

TERAGNOSIS EN MEDICINA NUCLEAR

THERANOSTICS IN NUCLEAR MEDICINE

José Luis Carreras Delgado^{1,2}; Alba M. Blanes García²; Cristina G. Wakfie-Corieh²; María N. Cabrera Martín²; Aída Ortega Candi²; Cristina Rodríguez Rey²

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Física

²Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Palabras clave:

Teragnosis;
¹⁷⁷Lu-Dotatate;
PET-TC ⁶⁸Ga;
PET-TC ⁶⁸Ga-PSMA-11;
¹⁷⁷Lu-PSMA;
FAPI.

Keywords:

Theranostics;
¹⁷⁷Lu-Dotatate;
PET-CT ⁶⁸Ga;
PET-CT ⁶⁸Ga-PSMA-11;
¹⁷⁷Lu-PSMA;
FAPI.

Resumen

La teragnosis en Medicina Nuclear consiste en emplear moléculas unidas a isótopos radiactivos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Esta modalidad ha experimentado un rápido desarrollo durante las últimas décadas, apoyando la "terapia dirigida" y la "medicina personalizada" gracias a la investigación de un amplio abanico de dianas moleculares. La teragnosis se emplea durante años en el cáncer de tiroides y en hipertiroidismo y, actualmente se está implementado en otras entidades como los tumores neuroendocrinos y el cáncer de próstata.

En los tumores neuroendocrinos se emplean ligandos que son capaces de unirse a algunos receptores de somatostatina marcados con ⁶⁸Ga para uso diagnóstico en la valoración inicial de estos pacientes y con ¹⁷⁷Lu para destrucción de células tumorales en pacientes metastásicos e inoperables. El ¹⁷⁷Lu tiene también una baja proporción de emisión γ que permite confirmar la biodistribución mediante gammagrafía/SPECT.

En el cáncer de próstata se emplea como blanco de teragnosis el PSMA (antígeno prostático específico de membrana) que es una glicoproteína transmembrana sobreexpresada en tumores prostáticos. Para el diagnóstico se utiliza el ⁶⁸Ga-PSMA-11 y para tratamiento se emplea el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 que desencadena la muerte celular selectiva de las células tumorales prostáticas, indicado en pacientes metastásicos y en progresión a pesar de otros tratamientos.

En cuanto a la novedosa Proteína de Activación de Fibroblastos (FAP) expresada en diferentes entidades tumorales, el ligando empleado es derivado de las quinoleínas que tiene actividad inhibitoria de la FAP, conocido como Inhibidor de la Proteína de Activación de Fibroblastos (FAPI), presente en el estroma de diversas neoplasias malignas. Para su uso diagnóstico en tumores metastásicos se está empleando el ⁶⁸Ga-FAPI-04 con rápida distribución tumoral y excelente contraste de imagen. Aunque hay poca evidencia terapéutica es un radiofármaco prometedor debido a su facilidad de combinación con radionucleidos terapéuticos.

Abstract

Theranostics in Nuclear Medicine consists in using molecules linked to radioactive isotopes for the diagnosis and treatment of diseases. This modality has undergone rapid development during the last decades, supporting "targeted therapy" and "personalized medicine" thanks to the research of a wide range of molecular targets. Theranostics has been used for years in thyroid cancer and hyperthyroidism and is currently being implemented in other entities such as neuroendocrine tumors and prostate cancer.

In neuroendocrine tumors, ligands capable of binding to some somatostatin receptors are labeled with ⁶⁸Ga are used for diagnostic use in the initial assessment of these patients and with ¹⁷⁷Lu for destruction of tumor cells in metastatic and inoperable patients. The ¹⁷⁷Lu also has a low proportion of γ emission that allows biodistribution to be confirmed by scintigraphy/SPECT.

In prostate cancer, PSMA (membrane-specific prostate antigen) which is an overexpressed transmembrane glycoprotein in prostate tumors is used as a theranostic target. For diagnosis, ⁶⁸Ga-PSMA-11 is used and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is used for treatment, which triggers selective cell death of prostate tumor cells, indicated in metastatic patients and in progression despite other treatments.

As for the novel Fibroblast Activation Protein (FAP) expressed in different tumor entities, the ligand used is derived from quinoleins that have FAP inhibitory activity, known as Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI), present in the stroma of various malignant neoplasms. For diagnostic use in metastatic tumors, ⁶⁸Ga-FAPI-04 is being used with rapid tumor distribution and excellent image contrast. Although there is little therapeutic evidence it is a promising radiopharmaceutical due to its easy combination with therapeutic radionuclides.

Autor para la correspondencia

José Luis Carreras Delgado
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: joseluis.carreras@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

En Medicina Nuclear se administran al paciente moléculas marcadas con radioisótopos que al desintegrarse emiten radiación. Esta radiación en forma de energía la recogen los equipos de detectores externos, permitiendo así seguir el recorrido, fijación y eliminación por el interior del organismo de estas moléculas. Esta técnica se utiliza clásicamente para generar una imagen diagnóstica, aunque cada vez se ve más en terapia e investigación.

Los radioisótopos empleados en diagnóstico pueden emitir radiación γ o β^+ y en tratamiento se utilizan emisores α o β^- , ya que la finalidad es destruir células neoplásicas malignas.

Los equipos que se utilizan en Medicina Nuclear diagnóstica son los llamados multimodalidad, de manera que aportan información de tipo funcional o metabólico por un lado, complementándose frecuentemente con otras técnicas de diagnóstico por imagen que dan información anatómica. Los más frecuentes son la gammacámara, sola o combinada con una TC (tomografía computarizada), y la PET (tomografía por emisión de positrones), combinada con TC o incluso con RM (resonancia magnética).

Recientemente está cada vez más en boga la “terapia dirigida” y la “medicina personalizada”. Un novedoso concepto que engloba todo esto es el de teragnosis, que como su propia etimología indica, utiliza moléculas unidas a isótopos radiactivos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

La teragnosis consiste en hacer tratamiento guiándose por un procedimiento diagnóstico, que se consigue administrando al paciente radioisótopos emisores de positrones o de radiación γ que formarán las imágenes diagnósticas, para más tarde poder tratar con emisores α o β^- .

Explicando esta técnica más en profundidad, lo que consigue es dirigir moléculas o ligandos radiomarcados que presenten afinidad y vayan de forma directa hacia un blanco útil, minimizando así los efectos indeseados. Los ligandos pueden ser anticuerpos, aminoácidos, ligandos de enzimas, etc. y los blancos pueden ser antígenos, enzimas de membrana celular, receptores hormonales, etc.

De esta manera los radioisótopos asociados a diferentes tipos de moléculas entran en juego en distintas vías metabólicas, reflejando así la biodistribución y abundancia del blanco y la afinidad del ligando por este.

Si las imágenes demuestran abundancia del blanco y afinidad por el tándem ligando-radioisótopo suficientes es cuando se piensa en el uso terapéutico. Para esto se puede utilizar el mismo ligando diagnóstico o no, dependiendo de si es posible marcarlo, por lo que es necesario confirmar que la biodistribución de ambos ligandos, diagnóstico y terapéutico, sea similar.

Ya se hace teragnosis en Medicina Nuclear desde hace décadas con el isótopo de radioyodo en cáncer de tiroides y hipertiroidismo. En la actualidad se está implementado también en cáncer de próstata y en tumores neuroendocrinos. De cara al futuro va a suponer un cambio significativo en la medicina, puesto que además de utilizarse para tratamientos en pacientes con metástasis, se pretende evaluar también su uso en estadios más precoces de la enfermedad.

TERAGNOSIS EN TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los TNEs (tumores neuroendocrinos) son un grupo heterogéneo de tumores procedentes de células neuroendocrinas presentes en diferentes órganos, de localización predominante en tracto gastrointestinal y pulmón. Son relativamente poco frecuentes, aunque se ha observado un aumento en su incidencia en los últimos 30 años debido a varios motivos, principalmente a la mejoría de las técnicas diagnósticas. Aunque su incidencia es baja, su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de lento crecimiento y de larga supervivencia (1).

El 80% de los TNEs expresan en la membrana de sus células unos receptores para una hormona peptídica llamada somatostatina, ésta regula el sistema endocrino, afecta a la neurotransmisión y a la proliferación celular.

Disponemos de fármacos que son capaces de unirse a estos receptores ya que cuentan con una estructura química muy similar a la de la somatostatina, el blanco es el receptor de somatostatina tipo 2, 3 o 5. Los ligandos utilizados son el DOTATOC (DOTA-Tir3-octreótido), DOTATATE (DOTA-Tir3-octreotato) y DOTANOC (DOTA-1-Nal3-octreótido), todos ellos marcados con ^{68}Ga . El diagnóstico con PET-TC y estos radiotrazadores ha desplazado al diagnóstico con moléculas igualmente agonistas de los receptores de somatostatina pero marcadas con ^{111}In y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y utilizando gammagrafía (2).

Tanto para diagnóstico como para tratamiento sólo son viables los casos de TNEs bien diferenciados (grado 1 y grado 2), pues los poco diferenciados (grado 3) pueden no expresar receptores de somatostatina (SSTR).

En la actualidad para el diagnóstico de este tipo de tumores disponemos de dos pruebas. Clásicamente se utiliza la gammagrafía planar y el SPECT (tomografía por emisión de fotón único) con TEKROTYD ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr-octreótido), un radiofármaco con Tc que es un emisor γ . Recientemente se ha visto que el PET-TC con ^{68}Ga -DOTATOC detecta significativamente más lesiones que la gammagrafía con TEKROTYD. En un estudio se observaron de hecho que el PET-TC detectó unas 1.098 lesiones frente a unas 660 con gammagrafía y SPECT en este tipo de tumores (3).

Por tanto, el PET-TC con ^{68}Ga es superior para la detección sobretodo de las metástasis de los TNEs, teniendo una sensibilidad dos veces mayor que la gammagrafía y SPECT con TEKROTYD (Figura 1).

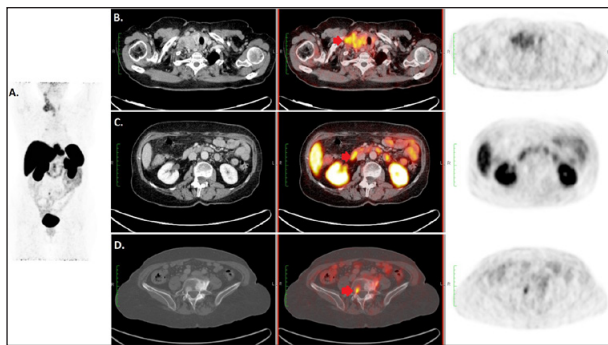


Figura 1. Paciente con fiebre, malestar general y pérdida de 6 kg en los dos últimos meses. Adenopatía cervical en la exploración, que en la biopsia es una metástasis de TNE bien diferenciado, de origen pulmonar. Se indica PET-TC con ^{68}Ga para buscar el tumor primario. (A.) Proyecciones de máxima intensidad (MIP) (B.) Se observan captaciones patológicas en adenopatías laterocervicales derechas y en mediastino con SUVmax de hasta 5,8; (C) leve captación de DOTATOC en proceso uncinado pancreático, que aunque podría ser fisiológica, en el contexto se sugiere correlacionar con otros métodos diagnósticos; (C) captación focal de DOTATOC en una lesión de atenuación mixta en cuerpo vertebral y pedículo derecho de L5 con SUVmax de 5,2 sospechoso de metástasis ósea. No hay captaciones que sugieran el origen del tumor primario por lo que se llega al diagnóstico de TNE de origen desconocido con receptores de somatostatina positivos, gracias a lo que será candidato a tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate.

Ya en las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en 2017 se incluye al ^{68}Ga -DOTATATE como técnica de imagen de uso apropiado en la valoración inicial de pacientes con TNÉs.

^{177}Lu -Dotatate se está empezando a implementar como tratamiento en TNÉs metastásicos inoperables, se trata de un radiofármaco compuesto por un péptido análogo de la somatostatina marcado con un isótopo emisor β^- . Este se une con gran afinidad al receptor tipo 2 de la somatostatina (SSTR-2), sobrexpresado en TNE grado 1 y 2, para destruir las células tumorales.

En el análisis post-hoc NETTER-1 se compara en un brazo el ^{177}Lu -Dotatate + Octreotida LAR 30 mg y en el otro Octreotida LAR 60 mg. En este estudio el ^{177}Lu -Dotatate ha demostrado incrementar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total, con poca toxicidad comparado con otros tratamientos de análogos de la somatostatina en pacientes con un estadio avanzado de este tipo de tumores. Sin embargo, pacientes con metástasis hepáticas (que son el 50% al diagnóstico) presentan menor supervivencia libre de enfermedad incluso después del ^{177}Lu -Dotatate.

Este tratamiento es bien tolerado en general, aunque pueden aparecer vómitos, anorexia y aplasia medular. El coste es rentable en comparación con las alternativas. Las contraindicaciones son embarazo, insuficiencia renal, hipersensibilidad, enfermedad psiquiátrica o enfermedad aguda grave. El ^{177}Lu -Dotatate tiene un periodo de semidesintegración de 6.7 días y es emisor β^- con una energía de 0.5 Mev y un alcance

máximo de 2.2 mm. Tiene también una baja proporción de emisión γ que permite confirmar la biodistribución mediante gammagrafía o SPECT.

Un reciente estudio de Ebbers et al se centra en la vía de administración del ^{177}Lu -Dotatate para buscar una mayor eficacia del tratamiento, de manera que contraponen la vía intravenosa frente a la intraarterial hepática. A las conclusiones a las que llegan es que por la vía intraarterial hepática se consigue el aumento de la concentración de actividad en metástasis hepáticas, pudiendo conducir a una mejor respuesta y supervivencia (4).

TERAGNOSIS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El PSMA (antígeno prostático específico de membrana) es una glicoproteína transmembrana tipo II que se internaliza continuamente a la célula y que está sobreexpresada en la mayoría de los tumores de próstata (5). Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la expresión del PSMA está además incrementada en pacientes con tumores dediferenciados, metastásicos o resistentes a la castración hormonal. El PSMA estará presente en la mayor parte de las lesiones de origen prostático, tanto primarias como secundarias y además tendrá valor pronóstico (6). En el cáncer de próstata el PSMA va a ser el blanco utilizado para diagnóstico y tratamiento (5).

En el diagnóstico se utiliza la PET-TC con ^{68}Ga ligado normalmente al PSMA-11. La PET-TC ^{68}Ga -PSMA ha demostrado su utilidad tanto en la estadificación inicial como en la detección de recidivas del cáncer de próstata (7). Esta técnica presenta una sensibilidad superior a la de la PET-TC ^{18}F -Colina utilizada hasta ahora, dado que es capaz de detectar el tumor con valores muy bajos de PSA (antígeno prostático específico) sérico, incluso inferiores a 0,5 ng/ml (8), si bien las tasas de detección aumentan significativamente con valores más altos de PSA (9).

En los trabajos del grupo de Sachpekidis con PET-TC ^{68}Ga -PSMA, la tasa de detección de enfermedad en la estadificación inicial fue del 96% y en la detección de recidiva del 71%. Además se observó correlación positiva entre los valores de captación de Standardized Uptake Value máximo (SUVmax) de las lesiones con captación de PSMA y los valores de PSA y Gleason, con una mayor tasa de detección en los pacientes con mayores niveles de PSA (10). Según un estudio publicado recientemente la PET-CT con ^{68}Ga -PSMA muestra resultados prometedores en la detección temprana de recurrencia en pacientes con PSA de 0.5-1.0ng/ml, sin embargo, es más limitada en casos de PSA<0.5ng/ml (11).

El meta-análisis de Perera, que incluyó 16 estudios (1309 pacientes) apoya estos resultados. Se obtuvieron una sensibilidad y especificidad global del 80 y del 97% respectivamente, en un análisis basado en lesiones (12).

Por tanto, la PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11 tiene la capacidad de detectar recurrencia de cáncer de

próstata en un gran número de pacientes, siendo además un radiotrazador altamente específico para esta patología (13).

Fue en Heidelberg en 2012 cuando se hizo el primer PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11 (8). Una de las primeras imágenes publicadas de PET-TC con ^{68}Ga -PSMA apareció en 2015 y recibió el título honorífico de Imagen del Año en la reunión anual de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular en Baltimore.

Por otro lado, para el tratamiento, el ligando más usado es el PSMA-617 marcado con ^{177}Lu . Este se administra de forma intravenosa, de modo que es captado selectivamente por las células tumorales de origen prostático y es retenido de manera prolongada para desencadenar su efecto citotóxico, rompiendo las cadenas dobles de ADN y provocando la muerte celular. El ^{177}Lu -PSMA no tiene importantes efectos secundarios ya que es un emisor β^- , por lo que su alcance es corto y la toxicidad en el tejido sano circundante es mínima (14). La indicación fundamental es en pacientes con metástasis y en progresión a pesar de otros tratamientos. La expresión de PSMA ha de ser demostrada previamente mediante imágenes PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11.

Se puede hacer una gammagrafía después de la dosis terapéutica de ^{177}Lu -PSMA-617, ya que este es un emisor γ . Así se consiguen imágenes diagnósticas parecidas a las obtenidas con PET-TC con ^{68}Ga -PSMA-11. De esta manera tendremos la capacidad combinada de diagnóstico y tratamiento en el mismo procedimiento.

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo con 90 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración para analizar la eficacia y seguridad del ^{177}Lu -PSMA-617. Se administró como tratamiento por uso compasivo y se registró una respuesta de PSA superior al 50% en el 29% de los pacientes después del primer ciclo y en el 45,5% de ellos al final del seguimiento. Este porcentaje de respuesta es claramente superior al compararlo con otros tratamientos. Se concluye en este estudio que el uso del ^{177}Lu -PSMA-617 como tratamiento en este grupo de pacientes es seguro y efectivo (14).

En otro estudio similar se encontró que el 79% de los pacientes tratados mostraban un descenso del PSA un mes después del tercer ciclo terapéutico, con una mayor supervivencia total y libre de enfermedad en este grupo (15).

La recomendación es administrar hasta 3 ciclos de 9.3 GBq de ^{177}Lu -PSMA-617 cada 2 meses. Es un tratamiento bien tolerado, pero la escalada de dosis adicional debe realizarse con cuidado (16).

TERAGNOSIS CON Inhibidor de la Proteína de Activación de Fibroblastos (FAP)

La teragnosis ha experimentado un rápido desarrollo durante las últimas dos décadas gracias a la investigación de un amplio abanico de dianas moleculares.

Actualmente está en auge el estudio de la proteína de activación de fibroblastos (FAP) en diferentes entidades tumorales. Los ligandos empleados son derivados de las quinoleínas que tienen actividad inhibidora de la FAP, conocido como inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI).

La FAP es una proteinasa de serina con características muy importantes, tales como la elevada expresión en la superficie celular de los fibroblastos activados, pero no en los fibroblastos en reposo (17) y la expresión fisiológica en una gran variedad de tejidos durante el desarrollo embrionario, mientras que en adultos su expresión se limita a tejidos de cicatrización, procesos fibróticos y al estroma de diversas neoplasias malignas. En este último sentido, se ha descrito la presencia de FAP en fibroblastos asociados a cáncer en más del 90% de los tumores epiteliales (18). La expresión de la FAP está asociada a peor pronóstico en una variedad de tumores, tales como colon (19), páncreas (20), ovario (21) y carcinoma hepatocelular (22). Estas características de la FAP la convierten en una diana potencial tanto para la adquisición de imágenes como para la terapia de diferentes tumores malignos (23,24).

Fue en 1994 cuando se inició la obtención de imágenes de anticuerpos de la FAP marcados con yodo 131 en pacientes con metástasis de carcinoma de colon, sin embargo, debido al éxito, en ese momento, de la ^{18}F -FDG PET y a las limitaciones relacionadas principalmente con la exposición a la radiación (^{131}I), se perdió temporalmente el interés en la FAP (25).

Varios años después, en el 2018, un grupo de investigadores expusieron estudios muy prometedores acerca del FAPI marcado con radionucleidos, tanto diagnósticos como terapéuticos, a través del quelante DOTA. Los primeros estudios PET con FAPI se realizaron con el ^{68}Ga -FAPI-02, pero se han investigado otras variantes. Al contrastar la variante FAPI-04 con la FAPI-02 encontramos que la primera presenta excelente estabilidad en plasma humano, mayor afinidad por FAP que por CD26, mayor lentitud en la excreción in vitro y mejor contraste en la imagen, por ello es actualmente la variante más empleada (24). El ^{68}Ga -FAPI-04 ya se ha utilizado para la obtención de imágenes en varios pacientes con tumores metastásicos, poniendo en evidencia su rápida distribución tumoral y su excelente contraste de imagen (24, 26).

Para la adquisición de imágenes PET el FAPI es marcado con ^{68}Ga mediante una reacción de quelación. Al paciente se le administran entre 222 y 259 MBq del radiotrazador vía intravenosa y este se fija rápidamente a los tejidos y el tumor permitiendo la adquisición de las imágenes PET a los 10 minutos postinyección. Presenta escasa afinidad por la mayoría de los tejidos sanos, en especial por tejido cerebral, hepático y pulmonar, lo que facilita la detección de tumores primarios y metástasis en estos órganos. Las imágenes obtenidas tienen un alto contraste debido al alto cociente de captación del tumor/fondo. Su eliminación es fundamentalmente por vía urinaria (24, 26).

La esperanzadora utilidad del FAPI en el ámbito terapéutico ya es tangible. Recientemente se ha

publicado la primera aplicación terapéutica del ^{90}Y -FAPI-04 en una paciente con cáncer de mama avanzado, se le administraron 2.9 GBq (24 nmol/GBq) vía intravenosa, con adquisición de imágenes con gammacámara de la radiación de frenado (Bremsstrahlung) a las 3 y 24 horas postadministración. Se evidenció, con una dosis única, una reducción significativa en la medicación para el dolor. Sin embargo, el FAPI-04 muestra una eliminación relativamente rápida del tejido tumoral, lo que limita la dosis de radiación que alcanza el tejido que deseamos tratar. Por lo tanto, la efectividad de la terapia con radionúclidos dirigida por FAP probablemente puede mejorarse con ligandos con períodos de retención más prolongada en el tejido tumoral (24). El ^{90}Y es un emisor β^- , debido a que en el caso del FAPI no se podrían usar isótopos emisores α porque la fijación se da a nivel de los fibroblastos asociados al tumor y no en las células tumorales, es por ello que es necesario utilizar radiación de mayor alcance que la radiación α , para que llegue a las células tumorales.

Si comparamos el FAPI con el radiofármaco PET más empleado, su ventaja principal sobre la FDG en que tiene DOTA como quelante, lo que permite combinarlo con radionucleidos terapéuticos, mientras que la FDG no se puede emplear en terapia pues su combinación con un isótopo radiactivo pesado altera totalmente su biodistribución. También existen ventajas logísticas, el FAPI no requiere de preparación del paciente (ayuno o reposo) y la adquisición de las imágenes se hace a los 10 minutos de la inyección (versus 60 minutos para la FDG) (24, 26).

Al igual que la FDG, el FAPI es un radiofármaco “pantumor” y no es específico para tejidos tumorales, puesto que se acumula también en la inflamación crónica (la FDG en la fase aguda) debido a la reacción fibrótica (18). Este último planteamiento nos permite pensar en su papel potencial en otras enfermedades con remodelación de tejido, como es el caso del infarto de miocardio o enfermedades cardíacas inflamatorias crónicas, desempeñando un papel complementario a la ^{18}F -FDG (27).

CONCLUSIÓN

La teragnosis en Medicina Nuclear ha presentado grandes avances en los últimos años gracias a la investigación de diversas dianas moleculares, probablemente relacionado con la orientación actual hacia una medicina más personalizada y de precisión.

Ya están descritos diversos protocolos de teragnosis mediante el uso de moléculas marcadas con isótopos emisores de radiación, en los que las dosis administradas del radiofármaco son seguras y efectivas, con toxicidad mínima en el tejido sano circundante, coste rentable y efectos secundarios leves. Las entidades en las que actualmente se está empleando la teragnosis son los tumores neuroendocrinos y el cáncer de próstata, en las que además hay estudios que evidencian mayor supervivencia total y libre de enfermedad.

Cabe destacar que es necesario demostrar, previo a la teragnosis con ^{177}Lu -PSMA, la expresión de PSMA en pacientes con cáncer de próstata, así como la expresión de receptores de somatostatina en pacientes subsidiarios de teragnosis para tumores neuroendocrinos con ^{177}Lu -DOTATATE.

Con respecto al FAPI, hasta ahora hay poca evidencia terapéutica, que aunque con buenos resultados, también es oportuno reconocer algunas limitaciones como lo es la escasa dosis de radiación alcanzada por el tejido objetivo, que podría mejorarse con ligandos con períodos de retención más prolongada en el tejido tumoral. Sin embargo, presenta ventajas logísticas y un papel potencial en patologías malignas y benignas con remodelación de tejido como el infarto de miocardio o enfermedades cardíacas inflamatorias crónicas.

El rápido desarrollo de la teragnosis apunta a que va a suponer un cambio significativo en la medicina, especialmente en el tratamiento de estadios más precoces de enfermedades oncológicas; y aunque hasta ahora no hay indicaciones demostradas consistentemente en patologías benignas, ya hay líneas de investigación que nos hacen pensar en su papel potencial en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capdevila J, Hernando J, Perez-Hoyos S, et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Active Treatment with Placebo in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2019;24(12):6-11.
2. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors: Past, present and future. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3049-3062.
3. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, et al. Comparison of diagnostic accuracy of ^{111}In -pentetreotide SPECT and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*. 2016;26(3):900-909.
4. Ebbers SC, Braat AJAT, Moelker A, et al. Intra-arterial versus standard intravenous administration of lutetium-177-DOTA-octreotate in patients with NET liver metastases: Study protocol for a multicenter, randomized controlled trial (LUTIA trial). *Trials*. 2020;21(1):1-9.
5. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):471-495.
6. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(2):130-138.
7. Barakat A, Yacoub B, Homsy M El, et al. Role of Early PET/CT Imaging with ^{68}Ga -PSMA in Staging and Restaging of Prostate Cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):2705-2711.
8. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*. 2012;23(4):688-697.

9. Rauscher I, Düwel C, Haller B, et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for ⁶⁸Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen–ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2018;73(5):656–661.
10. Sachpekidis C, Eder M, Kopka K, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in biochemical relapse of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(7):1288–1299.
11. Beheshti M, Manafi-Farid R, Geinitz H, et al. Multi-phasic ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in detection of early recurrence in prostate cancer patients with PSA < 1 ng/ml: a prospective study of 135 cases. *J Nucl Med*. 2020;jnumed.119.238071.
12. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.01.049>
13. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11–20.
14. Yadav MP, Ballal S, Bal C, et al. Efficacy and Safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med*. 2020;45(1):19–31.
15. Rasul S, Hacker M, Kretschmer-Chott E, et al. Clinical outcome of standardized ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy in metastatic prostate cancer patients receiving 7400 MBq every 4 weeks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):713–720.
16. Rathke H, Giesel FL, Flechsig P, et al. Repeated ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-617 radioligand therapy using treatment activities of up to 9.3 GBq. *J Nucl Med*. 2018;59(3):459–465.
17. Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): Substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *Proteomics Clin Appl*. 2014;8(5–6):454–463.
18. Jiang GM, Xu W, Du J, et al. The application of the fibroblast activation protein a-targeted immunotherapy strategy. *Oncotarget*. 2016;7(22):33472–33482.
19. Henry LR, Lee HO, Lee JS, et al. Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(6):1736–1741.
20. Cohen SJ, Alpaugh RK, Palazzo I, et al. Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2008;37(2):154–158.
21. Zhang Y, Tang H, Cai J, et al. Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion. *Cancer Lett* [Internet]. 2011;303(1):47–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.01.011>
22. Ju MJ, Qiu SJ, Fan J, et al. Peritumoral activated hepatic stellate cells predict poor clinical outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(4):498–510.
23. Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1423–1429.
24. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1415–1422.
25. Welt S, Divgi CR, Scott AM, et al. Antibody targeting in metastatic colon cancer: A phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1193–1203.
26. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers. *J Nucl Med*. 2019;60(3):386–392.
27. Tillmanns J, Hoffmann D, Habbaba Y, et al. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2015;87:194–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.08.016>

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Carreras-Delgado J. L.

Teragnosis en medicina nuclear

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 54–59

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.rev06