

Teragnosis en Patología Tiroidea

*1^{er} Simposio Internacional de Cáncer de Tiroides y Metabolismo
Septiembre de 2023*

José L Vercher-Conejero, MD, MSc
PET-NM Unit
University Hospital Bellvitge
Barcelona (SPAIN)

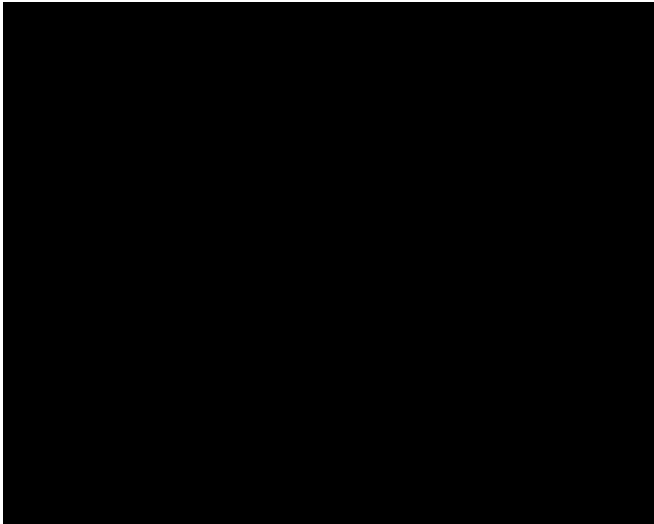
Email: jlvercher@bellvitgehospital.cat
jlvercher@hotmail.com

MEDICINA NUCLEAR - Visión histórica

“Every new beginning comes from some other beginning’s end”

Tratamientos en MN- Visión histórica

- *A finales del siglo XIX.....*



- *... y también, algunos científicos descubrieron:*
 - Rayos X - **Roentgen** (1895).
 - Radioactividad del Uranio- **Becquerel** (1896).
 - Radioactividad Natural- **Marie Curie** (1898)



La Era de las Radiaciones

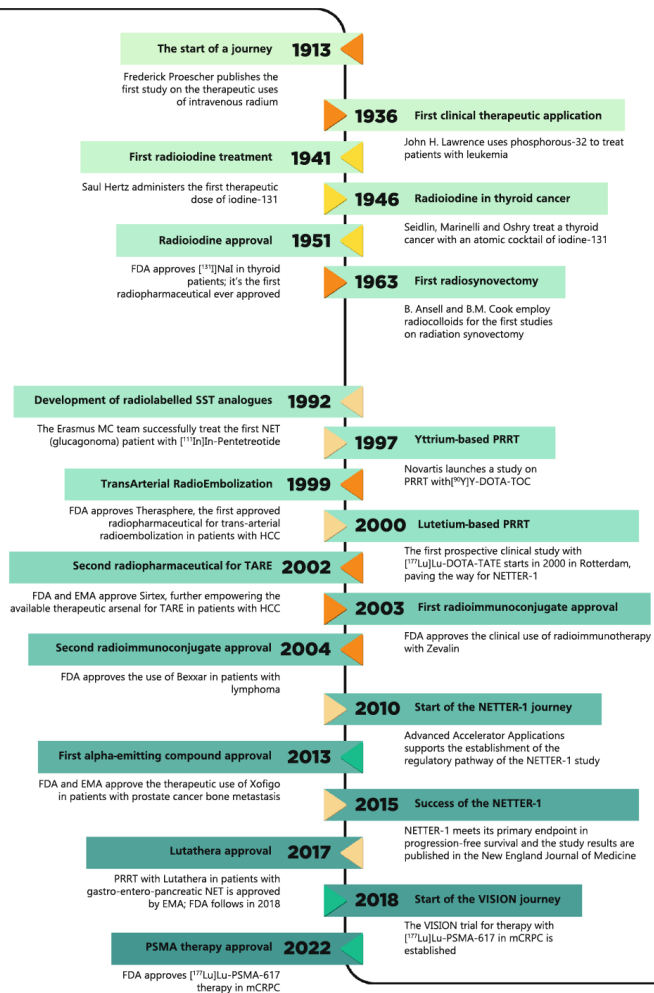
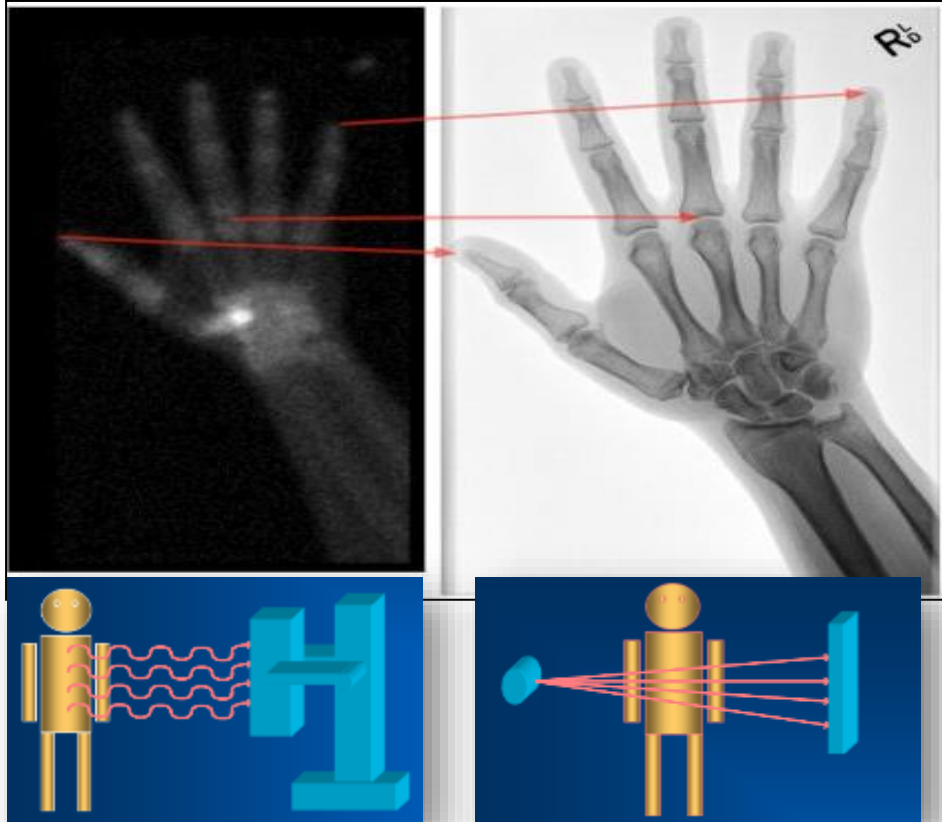


Imagen médica: Radiología vs. Medicina Nuclear



■ Radiología:

Anatomía / Morfología

- Diferencia de DENSIDADES (ATENUACIÓN)

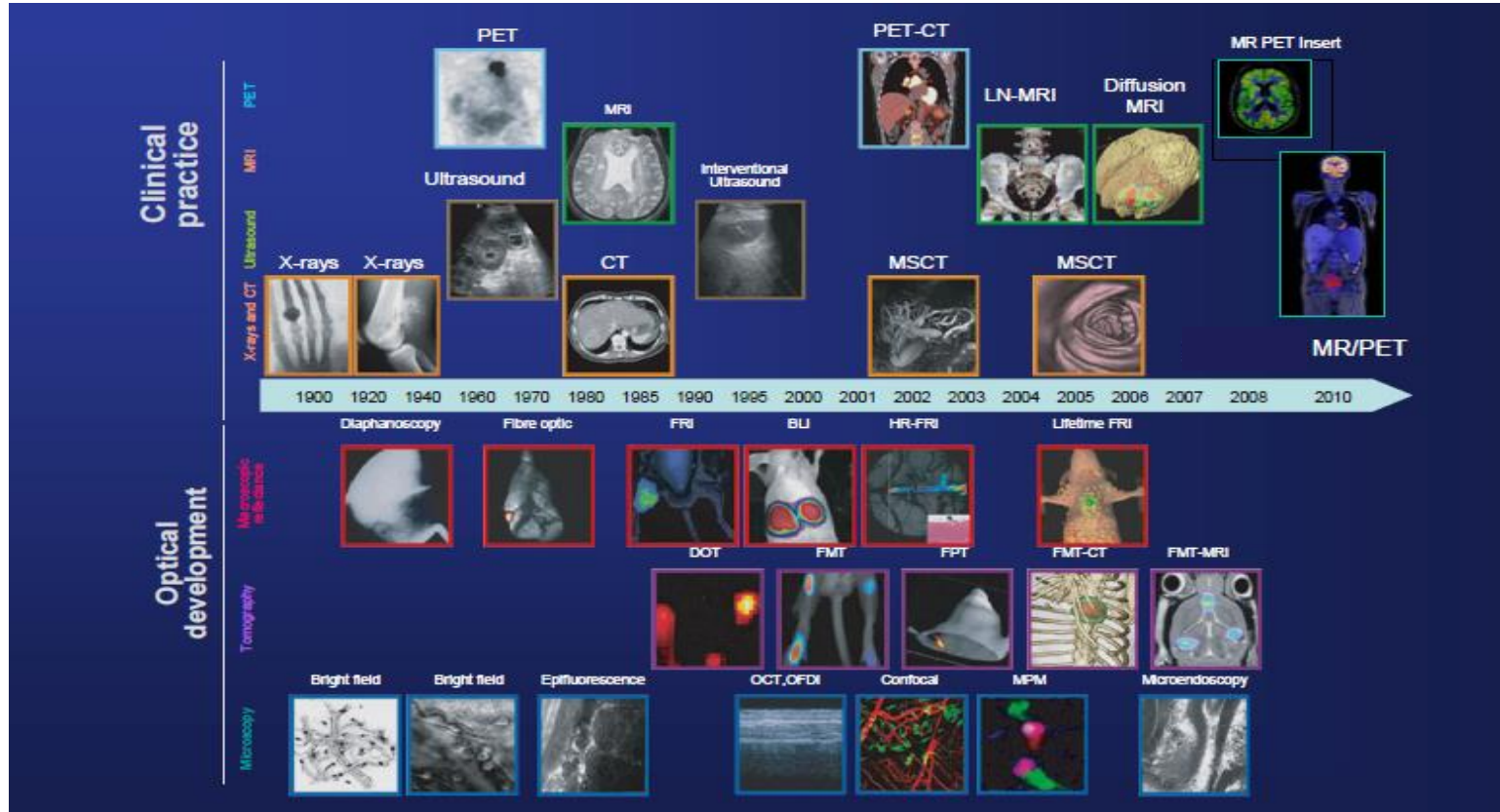
■ Medicina Nuclear:

Función / Metabolismo

- Diferencia de METABOLISMO

MEDICINA NUCLEAR MEDICINE
De Evolución a REvolución

Técnicas de Imagen



SPECT/CT

PET/CT

PET/MR

LABORATORIO



MEDICINA NUCLEAR

Prevención
Diagnostico
Terapia
Investigación

CIRUGÍA
RADIOGUIADA

TERAPIA
RADIOMETABOLICA

INVESTIGACIÓN

Conceptos



▣ RADIOISÓTOPO:

- ▣ Forma inestable de un elemento químico que emite radiación a medida que se descompone en una forma estable.

▣ RADIOFÁRMACO:

- ▣ Cuando las sustancias se unen a radioisótopos. Exhiben afinidad química por ciertos órganos del cuerpo y se utilizan para transportar la sustancia radiactiva al órgano que se va a estudiar.

RADIONÚCLIDO o
ISOTOPO



MOLECULA o SUSTRATO
METABÓLICO (glucosa,
metionina, etc.)

Medicina Nuclear : Ventajas

1. Técnica **No-invasiva**
2. Información **metabólica/fisiológica**
3. Diagnóstico temprano → **ALTA sensibilidad**
4. **Viabilidad** celular
5. Exposición a **Baja radiación**
6. Estudio de **cuerpo completo** con única dosis
7. Avances con RF **más específicos**



Nuclear Medicine TEAM



A



B



C

TERAGNOSIS

Concepto

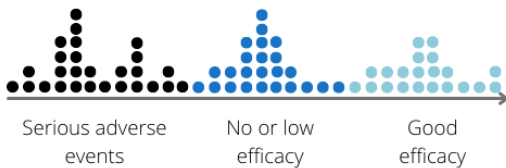
Medicina personalizada



Personalised medicine



Single treatment (one-fits-all)



DIAGNOSTIC



Genetic analysis

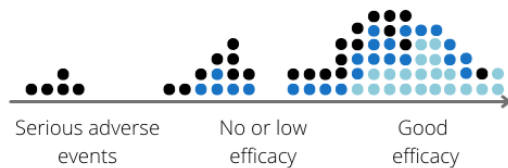


Biomarker analysis



Life style analysis

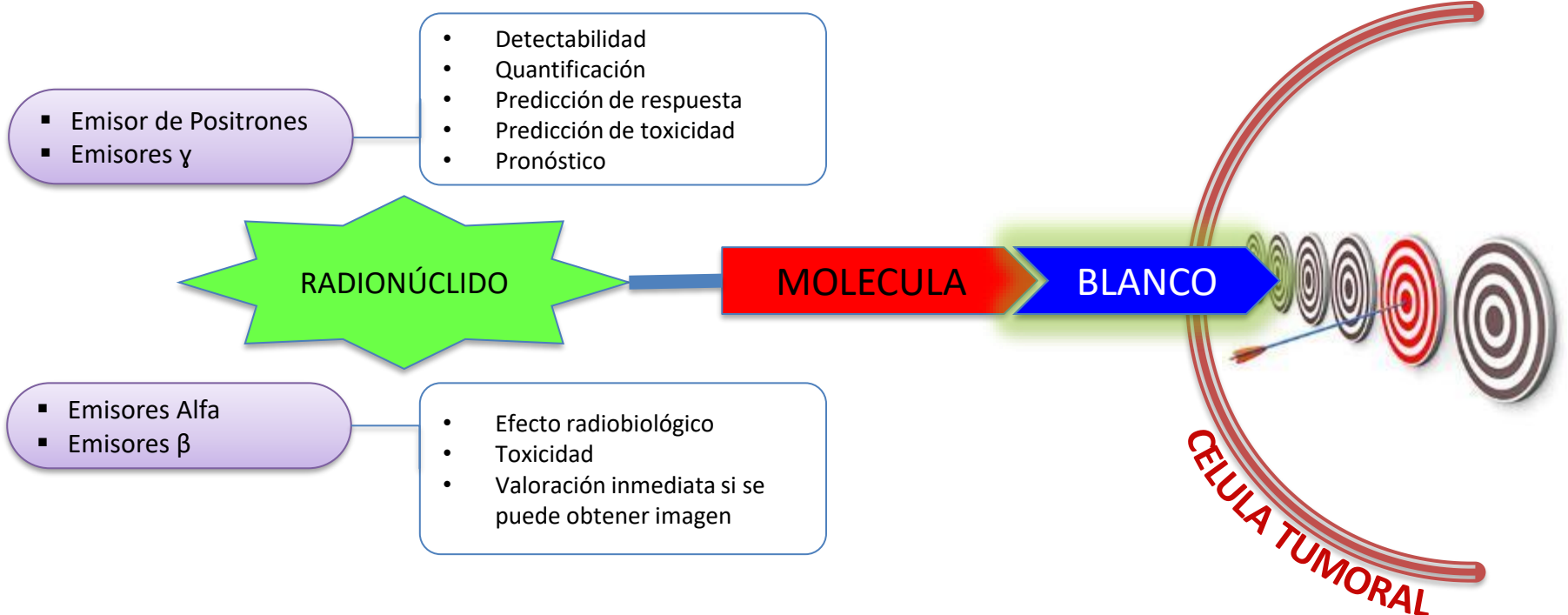
Personalised treatment



Teragnosis: Concepto

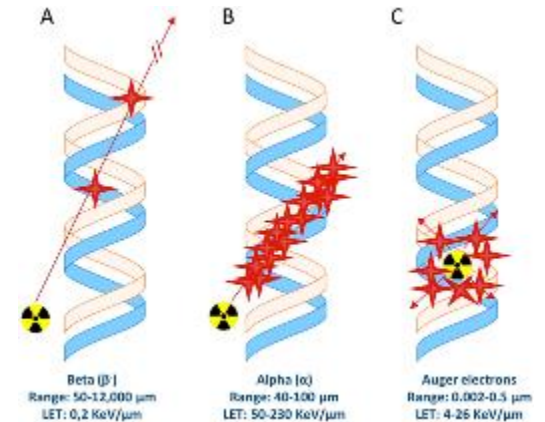
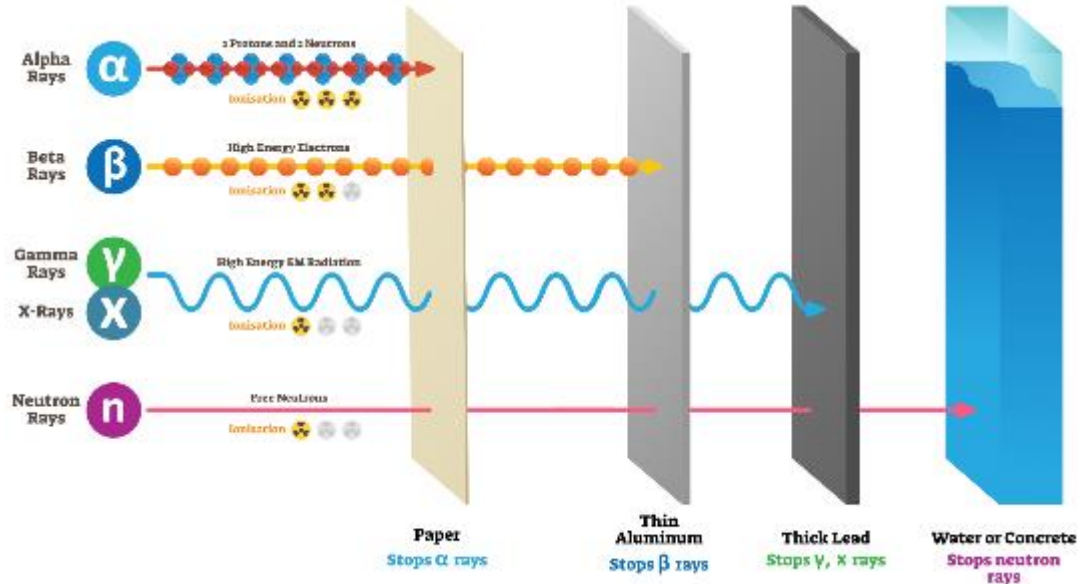
***Tera**pia + dia**gn**óstico*

*Tratas lo que ves
Ves lo que tratas*



Radiación: Tipos

- Una de las características de RLT es su capacidad de administrar formas de radiación muy potentes directamente a las células tumorales (fotones, electrones, partículas α).



Radiation: Isotopes

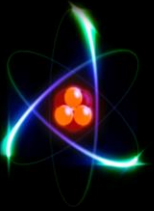
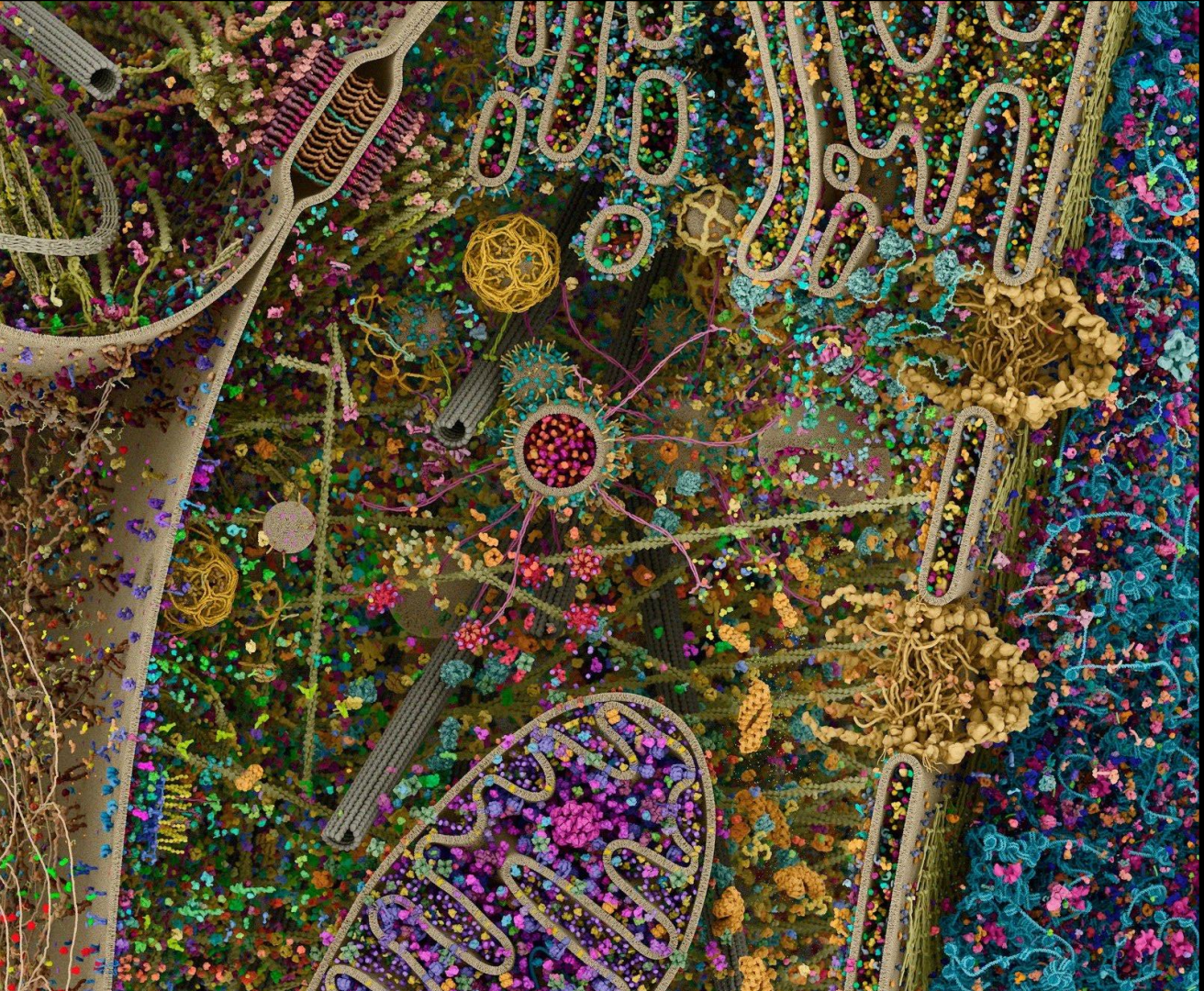
>300
radioisotopes

Radionuclide	Physical half-life	Emission	Energy maximum, keV	Maximum range, mm
Iodine-131 (^{131}I)	8.02 days	Beta and gamma	610	2.00
Iodine-123 (^{123}I)	23.3 hours	Auger and gamma	159	0.01
Iodine-125 (^{125}I)	60.5 days	Auger and gamma	27	0.01
Yttrium-90 (^{90}Y)	2.67 days	Beta	2280	12.0
Lutetium-177 (^{177}Lu)	6.68 days	Beta and gamma	496	1.5
Radium-223 (^{223}Ra)	11.4 days	Alpha and beta	6000–7000	<0.1
Astatin-211 (^{211}At)	7.2 hours	Alpha	6000	0.08
Actinium-225 (^{225}Ac)	10 days	Alpha and beta	6000–8000	0.1
Lead-212 (^{212}Pb)	10.6 hours	Alpha and beta	7800	<0.1
Bismuth-212 (^{212}Bi)	60 minutes	Alpha and beta	6000	0.09
Thorium-227	18.7 days	Alpha and gamma	6000	<0.1
Strontium-89 (^{89}Sr)	50.5 days	Beta	1492	2.4
Rhenium-188 (^{188}Re)	16.7 hours	Beta and gamma	2120	10.0
Samarium-153 (^{153}Sm)	1.95 days	Beta and gamma	807	1.2
Galium-67 (^{67}Ga)	78.3 hours	Auger and gamma	90	0.01

>300
radioisótopo
S

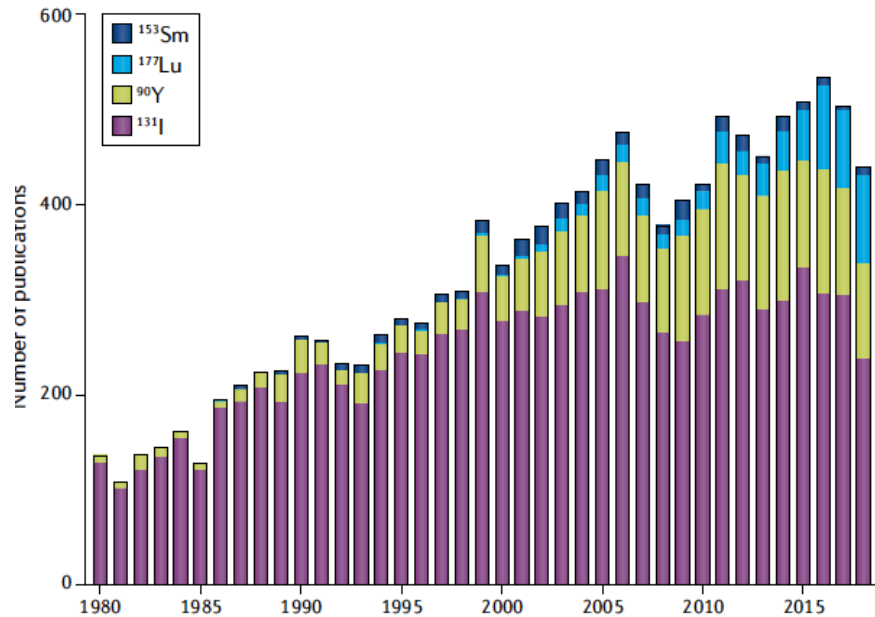
Chem. Rev. 2019, 119, 2, 902-956

*Cellular landscape cross-section through a eukaryotic cell, by Evan
Ingersoll & Gael McGill*

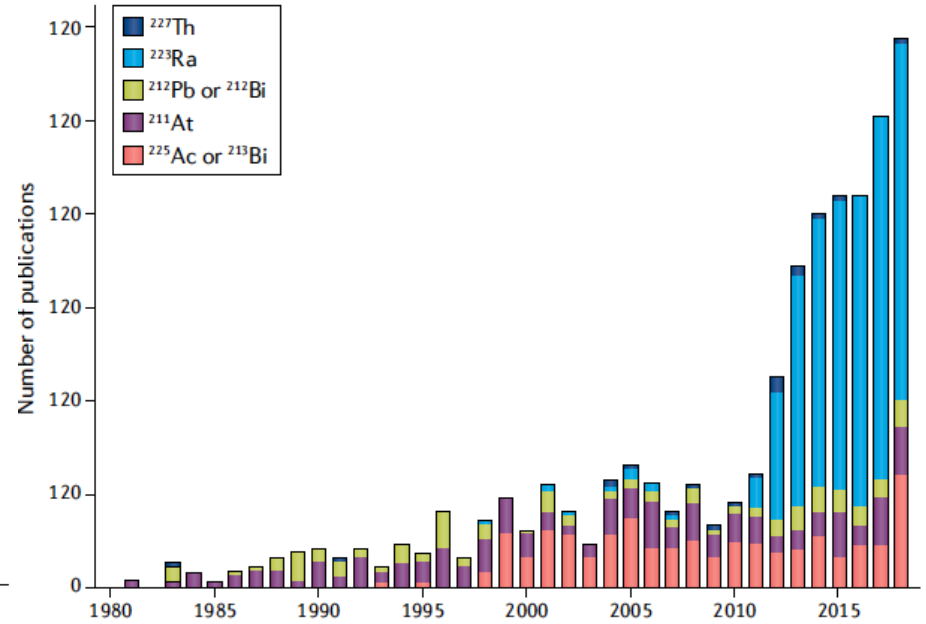


Teragnosis: Investigación

a β -Emitter RPT



b α -Emitter RPT



SHARE



PRO VC INDUSTRY NEWS

Biomedical Companies Inject Innovation Into Cancer Radiotherapy

New radiation treatments could treat cancers that have spread around the body



Response to global demand

CLIMATE

Bill Gates' company TerraPower raises \$750 million for nuclear energy and medicine innovation

PUBLISHED MON, AUG 15 2022 3:46 PM EDT | UPDATED MON, AUG 15 2022 3:47 PM EDT

 Catherine Clifford
TERRAPOWER CEO

The firm hopes to help treat cancer with its TerraPower isotopes program.

"Small amounts of slightly radioactive material can be used to help treat certain cancers. One such radioactive material, Actinium-225, can be used to help treat prostate cancer, lymphoma, melanoma and other cancers. TerraPower is working to innovate in the process to extract Thorium-229, which is needed to create Actinium-225, from sources of Uranium-233 that are being managed by the Department of Energy.

There is not enough Actinium-225 right now to meet demand, so TerraPower says it will use its "unique access" to Actinium-225 to bring the isotope to the pharmaceutical community."

nature biotechnology

Explore content

About the journal

Publish with us

Subscribe

[nature](#) > [nature biotechnology](#) > [news](#) > article

News | [Published: 10 June 2021](#)

Drugmakers go nuclear, continuing push into radiopharmaceuticals

Elie Dolgin

[Nature Biotechnology](#) 39, 647–649 (2021) | [Cite this article](#)

15k Accesses | 3 Citations | 57 Altmetric | [Metrics](#)

With late-stage trial success, venture funding and next-generation alpha emitters on the way, targeted radiotherapy drugs are finally “getting the attention they deserve.”

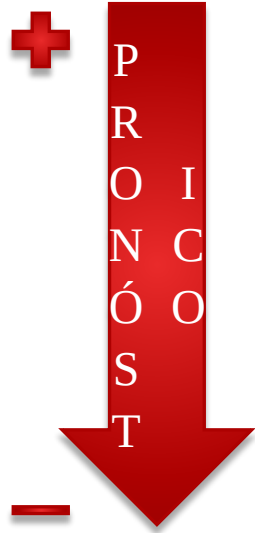
TERAGNOSIS - *Aplicaciones Clínicas*
Agentes Teragnósticos Clásicos

Cáncer de Tiroides

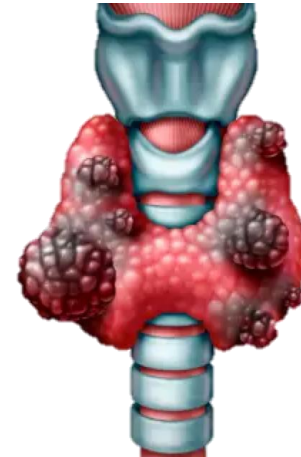


- **Neoplasia endocrina más frecuente**, representando entre 1-2% de todos los tumores sólidos.
- Su **incidencia ha aumentado** en las últimas décadas debido al diagnóstico de pequeñas lesiones que se ponen de manifiesto por la mejora de las técnicas diagnósticas, así como por un incremento real en su incidencia.
- Clásicamente, tras la **intervención quirúrgica**, la administración de **radioyodo** era habitual.
- El tratamiento con ^{131}I constituye un **pilar fundamental** en la terapia adyuvante de rutina de los pacientes con **CDT de alto riesgo**.
- No obstante, en los últimos años se ha **modificado el algoritmo terapéutico** con la aparición de nuevas guías y consensos, así como de ensayos clínicos, que orientan a la selección de pacientes que realmente se beneficiarán del mismo.
- **Pronóstico favorable** a largo plazo tras IQ +/- ^{131}I
 - Mortalidad 0,3-0,5 / 100.000

Tipos de Cáncer de Tiroides



- a) PAPILAR (80%)
- b) FOLICULAR (10%)
- c) MEDULAR (5%)
- d) ANAPLÁSICO (2-5%)



^{123}I / $^{124}\text{I}(\text{NaI})$
 $^{131}\text{I}(\text{NaI})$

DIAGNÓSTICO

$^{131}\text{I}(\text{NaI})$

TERAPÉUTICO

Sodium-iodide
symporter (NIS)

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES
HIPERTIROIDISMO

PROCESO PATOLÓGICO

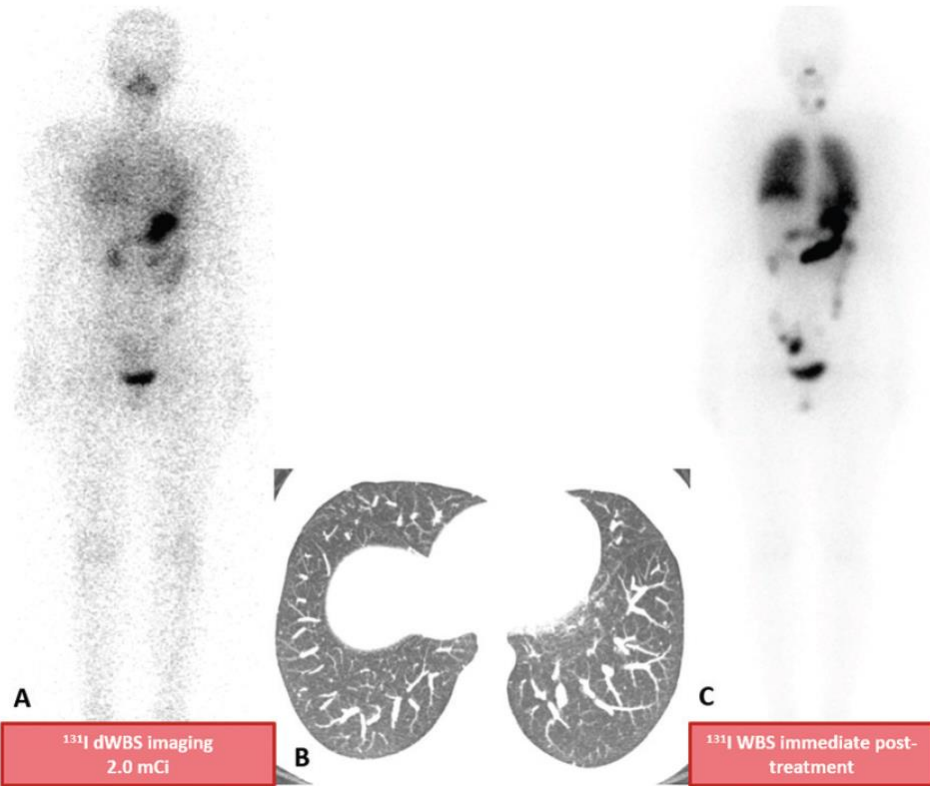
1940s

Justificación

- **Yodo**, utilizado para producir hormona tiroidea, es captado por las **células foliculares tiroideas** y las **células neoplásicas tiroideas diferenciadas** principalmente a través del **simportador de membrana NaI**, lo que lo convierte en una **diana celular** para el cáncer diferenciado de tiroides.
- ^{131}I emisor dual (β - y γ)
 - Terapia y diagnóstico por imagen de todo el cuerpo.
- ^{123}I , emisor puro γ , perfil físico más óptimo.
 - Produce una **mejor calidad de imagen** e implica una **menor radiación**.

Aplicación Clínica

- **Ablación** del tejido normal residual, tratamiento **adyuvante** de la enfermedad oculta y tratamiento de la **enfermedad locorregional** o, especialmente, **metastásica** conocida.



^{123}I / $^{124}\text{I}(\text{NaI})$
 $^{131}\text{I}(\text{NaI})$

DIAGNÓSTICO

$^{131}\text{I}(\text{NaI})$

TERAPÉUTICO

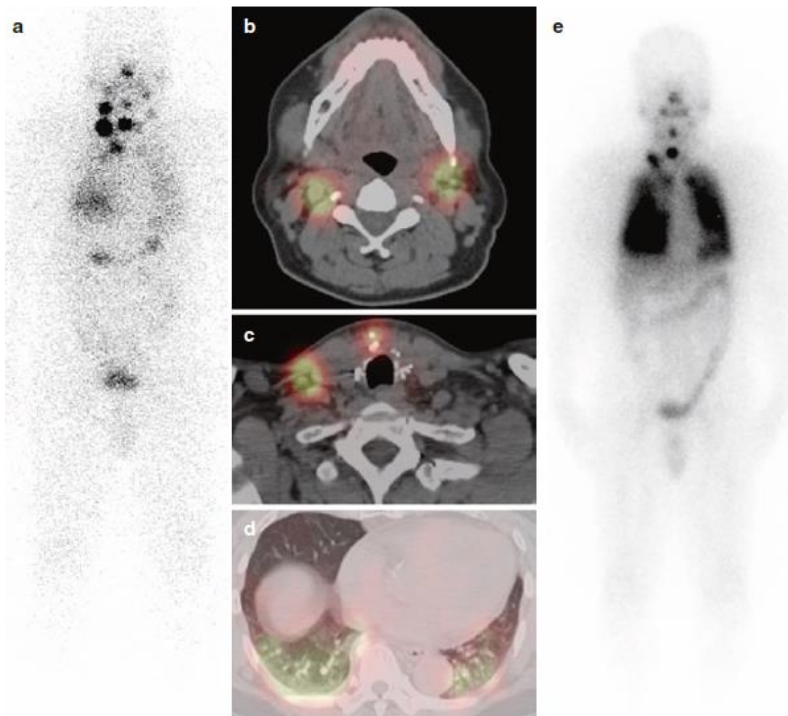
Sodium-iodide
symporter (NIS)

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES
HIPERTIROIDISMO

PROCESO PATOLÓGICO

1940s



Justificación

- Se incorpora a las hormonas tiroideas, como el yodo estable, y se almacena en el coloide unido a la Tg, donde provoca la **pícnosis nuclear**, la **necrosis celular** y el **colapso folicular** debido a la **desintegración β^-** ,
 - Penetración media en el tejido de **0,5 mm**

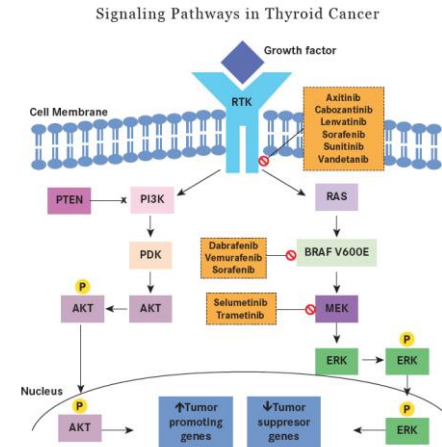
Retos

- El tratamiento con ^{131}I constituye un pilar fundamental en la terapia adyuvante de rutina de los pacientes con CDT de alto riesgo.
- Entre 5-15% de los CDT y hasta 50% de los CDT metastásicos son refractarios al tratamiento con RAI (RAI-R) con **baja expresión NIS** (y aumento GLUT-1) → Peor pronóstico:
 - Tasa de supervivencia 10 años: 10%
 - Esperanza de vida de 3-5 años.

Retos en el Manejo Cáncer de Tiroides

- Necesidad clara de explorar **distintos abordajes terapéuticos**.
- Mientras que, por ejemplo, los **RAI-R indolente** sintomático puede seguirse con una **dosis supresora de levotiroxina** sola, la **enfermedad oligometastásica sintomática y progresiva** puede beneficiarse de terapias dirigidas, a saber, cirugía, radioterapia externa o ablación térmica.
- El **mayor reto** reside en el **RAI-R sintomático**, rápidamente **progresivo, inoperable** y localmente avanzado/ampliamente metastásico, que requiere terapias sistémicas.
- Las opciones de tratamiento en este contexto (RAI-R) se han limitado hasta ahora a sólo tres **inhibidores de la tirosina cinasa (ITK)** aprobados por la FDA.

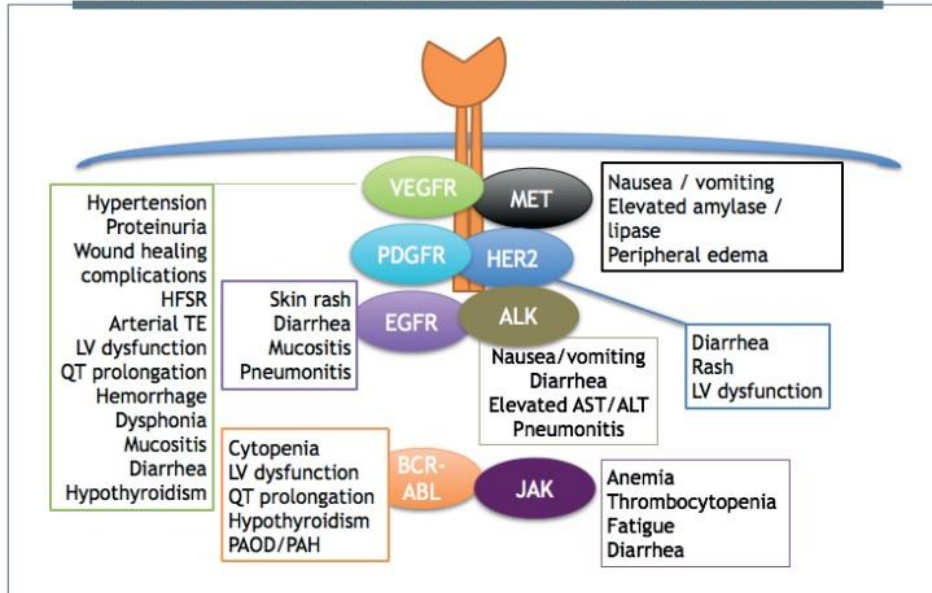
- **Sorafenib** (inhibidor de VEGFR, PDGFR, cKIT, RET)
 - Ensayo DECISION → SLP: 5,0 meses. TRO modesta: 12,2%.
- **Lenvatinib** (inhibidor FGFR, VEGFR, PDGFR, cKIT, RET)
 - Ensayo SELECT → SLP: 14,7 meses. TOR notable: 64,8%.
- **Cabozantinib** (inhibitor VEGFR, MET, RET)
 - Ensayo COSMIC-311 → SLP: 11 meses. TOR: 11%.



Retos en el Manejo Cáncer de Tiroides

- A pesar de estos **resultados alentadores**, el uso de **ITK** se asocia a un **amplio espectro de EA**.

OVERVIEW OF TOXICITIES ASSOCIATED WITH DIFFERENT TKI TARGETS



- En este escenario, existe una **necesidad insatisfecha** de estrategias terapéuticas novedosas, eficaces y seguras para los pacientes con RAI-R.

En la **teragnosis** del cáncer de tiroides la **refratariedad al radioyodo** implica una limitación de la utilizabilidad de la principal estructura diana, el **NIS**.

- **Pérdida de la expresión NIS**
- **Pérdida de la opción terapéutica con radioyodo**, así como de la **detectabilidad** de las metástasis.

TERAGNOSIS - *Aplicaciones Clínicas*

De los Agentes Clásicos a los Modernos

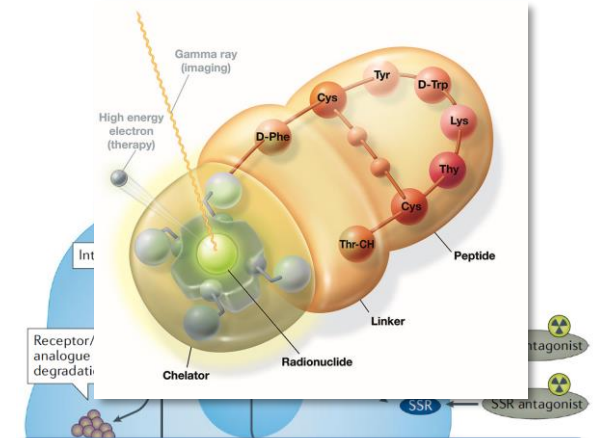


- Los SSTR son receptores acoplados a proteínas G, sobreexpresados en los TNE bien diferenciados.
- Análogos de la somatostatina marcados con radionucleidos ($^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$).
- La eficacia de la PRRT depende principalmente de la concentración radiactiva en el lugar del tumor.
 - La **afinidad** por el receptor del radiopéptido y la **densidad** de receptores del tumor/metástasis.
- Experiencia con ^{90}Y -DotaNOC y ^{177}Lu -DotaTATE durante >20 años con éxito
 - ^{90}Y mayor alcance (12mm) y más nefrotóxico.



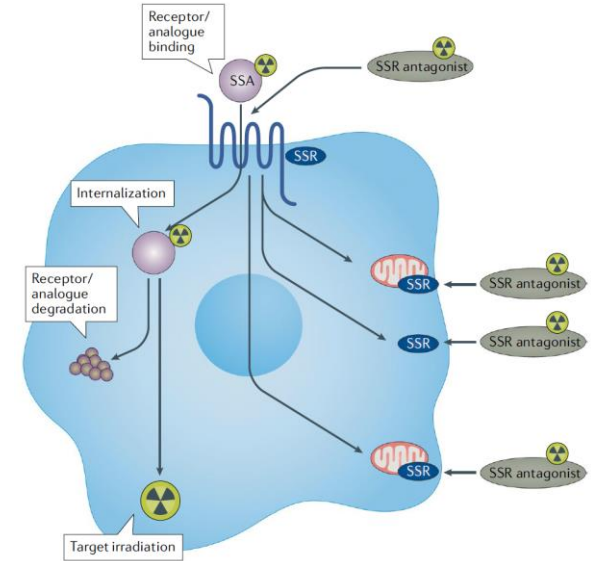
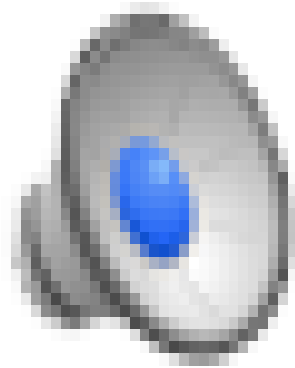
Yttrium-90	Yttrium-DOTATATE/TOC, "OctreoTher"	Long range beta	2.67 days (64.1 h)	2.3MeV	11, 3.9 mm	+++	Renal and marrow toxicity
Lutetium-177	Lu-oxodotreotide, Lu-DOTATATE, "Lutathera"	Short range beta Plus gamma	6.7 days	0.49MeV max	2.2, 0.67 mm	++	Tolerable

1990s



✓ Deposita energía localmente → **ablación terapéutica**

✓ **Imagen gammagráfica**



^{68}Ga -DOTA-SST

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -octreotate

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -octreotate
 ^{90}Y -octreotate

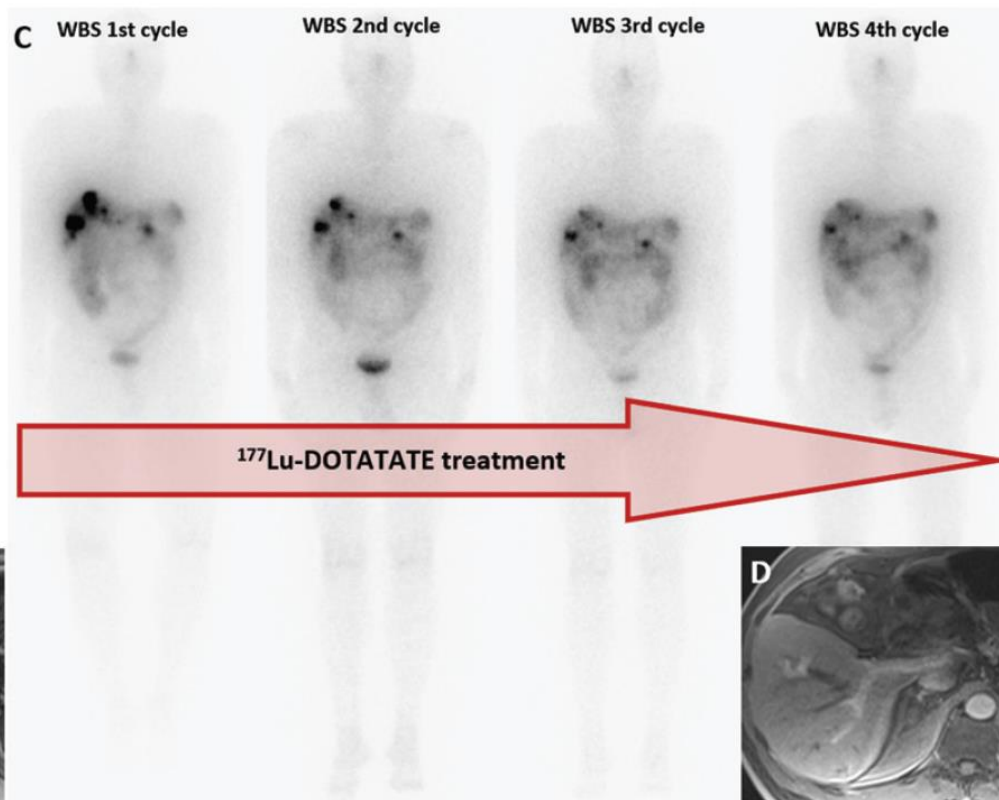
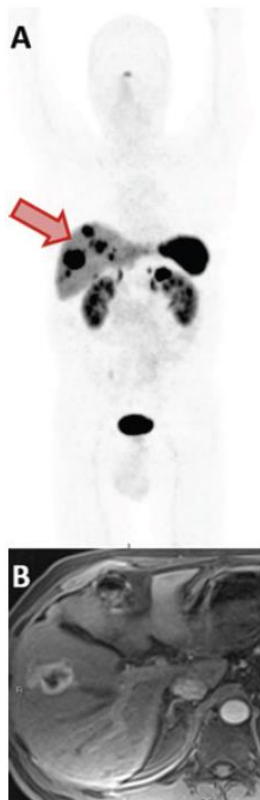
TERAPÉUTICO

SSTR

DIANA

NEUROENDOCRINE TUMORS

PROCESO PATOLÓGICO



⁶⁸Ga-DOTA-SST

^{99m}Tc-octreotate

DIAGNÓSTICO

¹⁷⁷Lu-octreotate

⁹⁰Y-octreotate

TERAPÉUTICO

SSTR

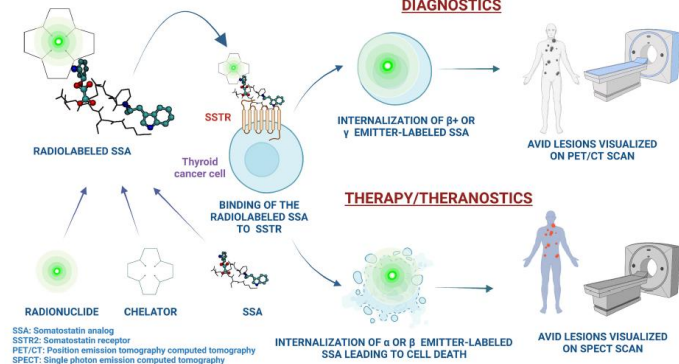
DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO

DIAGNOSTICS

THERAPY/THERANOSTICS



SSA: Somatostatin analog
SSTR2: Somatostatin receptor
PET/CT: Positron emission tomography computed tomography
SPECT: Single photon emission computed tomography

Components of radiolabeled somatostatin/polypeptide analogs

Radionuclide	Chelator	Peptide or peptide/chelator combination
α -emitters	Lead-212 (²¹² Pb) Bismuth-213 (²¹³ Bi) Actinium-225 (²²⁵ Ac)	DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,20-tetra-acetic acid)
β -emitters	Lutetium-177 (¹⁷⁷ Lu) Yttrium-90 (⁹⁰ Y)	DTPA (diethylenetriamine penta-acetic acid) EDDA/HYNIC-TOC (ethylenediamine N,N'-diacetic acid hydrazinonicotinic acid-octreotide) NODAGA (1,4,7-triazacyclononane, 1-glutaric acid-4,7-acetic acid)
γ -emitters	Indium-111 (¹¹¹ In) Technetium-99 (⁹⁹ Tc)	DOTA-lanreotide [DOTA0,Tyr3]octreotide (DOTATOC) [DOTA0,Tyr3]octreotate (DOTATATE) [DOTA0-1-Nal3]octreotide (DOTA-NOC)
β^+ emitters	Gallium-68 (⁶⁸ Ga) Copper-64 (⁶⁴ Cu)	EDDA/HYNIC-octreotide (EDDA/HYNIC-TOC) (c[RGDyK]2: dimeric cyclic arginine-glycine-aspartic acid (RGD)-based peptide) Evans Blue-DOTATATE (EB-TATE) DOTA-JR11 (somatostatin antagonist)

Study	Year	Number of patients	Number and type of thyroid cancer	Type of PRRT	Cumulative dose (GBq)	Duration of follow-up (months)	Outcomes*
22. Lapa et al. (89)	2015	4	4 MTC	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	23.7 – 39	NA	4 PD
23. Salavati et al. (109)	2016	28	28 MTC	⁹⁰ Y-DOTATOC (n=NA) ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n=NA)	NA	NA	5 PR (TTP = NA) 17 SD (TTP = NA) 6 PD Median OS: 72 in PR, 36 in SD, and 24 in PR
24. Roll et al. (110)	2018	5	1 PTC 3 FTC 1 HTC	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	14 – 28	NA	1 PR (1 FTC, TTP = NA) 2 SD (1 PTC, 1 HTC; TTP = NA) 2 PD (2 FTC)
25. Beukhof et al. (111)	2019	10	10 MTC	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	27.8 – 29.6	NA	4 SD 6 PD Median OS: 14 (Range: 5 – 144) Median PFS: 8 (Range: 4 – 144)
26. Parghane et al. (112)	2020	43	43 MTC	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	5.6 – 33.3	Median: 20 (Range: 8 – 78)	2 PR 25 SD 16 PD Median OS: 26 (95% CI: 16.6 – 35.3) Median PFS: 24 (95% CI: 15.1 – 32.9)
27. Satapathy et al. (113)	2020	8	8 MTC	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + capecitabine	6.4 – 27.8	Median: 34 (Range: 14 – 69)	Evaluated in 7 patients: 6 SD (TTP = NA) 1 PD (TTP = NA)
28. Hayes et al. (114)	2021	21	21 MTC	4 ⁹⁰ Y-DOTATATE 1 ⁹⁰ Y-DOTATOC 5 ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 7 ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC 4 ⁹⁰ Y-DOTATOC + ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC	3.4 – 13.1 (⁹⁰ Y) 12.1 – 30.2 (¹⁷⁷ Lu)	Median: 65	Median OS: 63 (from 1 st cycle) Median TTF: 14



A comparison of the outcomes of PRRT in thyroid cancer, other systemic therapies in thyroid cancer, and PRRT in NETs.

Study (year)	Type of study	Treatment	Tumor type (number of patients)	Duration of follow-up (months)	Outcomes
Lee et al. (2020) (123)	Meta-analysis	^{177}Lu -SSA ^{90}Y -SSA	DTC MTC (165)	NA	MTC: ORR: 8.5% DCR: 60% SAEs: 2.8% DTC: ORR: 15.6% DCR: 53.9% SAEs: 2.8%
Brose et al. (2014) – DECISION trial (9)	Phase 3 RCT, placebo-controlled	Sorafenib	DTC (207 in the treatment arm)	Median: 16.2	Median PFS: 10.8 months ORR: 12.2% DCR: 54.1% SAEs: 0.5% - 20.3%
Schlumberger et al. (2015) (8)	Phase 3 RCT, placebo-controlled	Lenvatinib	DTC (261 in the treatment arm)	Median: 17.1	Median PFS: 18.3 months ORR: 64.8% SAEs: 30.3%
Wells et al. (2012) (16)	Phase 3 RCT, placebo-controlled	Vandetanib	MTC (231 in the treatment arm)	Median: 24	Predicted median PFS: 30.5 months ORR: 45% DCR: 87% SAEs: 0.4% - 11%
Elisei et al. (2013) (17)	Phase 3 RCT, placebo-controlled	Cabozantinib	MTC (219 in the treatment arm)	Median: 13.9	Median PFS: 11.2 Median DOR: 14.6 ORR: 28% SAEs: 0.5% - 15.9%
Wirth et al. (2020) (18)	Phase 1/2 open-label	Selpercatinib	MTC RET-fusion-positive thyroid cancers ($^{\text{a}}55$, $^{\text{b}}88$, $^{\text{c}}19$)	Median: 14.1 ^a Median: 7.8 ^b Median: 17.5 ^c	ORR: 69% in patients previously treated with TKIs ORR: 73% in patients not previously treated with TKIs ORR: 79% in patients with RET-fusion-positive thyroid cancers SAEs: 1% - 28%
Subbiah et al. (2021) – ARROW study (19)	Phase 1/2 open-label	Pralsetinib	MTC RET-fusion-positive thyroid cancers ($^{\text{a}}61$, $^{\text{b}}23$, $^{\text{c}}11$)	Median: 14.1 ^a Median: 10.8 ^b Median: 9.5 ^c	ORR: 60% in patients previously treated with TKIs ORR: 71% in patients not previously treated with TKIs ORR: 89% in patients with RET-fusion-positive thyroid cancers SAEs: 1% - 47%
Strosberg et al. (2017) – NETTER-1 trial (33)	Phase 3 RCT, LAR octreotide alone as control group	^{177}Lu -DOTATATE (with LAR octreotide)	Midgut NETs (116 in the PRRT arm)	34	Estimated PFS: 65% ORR: 18% SAEs: 9%

⁶⁸Ga-DOTA-SST

^{99m}Tc-octreotate

DIAGNÓSTICO

¹⁷⁷Lu-octreotate
⁹⁰Y-octreotate

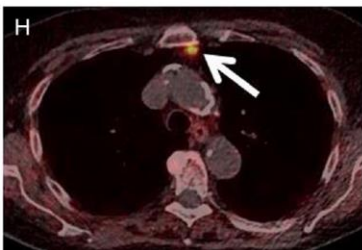
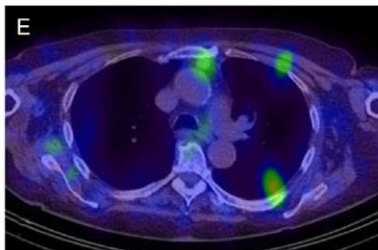
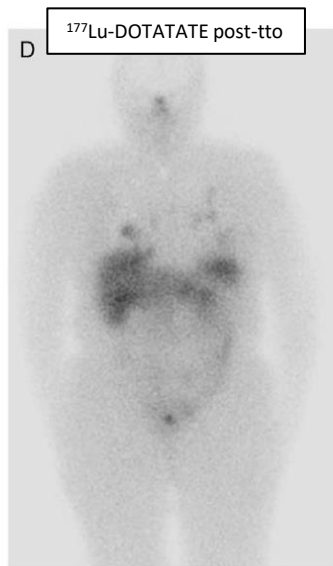
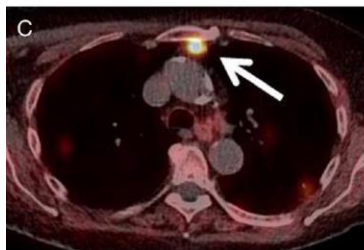
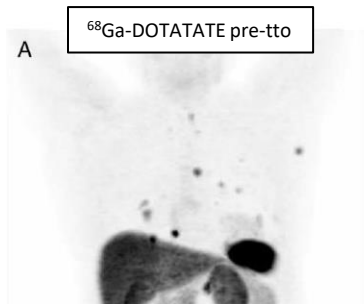
TERAPÉUTICO

SSTR

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO



CASO CLÍNICO

- Paciente con CDT folicular con M1 pulmonares y ganglionares.
- 1 ciclo de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE
 - Moderada/elevada captación
- RP

^{68}Ga -DOTA-SST

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -octreotate

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -octreotate
 ^{90}Y -octreotate

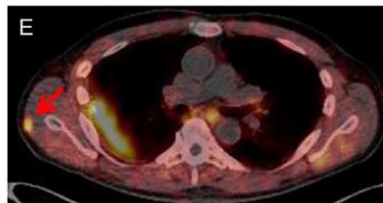
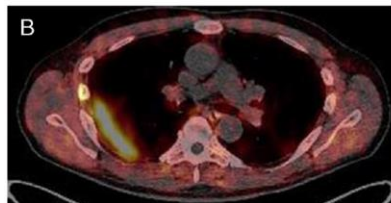
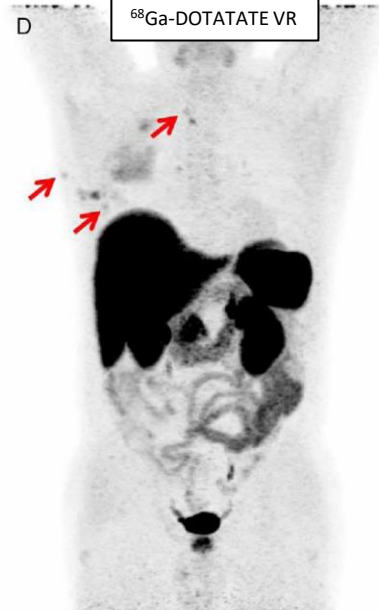
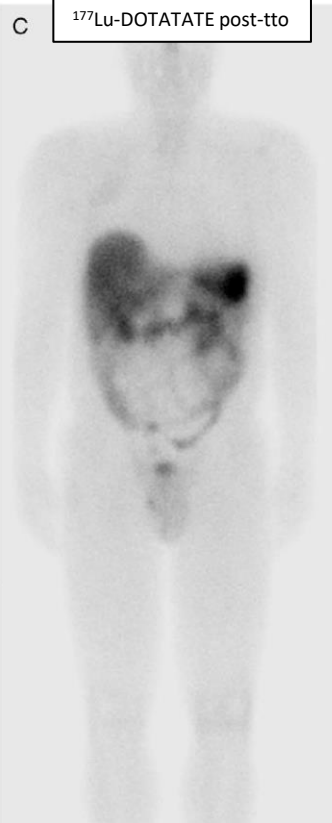
TERAPÉUTICO

SSTR

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO



CASO CLÍNICO

- Paciente con CDT folicular con M1 pulmonares y ganglionares.
- 2 ciclos de ^{177}Lu -DOTATATE
 - Baja/nula captación
- PE

⁶⁸Ga-DOTA-SST

^{99m}Tc-octreotate

DIAGNÓSTICO

¹⁷⁷Lu-octreotate
⁹⁰Y-octreotate

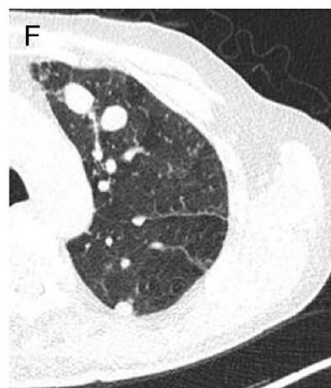
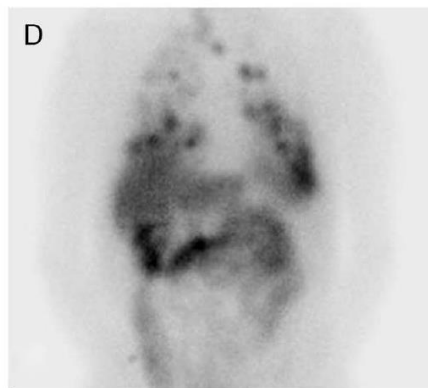
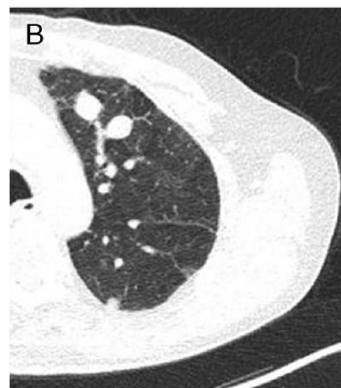
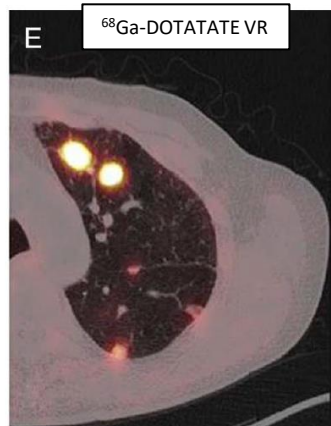
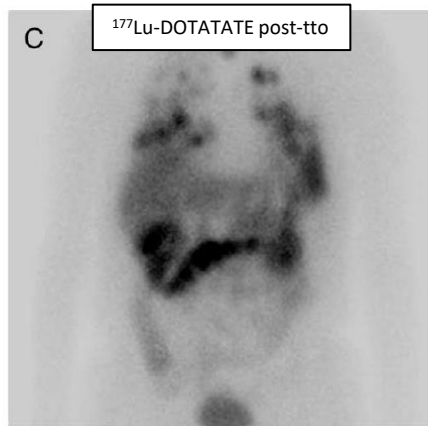
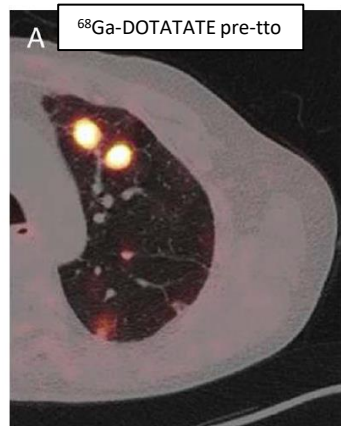
TERAPÉUTICO

SSTR

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO



CASO CLÍNICO

- Paciente con CDT variante de células de Hühle con M1 pulmonares.
- 1 ciclo de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE
 - Elevada captación
- EE

^{68}Ga -PSMA
 ^{18}F -PSMA

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -PSMA

TERAPÉUTICO

PSMA

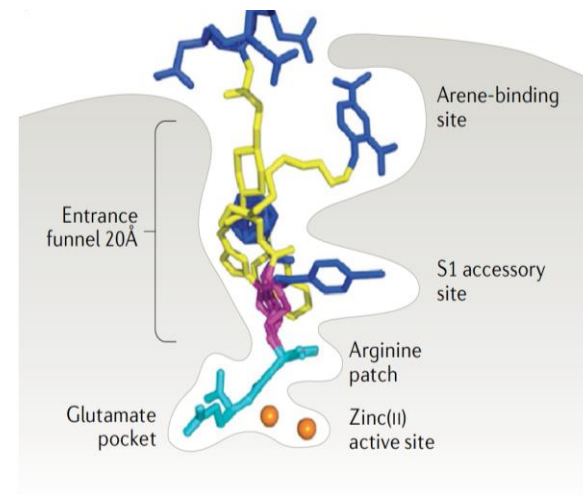
DIANA

CÁNCER DE PRÓSTATA

PROCESO PATOLÓGICO

2010s

- Desde hace algunos años se investiga el papel del antígeno de membrana prostático específico (**PSMA**), una **proteína transmembrana tipo II** relacionada con el cáncer de próstata.
- El PSMA está presente en un **nivel bajo** incluso en el **tejido prostático normal**, pero su cantidad es **notablemente superior** las **células cancerosas** de próstata.
- Más del 80%** de los **tumores de próstata** expresan niveles elevados de PSMA.
- Herramienta prometedora tanto para el diagnóstico (PET) como para el tratamiento (terapia con radioligandos).
 - Uno de los radiofármacos prometedores dirigidos contra el PSMA es el ^{177}Lu -PSMA-617.
- Pero, también se **sobreexpresa** en células endoteliales de la **neovascularización** de **varios tumores malignos**.
- Se ha intentado explorar este fenómeno en el CDT RAI-R.



**^{68}Ga -PSMA
 ^{18}F -PSMA**

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -PSMA

TERAPÉUTICO

PSMA

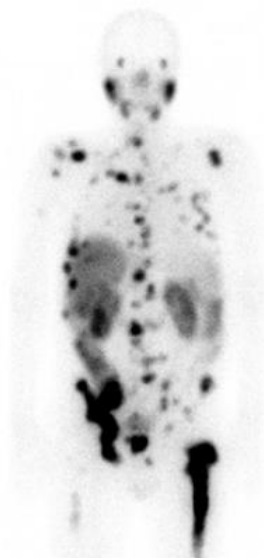
DIANA

CÁNCER DE PRÓSTATA

PROCESO PATOLÓGICO



12/2014
PSA 387.06 ng/mL
150 MBq ^{68}Ga -PSMA11
PET/CT (MIP) 1 h p.i.



12/2014
PSA 387.06 ng/mL
6 GBq ^{177}Lu -PSMA617
Planar scan (GM) 20 h p.i.



02/2015
PSA 9.21 ng/mL
6 GBq ^{177}Lu -PSMA617
Planar scan (GM) 20 h p.i.



04/2015
PSA 1.98 ng/mL
6 GBq ^{177}Lu -PSMA617
Planar scan (GM) 20 h p.i.



06/2015
PSA 1.08 ng/mL
700 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP1427
Planar scan (GM) 3 h p.i.

^{68}Ga -PSMA
 ^{18}F -PSMA

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -PSMA

TERAPÉUTICO

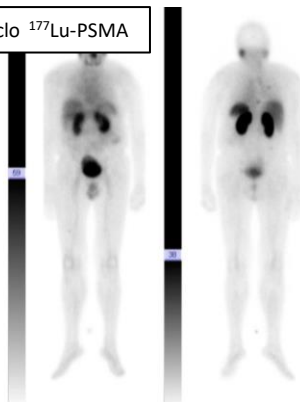
PSMA

DIANA

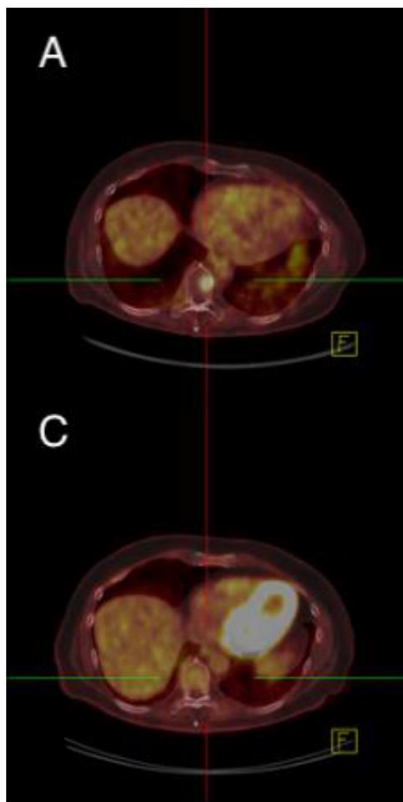
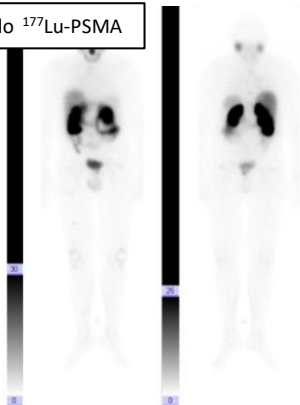
CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO

1^{er} ciclo ^{177}Lu -PSMA



2^o ciclo ^{177}Lu -PSMA



CASO CLÍNICO

- Mujer de 59 años con CDT papilar con M1 pulmonares y óseas.
- 2 ciclos de ^{177}Lu -DOTATATE
 - Moderada/elevada captación
- ^{68}Ga -PSMA M1 ósea: **Elevada captación**
- ^{18}F -FDG M1 ósea: **Nula captación**
- **RP**

Radioiodine therapy (14,9 GBq I-131) (2015)
Two cycles of Lutetium-177-PSMA therapy
(cumulativ 13,7 GBq) (2017)
mKI therapy (Lenvatinib) (2018)
COSMIC study ² inclusion (2020)

^{68}Ga -PSMA
 ^{18}F -PSMA

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -PSMA

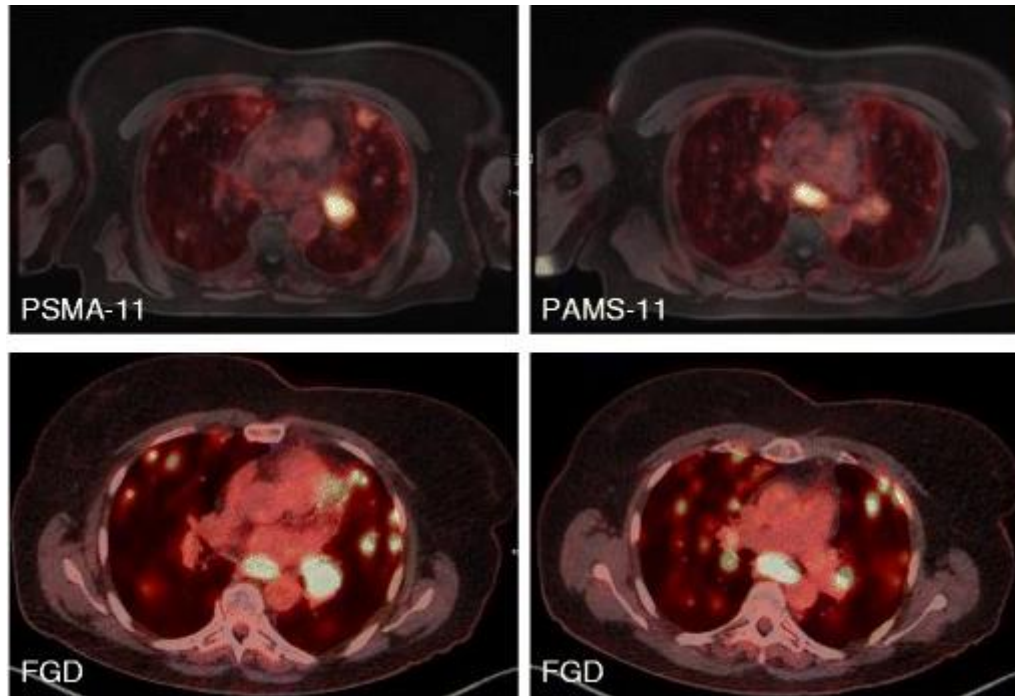
TERAPÉUTICO

PSMA

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO



CASO CLÍNICO

- Mujer de 69 años con CDT folicular con M1 pulmonares y óseas.
- Captación **concordante de ^{68}Ga -PSMA-11 y ^{18}F FDG** en metástasis infracarinales y en metástasis en ganglios linfáticos hiliares izquierdos.
- **No hay captación de PSMA** en las metástasis pulmonares ávidas de FDG
- La **localización de la expresión de PSMA** en la neovascularización del RAI-R en lugar de en las células tumorales como en el CaP podría explicar los resultados moderados del tratamiento con ^{177}Lu -PSMA-617 en el CDT en comparación con el CaP.

^{68}Ga -PSMA
 ^{18}F -PSMA

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -PSMA

TERAPÉUTICO

PSMA

DIANA

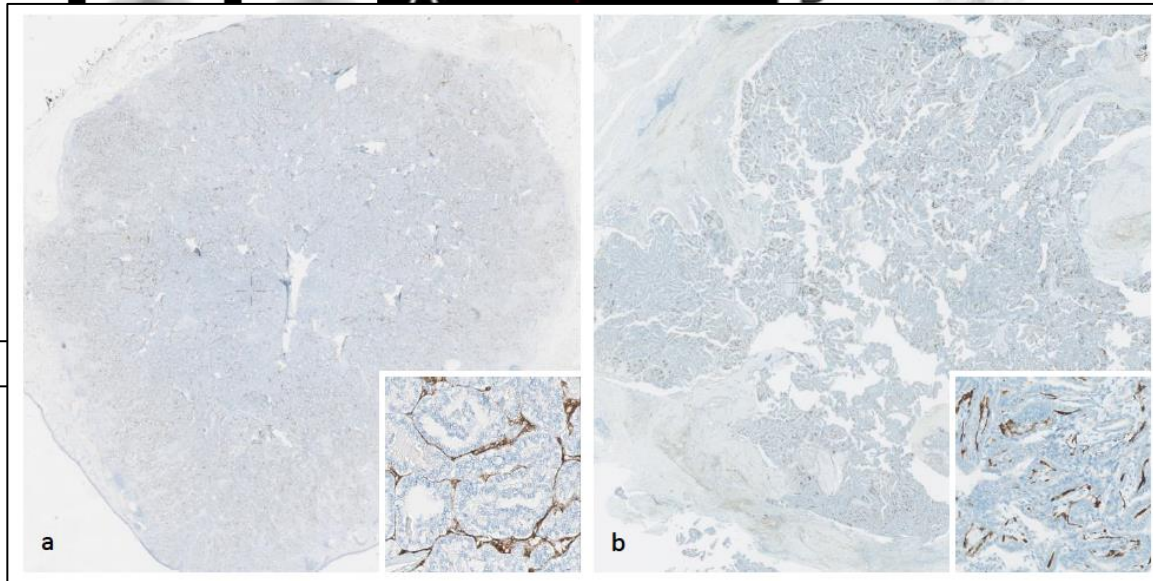
CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO

1^{er} ciclo ^{177}Lu -PSMA

A

B



a. Amplia positividad de PSMA en el **estroma** (probablemente endotelio) entre las células tumorales.

b. Positividad de PSMA en el endotelio de los **núcleos fibrovasculares de las proliferaciones papilares**.

CASO CLÍNICO

- Imágenes de tinción inmunohistoquímica para PSMA en tejido tumoral de pacientes elegibles para terapia con ^{177}Lu -PSMA-617, a 10 aumentos y 400 aumentos.
- En ambos pacientes las **células tumorales no expresaban PSMA**, mientras que la **neovascularización era PSMA positiva**.

^{18}F -Galato-RGD
 ^{68}Ga -DOTA-RGD2

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -DOTA-RGD2

TERAPÉUTICO

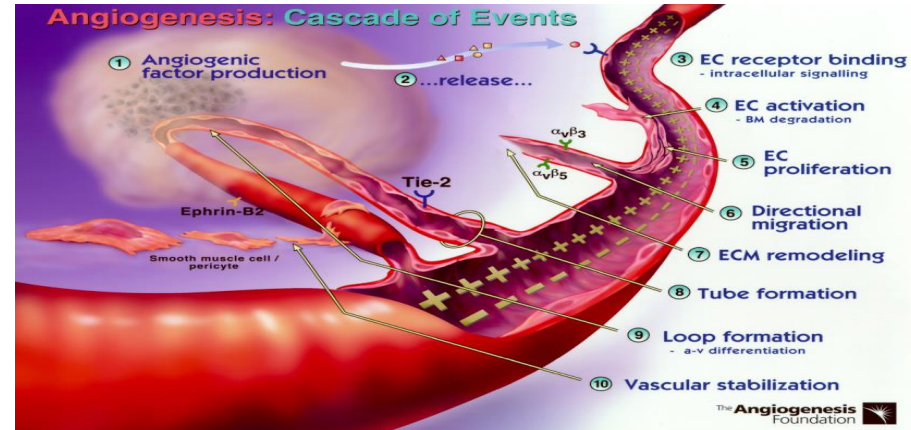
Integrinas $\alpha\text{v}\beta 3$

DIANA

ANGIOGÉNESIS
NEOVASCULARIZACIÓN

PROCESO PATOLÓGICO

- Controlada por un **equilibrio** de moléculas de señalización **estimulantes e inhibitoras**.
- Cuando se **interrumpe** este equilibrio
 - Rápida **proliferación de nuevos vasos**
 - Tumor primario libera factores de crecimiento angiogénicos.



^{18}F -Galato-RGD
 ^{68}Ga -DOTA-RGD2

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -DOTA-RGD2

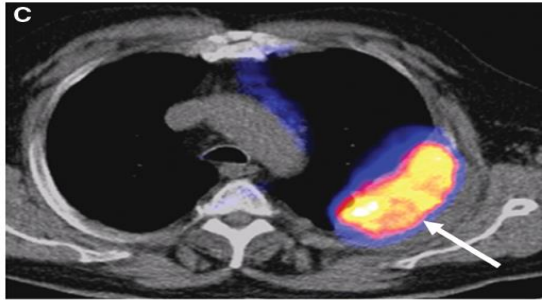
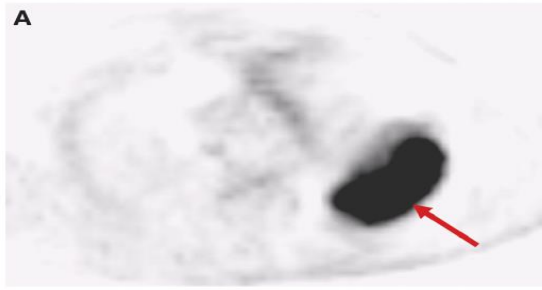
TERAPÉUTICO

Integrinas $\alpha v \beta 3$

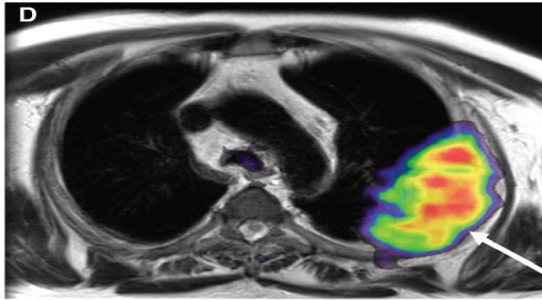
DIANA

ANGIOGÉNESIS
NEOVASCULARIZACIÓN

PROCESO PATOLÓGICO



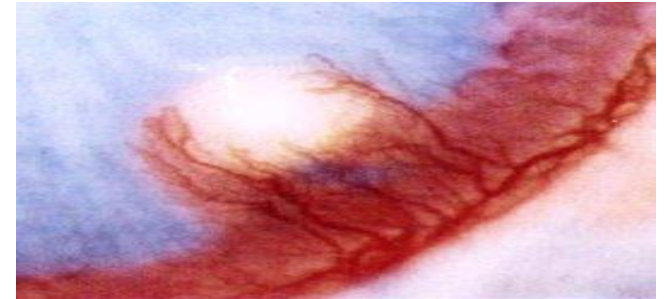
^{18}F FDG PET/CT



^{18}F Galacto-RGD
PET/MRI image fusion

^{18}F -FDG vs ^{18}F -Galacto-RDG PET/CT

- Nos ofrece diferente información



^{18}F -Galato-RGD
 ^{68}Ga -DOTA-RGD2

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -DOTA-RGD2

TERAPÉUTICO

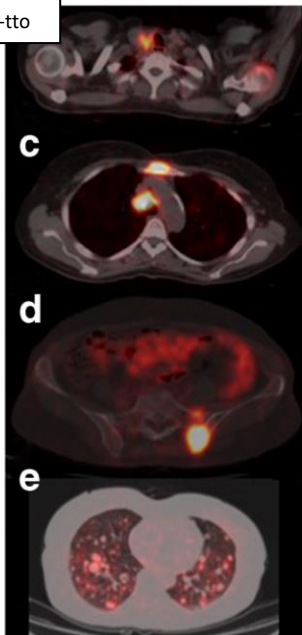
Integrinas $\alpha v \beta 3$

DIANA

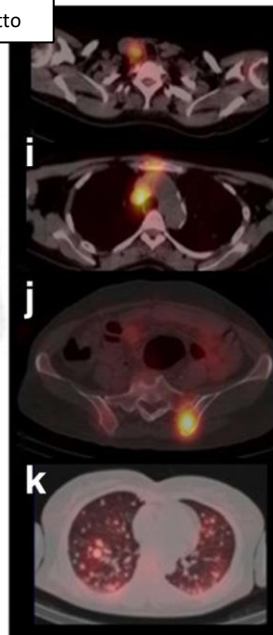
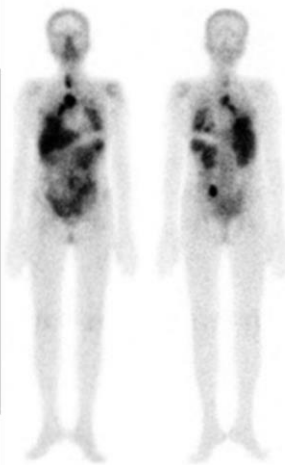
ANGIOGÉNESIS
NEOVASCULARIZACIÓN

PROCESO PATOLÓGICO

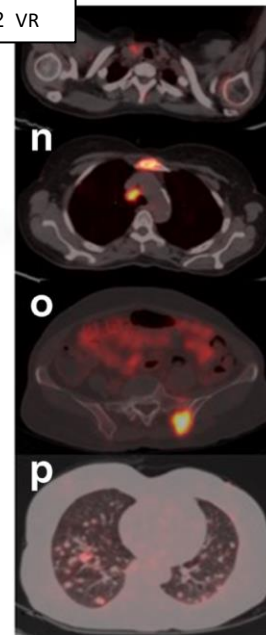
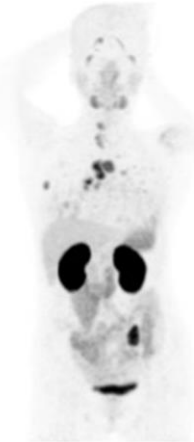
^{68}Ga -DOTA-RGD2 pre-tto



^{177}Lu -DOTA-RGD2 post-tto



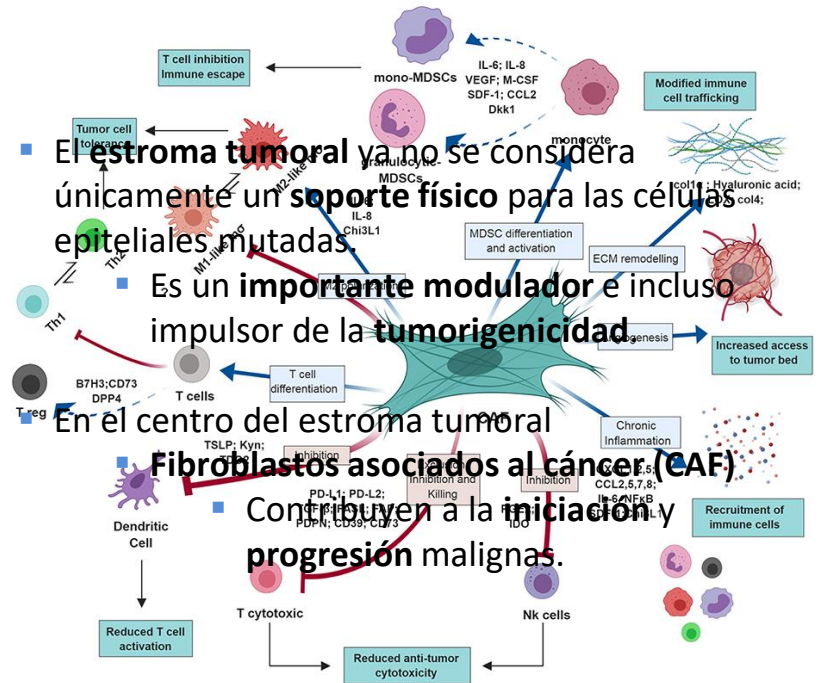
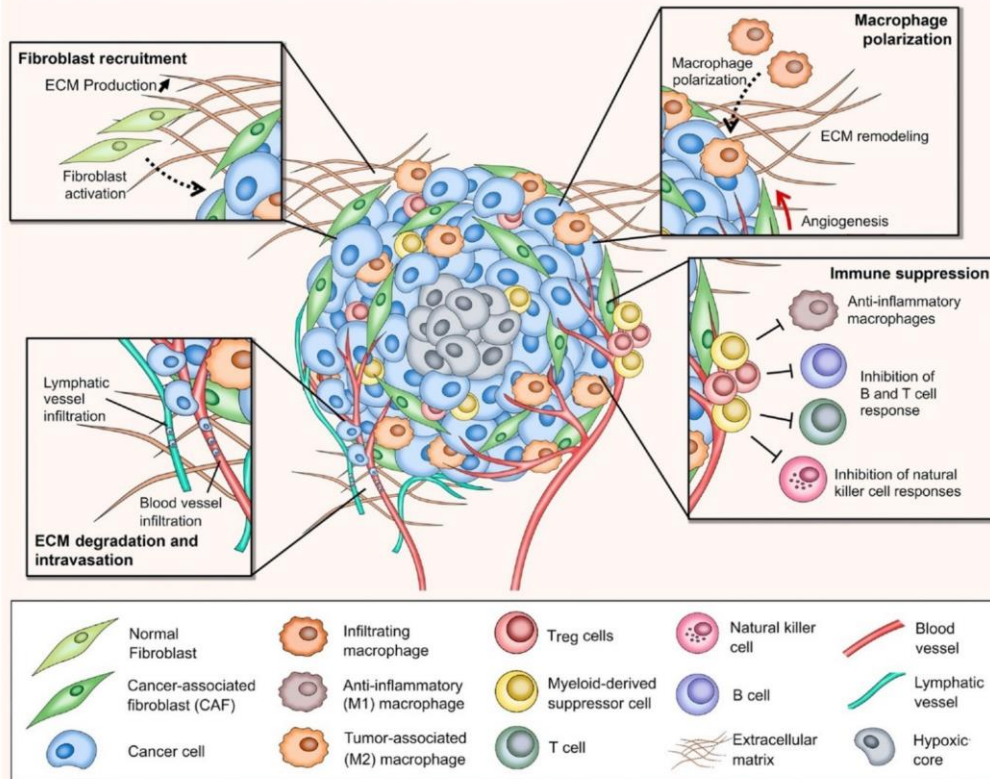
^{68}Ga -DOTA-RGD2 VR



CASO CLÍNICO

- Varón 56 años con CDT papilar con M1 ganglionares, pulmonares y óseas.
- RP imagen + clínica

MicroAmbiente Tumoral



^{68}Ga -FAPi

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -DOTAGA.SA.FAPi
 ^{225}Ac -FAPi

TERAPÉUTICO

Inhibidor
FAP

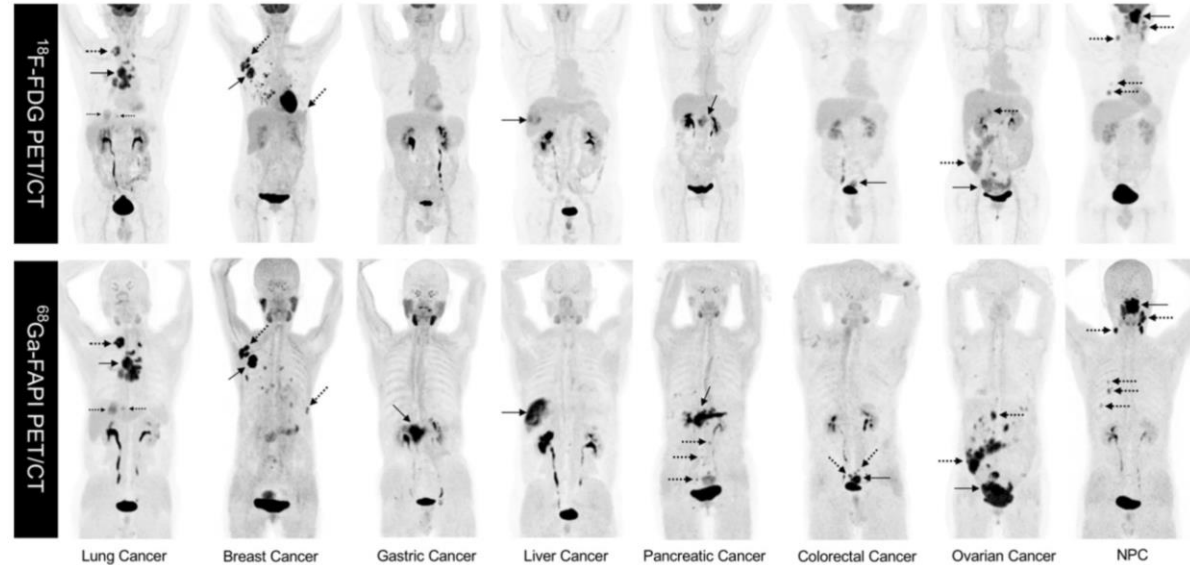
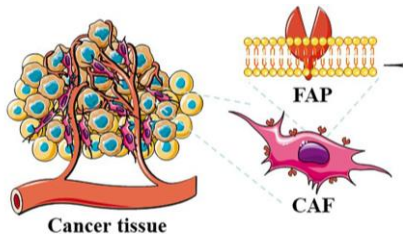
DIANA

Sobreexpresión Fibroblastos
Asociados al Cáncer (CAFs)

PROCESO PATOLÓGICO

- La **proteína de activación de fibroblastos (FAP)** se sobreexpresa en los **fibroblastos asociados al cáncer (CAF)**
 - > 90% cánceres epiteliales humanos

- Sin embargo, también puede encontrarse en la **remodelación** de la matriz extracelular.
 - Cicatrización de **heridas** y **enfermedades benignas**



^{68}Ga -FAPI

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -DOTAGA.SA.FAPi
 ^{225}Ac -FAPi

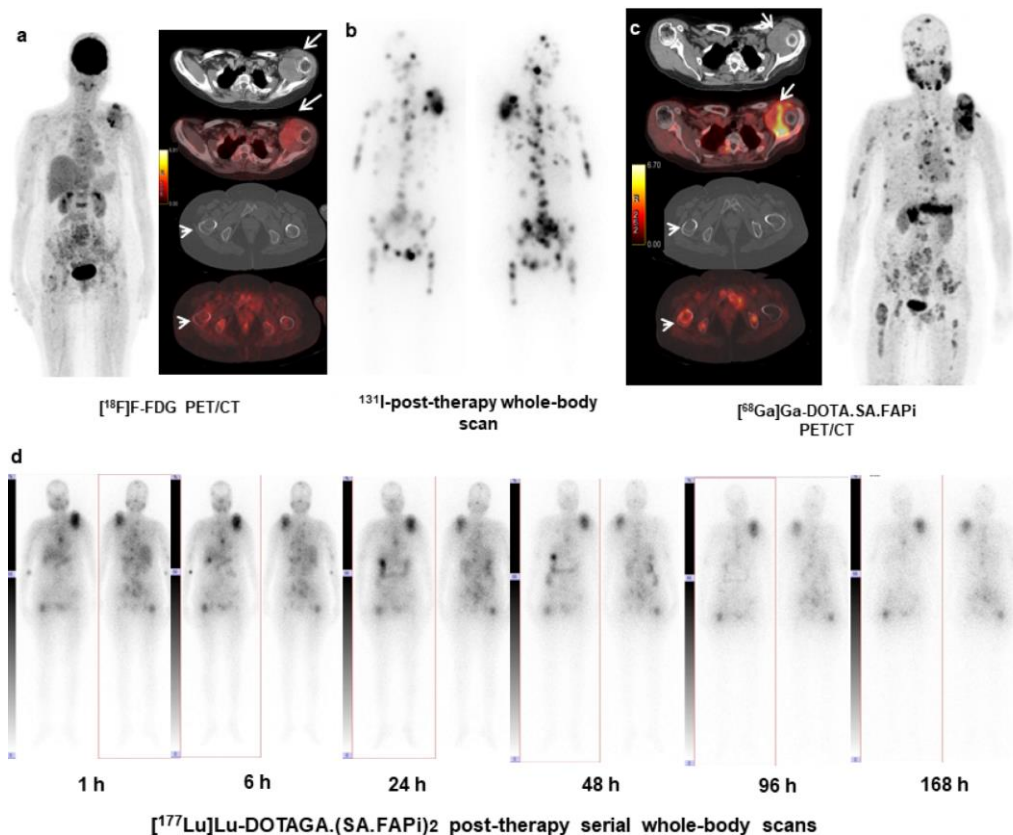
TERAPÉUTICO

Inhibidor
FAP

DIANA

Sobreexpresión Fibroblastos
Asociados al Cáncer (CAFs)

PROCESO PATOLÓGICO



CASO CLÍNICO

- Varón de 50 años con CDT papilar, variante folicular metastásico diseminado.
- Recibió tratamiento con ^{131}I .
- Posteriormente, 2 ciclos de ^{177}Lu -DOTA.SA.FAPi
- **Mejoría clínica significativa**
- **Disminución del TGB**

^{68}Ga -FAPi

DIAGNÓSTICO

^{177}Lu -DOTAGA.SA.FAPi
 ^{225}Ac -FAPi

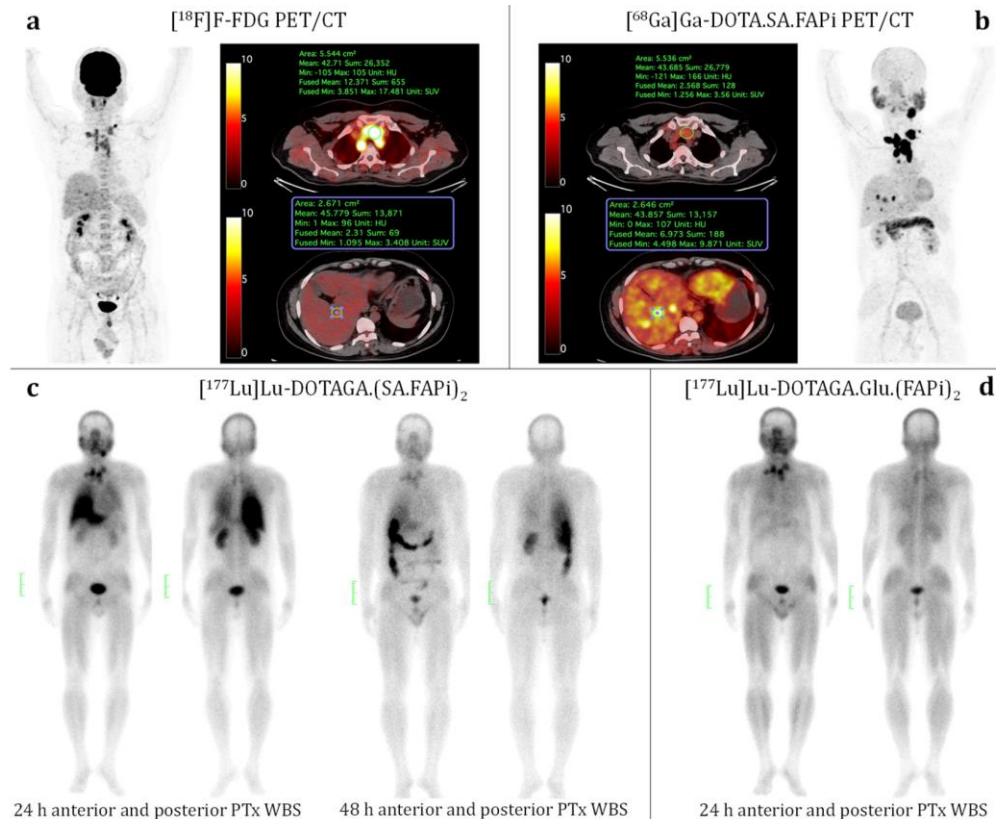
TERAPÉUTICO

Inhibidor
FAP

DIANA

Sobreexpresión Fibroblastos
Asociados al Cáncer (CAFs)

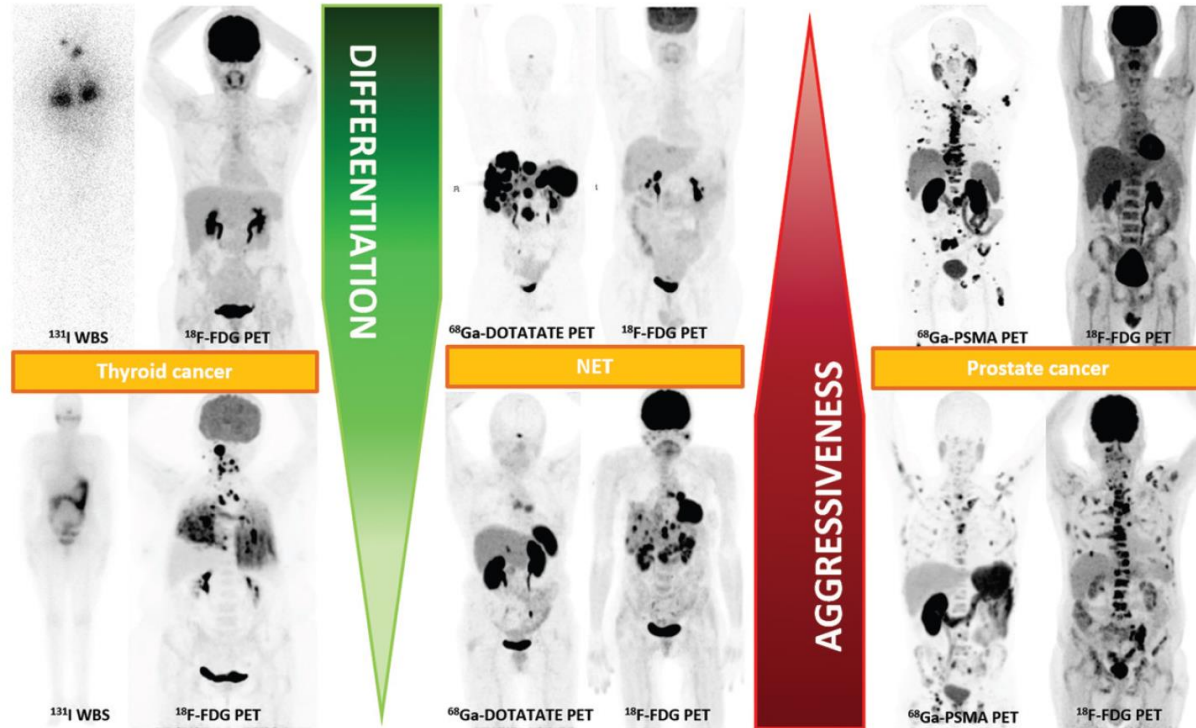
PROCESO PATOLÓGICO



CASO CLÍNICO

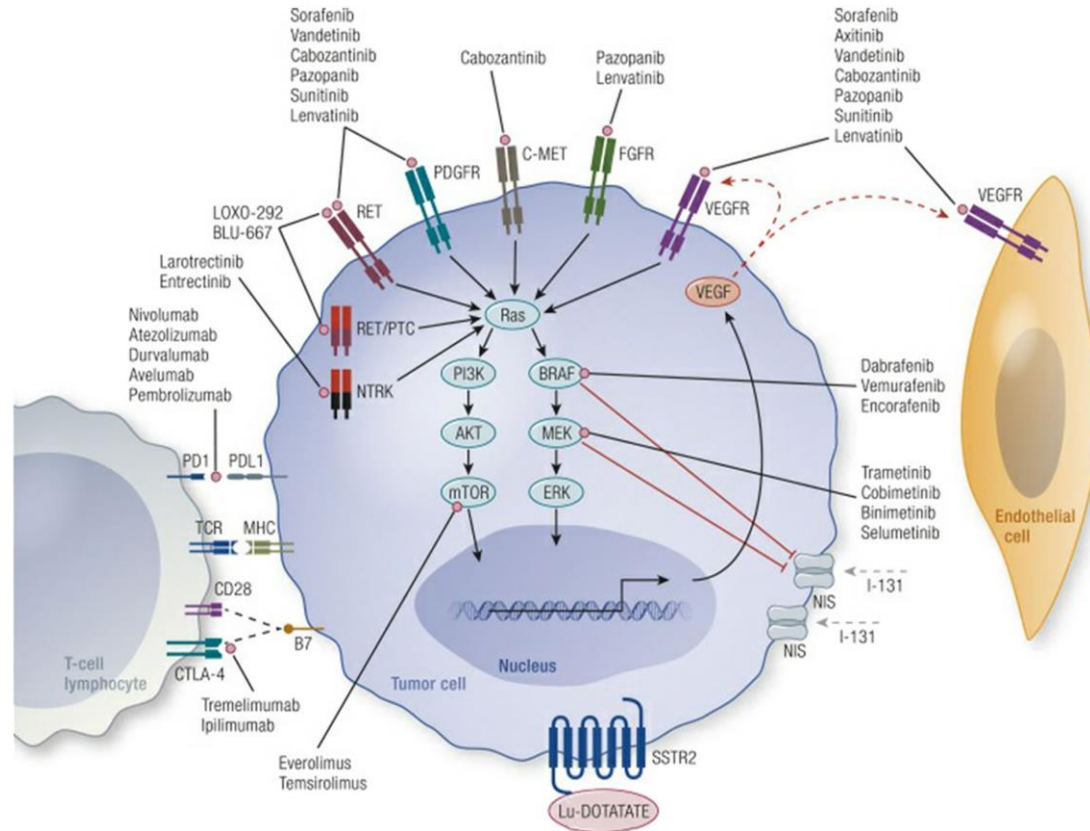
- Varón de 40 años con CMT metastásico.
- 2 ciclos de ^{177}Lu -DOTA.SA.FAPi (5,5 GBq)
 - Elevada captación
 - Elevada captación en hígado + eliminación hepatobiliar (FISIOLÓGICO)
- 1 ciclo de ^{177}Lu -DOTAGSA.Glu.FAPi (5,5 GBq) → nuevo dímero
 - Elevada captación
 - Nula captación en hígado + eliminación hepatobiliar (FISIOLÓGICO)

Agentes Teragóstico/Anti-teragósticos: Heterogeneidad



- La mayoría de los procedimientos teranósticos se dirigen contra fenotipos celulares específicos
 - Requieren cierto grado de diferenciación
 - Expresión de la diana
- La **diferenciación** y la **agresividad** del tumor son parámetros importantes que influyen en la **eficacia teranóstica** del tratamiento.
- ^{18}F -FDG PET tiene un papel fundamental en el abordaje teranóstico, permitiendo una **mejor selección** de pacientes a través de la **caracterización**
- Fenotipos indiferenciados y/o agresivos.**
- Evitar** tratamientos ineficaces, potencialmente **tóxicos** y **costosos**.
- Incorporación de la ^{18}F -FDG PET a algunos algoritmos teranósticos
 - Para detectar **selección clonal** y/o **indiferenciación** o para caracterizar indicaciones teranósticas desfavorables

Resumen Nuevos Dianas Terapéuticas



Resumen Nuevos Agentes Teragósticos

- Low SSTR expression
- Low sensitivity of SSTR PET/CT
- Poor response to [^{177}Lu]Lu-DOTATATE

SSTR

TERAGNOSIS

Mensajes para Llevar a Casa

Mensajes para Llevar a Casa

- El uso del **radioyodo** en el cáncer de tiroides sigue siendo un **pilar fundamental** en la mayoría de los pacientes.
 - Sin embargo, el grupo de pacientes con cáncer de tiroides más agresivos o que son RAI-R sigue suponiendo un reto a día de hoy.
- Nuevos tratamientos como los **ITK** han demostrado ser efectivos en este grupo de pacientes.
 - No obstante, su perfil de toxicidad hace que su uso debe considerarse únicamente para el CDT RAI-R sintomático, rápidamente progresivo e inoperable localmente avanzado/ampliamente metastásico.
- La **teragnosis** forma parte de una era de avances en la que prosperan la **biología molecular**, la **inmunología**, la **inmunoterapia**, la **genómica**, la **metabolómica**, la **radiómica** y la **inteligencia artificial**.
 - La teragnosis con radiofármacos aumenta aún más el arsenal de opciones terapéuticas en este contexto.
- La **terapia con radiofármacos** ha demostrado ser un **tratamiento eficaz** contra el cáncer cuando otros enfoques terapéuticos estándar han fracasado (por ejemplo, mNET y PCa).
- La extrapolación de los datos de los **agentes teragnósticos SSTR** y **PSMA** en TNEs avanzados y CPRcm respectivamente, así como los resultados prometedores en (RAI-R y CMT) de los estudios con moléculas **RGD** y **FAPi** en RAI-R-DTC, sugieren mayores tasas de respuesta parcial.
 - Esto, a su vez, puede resultar potencialmente en un aumento de la SLP y de la supervivencia global de estos pacientes, y lo mismo queda por validar en futuros estudios.
 - Se necesitan ensayos de fase 2/3 con la potencia adecuada para generar más datos sobre su eficacia y seguridad, incluidos los resultados a largo plazo.



José L Vercher-Conejero, MD, MSc

Email: jlvercher@hotmail.com

Teragnosis en Patología Tiroidea

“Every new beginning comes from some other beginning’s end” (Seneca)