

Inovação em Radiofármacos – O que há de novo?

Dr. Emerson Soares Bernardes

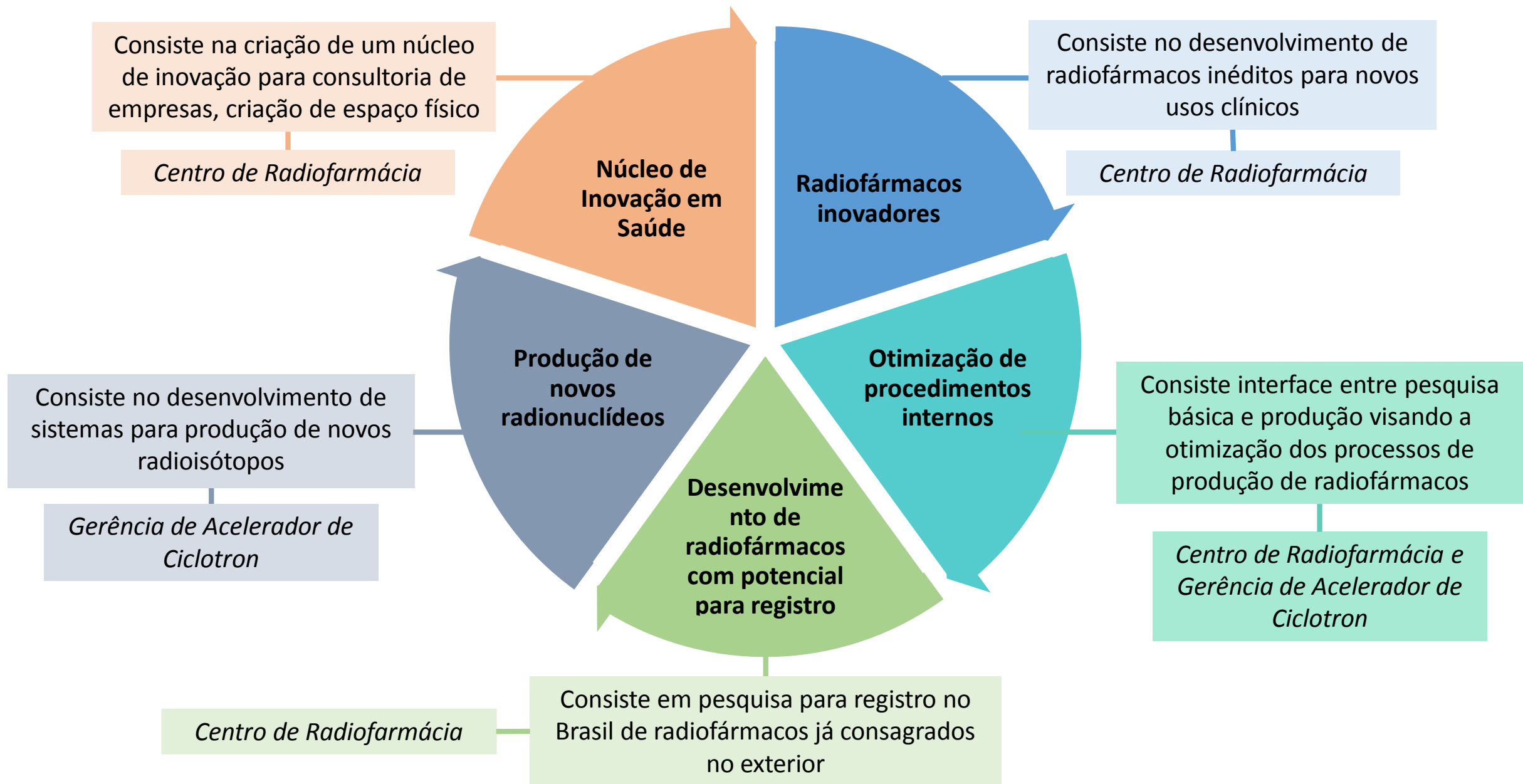
Coodenador de P&D do CERAf

ebarnardes@ipen.br

São Paulo, 2019



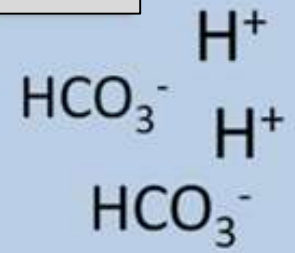
Divisão de Atividades de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação - CERAf



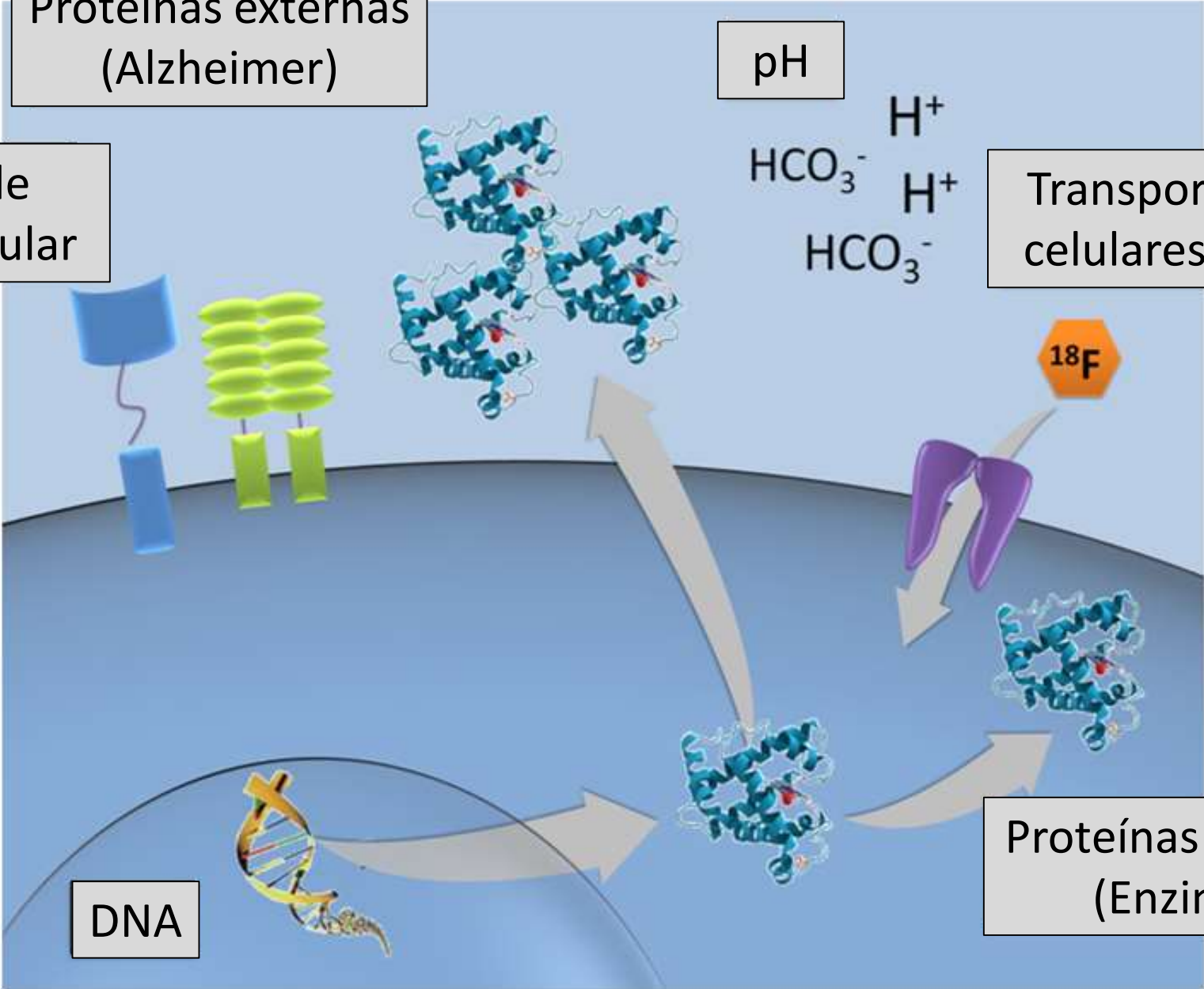
Proteínas externas
(Alzheimer)

Proteínas de
superfície celular

pH



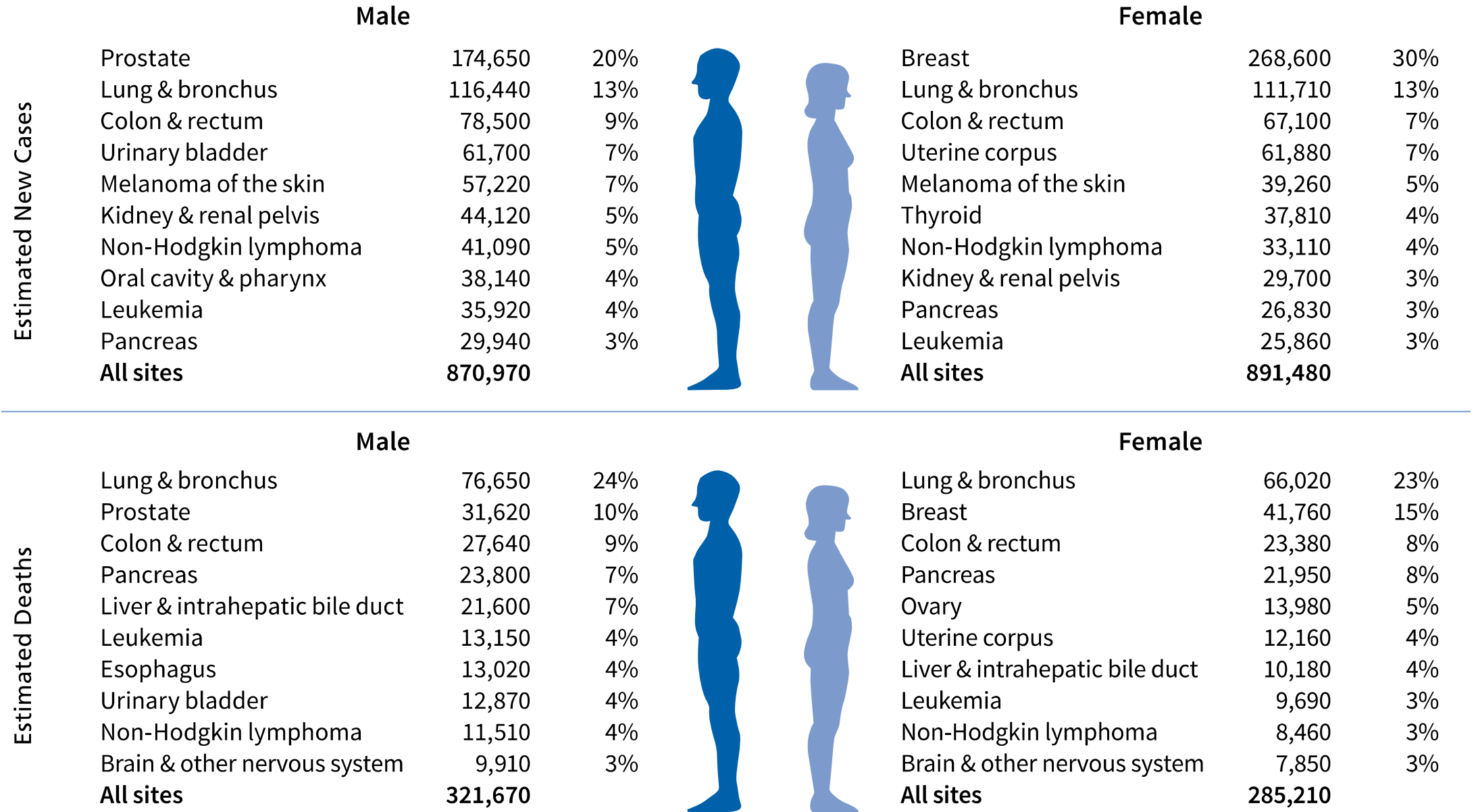
Transportadores
celulares de FDG



DNA



Proteínas internas
(Enzimas)

Incidência de câncer nos Estados Unidos da América (EUA)



Incidência de câncer no Brasil

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Incidência de câncer de mama no Brasil

Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001–14: a case only analysis

Isabel dos-Santos-Silva, Bianca L De Stavola*, Nelson L Renna Junior, Mário C Nogueira, Estela M L Aquino, Maria Teresa Bustamante-Teixeira, Gulnar Azevedo e Silva*

Lancet Glob Health 2019; 7: e784–97

A incidência de câncer de mama é consideravelmente menor no Brasil quando comparado com países de alta renda (incidência ajustada por idade:



59,5 por 100000 mulheres no Brasil contra 92,9 por 100000 nos EUA e 73,1 por 100000 na Noruega

Entretanto...a mortalidade devida a doença é semelhante a países de alta renda (14 ,3 por 100.000 mulheres no Brasil vs 14,9 por 100.000 nos EUA e 12,5 por 100.000 na Noruega)



Mortalidade de câncer de mama no Brasil

Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001–14: a case only analysis

Isabel dos-Santos-Silva, Bianca L De Stavola*, Nelson L Renna Junior, Mário C Nogueira, Estela M L Aquino, Maria Teresa Bustamante-Teixeira, Gulnar Azevedo e Silva*

Lancet Glob Health 2019; 7: e784–97

Quando analisado o estágio no diagnóstico de câncer de mama em pacientes do SUS:

Estágio I – 19,5%

Estágio II – 40,4%

Estágio III – 30,9%

Estágio IV - 9,3%



~40% já se encontra com
a doença metastática

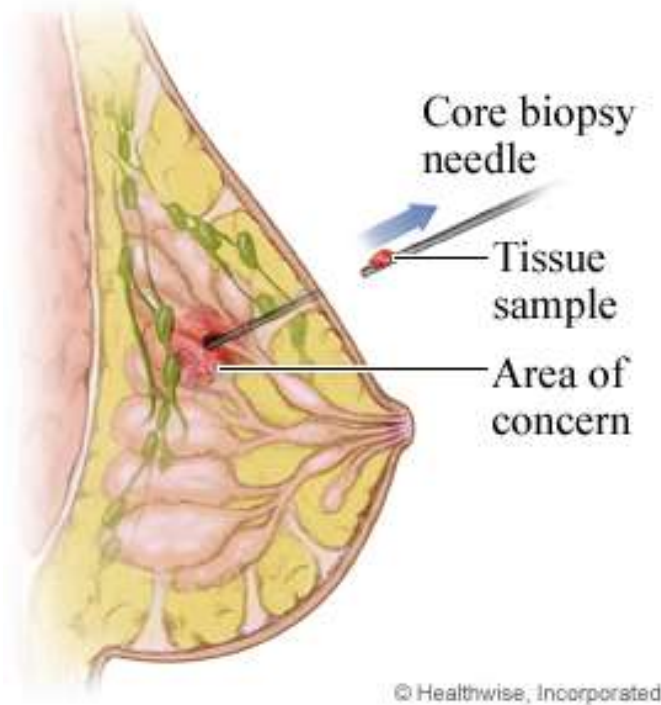


Mortalidade de câncer de mama no Brasil

Potencial razão para a desproporcionalidade na alta mortalidade de câncer de mama no Brasil é o diagnóstico tardio

Câncer de mama metastático

Por que a alta taxa de mortalidade?



Biópsia



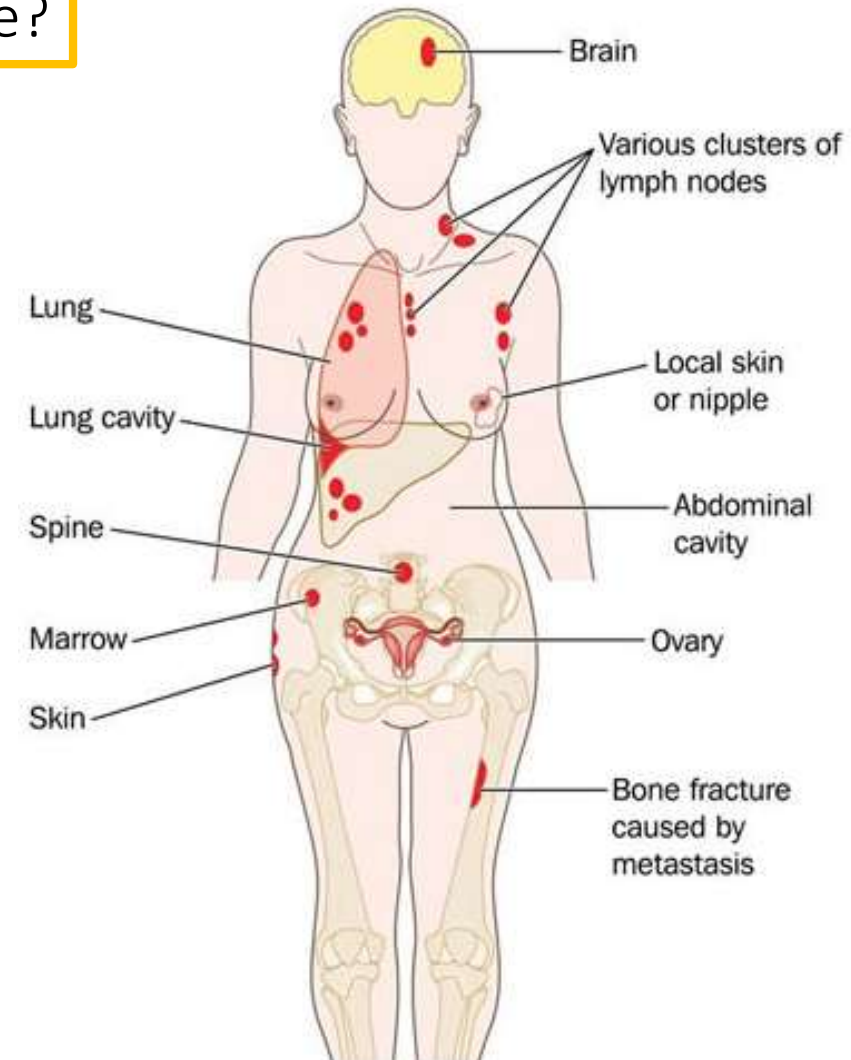
Método atual para detecção
de ER/PR ou HER2 em
metástases

Em média, **10-15%** das biópsias
são inconclusivas ou não
podem ser realizadas

Câncer de mama metastático

Por que a alta taxa de mortalidade?

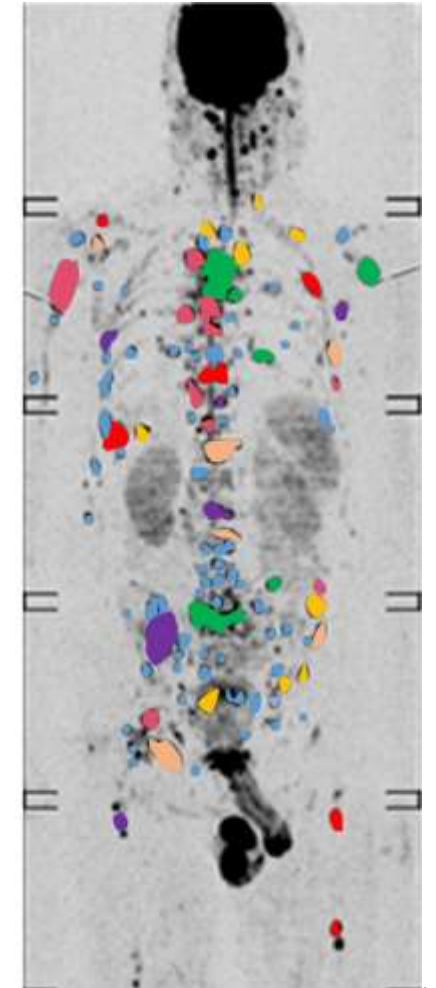
- ✓ Não é possível fazer biópsia de todas as metástase



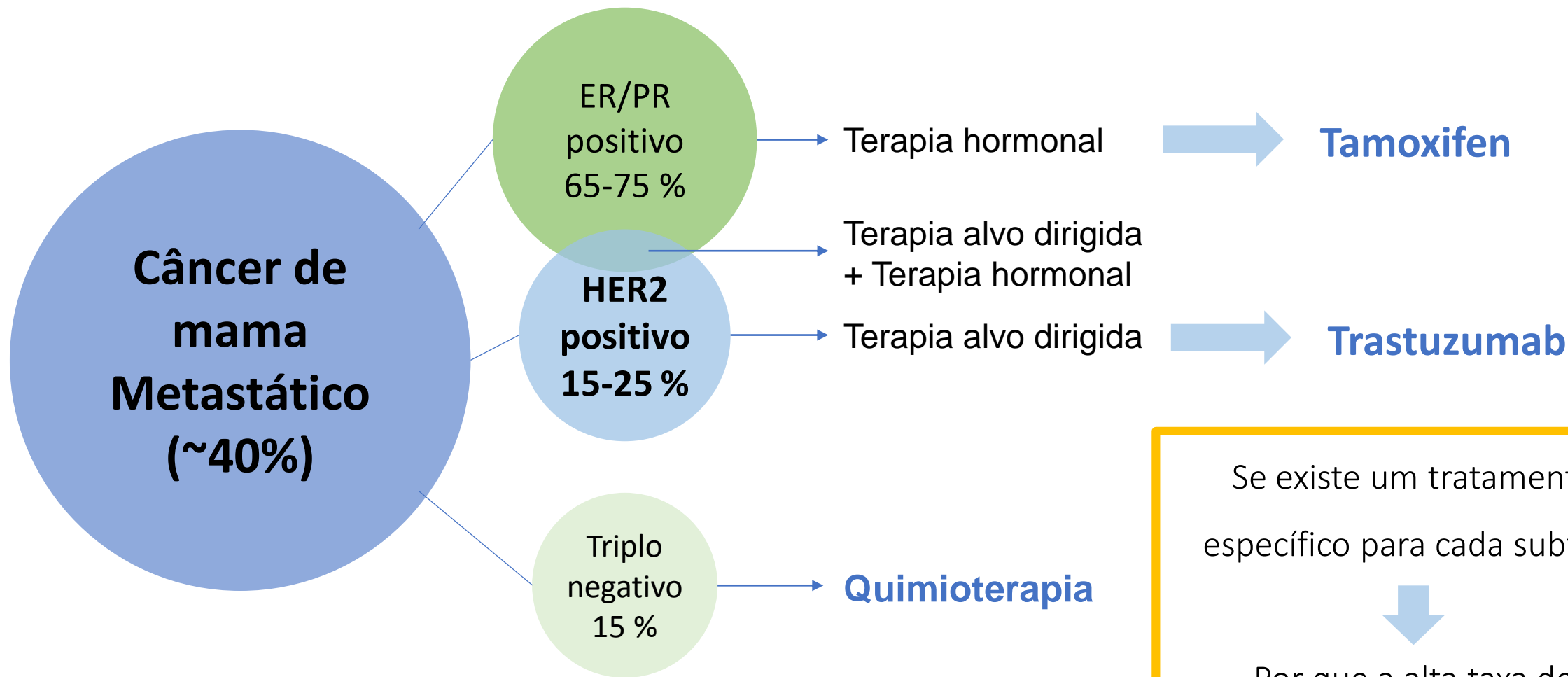
Câncer de mama metastático

Por que a alta taxa de mortalidade?

- ✓ Não é possível fazer biópsia de todas as metástase
- ✓ Tumor e metástases são heterogêneas
- ✓ Por exemplo: 10% dos pacientes detetados com tumor primário negativo para HER2 possuem suas metástases positivas para HER2 e vice-versa



Câncer de mama metastático (Diagnóstico por Imagem Molecular)



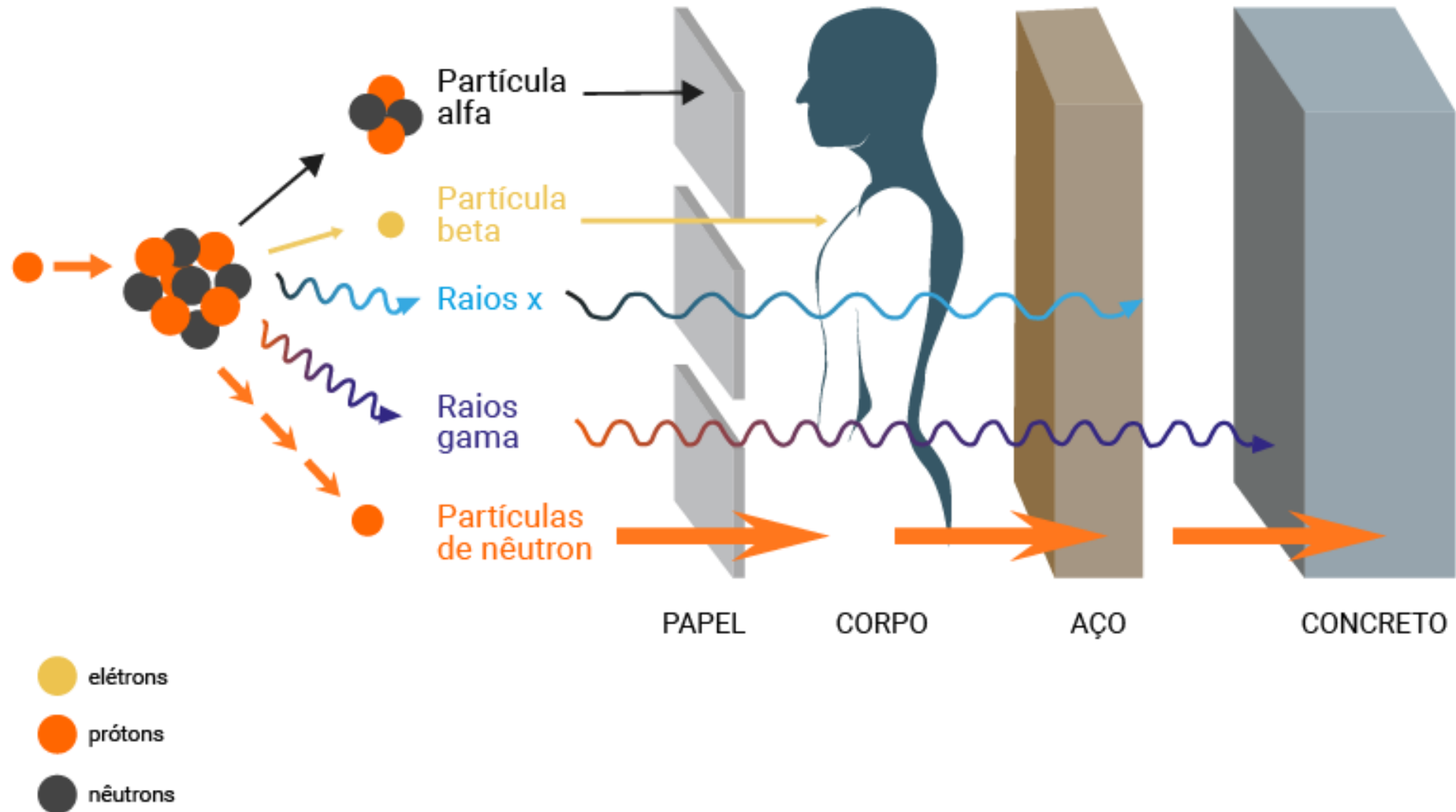
A definição do subtipo de câncer de mama é essencial para a prescrição de um tratamento

Se existe um tratamento específico para cada subtipo



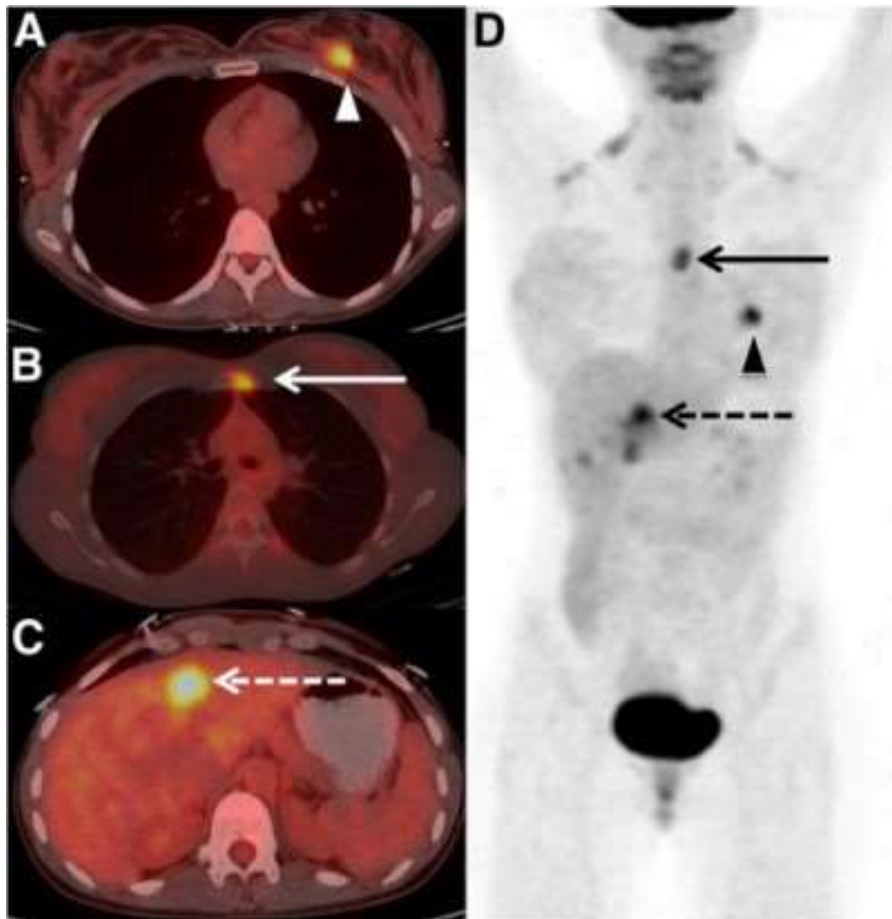
Por que a alta taxa de mortalidade?

Interação da radiação com a matéria



Câncer de mama metastático

Como é feito o diagnóstico de câncer de mama metastático?



Diagnóstico é realizado com ^{18}F -FDG ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP



Nenhum desses radiofármacos permite distinguir qual o tipo de tumor de câncer de mama, apenas informam a localização e tamanho



Problema para o planejamento terapêutico

Câncer de mama metastático

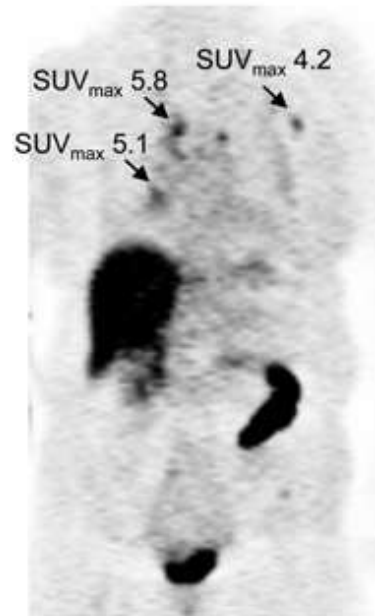


Centro de Radiofarmácia

^{18}F -FES – Fluoroestradiol

Patient A
Biopsy = ER-positive

^{18}F -FES



**Estradiol
binding**

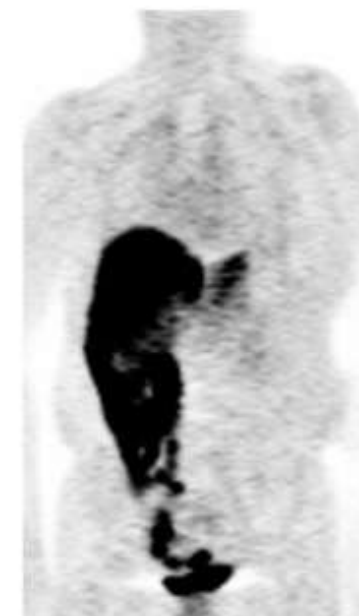
^{18}F -FDG



**Glucose
metabolism**

Patient B
Biopsy = ER-negative

^{18}F -FES



**Estradiol
binding**

^{18}F -FDG



**Glucose
metabolism**

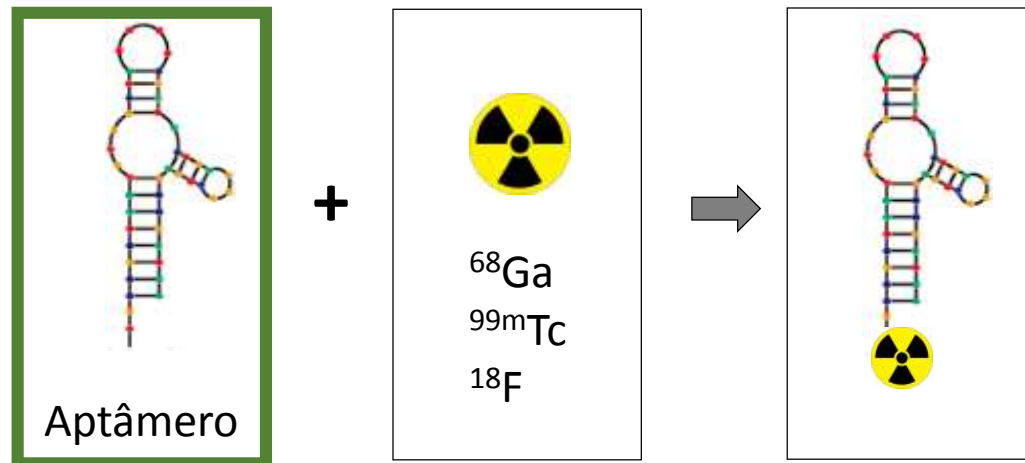
Câncer de mama metastático



Centro de Radiofarmácia

Inovação



HERtarget – HER2



✓ Desenvolvimento de um radiofármaco para diagnóstico de tumores HER2 positivos - **HERtarget**

Incidência de câncer no Brasil

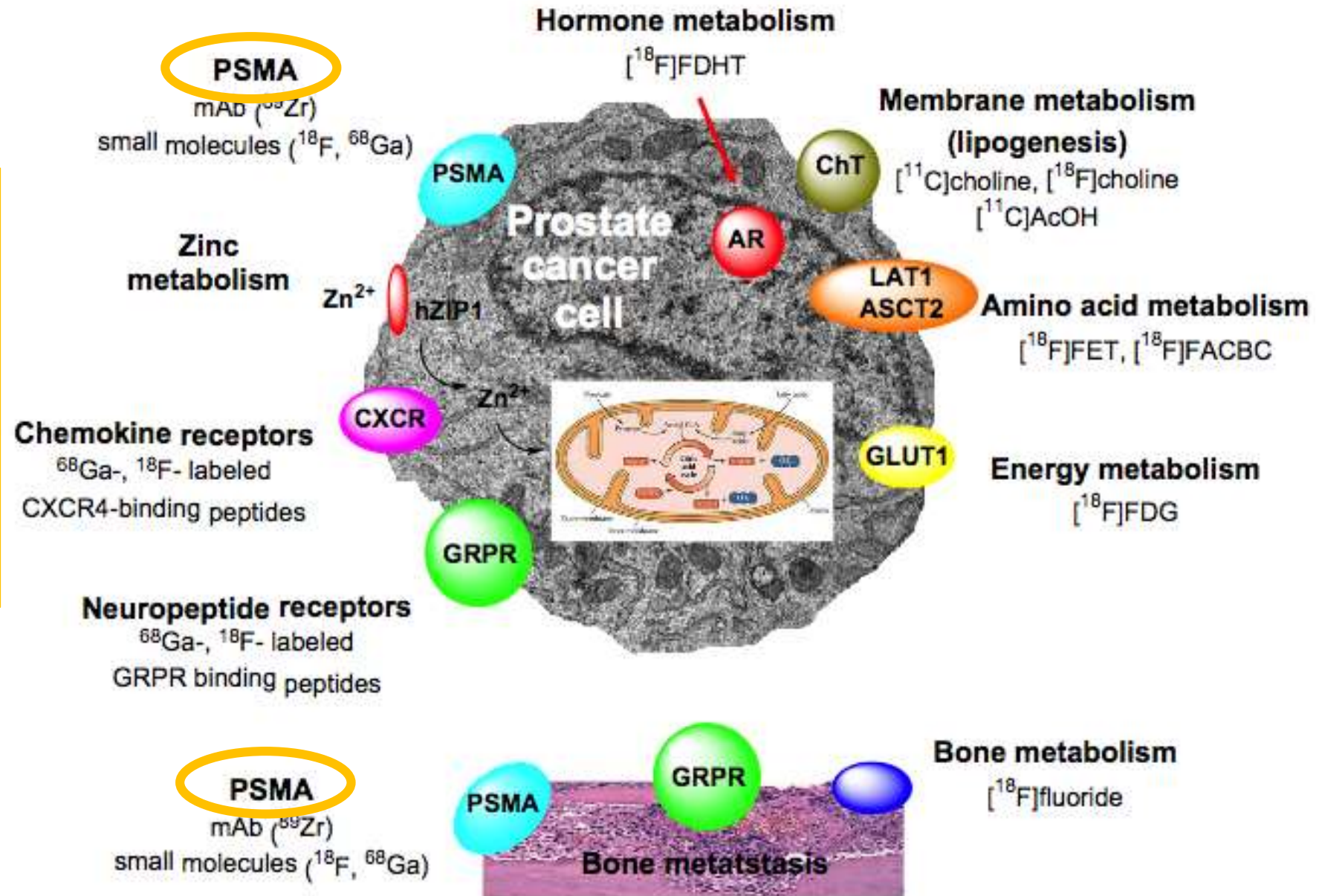
Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

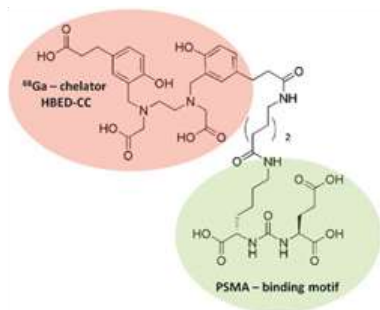
*Números arredondados para múltiplos de 10.

Câncer de próstata

Dentre os vários marcadores para câncer de próstata, o [PSMA](#) encontra-se presente apenas em tecidos da próstata e encontra-se super-expresso em **câncer de próstata**



Chemistry

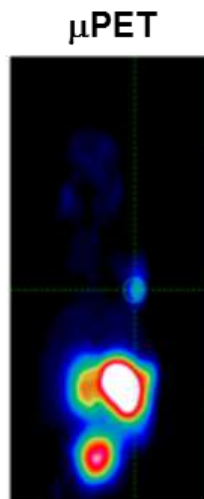


Basic Research

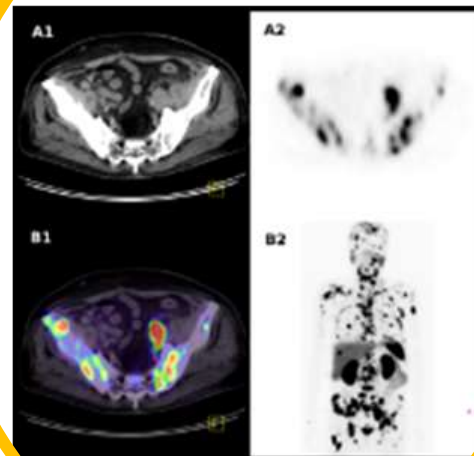
Radiopharmaceutical Drug Development



Preclinical Research



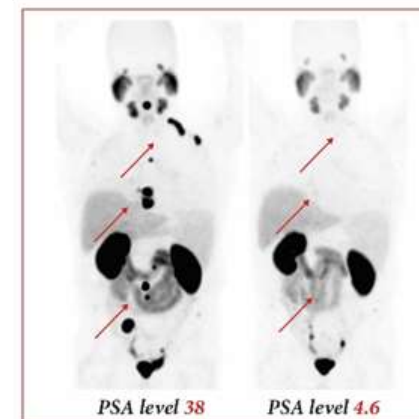
Diagnostics: ^{68}Ga -PSMA-11 (PSMA-PET/CT, -PET/MRI)



Diagnostics

Radioligand Therapy (PSMA-RLT)

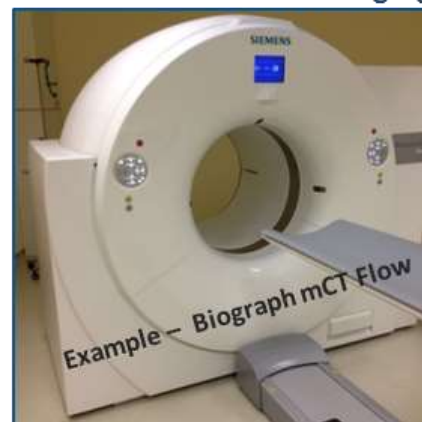
$^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617



Therapy

GMP-compliant Production

Hybrid PET/CT Imaging



Small Animal PET/MRI Imaging



Câncer de próstata - PSMA

Quando diagnosticar PSMA por PET/CT?

O diagnóstico por PET/CT usando como alvo PSMA (^{68}Ga -PSMA) é usado nos casos de subida do PSA após o paciente ter sido tratado do câncer de próstata (chamada recidiva bioquímica) – *cânceres de próstata resistentes à castração*

^{68}Ga -PSMA - é positivo para aproximadamente metade dos pacientes com PSA na faixa de 0,5-1,0 $\mu\text{g/L}$ e para mais de três quartos dos pacientes com recorrência de PSA e $\text{PSA} > 1 \mu\text{g/L}$

Como resultado, muitos departamentos de medicina nuclear que anteriormente usavam ^{18}F -Colina PET/CT, mudaram para ^{68}Ga -PSMA PET/CT

Câncer de próstata - PSMA

 No Access | Journal of Urology | Adult Urology | 1 May 2016

Diagnostic Efficacy of ^{68}Ga -PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer

Tobias Maurer, Jürgen E. Gschwend, Isabel Rauscher, Michael Souvatzoglou, Bernhard Haller, Gregor Weirich, Hans-Jürgen Wester, Matthias Heck, Hubert Kübler, Ambros J. Beer, Markus Schwaiger, and Matthias Eiber

<https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.025>

Também se verificou que, além dos cânceres de próstata resistentes à castração, **mais de 90% dos cânceres de próstata primários** apresentam níveis moderados a altos de expressão de PSMA pelo ^{68}Ga -PSMA PET/CT

Câncer de próstata - PSMA

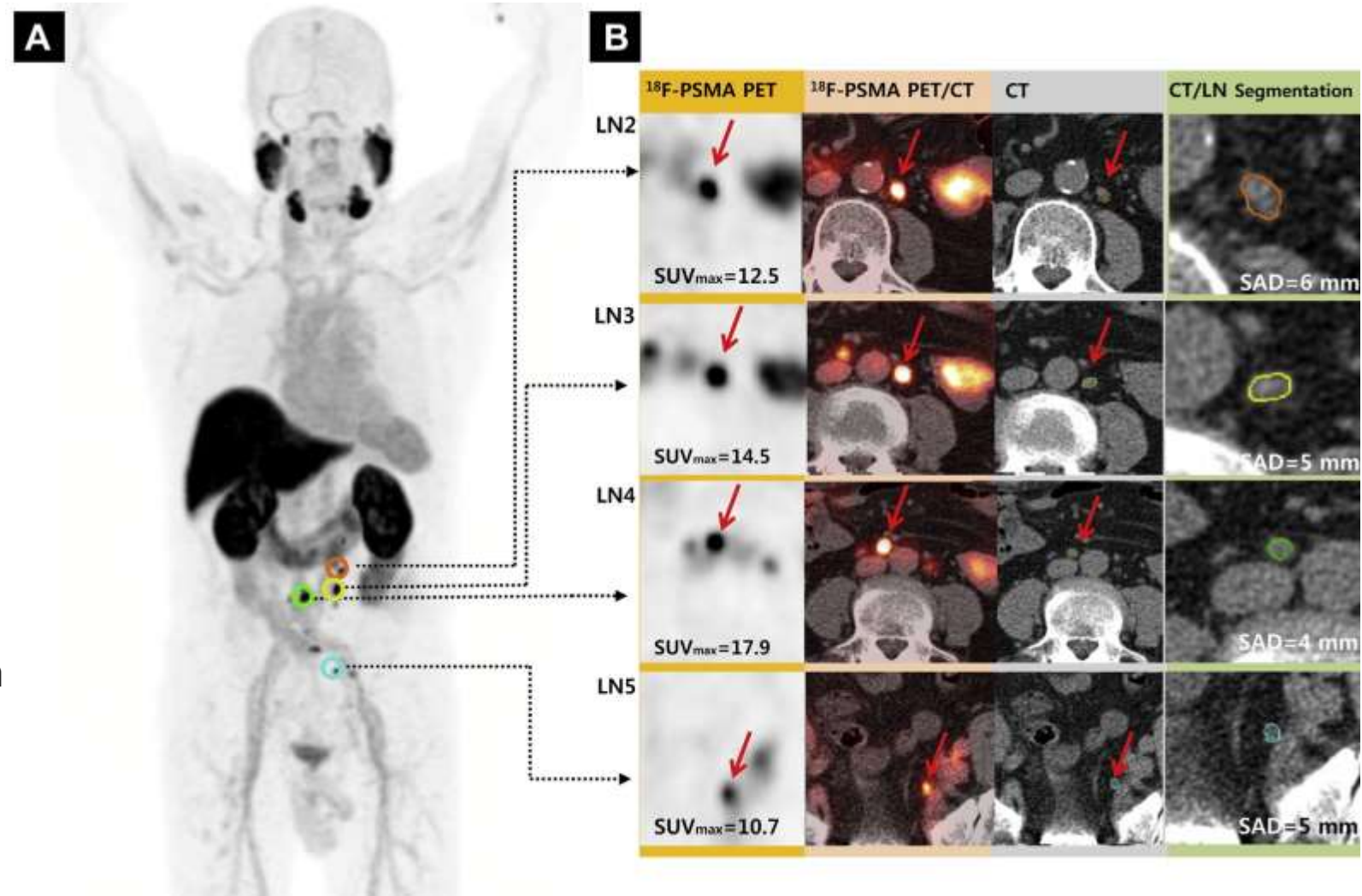


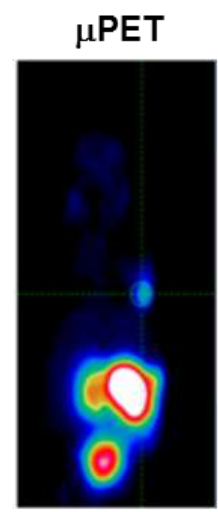
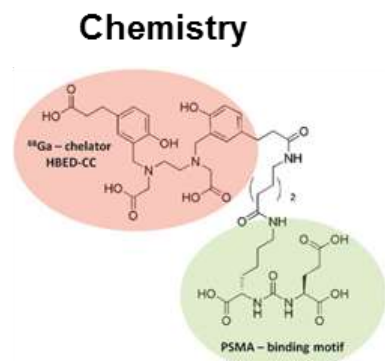
Centro de Radiofarmácia

^{18}F -PSMA (diagnóstico)

Tendo em conta que ^{68}Ga -PSMA é de acesso restrito às clínicas que possuem o gerador de ^{68}Ga .

O IPEN está investindo na produção de ^{18}F -PSMA – pode acelerar o tratamento com ^{177}Lu -PSMA





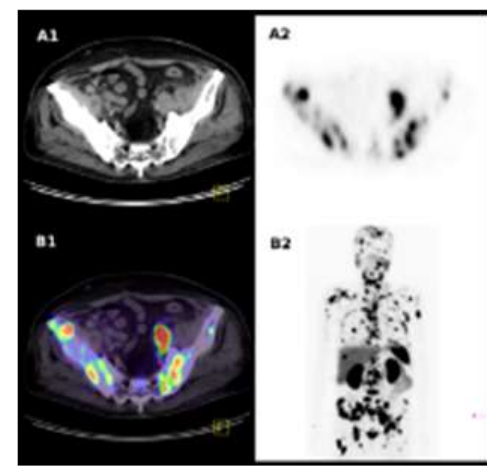
Preclinical Research

Basic Research

Radiopharmaceutical Drug Development



Diagnostics: ⁶⁸Ga-PSMA-11 (PSMA-PET/CT, -PET/MRI)



Diagnostics



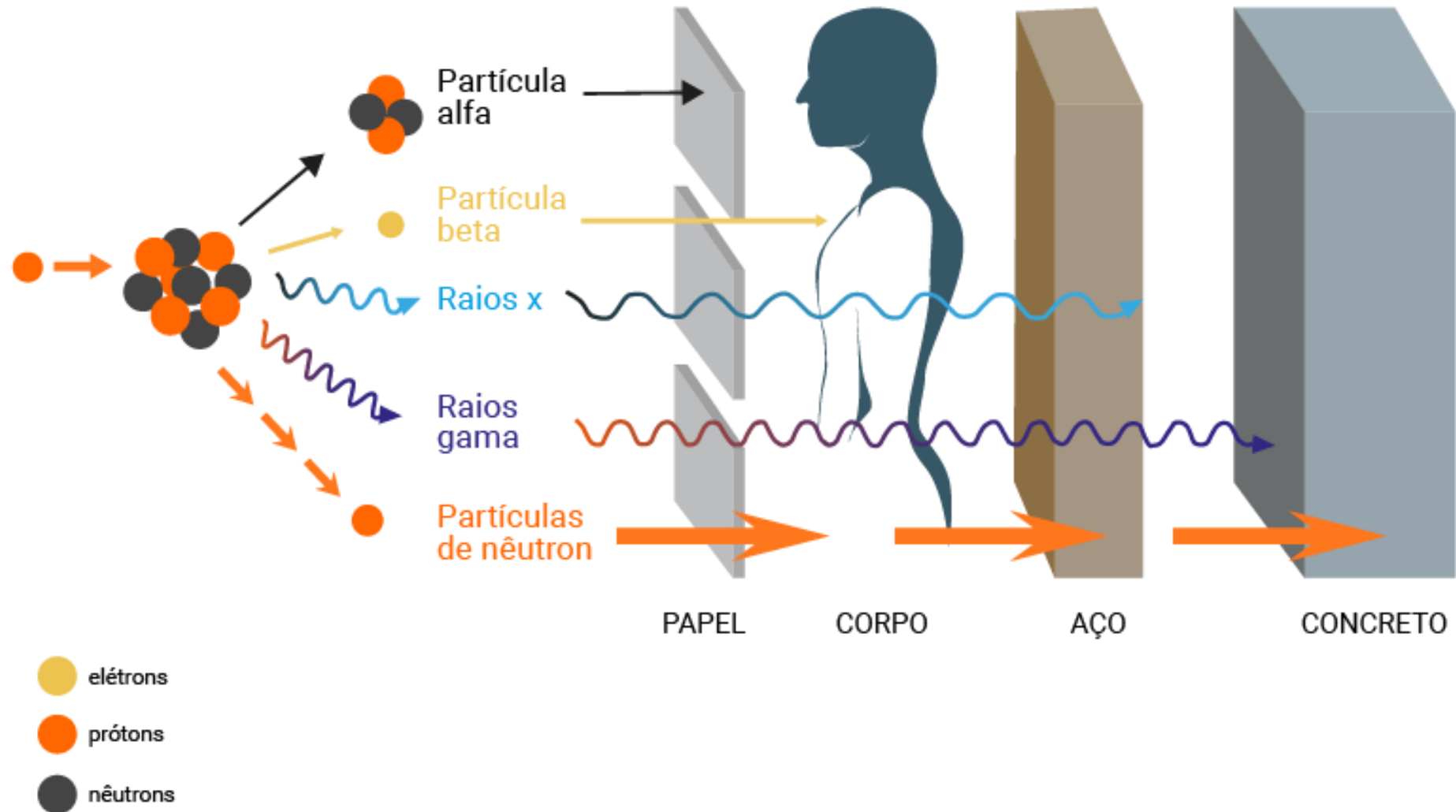
Radioligand Therapy (PSMA-RLT)
¹⁷⁷Lu/²²⁵Ac-PSMA-617

PSA level 38 PSA level 4.6

Therapy



Interação da radiação com a matéria



Câncer de próstata - PSMA



Centro de Radiofarmácia

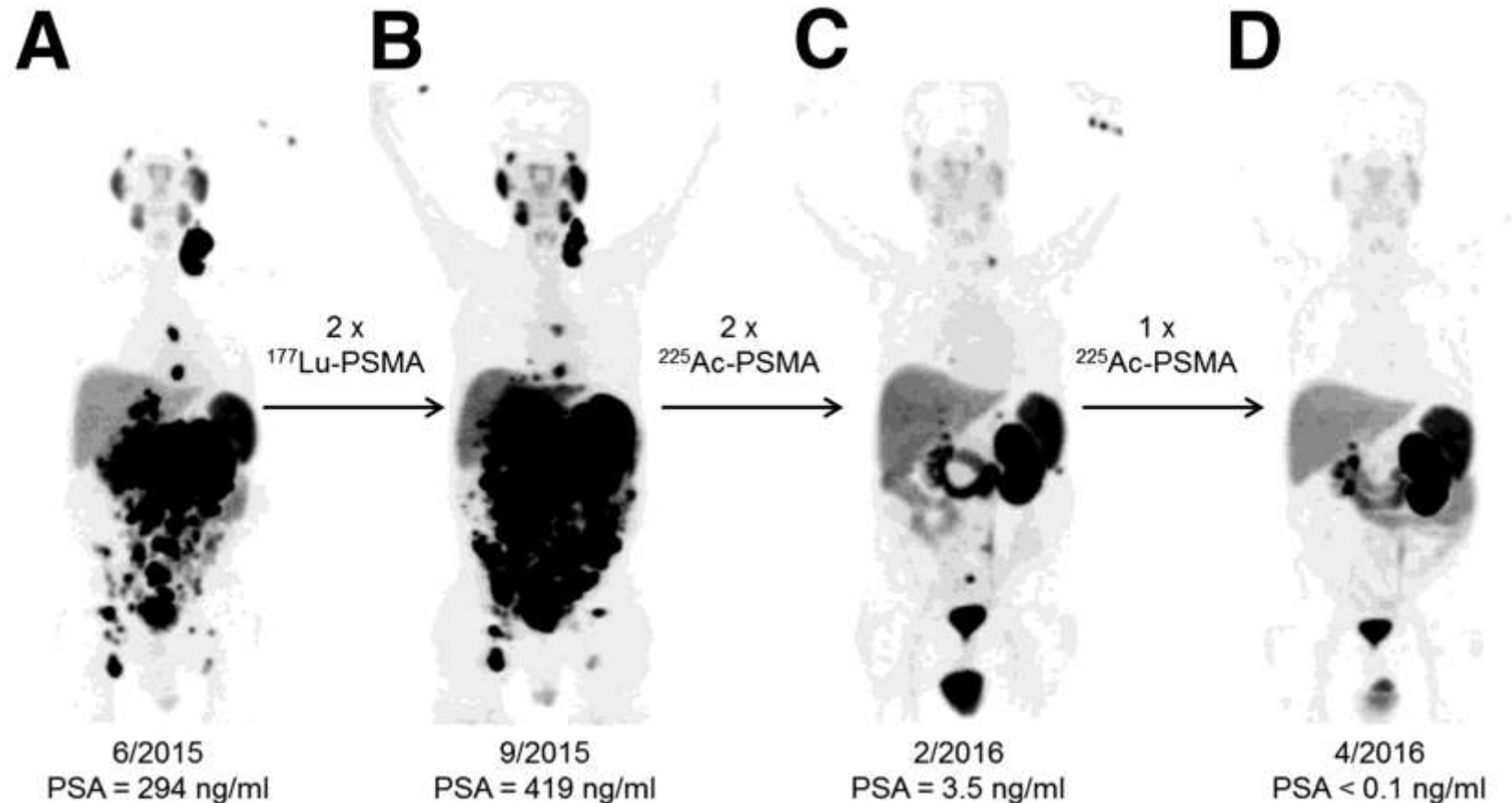
^{225}Ac -PSMA (tratamento)

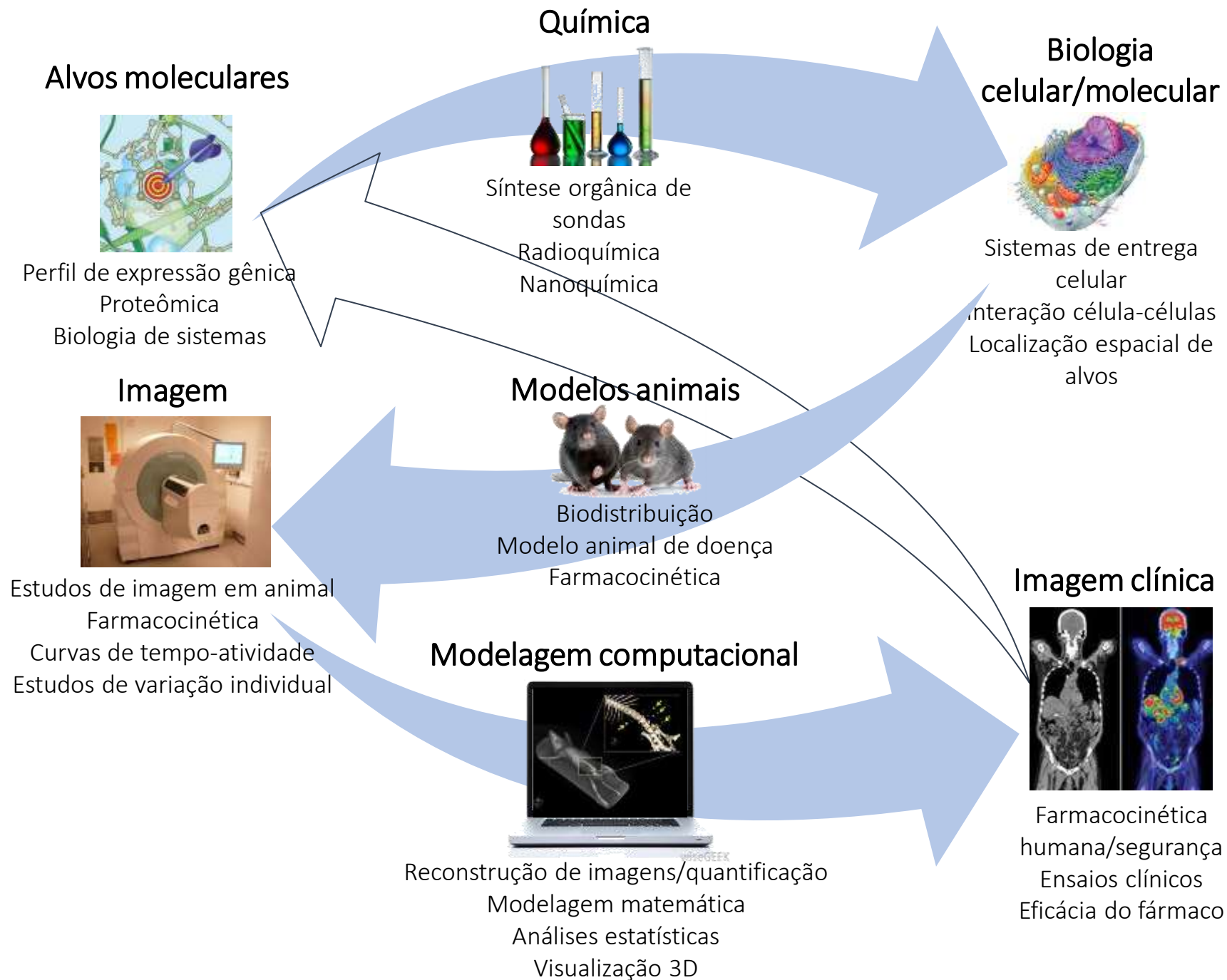
Uso de outros radionuclídeos terapêuticos (emissores alfa) para ampliar as possibilidades de tratamento quando não restam mais outras opções.

J Nucl Med. 2016 Dec;57(12):1941-1944. Epub 2016 Jul 7.

^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.

*Kratochwil C*¹, *Bruchertseifer F*², *Giesel FL*³, *Weis M*², *Verburg FA*⁴, *Mottaghy F*⁴, *Kopka K*⁵, *Apostolidis C*², *Haberkorn U*³, *Morgenstern A*².





Obrigado!