

Revisão comparativa dos ^{68}Ga -DOTA-peptídeos

Nathiele Boeno¹, Patrícia Machado Nabinger², Virginia Minghelli Schmitt³.

1 - Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil..

2 - Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Grupo RPH, Porto Alegre, Brasil..

3 - Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Grupo RPH, Porto Alegre, Brasil..

Introdução

Nos últimos anos, a Medicina Nuclear tem se voltado aos estudos de prevenção, diagnóstico e terapia personalizada focada em nível molecular e genético, alterando o manejo de cada doença de acordo com o quadro do paciente. Isto inclui o estudo de alvos específicos, ou seja, radiofármacos baseados na ligação com o receptor do tecido danificado. O acúmulo do radiofármaco quando se liga ao receptor leva à localização da doença⁽¹⁾.

As técnicas não invasivas de diagnóstico por imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, são utilizadas para obter imagens das alterações morfológicas e anatômicas normalmente associadas a alguma patologia. No entanto, essas técnicas são pouco específicas e sensíveis para o diagnóstico precoce de vários tipos de câncer ou para a detecção de pequenos neoplasmas (menores que 1 cm). Para definição de um tratamento efetivo, é essencial um método mais sensível e específico para o diagnóstico de neoplasias em fase inicial⁽²⁾.

Técnicas de diagnóstico baseadas na utilização de radioisótopos, como Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT), têm a vantagem de identificar modificações funcionais associadas a mecanismos celulares anormais pelos quais o câncer se desenvolve. Os radiofármacos têm grande importância no diagnóstico do câncer, pois são relativamente específicos e podem ser empregados tanto no diagnóstico quanto no tratamento de neoplasias^(3,4).

O interesse pela marcação com gálio-68 (^{68}Ga) deu-se principalmente devido ao desenvolvimento de um grupo de moléculas marcadas que atraíram um considerável interesse clínico. Essas moléculas são os análogos de somatostatina conjugados com o ácido DOTA (ácido tetracético 1,4,7,10-tetrazaciclodecano-N,N',N'',N'''), as quais foram desenvolvidas inicialmente para terapia radionuclídica, tendo como alvo tumores com superexpressão de receptores de somatostatina. Receptores de somatostatina são expressos fisiologicamente em alguns órgãos, como fígado, baço e rins. Tumores de origem neuroendócrina, no entanto, expressam esses receptores em uma concentração cerca de 100 vezes maior. Ao mesmo tempo, os geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ estão se tornando cada vez mais disponíveis comercialmente, possibilitando uma rápida difusão do uso desses peptídeos radiomarcados⁽⁵⁾. Estudos têm demonstrado que o ^{68}Ga ligado a DOTA-peptídeos tem desempenho nitidamente melhor quando comparado a ^{111}In -peptídeos e moléculas marcadas com ^{18}F , principalmente em células que expressam receptores de somatostatina do tipo 2 (SSTR-2)⁽⁵⁻⁷⁾.

O ^{68}Ga ligado à molécula DOTA forma complexos estáveis com 3 tipos diferentes de peptídeos (Tyr3-octreotide, Tyr3-octreotate e 1NaI3-octreotide) que têm como alvo as células de tumores neuroendócrinos, demonstrando ser esta uma abordagem adequada, pois fornece imagens de altas resolução e qualidade, proporcionando diagnósticos mais precisos⁽³⁾.

Os peptídeos ligados ao DOTA também podem ser marcados com elementos emissores de partículas β^- (ítrio-90 - ^{90}Y , lutécio-177 - ^{177}Lu ou rênio-188 - ^{188}Re) e utilizados para terapia antineoplásica. Esse tratamento é denominado PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy), que representa grande avanço no tratamento contra o câncer, pois possibilita que a terapia seja personalizada e altamente específica para cada paciente. As partículas β^- interagem intensamente com os tecidos cancerosos, causando a destruição das células tumorais⁽⁸⁾.

O objetivo deste trabalho é relatar o crescente desenvolvimento da Medicina Nuclear como nova tecnologia para diagnóstico de tumores neuroendócrinos, destacando sua importância e relevância. Os estudos disponíveis na literatura dos três principais tipos de ^{68}Ga -DOTA-peptídeos (^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTANOC) foram avaliados e comparados com relação a sua eficácia e desempenho em estudos clínicos.

Medicina nuclear no diagnóstico de tumores neuroendócrinos

Tumores neuroendócrinos representam um grupo heterogêneo de neoplasmas que são originados na crista neural. Os principais focos de tumores neuroendócrinos são o trato gastrointestinal e pulmões, mas também podem ser encontrados no pâncreas, ovário e testículos⁽⁹⁾.

A maioria dos tumores neuroendócrinos expressa alta densidade de receptores de somatostatina, possibilitando o desenvolvimento de análogos de somatostatina marcados com radionuclídeos, que permitem a localização desses tumores e suas metástases por cintilografia. A somatostatina é um peptídeo que pode ser constituído de 14 ou 28 aminoácidos. Há cinco subtipos de receptores de somatostatina humana: SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-4 e SSTR-5. Esses subtipos pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G que, juntos, têm vários efeitos sistêmicos intracelulares. A somatostatina pode ser considerada um neurotransmissor, um neuro-hormônio ou um hormônio que atua através de mecanismos locais autócrinos ou parócrinos. Os receptores tumorais se ligam com alta afinidade a análogos de peptídeos e não a um receptor mediador de ações fisiológicas ou patofisiológicas do peptídeo. Atualmente esses peptídeos radiomarcados estão sendo utilizados no diagnóstico e na terapia de tumores que expressem em grandes quantidades esses tipos de receptores^(10,11). Tumores neuroendócrinos (TNE) historicamente são considerados raros, entretanto, estimativas de incidência recentes sugerem que eles são mais comuns do que o esperado. Nos últimos anos, um crescente número de estudos científicos relatou a alta precisão dos DOTA-peptídeos na identificação de lesões tumorais quando comparados aos procedimentos de captação de imagens morfológicas (Ressonância Magnética, Tomografia computadorizada, Ultrassonografia) e cintilografia com SPECT. De fato, o tamanho reduzido da maioria dos tumores neuroendócrinos, a variação da sua localização anatômica e o baixo metabolismo dos tumores mais diferenciados têm limitado sua detecção por métodos convencionais de obtenção de imagem. A possibilidade de avaliar a presença de receptores de somatostatina através de um método não invasivo é uma das vantagens da utilização de DOTA-peptídeos, com implicação direta na terapia do paciente⁽¹²⁾.

O aumento do uso de PET/CT levanta a questão da possibilidade desse procedimento também ser indicado em casos de suspeita clínica, bioquímica ou radiológica da presença de tumores neuroendócrinos. A confirmação do diagnóstico de TNE através da detecção da alta expressão de receptores de somatostatina, com um método não invasivo que analisa o corpo inteiro é, com certeza, muito atraente. Isto representa uma grande vantagem considerando os riscos associados à obtenção de amostra para realização de biópsia, principalmente em casos de lesões muito pequenas e em locais anatômicos de difícil acesso⁽¹³⁾.

Os receptores de somatostatina (SSTR) são expressos em tumores neuroendócrinos e em outros tipos de tumores. Os receptores SSTR também são expressos em tecidos normais como glândula pituitária, glândulas salivares, tireoide, mucosa gástrica, pâncreas, duodeno, íleo e cólon. A afinidade de ligação ao receptor, internalização e biodistribuição dos diferentes ligantes do SSTR têm se mostrado dependente da constituição do peptídeo, molécula quelante (DOTA, NOTA, DFO, DTPA), cátions metálicos, ligantes e modificadores farmacocinéticos⁽¹⁴⁾.

Radiofármacos utilizados no diagnóstico de TNE

¹¹¹In-DTPA-octreotide

O radionuclídeo mais comumente utilizado para diagnóstico de tumor neuroendócrino, é o ¹¹¹In ligado à uma molécula de ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA) e ao peptídeo octreotide (¹¹¹In-DTPA-octreotide). A cintilografia por ¹¹¹In-DTPA-octreotide apresenta uma sensibilidade de 67% a 100%, que varia de acordo com o tipo de tumor neuroendócrino. Esse radiofármaco apresenta limitações, como capacidade restrita de identificar tumores pequenos (menores que 1 cm), o ¹¹¹In ser obtido através de ciclotron, sua meia-vida física ser longa e o radionuclídeo apresentar alta energia gama, resultando em alta dose de radiação ao paciente. Liga-se predominantemente aos receptores de somatostatina SSTR-2 e decai por emissão de radiação gama, o que permite captação da imagem por gama câmara (SPECT). A cintilografia utilizando o ¹¹¹In-DTPA-octreotide, também tem a desvantagem da baixa resolução de imagem obtida com o SPECT, devido à alta energia da emissão gama do radionuclídeo, assim como a biodistribuição desfavorável no fígado e baço, que oculta pequenas lesões^(11,15).

^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-octreotide

O ácido etilenodiamino-N,N'-diacético (EDDA) ligado ao ácido 6-hidrazinonicotínico (HYNIC) e ao peptídeo octreotide, marcado com ^{99m}Tc (^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-TOC), apresenta características semelhantes ao ¹¹¹In-DTPA-octreotide. Devido ao octreotide ser um peptídeo análogo de somatostatina, esse radiofármaco também é extremamente específico para o diagnóstico de tumores neuroendócrinos e possui forte afinidade por receptores de somatostatina SSTR2, com menor afinidade pelos receptores SSTR3 e SSTR5. Apresenta captação fisiológica no fígado, rins, baço e bexiga. O diagnóstico por SPECT utilizando ^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-TOC possui sensibilidade de aproximadamente 79% e alguns estudos indicaram que o ^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-TOC apresentou melhor desempenho em estudos clínicos do que o ¹¹¹In-DTPA-octreotide, tendo maior taxa de captação e fornecendo imagens de qualidade superior⁽¹⁶⁾. O ^{99m}Tc é produzido por um gerador de radioisótopo de viabilidade diária (⁹⁹Mo/^{99m}Tc), tem meia-vida de seis horas, emissão de raios gama de 140 keV e possui características ideais para procedimentos de imagens em medicina nuclear. Com relação ao ¹¹¹In-DTPA-octreotide, o ^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-TOC tem a vantagem de ser marcado com um

radionuclídeo obtido através de gerador, diferente do ^{111}In que é obtido através de ciclotron⁽¹⁷⁾.

Fluor-2-desoxi-D-Glicose (^{18}F -FDG)

O ^{18}F -FDG é um dos principais radiofármacos utilizados em PET/CT para diagnóstico de tumores. Diferentemente do ^{68}Ga , que é produzido em gerador, o flúor-18 (^{18}F) é produzido através de ciclotron. Ele explora o aumento da atividade glicolítica apresentada por células tumorais, o que aparentemente não ocorre com tumores neuroendócrinos. Essa parece ser a principal característica que limita o uso do ^{18}F -FDG para diagnosticar essa categoria de tumores. Entretanto, o ^{18}F -FDG pode ser utilizado na obtenção de imagens de tumores neuroendócrinos, para monitorar o aumento da atividade metabólica das células tumorais, dado que impacta diretamente no prognóstico e na avaliação da resposta terapêutica. A combinação do uso de ^{18}F -FDG e peptídeos análogos de somatostatina marcados com ^{68}Ga parece ser a abordagem mais completa e adequada para obtenção do diagnóstico de tumores neuroendócrinos. Através dessa combinação, é possível avaliar a extensão e nível de diferenciação das células tumorais, detectar o foco primário do tumor e tecidos metastáticos, definir o tratamento adequado de acordo com o nível de desenvolvimento do tumor e selecionar potenciais candidatos para terapia com utilização de peptídeos específicos marcados radioativamente. Por essa razão, o exame de PET/CT com ^{18}F -FDG deve ser considerado um recurso complementar para diagnóstico de tumores neuroendócrinos⁽¹⁸⁾.

GÁLIO-68 (^{68}Ga)

Os radiofármacos mais comumente utilizados são os marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, mas atualmente estruturas marcadas com elementos que decaem por emissão de pósitrons, como o ^{68}Ga , ^{66}Ga , ^{18}F , ^{86}Y e o ^{64}Cu têm sido amplamente estudadas. O ^{68}Ga apresenta a vantagem de estar disponível a partir de um gerador local, tornando-o independente de um ciclotron⁽¹⁹⁾.

O ^{68}Ga possui meia-vida de 68 minutos, decaindo através da emissão de pósitrons (89%) e através de captura eletrônica (11%). Os pósitrons emitidos são partículas β^+ com energia de 1.92 MeV (mega eletrovolts). Quando o pósitron aniquila-se com um elétron, emite dois fótons gama, em direções opostas, com energia de 511 KeV cada⁽²⁰⁾. Como o ^{68}Ga é um emissor de pósitrons, e portanto captado através de câmara PET, ele fornece uma imagem com qualidade, sensibilidade e velocidade superiores em comparação aos obtidos com gama câmara convencional, utilizando ^{111}In e/ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Isso facilita o diagnóstico da doença quando esta não pode ser detectada por imagem estrutural, através de tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, devido ao tumor ser muito pequeno ou à falta de alterações anatômicas no órgão. Além disso, a obtenção de imagem por PET tem como vantagem a possibilidade de uma semi-quantificação dos receptores de somatostatina⁽¹⁹⁾.

As pesquisas com ^{68}Ga iniciaram no começo da década de 50, inicialmente descoberto como um subproduto do germânio-68 (^{68}Ge). O gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ é uma fonte contínua de ^{68}Ga independente de um ciclotron e, devido ao tempo de meia-vida do radionuclídeo pai ser de 271 dias, com vida útil bastante extensa, podendo ser utilizado por pelo menos 6 meses⁽²¹⁾.

Estudos com radiofármacos marcados com ^{68}Ga demonstraram que diversas funções hoje acessíveis com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ já podem ser utilizadas com ^{68}Ga , como por exemplo, perfusão e função miocárdica, fluxo sanguíneo, função renal e função hepática. Os ^{68}Ga -DOTA-peptídeos são moléculas pequenas e fornecem boas propriedades farmacocinéticas, pois o processo de ligação aos receptores é rápido, assim como o clearance, o que possibilita uma boa obtenção de imagem. Os peptídeos conjugados com ^{68}Ga -DOTA são rapidamente eliminados do sangue e após 4 horas nenhum metabólito radioativo é encontrado no plasma nem na urina. A excreção é quase inteiramente realizada pelos rins, sendo possível observar captação desses radiofármacos nos rins e na bexiga⁽²¹⁾. A principal indicação do uso de peptídeos conjugados com ^{68}Ga -DOTA é a obtenção de imagem de tumores neuroendócrinos, que normalmente apresentam alta densidade de receptores SSTR. O composto pode ser utilizado para localização primária do tumor e detecção de tecidos metastáticos, acompanhamento de pacientes que comprovadamente possuem a doença para avaliação da progressão desta, selecionar pacientes que desenvolvem metástases para tratamento com radionuclídeos que se ligam especificamente a receptores SSTR (^{177}Lu ou ^{90}Y -DOTA-peptídeos), monitoramento da resposta terapêutica, entre outros⁽²²⁾.

Uma vantagem da utilização de diagnóstico com peptídeos radiomarcados é o impacto no tratamento do paciente. O conceito de traçador teranóstico indica que, quando o diagnóstico é positivo, o traçador utilizado pode ser marcado com radionuclídeos com ação terapêutica como o ^{90}Y , ^{177}Lu ou ^{188}Re . Isso torna a terapia extremamente eficiente, pois, devido aos resultados obtidos com o traçador, é possível orientar a terapia de forma personalizada, atribuindo informações como biodistribuição, órgãos com maior captação, além de poder mapear a excreção do radiofármaco, a fim de definir a necessidade de proteção renal antes do tratamento⁽⁴⁾.

O curto tempo de meia vida do ^{68}Ga permite que sejam feitos exames repetidas vezes, o que é bastante valorizado em estudos clínicos e acompanhamento de tratamentos, proporcionando meios para que seja realizado um diagnóstico e posterior tratamento de forma personalizada para o paciente. O rápido tempo que decorre a partir da injeção até que seja possível a aquisição da imagem também contribui para a realização repetida do exame, assim como o rápido clearance sanguíneo⁽²³⁾.

Geradores de ^{68}Ga

Os geradores de ^{68}Ga possuem uma boa estratégia de custo-benefício. O radionuclídeo filho pode ser obtido no momento em

que será utilizado, com alta atividade específica e livre de contaminantes. Esta vantagem se aplica, principalmente, para radionuclídeos que possuem um tempo de meia-vida curto, não sendo necessária uma instalação de produção de radioisótopos próxima a radiofarmácia hospitalar. Além disso, o tempo de meia vida física de 68 minutos não é adequado para ser transportado a longas distâncias⁽²⁴⁾.

O ^{68}Ge , o radionuclídeo pai, é produzido em ciclotron e decai por captura eletrônica, dando origem ao ^{68}Ga . Para o desenvolvimento de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ capaz de fornecer um eluato contendo ^{68}Ga e livre de ^{68}Ge , é necessária uma técnica específica que garanta a separação dos nuclídeos. Para poder ser utilizado, quando necessário, o eluato contendo ^{68}Ga deve ser purificado para remover os traços de ^{68}Ge e íons metálicos, e concentrado para aumentar a atividade radioativa⁽²⁵⁾.

Dota-peptídeos para diagnóstico de tumores neuroendócrinos

Peptídeos ligados ao DOTA e marcados com ^{68}Ga , como o DOTATATE, DOTATOC e DOTANOC, ligam-se especificamente a receptores de somatostatina (SSTR). O ácido DOTA serve como molécula quelante, ligando-se ao radionuclídeo e ao peptídeo. De acordo com vários estudos, o diagnóstico de tumores neuroendócrinos através de PET é superior aos métodos de imagem mais usados, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e SPECT^(9,26,27).

^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE e ^{68}Ga -DOTANOC têm sido amplamente utilizados em estudos clínicos, demonstrando rápida farmacocinética, curto tempo de exame, baixa dose de radiação e altas sensibilidade, resolução de imagem e taxa de detecção. Também apresenta a possibilidade de quantificação dos receptores de somatostatina. O diagnóstico mais preciso e específico permite a correta seleção de pacientes que devem receber uma terapia individualizada contra o câncer⁽²³⁾.

O diagnóstico por ^{68}Ga -DOTA-peptídeos PET/CT apresenta vantagem na detecção dos tumores neuroendócrinos em fase inicial, pois algumas lesões iniciais do tumor são pequenas e difíceis de detectar através dos meios convencionais. Por ter maior expressão de receptores SSTR-2 na fase inicial, há maior afinidade e captação do radiofármaco. Isso possibilita uma localização anatômica mais precisa, até das menores lesões tumorais que são receptor positivas (6 mm)⁽²⁸⁾.

^{68}Ga -DOTATATE (DOTA-Tyr3-octreotate)

O DOTATATE é um análogo da somatostatina que se liga ao receptor SSTR-2 e pode ser radiomarcado com ^{68}Ga , o qual é um radionuclídeo emissor de pósitrons. O ^{68}Ga -DOTATATE é rapidamente excretado pelos sítios não alvo. Recentes estudos mostram que peptídeos marcados com ^{68}Ga têm grande potencial para melhorar o diagnóstico de tumores neuroendócrinos. Um estudo realizado por Kayani et al. mostrou que o exame de PET/CT com ^{68}Ga -DOTATATE identificou lesões tumorais em 82% dos casos estudados. O estudo também demonstrou que, aparentemente, o grau de desenvolvimento e proliferação do tumor está relacionado com a captação do ^{68}Ga -DOTATATE. Tumores com menor grau de desenvolvimento expressam mais receptores de somatostatina, resultando em maior captação do ^{68}Ga -DOTATATE, em comparação com o ^{18}F -FDG, que é mais captado por tumores com maior grau de desenvolvimento⁽¹¹⁾. Por ser produzido em gerador, o ^{68}Ga -DOTATATE, além de ser uma fonte conveniente e com bom custo-benefício, também permite um exame mais rápido em relação ao ^{111}In -DTPA-octreotide. Um estudo realizado com 47 pacientes que possuíam evidências da presença de tumor neuroendócrino (obtidas através de ressonância magnética, tomografia computadorizada e PET/CT), o ^{68}Ga -DOTATATE foi capaz de identificar a doença em 41 deles, enquanto que o ^{111}In -DTPA octreotide identificou em apenas 16 dos casos. Além disso, o ^{68}Ga -DOTATATE detectou 168 lesões, das 226 identificadas por outros exames de imagem. Já o ^{111}In -DTPA-octreotide detectou apenas 27 lesões. O mesmo estudo concluiu que o ^{68}Ga -DOTATATE detectou 74% das lesões tumorais em um grupo de pacientes com resultado negativo ou com baixa captação de ^{111}In -DTPA-octreotide. Também mostrou que houve mudança na abordagem clínica em 70,6% dos casos⁽¹⁵⁾. O ^{68}Ga -DOTATATE demonstrou ser um radiotraçador sensível e específico. No estudo de Haug realizado em 2012, apresentou sensibilidade de 81% e especificidade de 90%. Devido ao baixo número de resultados falso positivos e falso negativos, o ^{68}Ga -DOTATATE é uma importante ferramenta no diagnóstico de tumores neuroendócrinos, no caso de suspeita baseada em sintomas clínicos, marcadores tumorais elevados ou massas tumorais não definidas⁽²⁹⁾. Outro estudo realizado por Haug e colaboradores abordou o papel do ^{68}Ga -DOTATATE na avaliação da resposta terapêutica no tratamento de tumores neuroendócrinos. Conforme o estudo é essencial realizar o acompanhamento do tratamento a fim de evitar efeitos colaterais, custo elevado da terapia e piora do quadro clínico. Os pacientes do estudo foram submetidos ao PET/CT com ^{68}Ga -DOTATATE antes e após um ciclo de tratamento anticâncer. O estudo sugeriu que o ^{68}Ga -DOTATATE pode contribuir para análise de parâmetros relevantes na avaliação do tratamento anticâncer⁽³⁰⁾. Outro estudo concluiu que as imagens feitas com o ^{68}Ga -DOTATATE forneceram importantes informações adicionais, as quais não foram obtidas através de outros meios de diagnóstico, que impactaram no manejo da terapia em 57% dos casos estudados. A região óssea foi o local que o ^{68}Ga -DOTATATE mais frequentemente forneceu informações adicionais no diagnóstico⁽¹⁹⁾.

^{68}Ga -DOTANOC (DOTA-1NaI3 octreotide)

O ^{68}Ga -DOTANOC é um radiofármaco que apresenta afinidade por receptores de somatostatina SSTR-2, SSTR-3 e SSTR-5. Ele é fisiologicamente distribuído em órgãos que normalmente expressam alta quantidade de receptores de somatostatina. O órgão que possui maior captação do ^{68}Ga -DOTANOC é o baço, o qual é frequentemente considerado órgão de referência para

imagem com ^{68}Ga -DOTANOC em PET/CT. A captação na glândula pituitária e adrenal também é fisiologicamente constante. Um baixo nível de captação pode ser observado no fígado e glândula tireoide, entretanto, a captação na glândula tireoide é variável. Um baixo e variável nível de captação também pode ser encontrado no pâncreas. O ^{68}Ga -DOTANOC é geralmente bem tolerado por todos os pacientes, não apresentando reações adversas⁽¹⁸⁾. Além disso, o ^{68}Ga -DOTANOC, parece mostrar propriedades de imagem superiores quando comparado com os demais peptídeos marcados com ^{68}Ga ⁽³¹⁾. O ^{68}Ga -DOTANOC teve seu desempenho comparado com o do ^{18}F -DOPA em um estudo realizado em 2008. O ^{18}F -DOPA também é um radiofármaco emissor de pósitrons utilizado em PET e seu mecanismo de ação se baseia na atividade metabólica das células tumorais. O ^{68}Ga -DOTANOC se mostrou superior ao ^{18}F -DOPA, pois identificou maior número de lesões metastáticas e o foco primário do tumor. O ^{18}F -DOPA apresentou limitações no processo de síntese e na interpretação das imagens obtidas. O ^{18}F -DOPA possivelmente apresenta vantagem na detecção de tumores pouco diferenciados, que tem maior atividade metabólica e menor expressão de receptores de somatostatina(7). O ^{68}Ga -DOTANOC foi avaliado para detecção de tumores neuroendócrinos de apresentação incomum, em particular o paraganglioma. Os resultados das análises feitas com esse traçador foram úteis em 85% dos casos avaliados. Além de detectar a forma incomum do tumor, o ^{68}Ga -DOTANOC influenciou o manejo da terapia(32). Quando o diagnóstico de tumor neuroendócrino é realizado por PET com DOTA-peptídeos, o resultado implica diretamente no gerenciamento da terapia medicamentosa. Um estudo indicou que o resultado das imagens obtidas por ^{68}Ga -DOTANOC influenciou na alteração do tratamento de mais da metade da população estudada (90 pacientes). Após o PET/CT com ^{68}Ga -DOTANOC, na maioria dos casos, os pacientes foram orientados a iniciar terapia com PRRT. Alguns pacientes foram indicados a realizar cirurgia e em seis casos evitou-se a realização desnecessária de cirurgia⁽³³⁾. O ^{68}Ga -DOTANOC é extremamente específico para detecção de tumores neuroendócrinos pancreáticos, pois eles expressam grandes quantidades de receptores SSTR-2, SSTR-3 e SSTR-5, que são os receptores pelos quais o ^{68}Ga -DOTANOC tem grande afinidade. No estudo realizado por Campana e colaboradores, o ^{68}Ga -DOTANOC teve melhor desempenho na identificação de tumores bem diferenciados, que tem menor atividade metabólica e maior expressão de receptores SSTR⁽³⁴⁾.

Em um estudo realizado em 2012 por Ambrosini, foi avaliado o desempenho do ^{68}Ga -DOTANOC na detecção de tumores neuroendócrinos em pacientes com suspeita da doença. De um grupo de 131 pacientes com suspeita de tumor neuroendócrino, o diagnóstico com PET/CT foi positivo em 17 casos, negativo em 112 casos e falso negativo em 2 casos. Sessenta e seis pacientes tinham a suspeita baseada no aumento do nível de marcadores sanguíneos, e o diagnóstico utilizando ^{68}Ga -DOTANOC identificou apenas 1 caso positivo. O estudo mostrou que a precisão do ^{68}Ga -DOTANOC é de 98% e sensibilidade de 89,5%{13ref}. Um estudo realizou análise da taxa da substância que é absorvida pelos órgãos alvo (rins, bexiga, fígado e baço) e constatou que o ^{68}Ga -DOTANOC apresenta absorção bem menor do que o ^{111}In -DTPA-octreotide e que o ^{111}In -DOTANOC. A dose efetiva necessária de ^{68}Ga -DOTANOC é menos da metade da dose efetiva de ^{111}In -DTPA-octreotide e de ^{111}In -DOTANOC(31).

^{68}Ga -DOTATOC (DOTA-Tyr3-octreotide)

O ^{68}Ga -DOTATOC também tem sido amplamente utilizado no diagnóstico de tumores neuroendócrinos, devido à captação do peptídeo radiomarcado mesmo nas menores lesões tumorais. Além de possuir afinidade pelo receptor de somatostatina SSTR-2, possui também afinidade pelo receptor SSTR-5. Assim como o ^{68}Ga -DOTATATE e o ^{68}Ga -DOTANOC, possui a vantagem de poder ser marcado com radionuclídeos emissores de partículas β^- , para atuar como elemento da terapia antineoplásica. Pode ser marcado com ^{111}In , ^{68}Ga e ^{86}Y para diagnóstico e com ^{90}Y ou ^{177}Lu para uso em terapia⁽³⁵⁾. Um estudo que comparou o ^{68}Ga -DOTATOC e o ^{18}F -FDG, mostrou que o ^{68}Ga -DOTATOC teve maior captação do que o ^{18}F -FDG em todos os pacientes avaliados. Identificou 57 de um total de 63 lesões, revelando melhor desempenho no diagnóstico de células tumorais, pois não identificou apenas 6 lesões, enquanto que o ^{18}F -FDG deixou de identificar 20 lesões. Em um dos pacientes estudados, uma pequena lesão metastática foi identificada apenas pelo ^{68}Ga -DOTATOC. De acordo com o valor de captação do ^{68}Ga -DOTATOC, alguns pacientes do estudo foram selecionados para terapia radionuclídica com ^{90}Y -DOTATOC⁽⁶⁾. Um estudo realizado por Gabriel et al. demonstrou que o ^{68}Ga -DOTATOC possui alta precisão (96%), sensibilidade (97%) e especificidade (92%). Em 21,4% dos pacientes estudados, a avaliação com ^{68}Ga -DOTATOC forneceu relevantes informações clínicas em comparação com diagnósticos por imagem obtidos anteriormente, incluindo a descoberta de metástase óssea em 9 pacientes. O foco primário do tumor foi identificado em 5 pacientes, o qual não foi identificado em nenhum dos paciente através da tomografia computadorizada. Em 12 pacientes desse estudo, o ^{68}Ga -DOTATOC foi capaz de identificar pequenas lesões metastáticas que não foram diagnosticadas com nenhuma outra modalidade de diagnóstico por imagem. Também apresentou melhor desempenho em comparação com SPECT e CT⁽⁹⁾. Quando comparado com ^{111}In -DTPA-octreotide, o ^{68}Ga -DOTATOC mostrou-se superior na identificação de lesões no pulmão e nos ossos, apresentando maior taxa de captação tumoral⁽²⁶⁾. Com o ^{68}Ga -DOTATOC, é possível obter informações sobre o estágio de tumores que expressam receptores de somatostatina. Também é utilizado como indicador da progressão da doença, detectando novas metástases que se desenvolvem durante a terapia⁽³⁶⁾. O estudo prévio da quantificação da captação em tumores e órgão alvo permite uma indicação de terapia mais adequada, de acordo com o perfil da doença de cada paciente⁽³⁷⁾. Foi evidenciado que o ^{68}Ga -DOTATOC desenvolve um papel muito importante no gerenciamento da terapia medicamentosa antineoplásica. Em 24 dos ^{68}Ga pacientes (38%) avaliados no estudo, os dados obtidos através do exame com ^{68}Ga -DOTATOC foram diretamente impactantes no manejo da terapia⁽³⁸⁾. Outro estudo concluiu que além de possuir 91,7% de sensibilidade e 93,5% de especificidade, o ^{68}Ga -DOTATOC impactou no manejo do tratamento de mais de 50% dos pacientes estudados⁽³⁹⁾. O ^{68}Ga -DOTATOC apresenta alta sensibilidade na detecção de tumores neuroendócrinos pancreáticos. Em um estudo, foi capaz de identificar o foco primário do tumor em 100% dos casos. Também apresentou alta sensibilidade (93%) na detecção de metástases. Em comparação com ^{18}F -FDG e com tomografia

computadorizada, teve melhor desempenho, apresentando maior captação do radiofármaco e identificação de tumores e metástases⁽⁴⁰⁾. De 85 a 100% dos tumores neuroendócrinos gastrointestinais e pancreáticos apresentam superexpressão de receptores de somatostatina SSTR-2, SSTR-3 e SSTR-5, tornando esse radionuclídeo bastante específico para esse tipo de tumores. O ⁶⁸Ga-DOTATOC é uma ferramenta muito útil para diagnóstico e avaliação do estágio de tumores neuroendócrinos pancreáticos. Entretanto, a análise das imagens obtidas deve ser feita com cautela para evitar a ocorrência de resultados falso-positivos, já que o pâncreas apresenta captação do radionuclídeo mesmo em tecido saudável⁽⁴⁰⁾.

Comparações entre os análogos

Um estudo realizado por Poeppel e colaboradores, comparou o ⁶⁸Ga-DOTATATE e o ⁶⁸Ga-DOTATOC. Conforme pesquisa realizada, a afinidade por receptores SSTR-2 do ⁶⁸Ga-DOTATATE é 10 vezes maior do que a do ⁶⁸Ga-DOTATOC. Entretanto, os resultados do estudo mostraram que a maior afinidade do ⁶⁸Ga-DOTATATE não se mostrou clinicamente relevante, já que o ⁶⁸Ga-DOTATOC apresentou maior taxa de captação tumoral e detecção de lesões do que o ⁶⁸Ga-DOTATATE⁽³⁵⁾. Quando comparados em um estudo, o ⁶⁸Ga-DOTATATE e o ⁶⁸Ga-DOTANOC, apresentaram padrões muito similares. Excelente obtenção de imagens, detecção de lesões tumorais em 14 dos 20 pacientes avaliados e resultado negativo em 6. A avaliação das imagens mostrou um padrão de distribuição parecido para os dois marcadores. Entretanto, o ⁶⁸Ga-DOTATATE apresentou maior captação nas glândulas pituitária e salivar e nas regiões da cabeça e pescoço. Isso indica uma provável vantagem na utilização do ⁶⁸Ga-DOTANOC para diagnóstico de lesões nestas regiões. O ⁶⁸Ga-DOTANOC apresentou maior captação no fígado e baço quando comparado com o ⁶⁸Ga-DOTATATE. Embora a análise visual das lesões tenha indicado o mesmo padrão de captação, as análises quantitativas mostraram que o índice de captação tumoral do ⁶⁸Ga-DOTATATE foi significativamente maior do que o ⁶⁸Ga-DOTANOC. Além disso, o ⁶⁸Ga-DOTATATE identificou maior número de lesões do que o ⁶⁸Ga-DOTANOC⁽²⁷⁾. Em contrapartida, outro estudo que comparou o desempenho do ⁶⁸Ga-DOTATATE e do ⁶⁸Ga-DOTANOC, encontrou um resultado contrário, sendo o ⁶⁸Ga-DOTANOC o responsável pela identificação do maior número de lesões tumorais nos pacientes avaliados. O autor levanta a hipótese de que o desempenho do ⁶⁸Ga-DOTANOC foi mais satisfatório devido ao fato de este possuir perfil mais amplo de afinidade por receptores de somatostatina (SSTR-2, SSTR-3 e SSTR-5), enquanto que o ⁶⁸Ga-DOTATATE possui afinidade apenas pelo SSTR-2. Outro ponto que pode ter impactado nos diferentes resultados dos autores é a diferença do perfil das lesões presentes nos dois grupos. Fatores como grau de diferenciação, taxa de captação em órgãos não afetados, e localização das lesões, são extremamente importantes na definição e escolha do marcador⁽⁴¹⁾. Os três DOTA-peptídeos apresentam características e aplicações específicas conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. DOTA - peptídeos análogos de somatostatina ^(7,13,19,22,29,32,34,40-42)

	DOTATATE	DOTATOC	DOTANOC
Afinidade por Receptores	SSTR-2	SSTR-2, SSTR-5	SSTR-2, SSTR-3 SSTR-5
Biodistribuição	Baço, glândula adrenal, rins e fígado	Cortex renal, fígado, pâncreas e baço	Baço, fígado, glândula adrenal e glândula pituitária
Excreção	Renal	Renal	Renal
Tempo p/ aquisição da imagem após injeção	45 min	60 – 90 min	60 – 90 min
Controle de qualidade	HPLC / CCD	HPLC / CCD	HPLC / CCD
Especificidade	TNE Metástases	TNE Pancreático	Tumores hepáticos e pancreáticos

Considerações finais

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma valiosa ferramenta de diagnóstico e está se tornando cada vez mais predominante na Medicina Nuclear. Essa tecnologia possibilita a obtenção de uma imagem bem localizada e de alta resolução, fornecendo informações clínicas importantes para o diagnóstico e determinação do estágio de tumores. A utilização do radionuclídeo ⁶⁸Ga facilita a obtenção de radiofármacos para PET/CT, por ser obtido através de gerador e não necessitar de um ciclotron, que é um equipamento complexo e de alto custo.

Os tumores neuroendócrinos são um grupo de tumores extremamente heterogêneos, tornando muito difícil seu diagnóstico. Há uma grande variação de perfis tumorais, sendo cada tumor caracterizado por expressar um ou mais subtipos de receptores de somatostatina. Entretanto, os ⁶⁸Ga-DOTA-peptídeos têm se mostrado adequados para a localização desses tumores, sendo superiores a outros métodos de diagnóstico por imagem. Nos estudos avaliados, os ⁶⁸Ga-DOTA-peptídeos apresentaram em média, 90% de sensibilidade, 94% de especificidade e representaram uma mudança na condução da terapia de cerca de 60% dos pacientes.

Entre os peptídeos marcados com ⁶⁸Ga, o ⁶⁸Ga-DOTANOC parece mostrar propriedades de imagem superiores e apresentar vantagens com relação aos outros ⁶⁸Ga-DOTA-peptídeos, pois possui afinidade por mais subtipos de receptores de somatostatina.

A revisão realizada destacou a importância do desenvolvimento de novas tecnologias no combate ao câncer, visando ao melhor

desempenho dos recursos disponíveis, incentivando à criação de novos projetos que auxiliam de forma expressiva na promoção da saúde, e também do desenvolvimento da medicina personalizada no diagnóstico e tratamento do câncer, utilizando a Medicina Nuclear.

Referencias

01. Costa RF. Desenvolvimento de métodos de purificação de Gálio-67 e Gálio-68 para marcação de biomolécula. 2012. 149 p. Dissertação (Doutorado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Aplicações) – IPEN – Autarquia associada à Universidade de São Paulo. São Paulo, 2012.
02. Vallabhajosula S. Molecular imaging: radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Berlin Heidelberg: Springer; 2009. 371p.
03. Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U. 68Ga-Labeled Peptides in Tumor Imaging. J Nucl Med 2005;46:172S-178S.
04. Pagou M, Zerizer I, Al- Nahhas A. Can gallium-68 compounds partly replace 18F-FDG in PET molecular imaging? Hellenic Journal of Nuclear Medicine 2009;12:102-5.
05. Decristoforo C, Pickett RD, Verbruggen A. Feasibility and availability of 68Ga-labelled peptides. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:S31-S40.
06. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V et al. Comparison of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC and [18F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:1115-22.
07. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1431-8.
08. Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R. et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38:1669-74.
09. Gabriel M, Decristóforo C, Kendler D et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. J Nucl Med 2007;48:508-18.
10. Reubi JC. Peptide Receptors as Molecular Targets for Cancer Diagnosis and Therapy. Endocrine Reviews 2003;24:389-427.
11. Kayani I, Bomanji JB, Groves A et al. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors With Combined PET/CT Using 68Ga-DOTATATE (Dota-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. American Cancer Society 2008;112:2447-55.
12. Filice A. Radiolabeled Somatostatin Analogues Therapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: A Single Centre Experience. J Oncol 2012;2012:10 p.
13. Ambrosini V, Campana D, Nanni C et al. Is 68Ga-DOTA-NOC PET/CT indicated in patients with clinical, biochemical or radiological suspicion of neuroendocrine tumour? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:1278-83.
14. Prasad V, Fetscher S, Baum, RP. Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: Nuclear Medicine's view. J Pharm Pharmaceut Sci 2007;10:321s-337s.
15. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM et al. The Role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-Octreotide scintigraphy. J Nucl Med 2010;51:875-82.
16. Czepczyński R, Parisella MG, Kosowics J et al. Somatostatin receptor scintigraphy using 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in patients with medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1635-45.
17. Melero, LTUH. Preparação e padronização de metodologia de marcação “in Vitro” e estudo de biodistribuição do octreotídeo-[tyr3]-Hynic/edda/tricina- [99mtc]. 2008. 136 p. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Aplicações) – IPEN – Autarquia associada à Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008.
18. Naswa N, Bal CS. Divergent Role of 68Ga-Labeled Somatostatin Analogs in the Workup of Patients with NETs: AllMS Experience. In: BAUM, Richard P. (Ed.); ROSCH, Frank (Ed.). Theranostics, Gallium-68, and

Other Radionuclides: A Pathway to Personalized Diagnosis and Treatment. Berlin: Springer, 2013. p. 321-351.

19. Hofman MS, Kong G, Neels OC et al. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imag Rad Oncol* 2012;56:40-7.
20. Velikyan I, Beyer GJ, Bergström-Pettermann E et al. The importance of high specific radioactivity in the performance of 68Ga-labeled peptide. *Nucl Med Biol* 2008;35:529-36.
21. Breeman WAP, Blois E, Chan HS et al. 68Ga-labeled DOTA-Peptides and 68Ga-labeled Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography: Current status of research, clinical applications, and future perspectives. *Semin Nucl Med* 2011;4:314-21.
22. Virgolini, I, Ambrosini V, Bomanji JB et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2004-10.
23. Velikyan I. The Diversity of 68Ga-Based Imaging Agents. In: Baum R, Rosch F (Eds.). *Theranostics, Gallium-68, and other radionuclides: A pathway to personalized diagnosis and treatment*. Berlin: Springer, 2013. p. 101-131.
24. Le VS. 68Ga Generator Integrated System: Elution-Purification-Concentration-Integration. In: Baum R, Rosch F (Eds.). *Theranostics, Gallium-68, and other radionuclides: A pathway to personalized diagnosis and treatment*. Berlin: Springer, 2013. p. 43-73.
25. Mueller D, Klette I, Baum RP. Purification and Labeling Strategies for 68Ga from 68Ge/68Ga Generator Eluate. In: Baum R, Rosch F (Eds.). *Theranostics, Gallium-68, and other radionuclides: A pathway to personalized diagnosis and treatment*. Berlin: Springer, 2013. p. 77-88.
26. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1617-26.
27. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1271-7.
28. Fani M, Pozzo LD, Abiraj K et al. PET of Somatostatin receptor-positive tumors using 64Cu- and 68Ga-somatostatin antagonists: The chelate makes the difference. *J Nucl Med* 2011;52:1110-8.
29. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ et al. The Role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2012;53:1686-92.
30. Haug AR, Auernhammer CJ, Wangler B et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:1349-56.
31. Petinatto C, Sarnelli A, Donna MD et al. 68Ga DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;51:72-9.
32. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumors by means of 68Ga-DOTA-NOC PET. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008;62:667-71.
33. Ambrosini V, Campana D, Bodei L et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:669-73.
34. Campana D, Ambrosini V, Raffaele P et al. Standardized uptake values of 68Ga DOTANOC PET: A promising prognostic tool in neuroendocrine tumors *J Nucl Med* 2010;51:353-9.
35. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S et al. 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2011;52:1864-70.
36. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET for assessing response to somatostatin - receptor - mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-34.
37. Velikyan I, Sundin A, Eriksson B et al. In vivo binding of [68Ga]-DOTATOC to somatostatin receptors in neuroendocrine tumours — impact of peptide mass. *Nucl Medicine Biology* 2012;37: 265-75.
38. Ruf J, Heuck F, Schiefer J et al. Impact of multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *J Neuroendocrinol* 2010;91:101-9.
39. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH et al. Impact of 68Ga DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med* 2012;26:738-43.

40. Kumar R, Sharma P, Garga P et al. Role of 68Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2011;21:2408-16.
41. Wild D, Bomanji JB, Benkert P et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013;54:1-9.
42. Lapinska G, Bryszewska M, Fijolek-Warszewska A et al. The diagnostic role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in the detection of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Review* 2011;1:16-20.