



ON-LINE

34º CONGRESSO BRASILEIRO DE
MEDICINA NUCLEAR
04 A 07 DE SETEMBRO DE 2020

Avaliação da biodistribuição do radiofármaco Fluorestradiol-¹⁸F em animais saudios e com modelo tumoral.

AUTOR(ES)

Luiza Mascarenhas Balieiro¹, Maria Helena Bellini², Elaine Bortoleti de Araújo¹

INSTITUIÇÃO

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares PEN/CNEN - Centro de Radiofarmácia¹, Centro de Biotecnologia², São Paulo/SP – Brasil

CONTATO

luiza.mbalieiro@usp.br

RESUMO

O Fluorestradiol-¹⁸F (FES-¹⁸F) é um radiofármaco promissor para utilização, por método não-invasivo de tomografia de emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico de câncer de mama ER+. Estudos pré-clínicos em animais saudios e com modelo tumoral desenvolvido com células MCF-7 apresentaram captação do FES-¹⁸F nos órgãos com receptores de estrogênio, tumor e significativa captação no fígado e intestinos, com perfil metabólico semelhante ao estradiol.

INTRODUÇÃO

O radiofármaco Fluorestradiol-¹⁸F (FES-¹⁸F) é um radiofármaco lipofílico receptor-específico, com características semelhantes ao estradiol, ligando-se a receptores de estrogênio (ER). Estudos mostram que cerca de 75% dos casos de câncer de mama apresentam receptor de estrógeno positivo. Esta afinidade faz com que este seja um radiofármaco promissor para utilização no diagnóstico de câncer de mama ER+ utilizando PET, avaliando o tamanho do tumor e sítios da doença, auxiliando no prognóstico do tratamento individualizado do paciente, bem como para verificar o câncer de mama recidivo e monitoramento da doença com o tratamento hormonal. Os estudos pré-clínicos são pré-requisito para o registro e comercialização desse radiofármaco novo junto à ANVISA para demonstrar a segurança e eficácia do produto. Este trabalho visa avaliar a captação do FES-¹⁸F em camundongos saudios e com modelo tumoral por meio de estudos de biodistribuição invasiva.

METODOLOGIA

Projeto aprovado CEUA/IPEN, número 192/17

Uma amostra do radiofármaco FES-¹⁸F, produzida no módulo TRACERLab MX FDG® GE, com atividade de 6,5 MBq/100 µL foi inoculada por via endovenosa caudal em 15 camundongos saudios da raça Balb/C (5 animais/tempo) e 16 camundongos com desenvolvimento de modelo pré-clínico de câncer de mama ER+, utilizando 5x10⁶ células MCF-7 (4 animais/tempo) inoculadas no flanco superior esquerdo dos camundongos SCID e o hormônio estradiol foi suplementado em água. Os tempos analisados foram 30 e 60 minutos com e sem bloqueio, e 2 horas após a administração do radiofármaco. Os animais foram eutanasiados para retirada do coração, pulmão pâncreas, baço, estômago, fígado rins, intestinos, cérebro, ovário, útero, amostras de músculo, osso e cauda (para corrigir possíveis depósitos do radiofármaco FES-¹⁸F). Os órgãos foram lavados, pesados e contados em contador gama tipo poço (Cobra, Packard Instrument) para determinar a porcentagem da atividade administrada por grama (%A.I/g). Os resultados foram analisados estatisticamente utilizando o programa estatístico *GraphPad Prism 5.0 R* (GraphPad Software, Inc) e expressos como média e desvio padrão e o programa *Action Stat Pharma* (Excel).

RESULTADOS

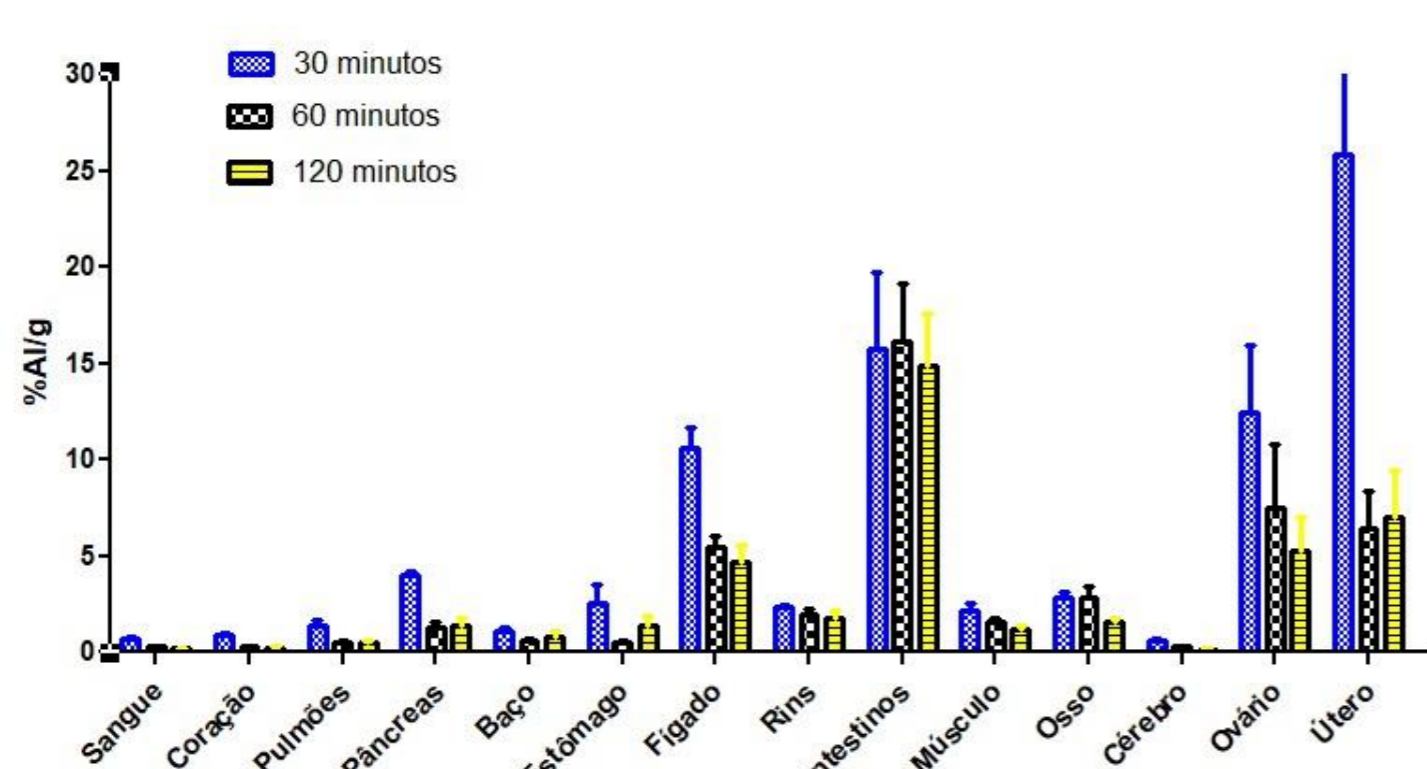


Fig. 1 – Biodistribuição do FES-¹⁸F em camundongos saudios

Na biodistribuição em animais saudios, no tempo de 30 min, observou-se a maior captação no útero e ovários e captação significativa no fígado e nos intestinos, devido à excreção preferencial intestinal.

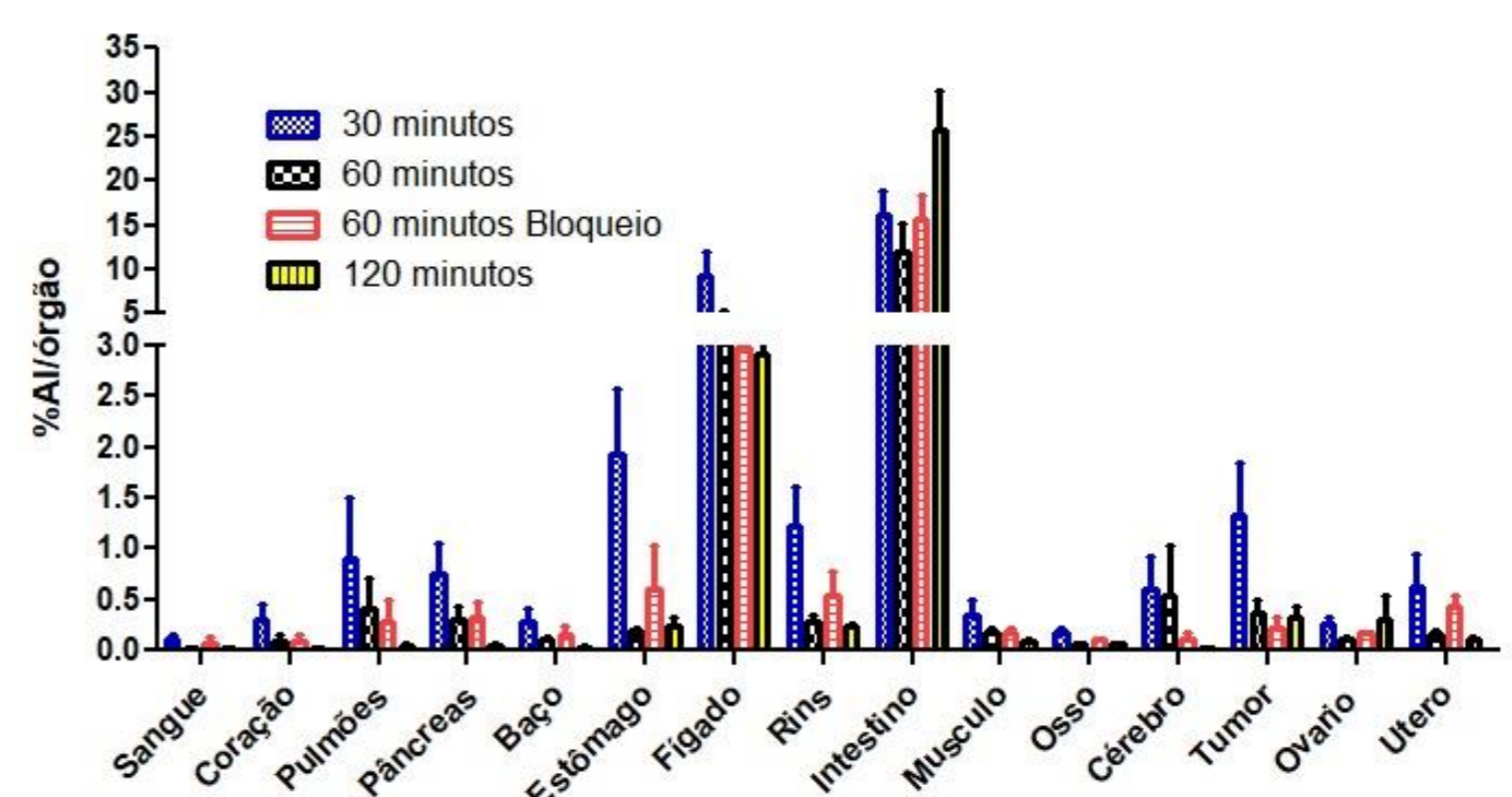


Fig. 2 – Biodistribuição do FES-¹⁸F em camundongos com modelo tumoral

O estudo de biodistribuição em camundongos SCID, mostrou um perfil semelhante. Não observa-se diferença significativa na captação do FES-¹⁸F no tumor e nos ovários nos tempos de 30 e 60 min, p-valor tumor 0,55, e p-valor ovários 0,76, mas observou-se uma maior captação no útero no tempo de 60 min, p-valor 0,03. O grupo de 60 min com o bloqueio hormonal apresentou uma boa resposta, diminuindo a captação do FES-¹⁸F nos órgãos com receptores: captação no útero após 60 min com bloqueio foi de 5,45 ± 1,67 %AI/g e de 21,58 ± 2,70 %AI/g após 60 min sem bloqueio; captação nos ovários foi de 4,32 ± 1,34 %AI/g após 60 min com bloqueio e 12,10 ± 2,61 %AI/g após 60 min sem bloqueio; captação no Tumor foi de 0,42 ± 0,08 %AI/g após 60 min com bloqueio e 1,32 ± 0,86 %AI/g após 60 min sem bloqueio e aumentando a captação pelos intestinos e estômago, corroborando com a especificidade da ligação do radiofármaco aos receptores de estrogênio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos de biodistribuição e captação do FES-¹⁸F demonstraram a eficácia e especificidade deste radiofármaco em modelo animal e representam importante pré-requisito para avaliação clínica do radiofármaco FES-¹⁸F produzido pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN, visando o registro do produto no Brasil, que possibilitará a comercialização e uso disseminado em procedimentos diagnósticos com benefícios para a sociedade. Este projeto foi realizado com recursos federais do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN / CNEN Brasil e com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP) processo-2018_13096-0.

REFERÊNCIAS

- * BISPO, A. C. A.; SILVEIRA, M. B.; GONTIJO R. M. G.; CAMPOS, M. R. A.; MALAMUT, C.; SILVA, J. B.; MAMEDE, M.; Avaliação da imagem PET e biodistribuição ex vivo do radiofármaco 18F-FLUORESTRADIOL em animais saudios. **International Nuclear Atlantic Conference- INAC 2017**.
- * DALL, G.; VIEUSSEUX, J.; UNSWORTH, A.; ANDERSON, R.; BRITT K.; Low Dose, Low Cost Estradiol Pellets Can Support MCF-7 Tumour Growth in Nude Mice without Bladder symptoms, **Journal of Cancer**; 6(12):p 1331-1336. doi: 10.7150/jca.10890, 2015
- * DOWNER, J.B., JONES, L.A., KATZENELLENBOGEN, J.A., WELCH, M.J., Effect of administration route on FES uptake into MCF-7 tumors, **Nuclear Medicine and Biology** 28, 397–399, 2001
- * DRAFT; An Investigational Positron Emission Tomography (PET) Radiopharmaceutical for Injection, Intended for use as an *IN VIVO* diagnostic for imaging estrogen receptors in tumors, Draft of Investigator's Brochure for [18F]Fluorestradiol, ed 5, 2017
- * GORDON, M. N.; OSTERBURG, H. H.; MAY, P. C.; FINCH C. E.; Effective Oral Administration of 17β-Estradiol to Female C57BL/6J Mice through the drinking water; **Biology of reproduction** 35, 1088-1095, 1986
- * HEIDARI, P.; DENG, F.; ESFAHANI, S. A.; LEECE, A. K.; SHOUP, T. M.; NEIL VASDEV, N., MAHMOOD, U., Pharmacodynamic Imaging Guides Dosing of a Selective Estrogen Receptor Degradar, **Personalized Medicine and Imaging; Clinical Cancer Research**, January 21, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1178, 2015
- * ZANETTE, C; Estudo da produção do Radiofármaco FLT-18 em sistema automatizado: contribuição para a validação do processo. Orientadora: Dra Elaine Bortoleti de Araújo. IPEN/SP. 2013.