

USO DE ¹³¹I-MIBG PARA O TRATAMENTO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS: FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA



Vinícius Santos Cardoso¹, Vinícius Barbosa Parula
Fernandes¹, Bárbara Cardoso de Oliveira¹, Sabrina
Thalita dos Reis Faria².

¹Discente da Faculdade Atenas Campus Passos

² Docente da Universidade de São Paulo

FACULDADE ATENAS

E-mails: viniciusantos4230@gmail.com, viniciusbarbosaparula@gmail.com,
barabaraoliveiracardoso@gmail.com

Sabrina Thalita dos Reis Faria

E-mail: sabrinareis@usp.br

As neoplasias neuroendócrinas (NENs) são um grupo heterogêneo de malignidades com histologia e nomenclatura variadas. O termo “neuroendócrino” é aplicado a células amplamente dispersas com propriedades “neuro” e “endócrinas”. Sendo o sistema neuroendócrino composto por glândulas endócrinas, como a hipófise, as paratireóides e a adrenal, bem como o tecido das ilhotas embutido no tecido glandular (tireoide ou pâncreas) e células espalhadas no parênquima exócrino, como as células endócrinas¹. Tumores neuroendócrinos originados da medula adrenal e gânglios extra-adrenais são chamados de feocromocitomas e paragangliomas (PCCs/PGLs), respectivamente. PCCs/PGLs são tumores raros com incidência de 2 a 8 por milhão. Ocorrem em 0,2% a 0,6% dos pacientes hipertensos e são responsáveis por até 5% dos incidentalomas adrenais, tumores encontrados sem sintomas

clínicos. A maioria dos PCCs/PGLs é benigna, mas associada a alta morbimortalidade secundária à hipersecreção de catecolaminas e metanefrinas pode levar à hipertensão, doenças cardiovasculares e até mesmo à morte². O MIBG é uma molécula que devido a sua analogia molecular com a norepinefrina, pode ser absorvida pelas células neuroendócrinas através de um mecanismo ativo que leva a uma concentração específica da molécula dentro das células. Os primeiros estudos na década de 1980 demonstraram a eficácia do MIBG em acumular no tecido medular da suprarrenal. Com base nisso, o MIBG radiomarcado com iodo (como I-123 ou I-131) foi introduzido pela primeira vez como um agente de imagem molecular. Posteriormente, na mesma base, o MIBG radiomarcado com iodo foi usado de forma terapêutica em tumores neuroendócrinos³. Diante disso, foi feita uma pesquisa na base de dados

bibliográfica PubMed acerca do uso do radiofármaco ^{131}I -meta-iodobenzilguanidina (^{131}I -MIBG) e sua atuação em tumores neuroendócrinos. Para isso, foram usados os descritores: ^{131}I -MIBG, feocromocitoma, tumor neuroendócrino e paraganglioma. Foi obtido como resultado 27 artigos publicados a partir do ano de 2018, tendo como critério de exclusão ser artigos de revisão, não se relacionarem com o tema e não estarem disponíveis na íntegra, sendo incluídos 3 trabalhos. Foi realizado um ensaio clínico multicêntrico, aberto e de braço único que objetivava avaliar a eficácia e segurança da terapia com ^{131}I -MIBG de alta atividade específica (HSA ^{131}I -MIBG) em pacientes com feocromocitoma avançado ou paraganglioma. Diante disso, foram selecionados para inclusão 81 pacientes com paraganglioma e 74 receberam uma dose de planejamento de tratamento de HSA ^{131}I -MIBG. Destes pacientes, 68 receberam pelo menos 1 dose terapêutica (18,5 GBq) de HSA ^{131}I -MIBG por via intravenosa. Dos 68 pacientes que receberam pelo menos 1 dose terapêutica de HSA ^{131}I -MIBG, 17 (25%; intervalo de confiança de 95%, 16%-37%) tiveram uma redução durável no uso de medicação anti-hipertensiva inicial. Entre 64 pacientes com doença avaliável, 59 (92%) tiveram uma resposta parcial ou doença estável como a melhor resposta objetiva dentro de 12 meses. Foram observadas diminuições nos níveis séricos de cromogranina elevados ($\geq 1,5$ vezes o limite superior do normal na linha de base), com respostas

completas e parciais confirmadas 12 meses após o tratamento em 19 de 28 pacientes (68%). A sobrevida global mediana foi de 36,7 meses (intervalo de confiança de 95%, 29,9 - 49,1 meses). Os eventos adversos emergentes mais comuns do tratamento foram náusea, mielossupressão e fadiga. Nenhum paciente apresentou eventos hipertensivos agudos relacionados ao medicamento durante ou após a administração de HSA ^{131}I -MIBG⁴. Um estudo que era pautado em avaliar os efeitos da radioterapia repetida com ^{131}I -MIBG no tamanho e na atividade metabólica do tumor em pacientes com tumores neuroendócrinos (TNEs) metastáticos, através de 11 pacientes com TNEs metastáticos ($49,2 \pm 16,3$ anos) que receberam prospectivamente doses repetidas de 5.550 MBq de ^{131}I -MIBG em intervalos de 6 meses. Posto isso, foi evidenciado que na análise baseada na região do tumor com pacientes com resposta parcial e doença estável ($n = 9$), a terapia com ^{131}I -MIBG reduziu significativamente o diâmetro do tumor $P < 0,001$. Além disso, 45% dos pacientes com hipertensão arterial, observou-se uma forte tendência à redução da pressão arterial sistólica ($P = 0,058$), e a pressão arterial diastólica foi significativamente reduzida ($P = 0,006$)⁵. Um ensaio clínico de fase I para terapia com ^{131}I -MIBG em pacientes com feocromocitoma e paraganglioma refratários foi realizado para determinar a segurança, toxicidade limitante de dose (TLD) e a eficácia da terapia com ^{131}I -MIBG para paragangliomas refratários. Para isso, vinte pacientes com

paragangliomas e feocromocitomas refratários foram incluídos neste estudo, foram administradas doses fixas de 131 I-MIBG em todos os pacientes. Diante disso, os achados foram que a melhor taxa de resposta global com base no RECIST foi de 10% para resposta completa, 65% para doença estável, 15% para doença progressiva e 10% não avaliados. A taxa de resposta [resposta parcial (PR) + CR] foi de 10% [intervalo confidencial de 95% (IC): 1,2–31,7%]. A TLD não foi observada na terapia com I-MIBG, indicando uma tolerabilidade⁶. Diante disso, em paralelo aos dados coletados para essa revisão, observou-se que no estudo de D. A. Pryma et.al os achados demonstraram que o 131 I-MIBG de alta afinidade pode proporcionar um benefício clínico para pacientes com paraganglioma avançado, como evidenciado pelo melhor controle da pressão arterial e por respostas tumorais e bioquímicas de marcadores tumorais duráveis. O 131 I-MIBG também pode influenciar no tamanho do tumor, visto que no estudo de K. Yoshinaga et. al, constatou que 82% dos pacientes com TNE metastático alcançaram efetivamente a inibição da progressão da doença, reduzindo o tamanho tumoral e a atividade metabólica, por meio de terapia repetida com 131 I-MIBG. Portanto, este tratamento com 131 I -MIBG relativamente de curto prazo pode ter potencial como uma opção no protocolo terapêutico para TNEs metastáticos. Entretanto, estudos prospectivos maiores com grupos de controle são necessários^{4 5}. Ademais, sabe-se que o feocromocitoma e paraganglioma

refratários (PPGL) não possuem um bom prognóstico, além de não possuírem uma estratégia de tratamento estabelecido. Dessa forma, sabe-se que o 131 I-MIBG é usado a anos como método de terapêutica para PPGL, porém existem poucos estudos que demonstram a seguridade e a eficiência dessa terapia em PPGL refratários. Diante disso estudos realizados por H. Wakabayashi et. al buscou avaliar a segurança, a toxicidade limitante de dose e a eficácia do 131 I-MIBG como uma terapêutica para pacientes PPGL refratários. Assim, os autores pesquisaram eventos adversos no tratamento de 131 I-MIBG por 20 semanas e observaram que todos os pacientes apresentaram eventos adversos e reações adversas, porém nenhum relatou um efeito adverso de grau 4. Portanto, nesse estudo os autores demonstraram a segurança e a eficiência da terapia de 131 I-MIBG em pacientes com PPGLs refratários, sendo indicadas para esses pacientes⁶. Posto isso, conclui-se que os resultados desta revisão impactam nossa prática clínica atual de maneira positiva, pois um número substancial de pacientes com PPGL avançado tem tumores ávidos por 131 I-MIBG.

Referências Bibliográficas

- 1- ORONSKY., B. *et al.* Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. National Library of Medicine, [S. l.], p. 991–1002, 5 nov. 2017.
- 2- FISHBEIN, L. *et al.* Pheochromocytoma and Paraganglioma Genetics, Diagnosis, and Treatment. Hematology/Oncology

Clinics of North America, [S. l.], p. 135-150, 6 set. 2015.

3- VÖÖ, Stefan *et al.* I-131-MIBG therapies. 1 Elsevier Inc, [S. l.], p. 238-245, 25 out. 2011.

4- PRYMA, D. A. *et al.* Efficacy and Safety of High-Specific-Activity 131I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. The Journal of Nuclear Medicine, [S. l.], p. 623-630, 15 maio 2019

5- YOSHINAGA, K. Effects of Repeated 131 I- Meta- Iodobenzylguanidine Radiotherapy on Tumor Size and Tumor Metabolic Activity in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. The Journal of Nuclear Medicine, [S. l.], p. 685-694, 16 out. 2020.

6- WAKABAYASHI, H. *et al.* A phase I clinical trial for [131I]meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. Scientific Reports, [S. l.], p. 9:7625, 20 maio 2019.