos ou antagonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) ou com a orquiectomia bilateral (castração cirúrgica). Cerca de 80 a 90% dos pacientes submetidos à TPA apresentam melhora favorável, com queda nos níveis séricos de PSA. No entanto, após uma fase inicial bem responsiva à TPA, a doença volta a progredir mesmo em um ambiente com baixos níveis de androgênios. Esta fase da doença é chamada de resistente à castração e, assim, o CPRC se desenvolve. Cerca de 90% dos pacientes com CPRC irão desenvolver metástases ósseas, para os quais o tempo médio de sobrevida é de 42 meses (NOGUEIRA et al, 2016).

Dentre os diversos tipos de medicamentos que são utilizados na realização da quimioterapia citotóxica, encontramos o Docetaxel, que foi o primeiro quimioterápico a ser utilizado, e o Carbazitaxel, que fornece um benefício de nível moderado ao paciente, e atualmente é utilizado na linha de quimioterapia secundária (DROZ; CHALADAJ, 2008).

A utilização de ^{223}Ra , foi comprovada em 2013, pelo FDA e pelo EMA (El-Amm e Aragon-Ching, 2015; EMA, 2013). Recentemente, a quimioterapia citotóxica apresentava-se como a única opção capaz de aumentar a sobrevida nesta fase da doença. Avanços importantes no conhecimento da patologia proporcionaram o desenvolvimento de novas terapias, resultando no aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida em pacientes com CPRC metastático. Entre essas novas abordagens terapêutica, o tratamento com $^{223}\text{RaCl}_2$ vem apresentando benefícios para esses pacientes (NOGUEIRA et al, 2016).

2.2.2 Tratamento do CPRC metastático com $^{223}\text{RaCl}_2$

O ^{223}Ra age como um análogo ao cálcio e liga-se ao osso, formando complexos de hidroxiapatita durante a mineralização óssea em áreas de alta atividade osteoblástica e aumento da renovação óssea nas áreas de metástases. O ^{223}Ra possui um tempo de meia-vida física de 11,4 dias e decai emitindo partículas alfa predominantemente de alta energia (da ordem de 5 MeV) e de baixa penetração (< 1 mm), levando à citotoxicidade através da produção de quebras duplas irreparáveis da fita de DNA das células tumorais. A baixa penetração da partícula alfa emitida garante baixa toxicidade às células mieloproliferativas normais mais distantes dos sítios de metástases. Desta forma, a terapia alfa direcionada com ^{223}Ra tem se mostrado mais eficaz do que as terapias que utilizam radionuclídeos beta emissores, pois estas partículas beta têm

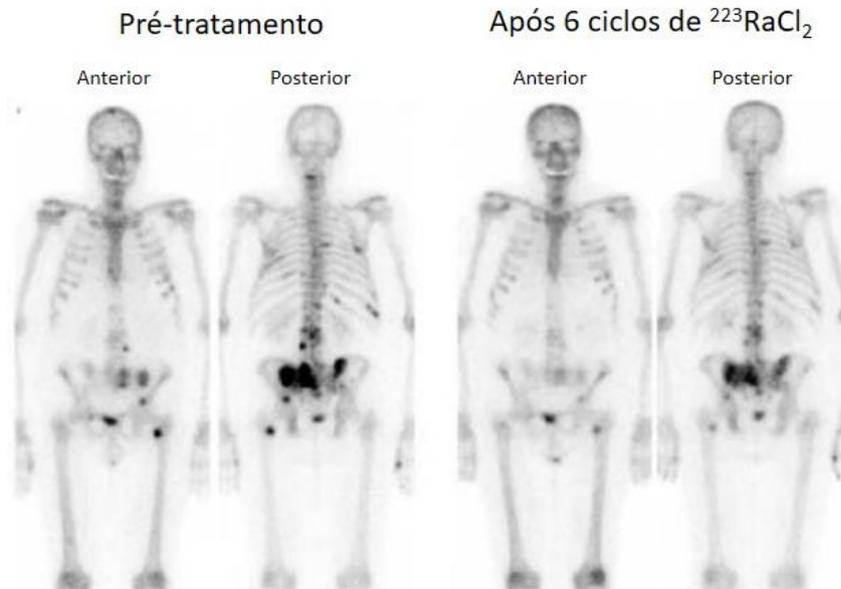
uma energia comparativamente menor do que a partícula alfa emitida pelo ^{223}Ra , resultando em danos menos efetivos no DNA, e maior penetração, levando a uma maior exposição e toxicidade da medula óssea (HEINRICH et al., 2018).

Cerca de 61% do $^{223}\text{RaCl}_2$ não se liga ao osso, sendo maioritariamente excretado do organismo por via intestinal. Passadas 4 h após a aplicação do radiofármaco, apenas 4% da atividade injetada permanece no sangue, e após 24 h somente 1% da atividade administrada. (LIEPE; SHINTO, 2016).

O $^{223}\text{RaCl}_2$ é comercializado com o nome Xofigo® (*Bayer Pharma, Berlin, Germany*). É uma solução de administração intravenosa, com uma concentração específica de 1100 kBq/mL. Cada embalagem contém uma blindagem de chumbo e uma ampola com 6 ml de solução injetável límpida e incolor. Cada seção será aplicada com intervalo de quatro semanas entre si, totalizando seis seções. Este medicamento somente é utilizado no tratamento de metástases ósseas, não sendo conhecido no tratamento de metástases viscerais. O volume da dose que será administrada no paciente é dependente do peso, sendo recomendada a administração de 55 kBq. Não existem contraindicações conhecidas para uso do $^{223}\text{RaCl}_2$, e dentre os efeitos colaterais estão citados trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas do sangue), neutropenia (diminuição no número dos neutrófilos do sangue), linfopenia (diminuição no número dos linfócitos do sangue) e reações no local de injeção (XOFIGO, 2018).

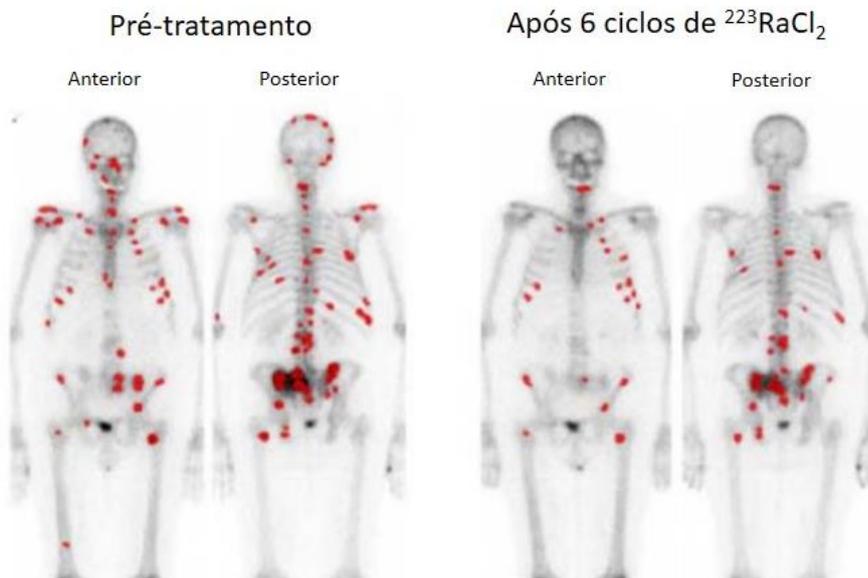
As figuras 2 e 3 trazem uma cintilografia óssea com $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ basal e após 6 ciclos de $^{223}\text{RaCl}_2$ de um paciente com CPRC metastático.

Figura 2: Cintilografia óssea de um paciente com CPRC metastático submetido à terapia com $^{223}\text{RaCl}_2$: exame basal (pré-tratamento) e após 6 ciclos de $^{223}\text{RaCl}_2$. Notar redução acentuada da captação do radiotraçador (áreas focais escuras) pelas lesões ósseas metastáticas após tratamento.



Fonte: Adaptado de Fosbol et al., 2017.

Figura 3: Cintilografia óssea de um paciente com CPRC metastático submetido à terapia com $^{223}\text{RaCl}_2$: exame basal (pré-tratamento) e após 6 ciclos de $^{223}\text{RaCl}_2$. Focos de captação do radiotraçador detectados e interpretados como lesões malignas por um *software* especializado estão destacados em vermelho. Notar redução do número de lesões ósseas metastáticas após tratamento.



Fonte: Adaptado de Fosbol et al., 2017.

Em geral, recomenda-se o acompanhamento dos pacientes durante o tratamento com a mesclagem de exames laboratoriais para contagem sanguínea e acompanhamento dos níveis de marcadores séricos, e diversas técnicas de imagem (HEINRICH et al., 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina nuclear desempenha papel importante no tratamento e manejo dos pacientes com CPRC metastático, pois o $^{223}\text{RaCl}_2$ é a primeira terapia alfa direcionada com propriedades antitumorais comprovadas pela eficácia no tratamento da doença óssea metastática, com aumento de sobrevida dos doentes e a diminuição dos eventos ósseos, o que a torna uma abordagem interessante, destacando-se assim entre as várias opções terapêuticas disponíveis no mercado.

REFERÊNCIAS:

AMERICAN CANCER SOCIETY. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. **American Cancer Society**, Atlanta, v. 800, p.2, 2015. Disponível em:

<<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-3rd-edition.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

ATTARD G. et al. Prostate cancer. **The Lancet**, v. 6736, n. 14, p. 61947-61954, junho 2015. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61947-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61947-4/fulltext)>. Acesso em: 06 jun. 2018.

BOUCHELOUCHE K.; CHOYKE P. L.; CAPALA J. Prostate Specific Membrane Antigen—A Target for Imaging and Therapy with Radionuclides. **National Institutes of Health**, v. 9, n. 44. p. 55-61, janeiro 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410553/pdf/nihms395316.pdf>>. Acesso em: 06 jun. 2018.

DROZ, J.P.; CHALADAJ, A.: Management of metastatic prostate cancer: the crucial role of geriatric assessment. *BJU 2008 Int* :23-30.

EL-AMM, J. ARAGON-CHING, B. J. Radium-223 for the treatment of castration-resistant prostate cancer. **OncoTargets and Therapy**, v. 8, p. 1103-1109, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4445785/pdf/ott-8-1103.pdf>>. Acesso em: 01 maio, 2018.

EMA, European Medicines Agency - **ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**. Xofigo, Bayer.

FOSBOL M. O. et al. Radium-223 therapy of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer: quantitative assessment of skeletal tumor burden for prognostication of clinical outcome and hematological toxicity. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 59, n.4, p.596-602, abril 2018. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/content/59/4/596.full.pdf+html>>. Acesso em: 28 mar. 2018.

GANN P. H. Risk Factors for Prostate Cancer. **Reviews In Urology**, v. 4, n. 5, p. 3-10, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476014/pdf/RIU004005_00S3.pdf>. Acesso em: 22 maio, 2018.

HEINRICH D. et al. The Contemporary Use of Radium-223 in Metastatic Castration resistant Prostate Cancer. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 16, n. 1, p. 223-231, fevereiro 2018. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S1558767317302756/1-s2.0-S1558767317302756-main.pdf?_tid=2a214108-cc0d-4347-a175-3ccdd6b78390&acdnat=1542929464_9090af1921be08ccde45294240803819>. Acesso em: 22 mar. 2018.

HUGGINS C, STEVENS JUNIOR RE, HODGES CV. Studies on prostatic cancer: II. The effect of castration on advanced cancer of the prostate gland. **Arch Surg**.v.43, p.209–223, 1941

LIEPE K.; SHINTO A. From palliative therapy to prolongation of survival: 223RaCl₂ in the treatment of bone metastases. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 8, n.4, p. 294-304, abril 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4952017/pdf/10.1177_1758834016640494.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2018.

MARQUES, I. A. F. **Rádio-223 no carcinoma da próstata metastático**: Estudo dos mecanismos de atuação 2016. 118f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica) Faculdade de Farmácia - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/36430/1/Tese%20Ines%20Marques%20%282016%29.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2018.

MOROTE J, et. Al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. **J Urol**. v.178, p.1290-95, 2007;

MONTEIRO P. G. Terapêutica e Seguimento do Carcinoma da Próstata. **Acta. Urológica**, v. 23, n. 3, p. 89-92, 2006. Disponível em: <<http://www.sausedireta.com.br/docsupload/1403876188separata-08.pdf>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

NOGUEIRA L. et al. Câncer de Próstata Resistente à Castração: Definição e Tratamento Inicial. **Urominas**, v. 3., n. 9., 22-25., 2016. Disponível em: <<http://urominas.com/wp-content/uploads/2016/12/Artigo-4.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2018.

PARKER C., et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. **The new england journal of medicine**, v. 369, n.3, p. 213-223, julho 2013. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1213755>>. Acesso em: 23 set. 2018.

RAMOM J.; DENIS L. J. **Prostate Cancer**. Berlin: Springer, 2007. v. 175, 271 p. Disponível em: <<https://www.springer.com/la/book/9783540408970>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

RODRIGUES, S. et al. Carcinoma da próstata metastático resistente à castração - novas abordagens terapêuticas. **ACTA Urológica Portuguesa**, v. 31, n. 1-2, p 36-40, 2014. Disponível em: <<http://www.elsevier.pt/pt/revistas/acta-urologica-portuguesa-214/pdf/S2341402214500080/S300/>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

SIEGEL R., et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 62, n. 4, p. 220-241, julho/agosto 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21149> >. Acesso em: 06 jun. 2018.

TURKBEY B.; PINTO P. A.; CHOYKE P. L. Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. **Urology**, v. 6, p. 191-203, abril 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520096/pdf/nihms423214.pdf> >. Acesso em: 06 jun. 2018.

WALCZAK, R. J. CARDUCCI, A. M. Prostate Cancer: A Practical Approach to Current Management of Recurrent Disease. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 82, n. 2, p 243-249, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611610057>>. Acesso em: 01 maio 2018.

XOFIGO. Dra. Dirce Eiko Mimura. Sorocaba. Bayer S.A. 2018. Bula de remédio. Disponível em: <https://m.pharma.bayer.com.br/html/bulas/publico_geral/Xofigo.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2018.