

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA CON NIVEL DE MÁSTER



**TERAGNOSIS EN CARCINOMA DE PRÓSTATA. DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO CON RADIONÚCLIDOS**

THERANOSTICS IN PROSTATE CANCER. RADIONUCLIDE DIAGNOSIS AND
TREATMENT

Autor: **Mateo León Dionis**
DNI 72991600L
682585@unizar.es

Director: **Dr. Enrique Prats Rivera**
eprats@unizar.es

Curso Académico 2022/23

Convocatoria de junio

INDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. RESUMEN..... | 3 |
| 2. ABSTRACT..... | 4 |
| 3. LISTADO DE ABREVIATURAS | 5 |
| 4. INTRODUCCIÓN. Generalidades, diagnóstico y tratamiento actual del carcinoma de próstata | 7 |
| 4.1. Carcinoma de próstata | 7 |
| 4.1.1. Diagnóstico..... | 7 |
| 4.1.2. Histología | 8 |
| 4.1.3. Estudio de extensión y estadificación | 9 |
| 4.1.4. Clasificación y pronóstico | 10 |
| 4.1.5. Tratamiento | 11 |
| 4.2. Medicina Nuclear en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de próstata..... | 13 |
| 4.3. Teragnosis | 14 |
| 5. OBJETIVOS..... | 15 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS | 15 |
| 6.1. Búsqueda bibliográfica..... | 15 |
| 6.2. Recogida de información | 16 |
| 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 17 |
| 7.1. PSMA en teragnosis del carcinoma de próstata..... | 17 |
| 7.2. Teragnosis en diagnóstico del carcinoma de próstata | 17 |
| 7.3. Teragnosis en tratamiento del carcinoma de próstata | 24 |
| 8. CONCLUSIONES | 29 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 31 |

1. RESUMEN

Objetivos: Revisar la bibliografía y guías clínicas actuales sobre el uso de la teragnosis en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de próstata. Analizar las indicaciones, ventajas y desventajas que plantean con respecto a otras técnicas. Comparar los radiofármacos empleados, sus indicaciones y propiedades.

Material y métodos: Se realiza la búsqueda través de las bases de datos de Pubmed, Google Académico y ScienceDirect. También se han consultado diferentes guías clínicas como la ESMO (European Society for Medical Oncology), EAU (European Association of Urology), ASCO (American Society of Clinical Oncology), SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network). En total se han considerado 46 artículos de los cuales 37 han sido elegidos finalmente para esta revisión.

Resultados y discusión: Se analizan las indicaciones y utilidad del PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA y ¹⁸F-PSMA para el diagnóstico del cáncer de próstata; y el uso del ¹⁷⁷Lu-PSMA y ²²⁵Ac-PSMA para el tratamiento. Se explican las técnicas, su estado actual y las líneas de investigación abiertas.

Conclusiones: La evidencia científica y las guías clínicas actuales apoyan el uso de teragnosis en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de próstata en situaciones concretas y pacientes seleccionados. El PET-TC con radiofármacos ligados al PSMA es una herramienta útil para la detección precoz de lesiones, y un aliado para el tratamiento de estas mediante radiofármacos. Las terapias con radiofármacos ligados al PSMA consiguen la reducción de metástasis y del PSA en sangre en pacientes con carcinoma de próstata metastásico refractario a otros tratamientos.

Palabras clave: "teragnosis", "PSMA", "radioligandos", "¹⁸F -PSMA-11", "⁶⁸Ga-PSMA-11", "carcina de próstata", "PSMA-RLT", "biomarcadores", "¹⁷⁷Lu-PSMA", "²²⁵Ac-PSMA".

2. ABSTRACT

Objectives: Review and analyze the current available bibliography about the use of theragnosis in prostate cancer. Analyze indications, advantages and disadvantages of these techniques. Compare the radiopharmaceuticals used, their evidence and properties.

Material and methods: A research is carried out through the Pubmed, Google Scholar and ScienceDirect databases. Different clinical guidelines such as the ESMO (European Society for Medical Oncology), EAU (European Association of Urology), ASCO (American Society of Clinical Oncology), SEOM (Spanish Society of Medical Oncology) and the NCCN (National Comprehensive Cancer) have also been consulted. A total of 46 articles have been inspected, of which 37 have been finally chosen for this review.

Results and discussion: Indications and usefulness of PET-CT with ⁶⁸Ga-PSMA with ¹⁸F-PSMA for the diagnosis of prostate cancer have been analyzed, also the use of ¹⁷⁷Lu-PSMA and ²²⁵Ac-PSMA for treatment. These techniques, their current status and open investigation lines have been explained.

Conclusions: Current scientific evidence and clinical guidelines endorse the use of theragnosis in both diagnosis and treatment of prostate carcinoma selected patients in specific situations. PET-TC with PSMA radionuclides is a useful tool for early lesions detection and guide for treatment. Radiopharmaceutical therapies linked to PSMA manage to reduce lesions and PSA blood levels in patients with metastatic prostate carcinoma refractory to other treatments.

Key words: "theragnosis", "theragnostic", "PSMA", "radioligands", "¹⁸F-PSMA-11", "⁶⁸Ga-PSMA-11", "prostate cancer", "PSMA-RLT", "biomarkers", "¹⁷⁷Lu-PSMA", "²²⁵Ac-PSMA".

3. LISTADO DE ABREVIATURAS

¹⁷⁷Lu: Luctecio-177

¹⁸F: Flúor-18

¹⁸FDG: Fluordesoxiglucosa-18

²²³Ra: Radio-223

²²⁵Ac: Actinio-225

⁶⁸Ga: Galio-68

⁶⁸Ge: germanio-68

⁹⁹Tc: Tecnecio-99

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AJCC: American Joint Cancer Comitte: Comité Americano de Cáncer

ASCO: American Society of Clinical Oncology: Asociación Americana de Oncología Clínica

BRCA: Breast Cancer Gen: Gen del Cáncer de Mama

CPRC: Carcinoma de Próstata Resistente a Castración

EAU: European Association of Urology: Asociación Europea de Urología

EMA: European Medicines Agency: Agencia Europea del Medicamento

ESMO: European Society for Medical Oncology: Asociación Europea de Oncología Médica

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology: Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología

FDA: Food and Drug Administration: Administración de Alimentos y Medicamentos

GS: Gleason Scale: Escala Gleason

ISUP: International Society of Urological Pathology: Sociedad Internacional de Patología Urológica

LET: Linear Energy Transfer: Transferencia Lineal de Energía

LHRH: Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante

NCCN: National Comprehensive Cancer Network: Red Nacional Integral del Cáncer

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PSA: Antígeno prostático específico

PSMA: Antígeno Prostático Específico de Membrana

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos

REMNIM: Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

RLT: Radio Ligand Therapy: Terapia con Radioligandos

RM: Resonancia Magnética

RMmp: Resonancia Magnética multiparamétrica

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SUV: Standard Uptake Value: Valor de captación estandarizado

TC: Tomografía axial Computarizada

4. INTRODUCCIÓN. Generalidades, diagnóstico y tratamiento actual del carcinoma de próstata

4.1. Carcinoma de próstata

El carcinoma de próstata es el tumor maligno más incidente y prevalente en el sexo masculino en España con 30.884 nuevos casos en 2022 y la tercera causa de mortalidad por cáncer en dicho sexo precedido por el cáncer de pulmón y colon, excluyendo los tumores cutáneos no melanoma. Actualmente presenta una supervivencia neta del 90%, lo que se ha atribuido al diagnóstico precoz de numerosos casos de buen pronóstico por la amplia utilización del test antigénico prostático específico (PSA) (1).

La raza afroamericana, la edad avanzada y los antecedentes personales y familiares son factores de riesgo directo para su presentación, encontrándose mutaciones genéticas hereditarias hasta en un 9% de los pacientes con cáncer de próstata. No se ha demostrado un aumento del riesgo por los elementos exógenos dietéticos, los trastornos metabólicos o el tratamiento con testosterona (2).

El cribado sistemático indiscriminado en la actualidad no ha demostrado reducir la mortalidad y puede conllevar un riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento (3). Se establece la recomendación de realizar la determinación en sangre de PSA en el varón mayor de 50 años. Se recomienda adelantar el inicio a los 45 años si presenta antecedentes familiares o descendencia afroamericana; y a los 40 años si tiene mutaciones en el gen BRCA 1/2 (2,4).

El cáncer prostático localizado es frecuentemente asintomático, aunque también puede presentar síntomas similares a la hipertrofia benigna prostática, incluyendo aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, dificultad para iniciar y mantener un flujo constante, retención urinaria, hematuria o disuria. Las metástasis óseas pueden cursar con dolor óseo, fracturas patológicas, compresión medular o mielopatías (2,5).

4.1.1. Diagnóstico

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) el carcinoma de próstata se diagnostica normalmente en pacientes de edad avanzada, con una edad media de 75 años y en estadios iniciales (6). El diagnóstico de sospecha se realiza con la determinación de PSA y un tacto rectal, precisando confirmación histológica.

- **Exploración física.** El **tacto rectal** permite palpar masas anómalas en la glándula prostática, siendo sospechas de malignidad aquellas nodulares, duras e irregulares. En

estadios iniciales presenta una menor sensibilidad. Si existe sospecha de malignidad a la palpación se debe realizar una biopsia independientemente del valor de PSA (6,7).

- El **antígeno prostático específico (PSA)** se produce por células epiteliales prostáticas malignas y no malignas, no siendo por tanto específico del cáncer de próstata. Niveles altos se relacionan con la probabilidad de presentar cáncer de próstata, entre 4 y 10 ng/ml nos encontramos ante un “intervalo límite” pero es a partir de 10ng/ml donde se considera que la probabilidad de presentar carcinoma de próstata es al menos del 50%. Es un excelente marcador para el seguimiento tras la prostatectomía (8).
- La **resonancia magnética multiparamétrica (RMmp)** se considera según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) la mejor prueba para el estudio del carcinoma de próstata a nivel **local y regional**, mostrando mejores resultados que la ecografía. En dicha guía se recomienda su utilización sistemática previa a la biopsia (2).
- La **biopsia** transrectal guiada mediante ecografía es el método diagnóstico que nos aporta el diagnóstico de **confirmación** y está indicada ante un tacto rectal o unos niveles de PSA anómalos. Se aconseja realizar el patrón extendido de 12 muestras de biopsia con aguja gruesa. Debe asociarse profilaxis antibiótica. Si el resultado de la biopsia es negativo pero el paciente a posteriori presenta niveles de PSA anómalos, se recomienda repetir la misma (2,4).

4.1.2. Histología

El cáncer de próstata se desarrolla preferentemente en la zona periférica con un marcado predominio multifocal y hasta en un 95% son adenocarcinomas.

Con el análisis del patrón histológico de los distintos focos y su localización podemos estimar el **pronóstico** mediante la **Escala Gleason 2014** de la International Society of Urological Pathology (ISUP) (9), asignando una puntuación de 1 al 5 según el grado de desdiferenciación histológica a las 2 poblaciones de carcinoma más representativas. Posteriormente se suman las puntuaciones de dichas poblaciones para obtener un valor del 2 al 10 y en función de este se asigna un grado ISUP pronóstico **Tabla 1**. Como requisito el carcinoma debe ocupar al menos un 5% del espacio glandular y es ideal contar con la pieza prostática al completo para aplicar la escala correctamente. El uso de las dos puntuaciones junto con los estudios de estadificación orientarán hacia un estado pronóstico o de riesgo, útil para planificar el tratamiento (9).

Tabla 1. Estadificación histológica. Puntuación

Gleason y Grado ISUP (9)

| Puntuación Gleason | Grado ISUP |
|--------------------|------------|
| 2-6 | 1 |
| 7 (3+4) | 2 |
| 7 (4+3) | 3 |
| 8 | 4 |
| 9-10 | 5 |

ISUP: International Society of Urological Pathology

4.1.3. Estudio de extensión y estadificación

Tras el diagnóstico inicial, se realiza un estudio de extensión con el fin de conocer la afectación local, regional, ganglionar y metastásica, que guiará el plan terapéutico (2). Se emplean las siguientes pruebas diagnósticas:

- La **resonancia magnética** y la **tomografía axial computarizada (TC)** son útiles en la visualización de metástasis a distancia. La afectación ganglionar predomina en las cadenas obturadoras e iliacas. Está indicada la realización de al menos una de ellas en pacientes con riesgo intermedio (extensión local, Gleason mayor de 6 y PSA mayor de 10ng/ml) o alto (2).
- La **gammagrafía ósea** es según la Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés) la prueba más usada para la estadificación de metástasis óseas debido a su alta sensibilidad y especificidad. Su uso está indicado en pacientes con carcinoma de próstata de alto riesgo, y su resultado es fundamental para la decisión terapéutica (4).
- En los últimos años, desde la aparición de trazadores de positrones o β^+ , la Medicina Nuclear ha ofrecido otros procedimientos diagnósticos como la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}FDG , ^{18}F -Colina, y **PET-TC con radiofármacos ligados al PSMA** (antígeno prostático específico de membrana); este último será analizado con detenimiento en la discusión del trabajo (2,10).

En función de los resultados de todas las pruebas diagnósticas anteriores el carcinoma de próstata se **estadifica** según la escala TNM actualizada en 2018 de la American Joint Cancer Comitte (AJCC) (11), en el cual la T hace referencia al tumor en cuanto a su tamaño y localización, la N a la afectación ganglionar y la M a las metástasis (**Tabla 2**).

Tabla 2.TNM 2018 de la AJCC (11)

| Tumor primario (T) | Ganglios (N) | Metástasis (M) |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Tx: no evaluable | Nx: no evaluable | M0: no metástasis |
| T0: no evidenciable | N0: no metástasis ganglionares | M1: sí metástasis a distancia |
| T1: subclínico | N1: sí metástasis ganglionares | |
| T2: circunscrito a próstata | | |
| T3: invade cápsula prostática | | |
| T4: invade tejidos adyacentes | | |

AJCC: American Joint Cancer Comittee

Tras ello se **estadifica** en enfermedad localizada, localmente avanzada o metastásica según se expone en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Estadificación TNM 2018 de la AJCC (11)

| Enfermedad localizada | Enfermedad localmente avanzada | Enfermedad metastásica |
|--|-----------------------------------|--|
| T1a: extensión menor al 5% del tejido prostático | T3a: extracapsular | N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales |
| T1b: extensión mayor al 5% del tejido prostático | T3b: invade vesícula seminal | M1: metástasis a distancia |
| T1c: constatado mediante biopsia | T4: invade estructuras adyacentes | |
| T2a: encapsulado que ocupa menos del 50% de un lóbulo de la próstata | | |
| T2b: encapsulado que ocupa más del 50% de un lóbulo de la próstata | | |
| T2c: encapsulado que ocupa ambos lóbulos | | |

AJCC: American Joint Cancer Comittee

4.1.4. Clasificación y pronóstico

La Guía de Práctica Clínica de la ESMO hace distinción entre carcinoma **localizado** y **diseminado** según la existencia de afectación extracapsular (2). El 90% de los pacientes presentan al diagnóstico un carcinoma localizado, cuyo riesgo de recurrencia bioquímica se puede clasificar según se describe en la **Tabla 4**. La probabilidad de encontrarse libre de enfermedad a los 5 años

de tratamiento en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo es del 85, 50-70 y 33% respectivamente (4).

Tabla 4. Grupos de riesgo de recidivas de la EAU (4)

| Localizado | | Localmente avanzado | |
|--|--|---|--|
| Bajo riesgo | Riesgo intermedio | Alto riesgo | |
| PSA <10 ng/ml y GS< 7 (ISUP I) y cT1-T2a | PSA 10-20 ng/ml o GS 7 (ISUP 2-3) o cT2b | PSA > 20ng/ml o GS> 7 (ISUP 4-5) o cT2c | cualquier PSA cualquier GS cT3-4 o cN+ |

EAU: European Association of Urology, GS: Gleason, ISUP: International Society of Urological Pathology, PSA: antígeno prostático específico

Por otro lado, el carcinoma diseminado se clasifica en localmente avanzado (cualquier PSA o ISUP y estadio cT3-4 o cN+), metastásico y resistente a la castración. Siendo su supervivencia mucho menor (2).

4.1.5. Tratamiento

El tratamiento del carcinoma de próstata se aplica en función de las clasificaciones anteriormente comentadas y la esperanza de vida (2,4).

Enfermedad localizada:

- **Bajo riesgo** y esperanza de vida **menor** de 10 años: vigilancia expectante (2,4).
- **Bajo riesgo** y esperanza de vida **mayor** de 10 años: prostatectomía radical, radioterapia radical, braquiterapia o vigilancia activa (2,4).
- **Riesgo intermedio** y esperanza de vida **menor** de 10 años: vigilancia expectante (2,4).
- **Riesgo intermedio** y esperanza de vida **mayor** a 10 años: prostatectomía radical, radioterapia con bloqueo hormonal o vigilancia activa (2,4).
- **Alto riesgo**: prostatectomía con linfadenectomía pélvica o radioterapia con bloqueo hormonal (2,4,12).

Enfermedad localmente avanzada o T3a:

Radioterapia radical con bloqueo hormonal neoadyuvante y adyuvante, o prostatectomía radical con docetaxel neoadyuvante y linfadenectomía (2,12).

Cáncer metastásico o T3b en adelante:

La existencia de invasión fuera de la próstata o el hallazgo de metástasis óseas con frecuencia **descarta** la indicación de **tratamiento curativo**, estando entonces indicado el bloqueo hormonal, docetaxel, enzatulamida o apalutamida (2,4,12).

Cáncer resistente a la castración:

El **cáncer de próstata resistente a castración** (CPRC) es aquel que progresó clínicamente o bioquímicamente pese a la supresión de andrógenos con una concentración sérica media de testosterona inferior a 50ng/dl o 1,7nmol/dl. Dicha supresión androgénica se realiza mediante castración quirúrgica o con análogos de la LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante). La **progresión clínica** se define como la progresión de dos o más lesiones óseas en gammagrafía ósea o progresión de lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (13). La **progresión bioquímica** es aquel aumento superior al 25% de PSA en dos mediciones consecutivas separadas al menos una semana, siempre que el incremento sea superior a 2ng/ml (14,15).

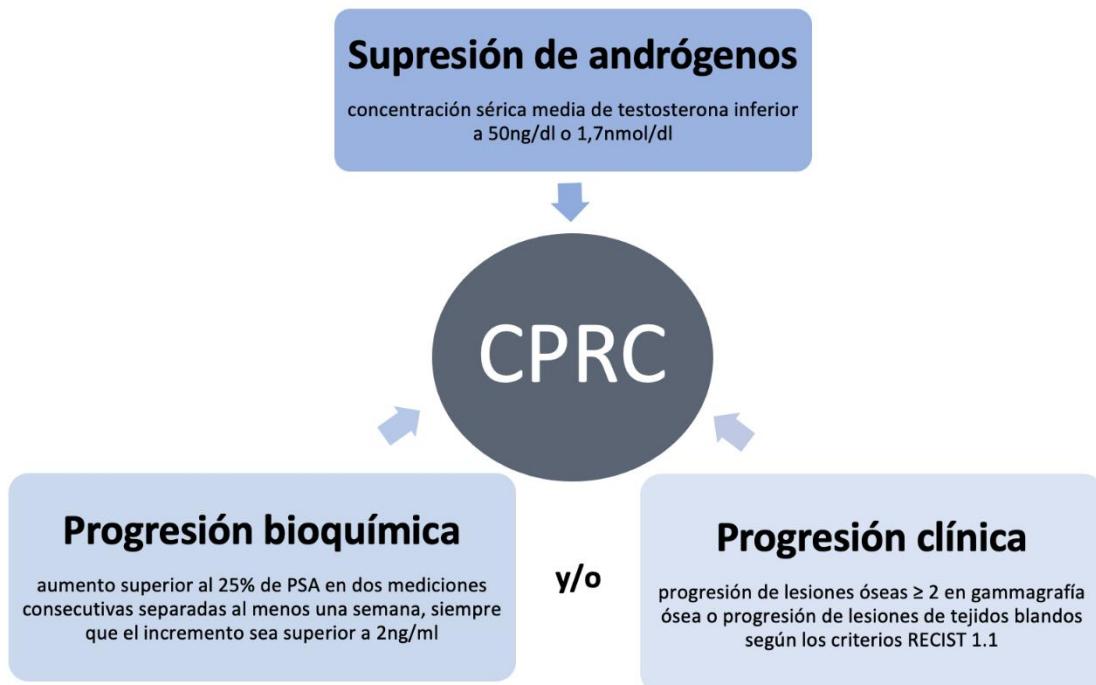


Figura 1. Definición de cáncer de próstata resistente a castración (14,15)

CPRC: cáncer de próstata resistente a castración; PSA: antígeno prostático específico; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Para el tratamiento del CPRC se opta por la aplicación en **primera línea** de docetaxel, abiraterone o enzalutamida y en **segunda línea** abiraterone, enzatulamida o cabazitaxel. El uso del radio-223 (²²³Ra) puede contemplarse en pacientes que no respondan a los tratamientos anteriores y solo tengan metástasis óseas (2). La problemática de estas medidas farmacológicas es su baja acción específica sobre las células tumorales y su alta agresividad para el estado general del paciente, el cual ya de base está afectado en estadios tan avanzados (12,16).

Debido a ello, se está investigando el uso de radiofármacos emisores de radiaciones alfa o beta ya que plantean **terapias dirigidas** hacia las células tumorales como diana terapéutica, evitando así generar efectos adversos en otras estructuras sanas. Por el momento su aplicación no está recogida en las guías clínicas, pero hay varias líneas de investigación que apuntan a su utilidad y que se desarrollarán más adelante (16).

4.2. Medicina Nuclear en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de próstata

Hasta el momento las técnicas de Medicina Nuclear indicadas en las guías para el manejo del carcinoma de próstata habían sido la **gammagrafía ósea** para el diagnóstico de metástasis óseas y el ²²³Ra para el tratamiento de estas (2,4).

La Medicina Nuclear en el pasado ha estudiado el uso de trazadores PET con flúor-18(¹⁸F) unido a fluordesoxiglucosa (**FDG**) con fines diagnósticos. El inconveniente encontrado en el campo de los tumores prostáticos ha sido que la molécula de FDG tiene afinidad por tumores poco diferenciados, perdiendo su utilidad en el diagnóstico de estadios iniciales de cáncer de próstata al ser este un tumor bien diferenciado (16,17).

Debido a la baja especificidad del FDG se han buscado otras moléculas más afines a las células carcinomatosas prostáticas como la **Colina**, la cual es el principal componente de los fosfolípidos de la membrana celular y su demanda está incrementada en la proliferación de tumores bien diferenciados como el tumor prostático. El PET con Colina unida a ¹⁸F (¹⁸F-Colina) ha demostrado tener una mayor especificidad por las células carcinomatosas prostáticas, pero también ha presentado inconvenientes como su baja sensibilidad con niveles bajos de PSA y su alta tasa de diagnósticos falsos positivos (18).

Recientemente la introducción de trazadores como el Galio-68 (⁶⁸Ga) y el ¹⁸F ligados al **PSMA** (antígeno prostático específico de membrana), más específico que la colina, ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de los tumores prostáticos (18).

4.3. Teragnosis

El concepto ‘teragnosis’ hace referencia al uso de moléculas marcadas con radionúclidos o radiofármacos administradas al paciente con la doble finalidad de diagnosticar una patología mediante técnicas de imagen y tratarla (18).

Las **moléculas** que se utilizan son antígenos que se fijan a los receptores de membrana de las células diana cancerígenas. Una vez ligadas pueden permanecer unidas a la membrana celular o internalizarse mediante endocitosis. Cumplen la función de vehículo transportador de radiofármacos. Estas técnicas en Medicina Nuclear se han aplicado anteriormente en los tumores neuroendocrinos usando la sobreexpresión del receptor de somatostatina como diana de la molécula marcada (18).

En la actualidad la aplicación de teragnosis en el **carcinoma de próstata** gira en torno al uso de la molécula de **PSMA**, la cual es una glicoproteína de membrana celular sobreexpresada en el 90% de las células tumorales prostáticas (16).

El PSMA se puede fijar tanto a **radiofármacos diagnósticos** que emiten radiaciones detectables por equipos de PET-TC obteniendo una imagen con información metabólica, como a **radiofármacos terapéuticos** que emiten radiaciones usadas con el fin de desencadenar la destrucción de las células situadas en su vecindad (16,18).

Aunque previamente los radiofármacos han sido utilizados principalmente en el diagnóstico, en los últimos años ha ganado valor su uso terapéutico (16).

Las **radiaciones** que pueden emitir los radiofármacos son de tipo **diagnóstico**: gamma y beta+ (positrón); o **terapéutico**: alfa y beta-. Con estas herramientas, la teragnosis plantea el uso en primera instancia de moléculas específicas unidas a radionúclidos que emiten radiaciones beta+ o gamma para el diagnóstico y posteriormente emplear la misma molécula, pero esta vez unida a un radionúclido emisor de radiación beta- o alfa para su tratamiento (19).

Se puede usar la misma molécula fijada primero a un radionúclido diagnóstico, y si los resultados son positivos en la prueba de imagen tratarla con un radiofármaco terapéutico; o usar un radiofármaco que cumpla la doble función. Esto ha supuesto un cambio de paradigma en la Medicina Nuclear, apareciendo el concepto de “**terapia personalizada**” en el manejo del cáncer de próstata metastásico, ya que lo que se pretende con esto es ofrecer al paciente un tratamiento más específico y preciso dirigido únicamente a la destrucción de las células malignas e intentando reducir efectos adversos (19).

El papel actual de la teragnosis en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata será abordado con profundidad en la discusión de este trabajo.

5. OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica del estado actual de la teragnosis en el carcinoma de próstata.
- Analizar la utilidad diagnóstica de la teragnosis en el carcinoma de próstata.
- Comparar los radiofármacos empleados en el diagnóstico del carcinoma de próstata.
- Analizar la utilidad terapéutica de la teragnosis en el carcinoma de próstata.
- Comparar los radiofármacos empleados en el tratamiento del carcinoma de próstata.
- Comparar las diferentes guías clínicas del diagnóstico y tratamiento mediante la teragnosis en el carcinoma de próstata.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Con motivo da la elaboración del presente trabajo se han seguido los siguientes pasos:

6.1. Búsqueda bibliográfica

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el estado actual de la teragnosis en el carcinoma de próstata mediante la búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Google Académico y ScienceDirect. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “theragnosis”, “theragnostic”, “PSMA radioligands”, “¹⁸F-PSMA-11”, “⁶⁸Ga-PSMA-11”, “prostate cancer”, “PSMA-RLT”, “radioligandos”, “biomarkers”, “¹⁷⁷Lu-PSMA” y “²²⁵Ac-PSMA”.

Las principales **revistas** consultadas han sido:

- Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (REMNIM).
- Nuclear Medicine and Biology.
- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.
- Theranostic.
- Prostate Cancer and Prostatic Diseases.

Así mismo, para conocer el estado actual del diagnóstico y tratamiento del carcinoma prostático se han consultado las siguientes **guías clínicas**:

- ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up (European Society for Medical Oncology).
- EAU-EANM-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer (European Association of Urology).
- ASCO (American Society of Clinical Oncology).

- SEOM clinical guidelines for treatment of advanced prostate cancer (Sociedad Española de Oncología Médica).
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

En cuanto al sistema de citación bibliográfica se ha usado el gestor de referencias Mendeley y el sistema de citación Vancouver.

6.2. Recogida de información

Tras la lectura de los artículos encontrados en la búsqueda anteriormente citada, se han consultado un total de 46, de los que se ha pretendido extraer la información necesaria para el presente trabajo. De estos 46, se descartaron finalmente 7, quedando un total de **37** artículos. También se utilizaron las guías ESMO, EAU, SEOM y NCCN.

| | | |
|--|-------------|-------------------------|
| Artículos seleccionados de Pubmed | N=16 | Descartados: N=1 |
| Artículos seleccionados de Sciencedirect | N=7 | Descartados: N=2 |
| Artículos seleccionados de Google Académico | N=23 | Descartados: N=6 |
| Artículos descartados totales | N=9 | |
| Artículos seleccionados totales | N=37 | |

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se discute sobre el concepto “teragnosis” y el estado actual de las técnicas de Medicina Nuclear en el carcinoma de próstata.

Paulatinamente, procedimientos como el PET-TC con radiofármacos ligados al PSMA o las terapias con radiofármacos β - y α se están abriendo camino en las guías de práctica clínica. Su aplicación supone una nueva herramienta para el manejo de esta patología (16).

7.1. PSMA en teragnosis del carcinoma de próstata

Como se comenta en el apartado introductorio, el PSMA es un ligando que se sobreexpresa hasta en un 90% de los tumores prostáticos tanto en sus estadios iniciales como en los avanzados. Según un metaanálisis de la “European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging” del año 2021 en el cual se analizan 12 estudios con un total de 1356 pacientes en los cuales se comparan ligandos utilizados hasta ahora como la **Colina** en la detección tumoral con PET-TC frente al **PSMA**; este último presenta una sensibilidad mayor para la fijación a tumores en estadios iniciales, metastásicos y recidivantes de cáncer de próstata (20).

Además, con el PSMA se pueden detectar tumores con niveles de PSA más bajos en el paciente de hasta 0,2ng/ml. Estos hechos hacen que en la actualidad sea el principal ligando de radiofármacos en teragnosis tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del carcinoma de próstata (18).

7.2. Teragnosis en diagnóstico del carcinoma de próstata

En este apartado, la técnica empleada para visualizar las lesiones que se fijan al PSMA en el carcinoma de próstata es el **PET-TC**. Los equipos PET-TC reciben información metabólica de la molécula utilizada para el procedimiento y de ella obtienen una imagen diagnóstica (21).

Actualmente los principales **radiofármacos diagnósticos** usados en el carcinoma de próstata son:

- **^{68}Ga -PSMA**

El ^{68}Ga marcado con PSMA (^{68}Ga -PSMA) es un radiofármaco emisor de **positrones** detectables a través de los equipos PET-TC. Tiene una captación tumoral elevada, una eliminación rápida y una vida media de 68 minutos. Es el radiofármaco más empleado hasta la fecha para el diagnóstico del cáncer de próstata, mostrando ventajas con respecto a sus

predecesores como el ^{18}F -Colina en la detección tumoral con niveles más bajos de PSA en el paciente (18).

Se obtiene a partir de un generador “ $^{68}\text{Germanio-68Galio}$ ”, siendo necesario contar con dicho generador en el mismo centro donde se aplica el radiofármaco (18).

- **^{18}F -PSMA**

Recientemente la evolución en la investigación ha desarrollado nuevos ligandos marcados con flúor. El PSMA también se puede marcar con ^{18}F , el cual es un **positrón** con una semivida de 110 minutos, una alta afinidad por los tumores prostáticos y se produce en un ciclotrón (18,22). Su patrón de distribución normal es el siguiente:

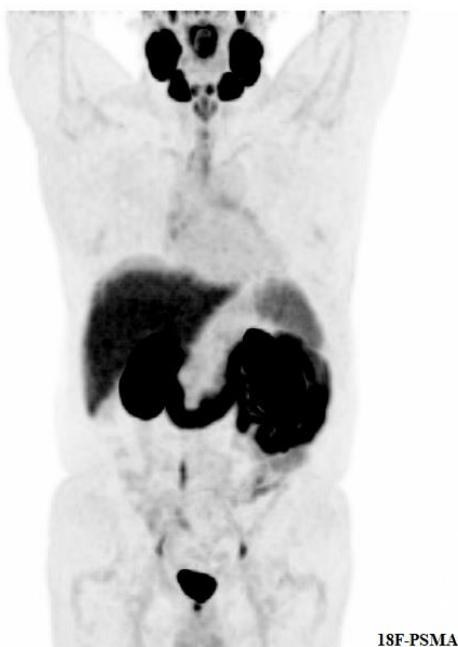


Figura 2. PET-TC con ^{18}F -PSMA, proyección de máxima intensidad. Patrón de distribución normal. Imagen cedida por la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón.

Si bien ambos se aplican en estudios de extensión del carcinoma prostático, tienen diferencias las cuales se comparan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Comparativa entre ⁶⁸Ga-PSMA y ¹⁸F-PSMA. Tabla modificada de la EAU

(21)

| | ⁶⁸ Ga-PSMA | ¹⁸ F-PSMA |
|---|--|--|
| Energía | 1,9mEV | 0,65mEV |
| Tiempo de vida media | 68 minutos | 110 minutos |
| Excreción | Predominantemente urinaria | Predominantemente hepática |
| Detección tumoral según niveles de PSA | PSA< 0,5 ng/ml: 89% PSA 0,5-3,5 ng/ml: 66% PSA >3,5 ng/ml: 91% | PSA <0,5 ng/ml: 87% PSA 0,5-3,5 ng/ml: 88% PSA >3,5 ng/ml: 84% |
| Experiencia en uso | Amplia experiencia | Menos estudios publicados |
| Interpretación imagen | Pocos hallazgos benignos | Mayor número de lesiones óseas inespecíficas |
| Disponibilidad | Buena | Buena |
| Producción | Generador ⁶⁸ Ge- ⁶⁸ Ga | Ciclotrón |
| Autorización | FDA y EMA | FDA y EMA |

EAU: European Association of Urology, EMA: European Medicines Agency, FDA: Food and Drug Administration, ⁶⁸Ge-⁶⁸Ga: germanio-68 – galio-68, ¹⁸F-PSMA: flúor-18- antígeno prostático específico de membrana, ⁶⁸Ga-PSMA: galio-68- antígeno prostático específico de membrana

En cuanto a sus propiedades físicas, el ⁶⁸Ga-PSMA presenta un tiempo de **vida media** menor que el ¹⁸F-PSMA; lo que se traduce en una menor dosis de radiación aplicada al paciente, pero se dispone de un menor tiempo para realizar la prueba. El ¹⁸F-PSMA a su vez emite una menor **energía** permitiendo así alcanzar en el PET-TC una mayor resolución y menor ruido de imagen (21,22).

Las diferencias que presentan ambos en la vía de **excreción** hacen que el ¹⁸F-PSMA obtenga mejores resultados en la detección de metástasis en la región pélvica al ser su excreción predominantemente hepática en lugar de urinaria; ya que esta última en ocasiones puede hacer que se obtengan imágenes que den lugar a confusión dada la superposición de planos en el PET-TC (21,22).

Para la detección de lesiones según los niveles de **PSA**, ambos presentan una alta tasa de detección a niveles bajos; aunque el ¹⁸F supera en un 22% la detección en el intervalo 0,5-3,5 ng/ml (21).

En la **interpretación** de las pruebas de imagen, aunque el ⁶⁸Ga-PSMA detecta menos hallazgos benignos, las diferencias son mínimas y la mejor resolución del ¹⁸F-PSMA, junto con las ventajas en su excreción, hacen que se obtenga una imagen más detallada de las lesiones (21).

Una de las mayores diferencias entre ambos radiofármacos la encontramos en su **fabricación y logística**. Si bien ambos son fáciles de adquirir, mientras el ⁶⁸Ga-PSMA precisa de un generador de Germanio-Galio para su producción situado en el mismo centro donde se le aplica al paciente, el ¹⁸F-PSMA requiere para su producción de un ciclotrón y no necesariamente tiene que estar situado en el centro de aplicación. Al ser mayor el tiempo de vida media del ¹⁸F-PSMA se facilita su distribución al centro hospitalario (21,22).

La **EAU** afirma que el ¹⁸F-PSMA puede tener indicación en la estadificación inicial de lesiones primarias y en la recurrencia en fosa prostática pero no en las metástasis óseas debido a su alto índice de detección de lesiones benignas (21).

En artículos recientes de Piron y Werner se avalan las ventajas ya comentadas del ¹⁸F-PSMA, pero indican que aún hace falta avanzar en investigación para poder implementarlo en la práctica clínica de manera correcta (22,23).

El primer radiofármaco en ser autorizado por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) ha sido el ⁶⁸Ga-PSMA debido a que cuenta con más experiencia en su uso y estudio. Tras este el ¹⁸F-PSMA ha sido igualmente autorizado por las mismas entidades en 2021 y 2022 respectivamente (21).

Uso clínico del PET-TC con radiofármacos ligados a PSMA:

- **Estadificación inicial**

Hasta ahora las guías recomiendan realizar TC o RM y gammagrafía ósea de manera sistemática para la detección de metástasis ganglionares y óseas en el estudio de estadificación del carcinoma prostático (2).

La limitación que presentan estas técnicas frente al PET-TC con radiofármacos ligados al PSMA es que tienen una sensibilidad aceptable en la detección de lesiones en pacientes de alto y medio riesgo, pero la sensibilidad disminuye en pacientes de bajo riesgo. Esto se debe a que las pruebas convencionales detectan peor las lesiones en pacientes con niveles de PSA por debajo de 10ng/ml, y las diferencias se acentúan al acercarse a 1ng/ml. Según la REMNIM el **PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA** obtiene frente a las técnicas convencionales una mayor sensibilidad global (**Tabla 6**) y una mayor precisión debido a su alta sensibilidad en la detección de lesiones con niveles de PSA de 1 a 10ng/ml (16).

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas para el carcinoma de próstata en estadios iniciales. Modificada de la REMNIM(16)

| | Metástasis | Sensibilidad | Especificidad |
|---|----------------------|--------------|---------------|
| TC | Ganglionares | 40% | 79% |
| Gammagrafía ósea ⁹⁹Tc | Óseas | 79% | 82% |
| PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA | Ganglionares y óseas | 77% | 97% |

PET: tomografía por emisión de positrones, TC: tomografía computarizada, ⁶⁸Ga-PSMA: galio-68- antígeno prostático específico de membrana, ⁹⁹Tc: tecnecio-99 metastable

Apoyando lo anterior, en un estudio multicéntrico prospectivo del año 2020 de Michael S Hofman et al. se compararon los resultados de las pruebas convencionales con respecto al PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA en 302 pacientes con carcinoma de próstata confirmado mediante biopsia. Los resultados fueron de un 27% de precisión superior en el PET-TC, una sensibilidad superior también en un 25% y a consecuencia del PET-TC se cambió la decisión terapéutica en un 28% de los pacientes (24).

- **Estudio de recidivas**

La recidiva en el paciente se define como un aumento de sus niveles de PSA en sangre posterior a la aplicación de un tratamiento con intención curativa; y para su estudio hasta ahora se ha empleado la TC, la RM y la gammagrafía ósea (2).

El principal inconveniente que presentan estas técnicas convencionales es que tienen un rendimiento bajo si los niveles de PSA en el paciente son a su vez bajos (en torno a 1ng/ml). Esta limitación ha hecho que se estudie la aplicación del PET-TC con ligandos de Colina y PSMA, lo cual ha puesto de manifiesto que estos procedimientos PET tienen una mayor tasa de detección de recidivas y una mayor sensibilidad y especificidad que los métodos usados hasta ahora ante niveles de PSA bajos (16).

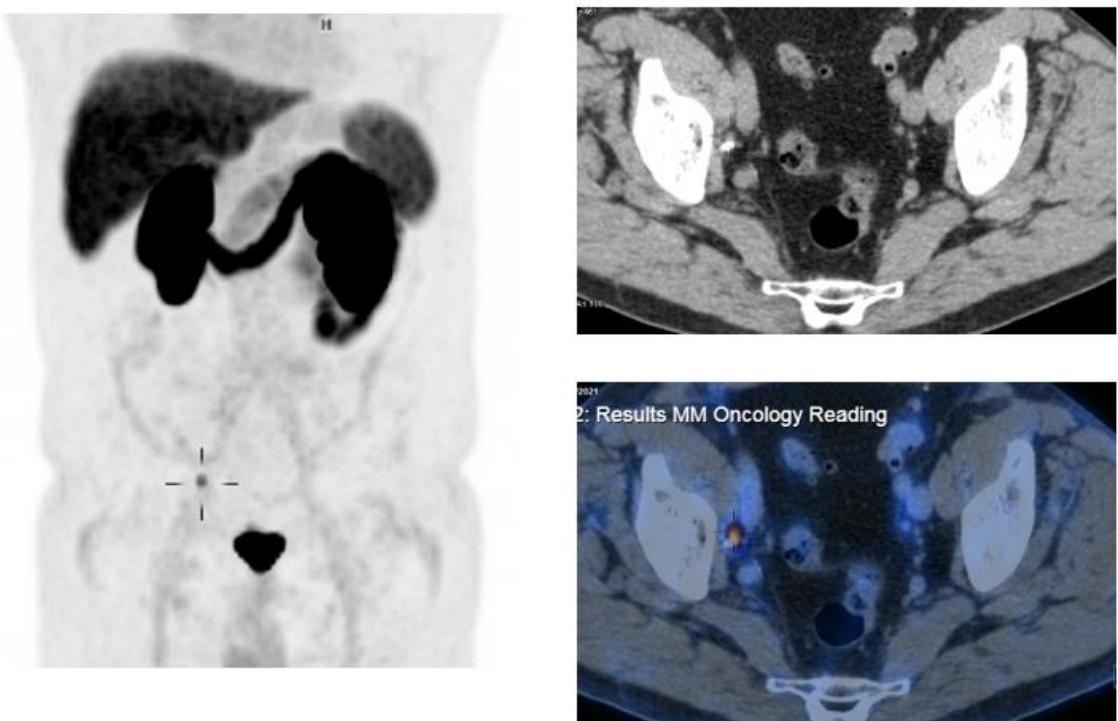


Figura 3. PET-TC con ^{18}F -PSMA, proyección de máxima intensidad y cortes axiales. Paciente con sospecha de recidiva, detección de adenopatía metastásica obturatriz derecha. Imagen cedida por la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón.

Según el estudio multicéntrico llevado a cabo por Afshar-Oromieh et al. en 2021 que analiza 2533 pacientes intervenidos mediante prostatectomía radical y a los que posteriormente se les realiza un PET-TC con ^{68}Ga -PSMA, se logra detectar lesiones en pacientes con niveles bajos de PSA indetectables para el TC o RM. El porcentaje de detección según el nivel de PSA se puede ver en la **Tabla 7** (25).

Tabla 7. Resultados de la detección de lesiones con ^{68}Ga -PSMA según niveles de PSA del estudio de Afshar-Oromieh et al (25)

| PSA <0,2 ng/ml | PSA 0,2-0,5 ng/ml | PSA 0,5-1 ng/ml | PSA>10 ng/ml |
|----------------|-------------------|-----------------|--------------|
| 43% | 58% | 72% | 93% |

PSA: antígeno prostático específico, ^{68}Ga -PSMA: galio-68- antígeno prostático específico de membrana

Combinando su especificidad (97%) y sensibilidad (77%) globales en la detección de lesiones con niveles bajos de PSA, el PET con PSMA obtiene un mejor rendimiento en la detección de la enfermedad metastásica que las pruebas convencionales y puede detectar las recidivas de manera precoz (16).

- **Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)**

Es el estadio más avanzado, en el cual los pacientes que pese a tener la testosterona suprimida presentan niveles de PSA elevados. Hasta ahora las técnicas utilizadas para su estudio habían sido las mismas que en la estadificación y el estudio de recidivas (TC/RM y gammagrafía ósea). Con ellas se certificaba si el CPRC era metastásico o no y en función de ello se aplicaba un tratamiento u otro (16).

Con la llegada de estudios que aplican técnicas de imagen PET-TC con PSMA; se ha descrito un aumento en el diagnóstico de metástasis en CPRC en pacientes que anteriormente se clasificaban como no metastásicos. En un estudio retrospectivo de Fendler et al. del 2019 en el que se realiza un PET-TC con PSMA a 200 pacientes con CPRC diagnosticado previamente como no metastásico, se encontró metástasis en un 55% de ellos (26).

Además, una revisión bibliográfica de la última década realizada por Weber et al. añade que el PET-TC con PSMA es la prueba de elección para determinar el estado real del CPRC debido a su alta sensibilidad en la detección de metástasis (27). Este hecho podría tener inconvenientes relacionados con el sobrediagnóstico y ventajas en cuenta al cambio terapéutico que plantea el diagnóstico precoz (16).

-Inclusión en guías. Tabla 8

- La guía **NCCN** del año 2023 incluye el PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA o ¹⁸F-PSMA (ambos radiofármacos aprobados por la FDA) como técnica alternativa para el estudio de estadificación y extensión; y le otorga una posible utilidad en la decisión terapéutica dejando abierta la puerta a su estudio en un futuro cercano (28).
- La guía **EAU-EANM-ESTRO-SIOG** del año 2020 indica el PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA como prueba alternativa en la detección de metástasis, pero no le da validez en la decisión terapéutica en base a sus resultados (4).
- La guía **ESMO** del año 2020 incluye el PET-TC con PSMA en la batería diagnóstica, pero al igual que la EAU, no le da utilidad en planificación de tratamiento (2).
- La guía **ASCO** recomienda su uso en estadificación, le da un alto valor a su uso en estudio de recidivas y en las posibilidades de cambio terapéutico (29).

Tabla 8. Recomendaciones de uso del PET-TC con PSMA por las guías NCCN, EAU, ESMO y ASCO

| | NCCN (28) | EAU-EANM-ESTRO-SIOG (4) | ESMO (2) | ASCO(29) |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Diagnóstico | No | No | No | No |
| Estadificación | Recomienda | Recomienda | Recomienda | Recomienda |
| Recidiva | Medio y alto riesgo | Recomienda | Recomienda | Alta recomendación |
| CPRCnm | Si intención curativa | Alternativa a pruebas diagnósticas | Alternativa a pruebas diagnósticas | Si intención curativa |
| CPRCm | Si intención curativa | Alternativa a pruebas diagnósticas | Alternativa a pruebas diagnósticas | Si intención curativa |
| Possible cambio terapéutico | Si | No | No | Si |

ASCO: American society of clinical Oncology Genitourinary, CPRCm: carcinoma de próstata resistente a castración metastásico, CPRCnm: carcinoma de próstata resistente a castración no metastásico, EAU-EANM-ESTRO-SIOG: European Association of Urology (EAU)-European Association of Nuclear Medicine (EANM)-European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) - International Society of Geriatric Directrices de oncología (SIOG), ESMO: European Society for Medical Oncology, NCCN: National Comprehensive Cancer Network

7.3. Teragnosis en tratamiento del carcinoma de próstata

La teragnosis terapéutica en el carcinoma de próstata se rige por el mismo principio que la diagnóstica; utiliza la molécula de PSMA, pero esta vez ligada a radiofármacos emisores de radiaciones que sean capaces de provocar una destrucción en la célula tumoral. Se aplica a pacientes sometidos previamente a un PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA o ¹⁸F-PSMA y en los cuales se haya observado una intensa captación en las lesiones, traducido en un elevado SUV (Standard Uptake Value) de las mismas (30).

Actualmente los principales **radiofármacos terapéuticos** utilizados en el carcinoma de próstata son el ¹⁷⁷Lu y ²²⁵Ac ligados al PSMA. En la **Tabla 9** se presentan sus principales características.

Tabla 9. Radiofármacos terapéuticos en carcinoma de próstata (30,31)

| | ¹⁷⁷ Lu | ²²⁵ Ac |
|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Radiación | β -, gamma | α |
| Rango | 0,6mm | <0,1mm |
| Energía | 497keV | 5935keV |
| LET | 0,2 keV/ μ m | 100 keV/ μ m |
| Tiempo de vida media | 6,7 días | 10 días |
| Rotura ADN | Cadena simple | Cadena doble |
| Eliminación | Renal | Renal |
| Ingreso del paciente | Sí | No |
| Aplicación en ensayos | Metástasis, CPRC | Metástasis, CPRC |
| Efectos secundarios frecuentes | Nauseas, xerostomía leve | Nauseas, xerostomía grave |
| Obtención | Coste moderado | Alto coste |
| Autorización | FDA marzo 2022, EMA diciembre 2022 | No |

ADN: ácido desoxirribonucleico, CPRC: carcinoma de próstata resistente a castración, EMA: European Medicines Agency, FDA: Food and Drug Administration, LET: transferencia linear de energía (por sus siglas en inglés), ¹⁷⁷Lu: luctecio-177, ²²⁵Ac: actinio-225

- **¹⁷⁷Lu-PSMA**

El Luctecio-177 (¹⁷⁷Lu) es un radiofármaco emisor predominantemente β - pero también emite radiación gamma. Tiene un periodo de vida media de 6,7 días, un alcance medio de 0,6mm y una energía de 497kEV. Al emitir radiación gamma está indicado el ingreso del paciente al que se le aplica, con medidas de protección radiológica. Su uso ligado a la molécula DOTATATE fue aprobado por la FDA en 2018 para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos. El ligando PSMA vehiculiza al ¹⁷⁷Lu hasta la célula carcinomatosa prostática y una vez en ella la radiación β - provoca una destrucción de cadena simple (31).

Hasta la fecha el ¹⁷⁷Lu-PSMA ha sido el radiofármaco más empleado en ensayos para el tratamiento de las metástasis del carcinoma de próstata y del carcinoma de próstata resistente a la castración (31). Su uso ha sido recientemente autorizado por la FDA y la EMA en marzo y diciembre del 2022 respectivamente (32).

- **$^{225}\text{Ac-PSMA}$**

El Actinio-225 (^{225}Ac) es un radiofármaco emisor de radiaciones **alfa (a)**, tiene un periodo de vida media de 10 días, un alcance medio inferior a 0,1mm y una energía de 5935kEV. El ^{225}Ac fijado al ligando PSMA tiene como diana las células prostáticas carcinomatosas. Al alcanzarlas produce la destrucción de la doble cadena de DNA causando la destrucción celular independientemente del ciclo en el que se encuentren. Actualmente este radiofármaco es la cabeza de lanza de la investigación por su alta potencia y su bajo radio de acción. Presenta inconvenientes como su alto coste y su difícil disponibilidad (30).

- **Comparativa**

Ambos fármacos pese a no emitir el mismo tipo de radiación presentan un mecanismo de destrucción celular parecido. El ^{177}Lu posee una mayor **experiencia** de uso tanto en otras patologías como en el carcinoma de próstata. Por su parte el ^{225}Ac , pese a no contar con tanta experiencia, posee capacidades físicas como su alta energía y baja penetración a tejidos que hacen que tenga una mayor **precisión** para causar daño en las células cancerosas sin dañar a las sanas. El ^{225}Ac al no emitir radiación asociada **no precisa el ingreso del paciente** como sí ocurre con el ^{177}Lu , pero es más **caro** y difícil de adquirir (30).

Selección de pacientes y pautas de aplicación

El tratamiento con este tipo de radiofármacos sólo está autorizado para el $^{177}\text{Lu-PSMA}$. El $^{225}\text{Ac-PSMA}$ se está empleando en estudios de investigación y su uso está fuera de guías clínicas (30,31). Los pacientes antes de iniciar el tratamiento deben someterse a un cribado en el que:

- Se objetive que tienen cáncer de próstata resistente a la castración y metastásico (31).
- Se objetive que cuentan con reserva vital suficiente para soportar el tratamiento (31).
- Debe realizarse un estudio con bioquímica completa y creatinina plasmática (31).
- Debe valorarse la **expresión del PSMA** con pruebas diagnósticas PET-TC. Los niveles apropiados de expresión de PSMA condicionan de manera directa la respuesta al tratamiento (30).
- Deben ser valorados por un comité multidisciplinar (31).

Por norma general se administran por vía parenteral en bolos y se aplican 6 o más ciclos separados entre sí de 8 semanas; todo ello siempre en función de la respuesta del paciente. Las

dosis varían dependiendo del radiofármaco utilizado, siendo 7,4 GBq en el caso del ¹⁷⁷Lu-PSMA y 100kBq/kg en el caso del ²²⁵Ac-PSMA (30,31).

Aplicación clínica

El grueso de los estudios con los que se cuenta en la actualidad se realiza en pacientes con **carcinoma de próstata metastásico resistente a la castración** en los cuales se han agotado las líneas terapéuticas convencionales. En menor medida, encontramos estudios piloto realizados en pacientes con carcinoma de próstata avanzado pero que no han recibido tratamiento quimioterápico (30,31).

Resultados terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA

La evidencia científica actual ha demostrado su buena respuesta, la reducción de las metástasis y del dolor y una baja toxicidad (31). El ¹⁷⁷Lu-PSMA ha mostrado mejoría en los valores de PSA y menor toxicidad cuando ha sido comparado con otros tratamientos tradicionales como la aplicación de Cabazitaxel en pacientes en estadios avanzados y refractarios al tratamiento (33).

Según la guía EANM (European Association of Nuclear Medicine) sobre procedimientos recomendados en la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA en pacientes con CPRP metastásico, en la cual se analizan un total de 15 estudios incluyendo metaanálisis y estudios observacionales; los valores de PSA disminuyeron en un 50% hasta en el 57% de los pacientes sometidos al tratamiento (31).

En la actualidad el **VISION Trail** es el principal estudio sobre el que se sustenta la autorización del ¹⁷⁷Lu-PSMA. Es un estudio multicéntrico aleatorizado en el que se observan los resultados de aplicar la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA a un total de 831 pacientes seleccionados que cumplen criterios como los antes descritos. Se ha observado una reducción del riesgo de mortalidad de un 38%, una reducción del riesgo de progresión de un 60% y una reducción de los niveles de PSA en hasta un 46% de los pacientes (32,34).

Los efectos secundarios más destacados encontrados son la hemotoxicidad en hasta un 10% de los pacientes, y xerostomía leve debido a la captación de PSMA por parte de las glándulas salivares (31).

Resultados terapia con $^{225}\text{Ac-PSMA}$

La experimentación con $^{225}\text{Ac-PSMA}$ cuenta con estudios prometedores, pero con un número de pacientes mucho menor que con el $^{177}\text{Lu-PSMA}$. Según un metaanálisis de la revista “**Prostate Cancer and Prostatic Diseases**” del año 2020, en el que se analiza 10 ensayos clínicos realizados entre 2017 y 2020 a grupos de entre 11 a 73 pacientes con CPRC metastásico que cumplían criterios de inclusión similares y a los cuales se les aplica terapia con $^{225}\text{Ac-PSMA}$, se observó una reducción al 50% de los niveles previos de PSA en un 60% de los pacientes y un cambio favorable en la imagen de extensión con PET-TC con $^{68}\text{Ga-PSMA}$ en un 75%. El efecto secundario más comúnmente encontrado fue la xerostomía en hasta un 70% de los pacientes (35).

Dentro de los estudios consultados sobre terapias con $^{225}\text{Ac-PSMA}$, destaca por sus resultados un estudio piloto de Sathekge M et al. del año 2018 en el cual se aplicó el tratamiento con $^{225}\text{Ac-PSMA}$ a un total de 17 pacientes que **no habían recibido quimioterapia previa** y que cumplían con criterios para ser tratados; en 14 de ellos se observó una disminución de los niveles de PSA del 90% y en 15 de ellos se observó una disminución de más del 50% de las lesiones al reevaluarlas con PET-TC con $^{68}\text{Ga-PSMA}$, 11 de los cuales tuvieron remisión completa. Los resultados son sorprendentes, pero al ser solo un estudio y con un tamaño muestral tan reducido es necesario seguir investigando en esta línea de tratamiento (36).

Los resultados de la investigación actual apuntan a que el futuro de las terapias con radiofármacos pasa por la aplicación y el estudio del $^{225}\text{Ac-PSMA}$ ya que posee ventajas como su mayor precisión frente al $^{177}\text{Lu-PSMA}$; pero para ello deben resolverse cuestiones como su principal efecto secundario (la xerostomía grave) o su alto coste (35).

Resultados terapia combinada $^{177}\text{Lu-PSMA}$ y $^{225}\text{Ac-PSMA}$

La literatura consultada hasta ahora describe situaciones en las que primero se ha probado la terapia con $^{177}\text{Lu-PSMA}$ en un paciente con resultados desfavorables y por ello en segunda línea se ha aplicado $^{225}\text{Ac-PSMA}$ con mejores resultados. Esta combinación de radiofármacos con su correspondiente ajuste de dosis puede servir para minimizar efectos secundarios y atacar las células con mayor precisión (30).

En el estudio piloto retrospectivo realizado por Khreish F et al. del año 2020 en el cual aplican una terapia combinada con $^{177}\text{Lu-PSMA}$ y $^{225}\text{Ac-PSMA}$ a 20 pacientes que cumplían criterios para ser tratados se comprobó que en el 65% se redujo su nivel de PSA en al menos un 50% y su situación clínica mejoró, pero el 65% tuvo xerostomía de bajo y medio grado como efecto adverso (37).

Junto con los resultados clínicos, la principal ventaja observada en el estudio es la disminución del grado de la xerostomía que aparece en el paciente en comparación con el uso único de ²²⁵Ac-PSMA. Esto se debe a que gracias a la administración conjunta de ambos radiofármacos se puede disminuir en gran medida la dosis aplicada y aun así mantener y mejorar los resultados (37).

8. CONCLUSIONES

La teragnosis aplicada al diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con carcinoma de próstata supone un avance y un nuevo enfoque en el manejo de dicha patología. En el presente trabajo se llega a las siguientes conclusiones:

- El PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA o ¹⁸F-PSMA está actualmente incluido las principales guías clínicas con indicación diagnóstica en la estadificación inicial y el estudio de recidivas del paciente con carcinoma de próstata, pudiendo influir en las decisiones terapéuticas para los pacientes.
- El PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA o ¹⁸F-PSMA es capaz de detectar lesiones en pacientes con niveles más bajos de PSA en sangre en comparación con las técnicas convencionales, lo que permite detectar de manera precoz la enfermedad.
- El PET-TC con ¹⁸F-PSMA posee ventajas en la calidad de imagen y la logística con respecto al PET-TC con ⁶⁸Ga-PSMA, mientras que este último cuenta con más experiencia en su uso e investigación.
- Las terapias con radiofármacos se emplean fundamentalmente en estadios avanzados de enfermedad (CPRCm) una vez han sido agotados los tratamientos convencionales.
- El metabolismo de las lesiones en el PET-TC diagnóstico condiciona de manera directa la respuesta al tratamiento con radiofármacos ligados al PSMA en pacientes con CPRCm.
- Actualmente el único radiofármaco aprobado para el tratamiento del carcinoma de próstata es el ¹⁷⁷Lu-PSMA, presentando resultados como la reducción de las metástasis y del PSA en sangre, con niveles bajos de toxicidad.
- El ²²⁵Ac-PSMA se está usando tanto de manera aislada como asociado al ¹⁷⁷Lu-PSMA en estudios recientes que muestran resultados prometedores, pero presenta inconvenientes como una alta toxicidad en monoterapia y un número menor de estudios realizados.

- El ^{225}Ac -PSMA debido a sus propiedades físicas que le otorgan mayor precisión para atacar a las células tumorales, es el radiofármaco que más potencial tiene en el futuro si se consiguen minimizar sus efectos secundarios.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2022 p.7 [Internet]. Available from: https://seom.org/images/las_cifras_del_cancer_en_espana_2022.pdf
2. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 1;31(9): p.1119-34.
3. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013. p.8-15.
4. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Vol. 79, *Eur Urol*. Elsevier B.V.; 2021. p. 243–62.
5. Leslie SW, Soon-Sutton TL, R I A, Sajjad H, Siref LE. Prostate Cancer. 2023 Mar 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 p.1-7. PMID: 29261872.
6. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2021 1;23(5) p.969–79.
7. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, J. Larry Jameson, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19/E, 2015. Cap 115 p.579-87 [Internet]. Available from: www.AUAnet.org/
8. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2019 69(3): p.184-210.
9. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System 2015 p.1-8. [Internet] Available from: www.ajsp.com
10. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; p.1466- 86.
11. Fine SW. Evolution in Prostate Cancer Staging: Pathology Updates From AJCC 8th Edition and Opportunities That Remain. 2018 p.1-8[Internet]. Available from: www.anatomicpathology.com.

12. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, van den Broeck T, Cumberbatch MG, de Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer[Formula presented]. Vol. 79, Eur Urol. Elsevier B.V.; 2021. p. 263–82.
13. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Vol 92. 2000, p. 205–216 [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/92/3/205/2965042>
14. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Vol. 26, J Clin Oncol. 2008. p. 1148–59.
15. Morote J, Aguilar A, Planas J, Trilla E. Definition of Castrate Resistant Prostate Cancer: New Insights. Biomedicines. 2022, Vol. 10, no 3, p. 689.
16. Rodríguez-Fraile M, Tamayo Alonso P, Rosales JJ, De Arcocha-Torres M, Caresia-Aróztegui AP, Puig Cázar-Santiago M, et al. The role of PSMA radioligands in the diagnosis and treatment of prostate carcinoma. Vol. 41, Rev Esp MedNucl Imaging Mol. 2022. p. 126-35.
17. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. Vol. 25, Radiographics. 2005. p. 1357–68.
18. Carreras-Delgado JL, Blanes-García AM, Wakfie-Corieh CG, Cabrera-Martín MN, Ortega-Candil A, Rodríguez-Rey C. Ther Nucl Med. ANALES RANM [Internet]. 2020 4;137(01): p.54–9. Available from: https://analesranm.es/revista/2020/137_01/13701rev06
19. O'Dwyer E, Bodei L, Morris MJ. The Role of Theranostics in Prostate Cancer. Vol. 31, Sem in Rad Oncol. W.B. Saunders; 2021. p. 71–82.
20. Alberts IL, Seide SE, Mingels C, Bohn KP, Shi K, Zacho HD, et al. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in recurrent prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging.. 2021 6;48(9): p.2978–89[Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05210-9>
21. Evangelista L, Maurer T, van der Poel H, Alongi F, Kunikowska J, Laudicella R, et al. 68Ga]Ga-PSMA Versus [18F]PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Primary and Recurrent Prostate Cancer. A Systematic Review of the Literature. Vol. 5, EurUro Oncol. NLM (Medline); 2022. p. 273–82.
22. Piron S, Verhoeven J, Vanhove C, de Vos F. Recent advancements in 18F-labeled PSMA targeting PET radiopharmaceuticals. Vols. 106–107, Nucl Med and Biolog. Elsevier Inc.; 2022. p.29-51.

23. Werner RA, Derlin T, Lapa C, Sheikbahaei S, Higuchi T, Giesel FL, et al. 18F-labeled, PSMA-targeted radiotracers: Leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging. Vol. 10, *Theranostics*. Ivyspring International Publisher; 2020. p.1-16.
24. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*. 2020 11;395(10231): p.1208–16.
25. Afshar-Oromieh A, Livorsi Da Cunha M, Wagner J, Haberkorn U, Debus N, Weber W, et al. Performance of [68 Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after prostatectomy-a multi-centre evaluation of 2533 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021;48: p.2925–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05189-3>
26. Fendler WP, Weber M, Iravani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2019 15;25(24): p.7448–54.
27. Weber M, Hadaschik B, Ferdinandus J, Rahbar K, Bögemann M, Herrmann K, et al. Prostate-specific Membrane Antigen-based Imaging of Castration-resistant Prostate Cancer. Vol. 7, *Eur Urol Focus*. Elsevier B.V.; 2021. p. 279–87.
28. Schaeffer EM, C, An Y, Barocas D, M, Bitting R, et al. NCCN Guidelines Version 1. Prostate Cancer 2022: p.83-119[Internet]. Available from: <https://www.nccn.org/home/>
29. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO guideline. Vol. 38, *J of Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2020. p. 1963–96.
30. Sathekge MM, Bruchertseifer F, Vorster M, Morgenstern A, Lawal IO. Global experience with PSMA-based alpha therapy in prostate cancer. Vol. 49, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 30–46.
31. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 1;46(12): p.2536–44.
32. CHMP. Pluvicto, INN-lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan [Internet]. 2022 p.1-3 Available from: www.ema.europa.eu/contact
33. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021 27;397(10276): p.797–804.

34. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New Eng J of Med.* 2021 16;385(12): p.1091–103.
35. Satapathy S, Sood A, Das CK, Mittal BR. Evolving role of 225Ac-PSMA radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer—a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021 1;24(3): p.880–90.
36. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, Reyneke F, Lawal I, Lengana T, et al. 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 1;46(1): p.129–38.
37. Khreich F, Ebert N, Ries M, Maus S, Rosar F, Bohnenberger H, et al. 225Ac-PSMA-617/177Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 1;47(3): p.721–8.