

Rol del PET en el CDT sin avidez por radioyodo

Perspectivas futuras

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

Cáncer de Tiroides



- Neoplasia endocrina **más frecuente**, representando entre 1-2% de todos los tumores sólidos.
- Clásicamente, tras la **intervención quirúrgica**, la administración de **radioyodo** era habitual, en función de los hallazgos del rastreo previo a la ablación.
- El tratamiento con ^{131}I constituye un **pilar fundamental** en la terapia adyuvante de rutina de los pacientes con **CDT de alto riesgo**, dependiendo su eficacia del grado de diferenciación celular
- **Pronóstico favorable** a largo plazo tras IQ +/- ^{131}I
 - Mortalidad 0,3-0,5 / 100.000
- **50-60%** de los CDT avanzado pierden la capacidad de captar yodo radiactivo por **desdiferenciación** y se vuelven **refractarios al radioyodo** → **peor pronóstico** → mortalidad.
 - Baja expresión NIS (y aumento GLUT-1):
 - Tasa de supervivencia 10 años: **10%**
 - Esperanza de vida de **3-5 años**.

Definición de Yodorrefractariedad

- El tratamiento ¹³¹I resulta **ineficaz** en un **subgrupo** de los pacientes y debe interrumpirse cuando un paciente ya no responde.
- La correcta **identificación de la enfermedad RAI-R** sigue siendo **controvertida**.
- Los distintos **criterios** expuestos en la literatura para la definición de **yodorrefractariedad no determinan** de forma individual que un **tumor sea yodorrefractario**, sino que **predicen la probabilidad** de que un tumor sea refractario al tratamiento con RAI, y por ende, **deben usarse en conjunto para la estratificación del riesgo** de los pacientes en los que se sospecha refractariedad.

	Nervo et al. 2022 ¹¹	Pitoia et al. 2022 ¹³	Aashiq et al. 2019 ¹⁰
<i>Captación de las lesiones</i>	Ausencia de captación de RAI en todas o en algunas de las lesiones	Falta de captación inicial de RAI en todos o algunos de los focos metastásicos	Ausencia o pérdida progresiva de captación de RAI
<i>Rastreo gammagráfico</i>	En un rastreo gammagráfico (no precisa si rastreo postterapia y/o diagnóstico)	En un rastreo gammagráfico (no precisa si rastreo postterapia y/o diagnóstico)	Rastreo postoperatorio
<i>Momento de la progresión por ausencia de captación</i>	Tras haber alcanzado y superado la dosis acumulada máxima.	En el diagnóstico o seguido de una terapia con ¹³¹ I o pérdida progresiva de la captación de RAI después de evidencia previa de captación	En el diagnóstico inicial de recurrencia locorregional o metástasis a distancia con al menos una lesión no captante
<i>Dosis acumulada</i>	22.2 GBq (600 mCi)	22.2 GBq (600 mCi)	600 mCi / 22.2 GBq o más, sin signos de remisión
<i>Sitio de la progresión</i>	NA	Enfermedad localmente avanzada no resecable y donde no se puede evaluar el estado de la captación de RAI	Enfermedad locorregional y/o enfermedad metastásica a distancia
<i>¹⁸F-FDG PET/TC</i>	NA	NA	Hipermatabolismo significativamente incrementado
<i>Progresión RECIST</i>	NA	NA	Progresión RECIST 12-16 meses postratamiento con RAI a pesar de la presencia de captación de yodo en la gammagrafía postoperatoria

Actualización en carcinoma diferenciado de tiroides refractario a radioyodo

E. Abou Jokh Casas^{a,*}, A. Repetto^b, A. Rodríguez Gasén^c, J.L. Vercher Conejero^c, P. Bello Arques^d, T. Cambil Molina^e y J.A. Vallejo Casas^f

¿Como podemos mejorar?

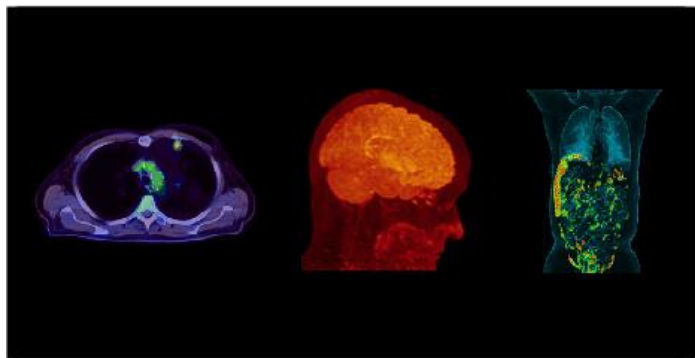


Glucose is injected into the patient's

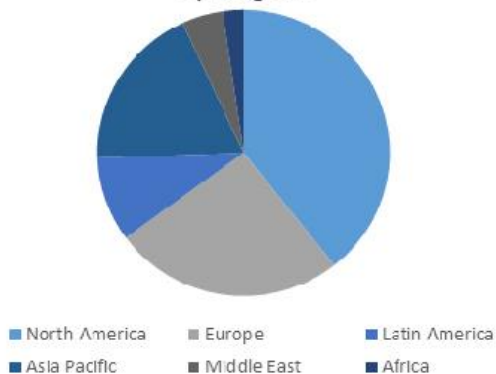


Situación actual & futura Imagen Molecular

MOLECULAR IMAGING MARKET ANALYSIS



By Region

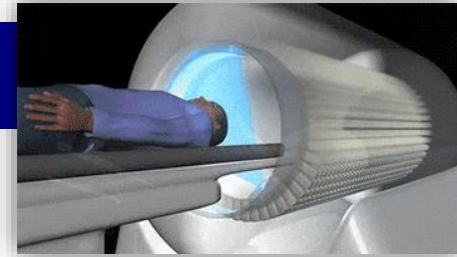


Global Molecular Imaging Market Value (US\$ Bn)
& Y-o-Y Growth (%)

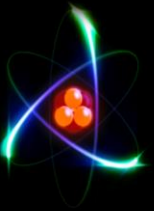


Imagen Molecular

- **Visualización, detección y cuantificación** de procesos fisiológicos y patológicos en el cuerpo a nivel celular o molecular.
- Área relativamente “nueva” que integra biología molecular e imagen médica de última generación.
 - Nexó entre biología molecular e imagen *in vivo*.
- **Técnica no invasiva** capaz de visualizar el microambiente
 - Medir farmacocinética y farmacodinámica de productos farmacéuticos
 - Medir procesos fisiológicos o patológicos en el interior de los seres vivos a nivel celular, molecular o genético, entre otros.



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



Radiofármacos PET - Oncología

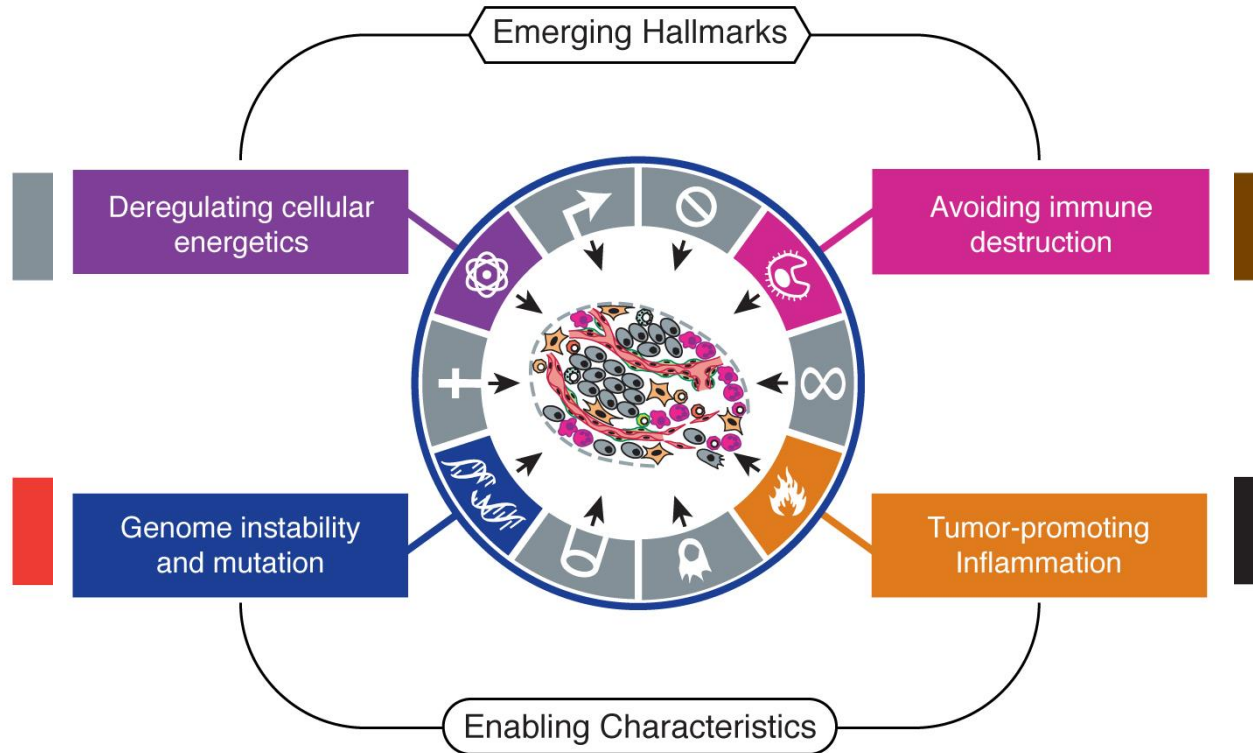
Biological Process/Target	Radiopharmaceutical	Vector	Indication
A33	[¹²⁴ I]J-huA33	Antibody	Colorectal cancer
Acetyl-CoA synthetase	[¹¹ C]acetate #	Salt	General cancers
Amino acid transport	[¹¹ C]methionine # [¹⁸ F]DOPA # [¹⁸ F]FET # [¹⁸ F]FGLn [¹⁸ F]SPG [¹⁸ F]FACBC * [¹⁸ F]FACPC	Amino acid	Glioma, neuroendocrine tumors, prostate cancer
Androgen receptor (AR)	[¹⁸ F]FDHT	Hormone	Prostate cancer
Apoptosis	[¹⁸ F]ML-10 [¹⁸ F]CMT-11	Small molecule	Glioblastoma multiforme, breast cancer, lung cancer
Bone remodeling	[¹⁸ F]NaF *#	Salt	Osseous lesions
CA19.9	[⁸⁹ Zr]Zr-DF0-HuMab-5B1	Antibody	Pancreatic cancer and bladder cancer
Carbonic anhydrase 9 (CA-IX)	[¹²⁴ I]J-girentuximab [⁸⁹ Zr]Zr-girentuximab	Antibody	Clear-cell renal cell carcinoma
Carcinoembryonic antigen (CEA)	[⁸⁹ Zr]Zr-AMG 211	Bispecific T-cell engager	Gastrointestinal adenocarcinoma
CD8	[⁸⁹ Zr]Zr-Df-1A822M2C	Minibody	Melanoma, lung cancer, hepatocarcinoma
CD20	[⁸⁹ Zr]Zr-rituximab [⁸⁹ Zr]Zr-obinituzumab	Antibody	B cell lymphoma
CD44v6	[⁸⁹ Zr]Zr-U36	Antibody	Head and neck cancer
C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4)	[⁶⁴ Cu]Cu-plerixafor [⁶⁴ Ga]Ga-pentixafor [⁶⁸ Ga]Ga-NOTA-NFB	Small molecule Peptide	Hematological and solid malignancies
Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)	[⁸⁹ Zr]Zr-ipilimumab	Antibody	Melanoma
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	[¹¹ C]erlotinib [¹¹ C]PD153035 [¹⁸ F]fatinib [⁸⁹ Zr]Zr-cetuximab [⁸⁹ Zr]Zr-panitumumab	Small molecule Antibody	Non-small cell lung carcinoma; colorectal cancer
Epidermal growth factor receptor 2 (ERBB2)	[⁶⁸ Ga]Ga-ABY-025 [⁶⁸ Ga]Ga-HER2-Nanobody [⁸⁹ Zr]Zr-trastuzumab [⁸⁹ Zr]Zr-pertuzumab	Antibody Nanobody Antibody	Breast cancer
Epidermal growth factor receptor 3 (ERBB3)	[⁸⁹ Zr]Zr-GSK2849330 [⁸⁹ Zr]Zr-lumetuzumab	Antibody	Solid malignancies
Estrogen receptor (ER)	[¹⁸ F]JES[¹⁸ F]4FMFES	Hormone	Breast cancer and gynecologic cancers
Fibroblast activation protein α	[⁶⁸ Ga]Ga-FAP-04 [⁶⁸ Ga]Ga-FAP-21 [⁶⁸ Ga]Ga-FAP-46	Small molecule	Solid malignancies
Galactose metabolism	[¹⁸ F]FDGal	Small molecule	Hepatocarcinoma

Biological Process/Target	Radiopharmaceutical	Vector	Indication
Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR)	[⁶⁴ Cu]Cu-CB-TY2A-AR06 [¹⁸ F]-BAY 86467 [⁶⁸ Ga]Ga-RM2 [⁶⁸ Ga]Ga-SIB3 [⁶⁸ Ga]Ga-RM35 [⁶⁸ Ga]Ga-HBN-RGD [⁶⁸ Ga]Ga-NOTA-Aca-BBN [⁶⁸ Ga]Ga-NeoBOMB1	Peptide	Prostate cancer, breast cancer, glioma
Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R)	[⁶⁸ Ga]Ga-NOTA-exendin-4	Peptide	Insulinoma
Glucose metabolism	[¹⁸ F]FDG *#	Small molecule	Neoplasm
Glypican 3	[¹²⁴ I]J-codrituzumab	Antibody	Hepatocarcinoma
Hypoxia	[¹⁸ F]JES [¹⁸ F]FMISO# [¹⁸ F]FAZA [¹⁸ F]BD4 [⁶⁴ Cu]Cu-ATSM	Small molecule	Solid malignancies
Integrin αβ1	[⁶⁴ Cu]Cu-LLP2A	Peptidomimetic	Multiple myeloma
Integrin αβ3	[¹⁸ F]-Galacto-RGD [¹⁸ F]-FPNRCGD ₂ [¹⁸ F]-RGD-K5 [¹⁸ F]-Buciclatide Al[¹⁸ F]-allatide-I Al[¹⁸ F]-allatide-II [⁶⁸ Ga]Ga-NOTA-FRGD2	Peptide	Solid malignancies
Integrin αβ6	[¹⁸ F]-αvβ6-RP [⁶⁸ Ga]Ga-NOTA-SITTGv6 [¹⁸ F]FP-R ₁ -MG-F2 [⁶⁸ Ga]Ga-NODA-Ga-R ₁ -MG	Peptide Cystine knot	Head and neck cancer, lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer
Melanocortin-1 receptor (MCR)	[⁶⁸ Ga]Ga-DOTA-GGNet-CycMSH ₁₋₆₈	Peptide	Melanoma
Mesothelin	[⁸⁹ Zr]Zr-MMOT0530A	Antibody	Pancreatic ductal adenocarcinoma and ovarian cancer
Neurokinin 1 receptor (NK1R)	[⁶⁸ Ga]Ga-DOTA-SP	Peptide	Glioma
Neurotensin 1 receptor (NTSR)	Al[¹⁸ F]-NOTA-neurotensin	Peptide	Prostate cancer
Phospholipid synthesis	[¹¹ C]choline * [¹⁸ F]-choline *	Salt	Prostate cancer
Poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1)	[¹⁸ F]PARPi	Small molecule	Head and neck cancer
Prostate-specific membrane antigen (PSMA)	[¹⁸ F]PSMA-1007 [¹⁸ F]DCPyl [¹⁸ F]PCFIC [¹⁸ F]hPSMA-7 [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-617 [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-1&T [⁸⁹ Zr]Zr-HuJ991	Peptidomimetic Antibody	Prostate cancer
Programmed cell death protein (PD-1)	[⁸⁹ Zr]Zr-durvalumab [⁸⁹ Zr]Zr-nivolumab [⁸⁹ Zr]Zr-pembrolizumab	Antibody	Non-small cell lung carcinoma
Programmed death-ligand 1 (PD-L1)	[¹⁸ F]BMS-986192 [⁸⁹ Zr]Zr-atezolizumab	Adnectin Antibody	Non-small cell lung carcinoma, bladder cancer, breast cancer
Six-transmembrane epithelial antigen of prostate-1 (STEAP1)	[⁸⁹ Zr]Zr-DF0-MSTP2109A	Antibody	Prostate cancer

Biological Process/Target	Radiopharmaceutical	Vector	Indication
Sodium/iodine transporter	Na[¹²⁴ I]	Salt	Thyroid cancer
Somatostatin receptor 2 (SSTR2)	[⁶⁴ Cu]Cu-SARTATE [⁶⁸ Ga]Ga-DOTA-TATE * [⁶⁸ Ga]Ga-DOTA-TOC *# [⁶⁸ Ga]Ga-NODA-GA-JR11	Peptide	Neuroendocrine tumors
Thymidine kinase (DNA replication)	[¹⁸ F]FLT #	Nucleoside	Solid malignancies
Transforming growth factor-beta (TGF-β)	[⁸⁹ Zr]Zr-fresolimumab	Antibody	Glioma
Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)	[⁸⁹ Zr]Zr-bevacizumab	Antibody	Solid malignancies

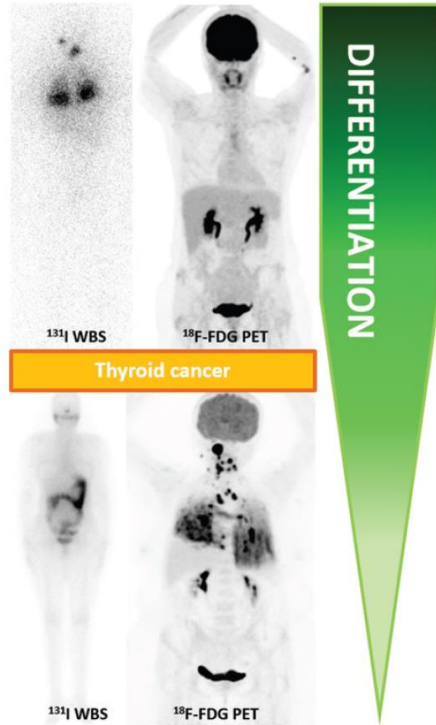


The Hallmarks of Cancer



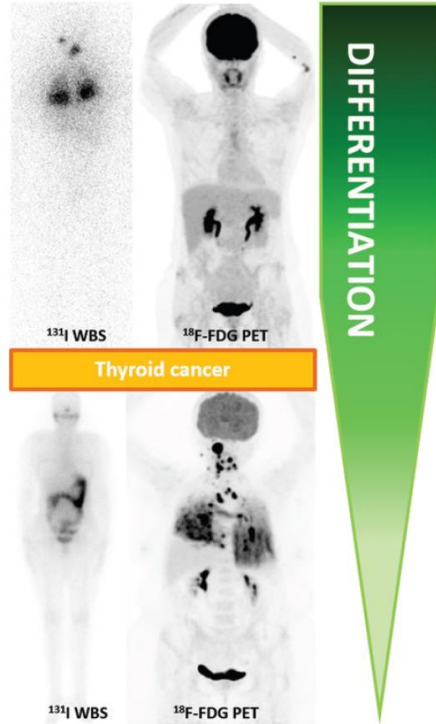
Hanahan and Weinberg, 2011

Agentes Teragóstico/Anti-teragósticos: Heterogeneidad



- La **tumorigénesis** suele comenzar con una **única célula mutada**, que evoluciona con **mutaciones clonales secuenciales** que conducen a la **aparición de subpoblaciones** tumorales genéticamente distintas.
- La **heterogeneidad intratumoral** es el resultado de la acumulación de mutaciones durante la progresión de la enfermedad.
 - Durante el seguimiento paciente con cáncer se observan diferentes clones celulares con diferentes firmas moleculares
 - Pueden dar lugar a distribución heterogénea de clones tumorales en diferentes localizaciones de la enfermedad e incluso dentro de una misma lesión.
 - No todos los subclones presentan la misma respuesta al tratamiento, es decir, algunos pueden responder bien mientras que otros no responden en absoluto.
- La evaluación de la heterogeneidad tumoral es crucial para el desarrollo de **terapias eficaces**, dirigidas e **individualizadas**.

Agentes Teragóstico/Anti-teragósticos: Heterogeneidad



- La existencia de **heterogeneidad intratumoral** es bien conocida en el **CDT** de tiroides avanzado y metastásico, y puede ocurrir en cualquier paso del desarrollo del cáncer, incluyendo tumores en estadios tempranos.
- El perfil de **alta heterogeneidad** asociado a estos estadios clínicos puede ser responsable de la **resistencia** al abordaje teranóstico y de los **malos resultados** en algunos pacientes.
- Las **metástasis en el CDT** pueden estar presentes durante **mucho tiempo**, esto puede conducir al **desarrollo de clones celulares** muy diferentes.
- La mayoría de los procedimientos **teranósticos** se dirigen contra fenotipos celulares específicos
 - Requieren cierto **grado de diferenciación**
 - Expresión de la **diana**
- **18F-FDG PET** tiene un papel fundamental en el abordaje teranóstico, permitiendo una **mejor selección** de pacientes a través de la **caracterización**

^{18}F -FDG

DIAGNÓSTICO

GLUT

DIANA

Consumo glicídico celular
Macrófagos activados

PROCESO PATOLÓGICO

GLUCOSE

GLUT

Glucose

Glucose-6-P

Hexokinase

Further
Glycolysis

^{18}F -FDG

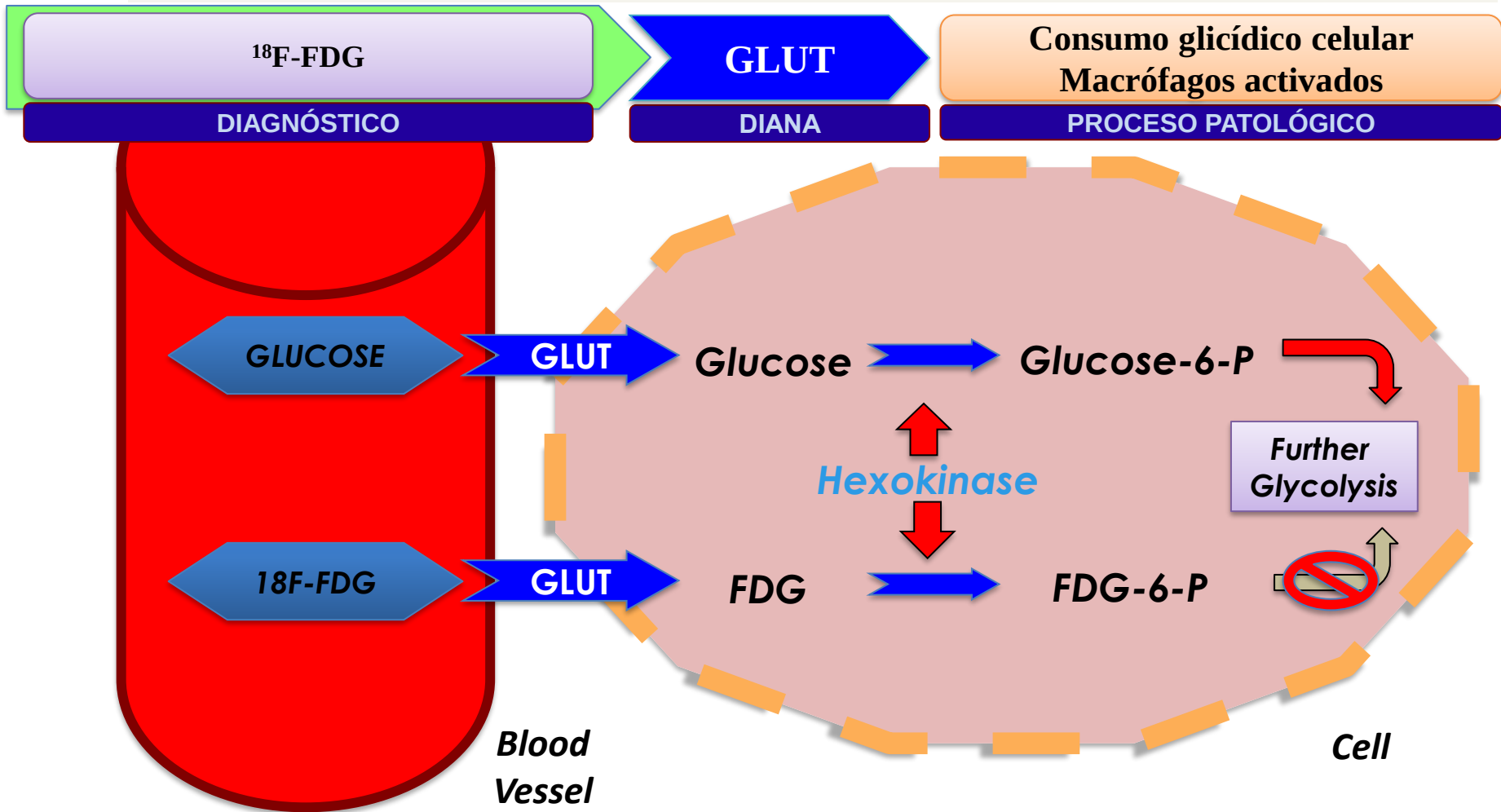
GLUT

FDG

FDG-6-P

Blood
Vessel

Cell



^{18}F -FDG

DIAGNÓSTICO

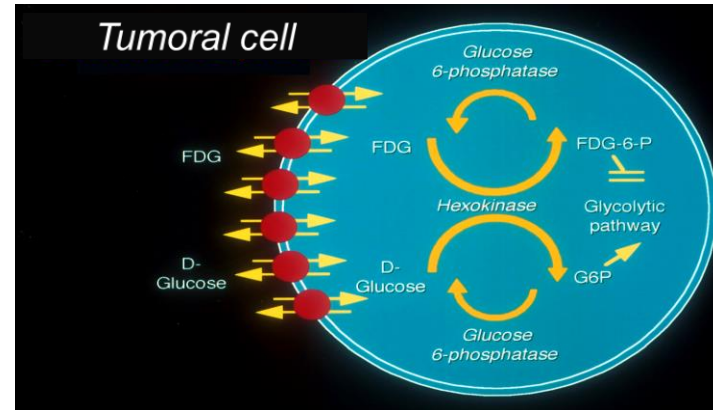
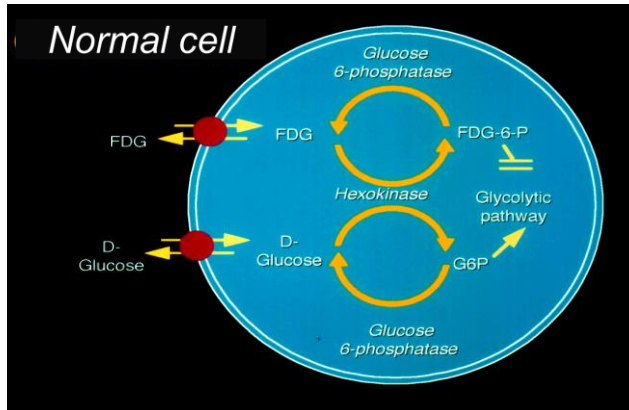
GLUT

DIANA

**Consumo glicídico celular
Macrófagos activados**

PROCESO PATOLÓGICO

- En células tumorales..
 - Alta tasa de glicólisis
 - Incremento del número de transportadores de glucosa (GLUT1, GLUT3)
 - Hiperactividad de algunas enzimas
- La concentración de ^{18}F -FDG en las células tumorales
 - Reflejo del incremento en el metabolismo de la glucosa → mantener el crecimiento y/o proliferación



^{18}F -FDG

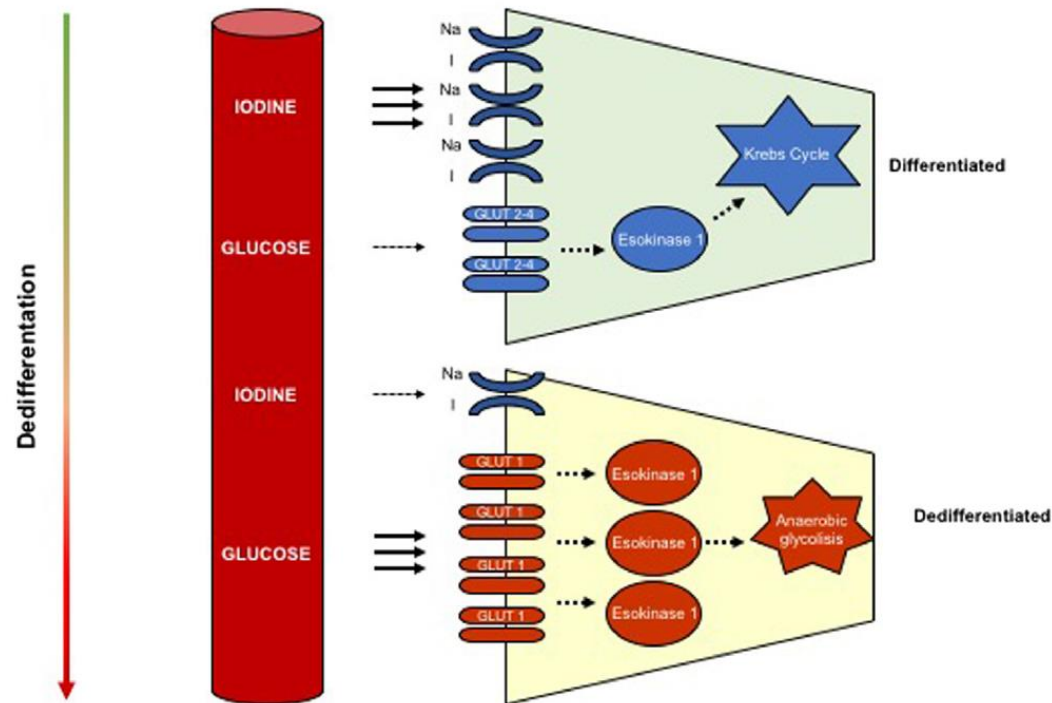
DIAGNÓSTICO

GLUT

DIANA

Consumo glicídico celular
Macrófagos activados

PROCESO PATOLÓGICO



- La principal indicación de la PET/CT con ^{18}F -FDG se da en pacientes con CDT que muestran niveles **elevados de Tg**, con **anticuerpos antiTg negativos** o ausentes y **rastreo con ^{131}I negativo**.
 - TENIS** (Thyroglobulin Elevated Negative Iodine Scintigraphy)
- Estudio prospectivo 122 pacientes CDT metastásico demostró una **asociación entre la captación de ^{18}F -FDG** y la **pérdida de avidéz de yodo**.
 - El SUVmax de 4,0 proporcionó una sensibilidad y una especificidad del 75,3% y del 56,7%, respectivamente, para identificar la enfermedad metastásica ^{131}I -negativa.

^{18}F -FDG

DIAGNÓSTICO

GLUT

DIANA

**Consumo glicídico celular
Macrófagos activados**

PROCESO PATOLÓGICO

^{131}I post-tto (2ª dosis)



^{18}F -FDG PET/CT



CASO CLÍNICO

- Varón 49 años con Sdr. TENIS: CDT folicular, variante oncocítica alto riesgo.
- 1 ciclo de ^{131}I + 1 empírica ^{131}I (elevación Tg)
- ^{18}F -FDG PET/CT recomendado en
 - Pacientes con CDT de alto riesgo.
 - Pacientes con síndrome TENIS que presenten niveles de Tg superiores a 10 ng/mL
 - En algunos casos de variantes histopatológicas agresivas:
 - Carcinoma de células de Hürthle invasivo,
 - CDT poco diferenciado
 - En casos individualizados para la evaluación pronóstica del paciente

^{18}F -FDG

DIAGNÓSTICO

GLUT

DIANA

Consumo glicídico celular
Macrófagos activados

PROCESO PATOLÓGICO

- ^{18}F -FDG es útil como **factor pronóstico** de la respuesta al tratamiento con RAI en pacientes con CDT metastásico.
 - Una **captación elevada** es un **factor pronóstico negativo independiente** para la **supervivencia global**.
- *Albano et al.*, en un estudio que incluyó 122 pacientes con lesiones ^{18}F FDG-positivas/ ^{131}I -negativas y Tg > 10 ng/mL, demostraron que el MTV total y el TLG total eran los **únicos factores pronósticos independientes** para la **SG**, (cut-off value MTV/TLG eran 6,6 cm³ / 119,4.

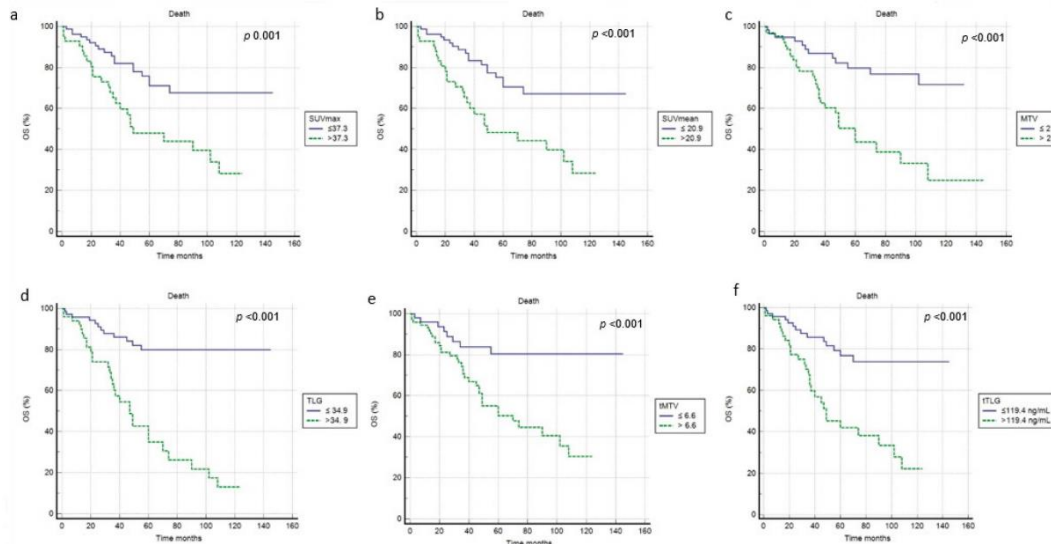


Figure 4. Kaplan-Meier curves relating to OS and the PET/CT metrics ((a) SUVmax; (b) SUVmean; (c) MTV; (d) TLG; (e) tMTV; (f) tTLG).

^{18}F -FDG

DIAGNÓSTICO

GLUT

DIANA

**Consumo glicídico celular
Macrófagos activados**

PROCESO PATOLÓGICO

- La **PET/TC con ^{18}F -FDG** también puede utilizarse para el **seguimiento y para predecir el éxito** de las terapias de **rediferenciación** con inhibidores de **BRAF, MEK o RET**.
 - Weber et al.* utilizaron inhibidores de MAPK en un estudio prospectivo para mejorar la captación de radioyodo en DTC con RAI-R (ensayo ERRITI trial).
 - Demostaron que el **SUVmax < 10,0** con **[^{18}F]FDG** se asocia a una **rediferenciación satisfactoria**.

Parameter		Successful redifferentiation, n (%)		P
		No	Yes	
Histopathology	PTC/FTC	11 (65)	6 (35)	1.00
	PDTC	2 (67)	1 (33)	
Cumulative previous radioiodine activity	≤432 mCi (~16 GBq)	12 (75)	4 (25)	0.10
	>432 mCi (~16 GBq)	1 (25)	3 (75)	
BRAF ^{V600E} mutation	No	9 (64)	5 (36)	1.00
	Yes	4 (67)	2 (33)	
SUV _{peak} (FDG-PET) ^a	≤10	3 (33)	6 (67)	0.01 ^b
	>10	7 (100)	0 (0)	
Unstimulated Tg pre-redifferentiation (ng/mL)	≤66	6 (100)	0 (0)	0.05
	>66	7 (50)	7 (50)	
Histopathology/BRAF ^{V600E} mutation ^c	FTC/no	4 (57)	3 (43)	1.00
	PTC/no	3 (60)	2 (40)	

^{18}F -FDG

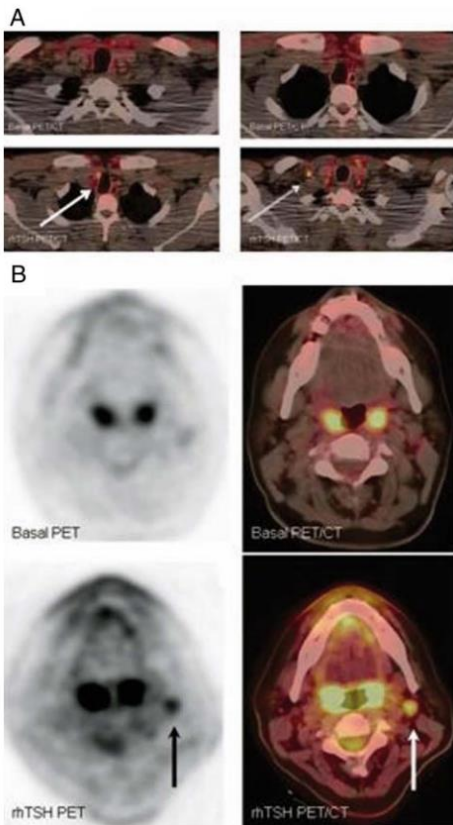
DIAGNÓSTICO

GLUT

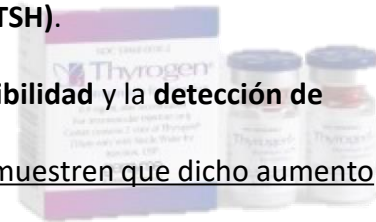
DIANA

Consumo glicídico celular
Macrófagos activados

PROCESO PATOLÓGICO



- Utilidad de la preparación óptima para la obtención de imágenes de ^{18}F -FDG mediante la estimulación con **tirotropina humana recombinante (rhTSH)**.
- Dicha **estimulación** ha demostrado un **aumento de la sensibilidad y la detección de lesiones**.
 - No existen hasta la fecha evidencias sólidas que demuestren que dicho aumento modifique el plan terapéutico posterior
- *Leboulleux et al.* realizaron un estudio prospectivo con 63 pacientes con CDT (52 con cáncer papilar de tiroides y 11 con cáncer folicular de tiroides).
 - A todos los pacientes se les realizó una PET/TC con ^{18}F -FDG basal y estimulada con rhTSH.
 - **Sensibilidad por paciente no era diferente** entre los estudios de imagen basales y los estimulados con rhTSH.
 - Pero **sí aumentó significativamente la sensibilidad por lesión** (es decir, el número de lesiones detectadas).
 - Sin embargo, esto sólo dio lugar a un **cambio de plan de tratamiento** en el **6%** de los casos.



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

DIAGNÓSTICO

PSMA

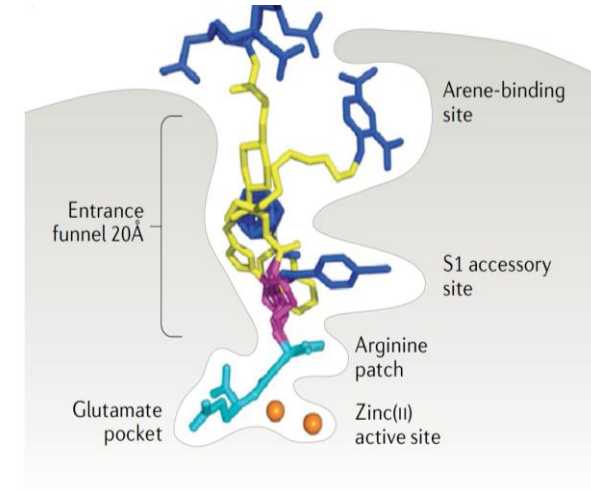
DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

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.



⁶⁸Ga-PSMA
¹⁸F-PSMA

DIAGNÓSTICO

PSMA

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO

Potential Role of PSMA-Targeted PET in Thyroid Malignant Disease: A Systematic Review

Authors [Ref.]	Sample Size	Median Age (Years)	Gender (Male %)	Clinical Setting (No. Patients)	Histopathological TC Subtypes (No. Patients)	Median Thyroglobulin (ng/mL)	Detection Rate
Lütje et al. [17]	6	72	n.a.	RI-refractory TC	2 papillary 4 follicular	2482	Per patient: 83.3%
De Vries et al. [18]	5	50	20%	RI-refractory TC	5 papillary	n.a.	Per patient: 100%
Lawhn-Heath et al. [19]	11	65	45%	RI-refractory TC	5 papillary 2 follicular 2 Hürtle cell 2 anaplastic	22	Per patient: 72.7% Per lesion: 65.1%
Verma et al. [20]	9	49	66.6%	RI-refractory TC	9 papillary	225	Per patient: 55% Per lesion: 64%
Pitalua-Cortes et al. [21]	10	58	20%	RI-refractory TC	7 papillary 3 follicular	773	Per patient: 100%
Wächter et al. [22]	8	59	75%	Anaplastic or dedifferentiated TC	6 poorly differentiated 2 anaplastic	n.a.	Per patient: 25%

Authors [Ref.]	Tracer
Lütje et al. [17]	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11
De Vries et al. [18]	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617
Lawhn-Heath et al. [19]	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11
Verma et al. [20]	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11
Pitalua-Cortes et al. [21]	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11
Wächter et al. [22]	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA (not further specified) [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617

- Además, algunos autores han demostrado que los pacientes con CDT con lesiones de expresión moderada/fuerte de PSMA tienen un **mayor riesgo** de desarrollar enfermedad **refractaria al radioyodo** o un mayor riesgo de **mortalidad**.
- Este hallazgo abre la puerta al uso de trazadores dirigidos a PSMA con fines diagnósticos y terapéuticos.
 - Los trazadores dirigidos a PSMA se suelen marcar con ⁶⁸Ga y ¹⁸F.

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

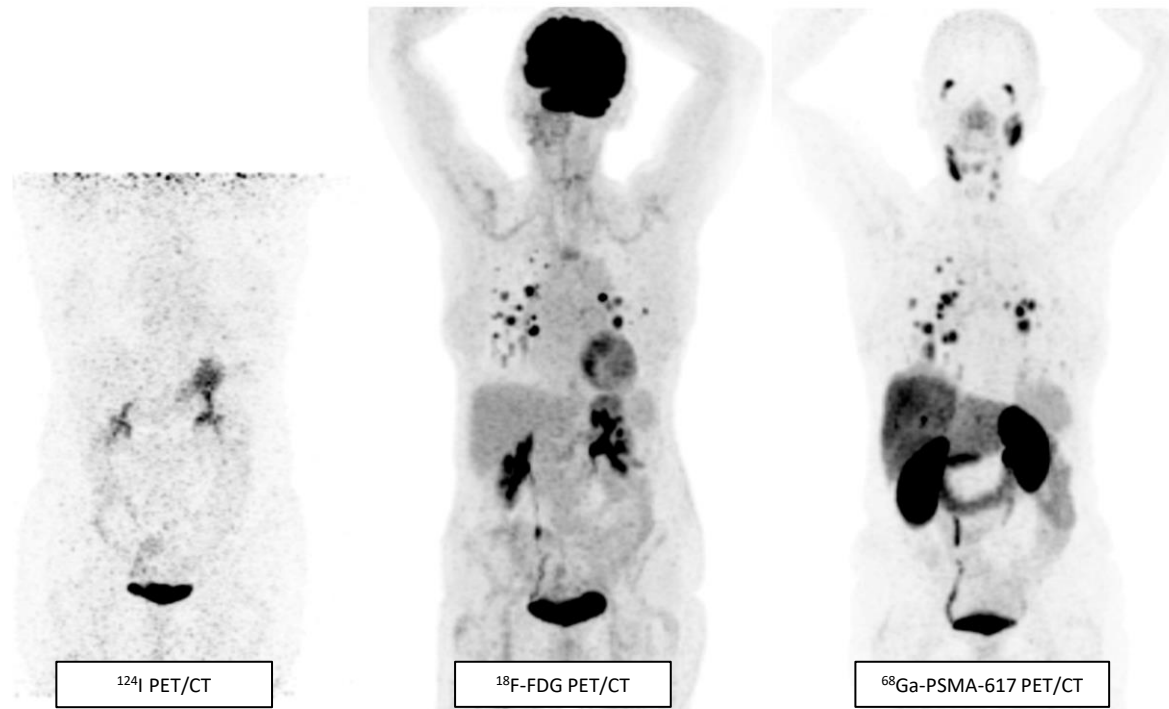
DIAGNÓSTICO

PSMA

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO



CASO CLÍNICO

- Mujer de 65 años con CDT RAI-R.
- ^{124}I PET/CT: negativo
- ^{18}F -FDG PET/CT: M1 ganglionares.
- ^{68}Ga -PSMA PET/CT: M1 ganglionares + laterocervicales.
- 2 ciclos de 6 GBq de ^{177}Lu -PSMA-617
 - Estabilidad

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

DIAGNÓSTICO

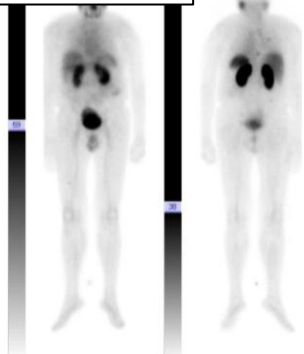
PSMA

DIANA

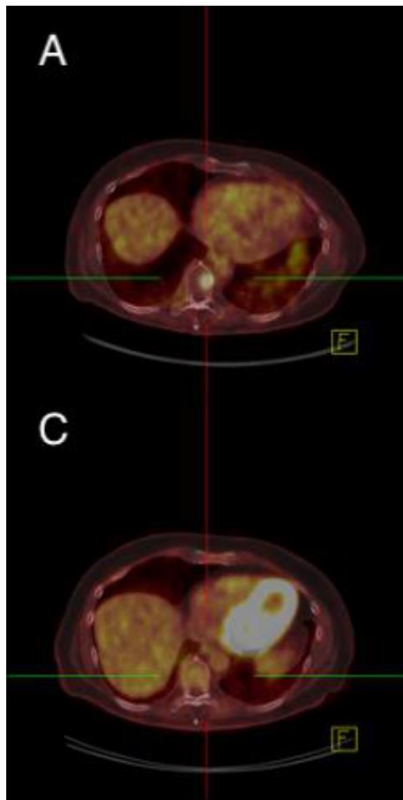
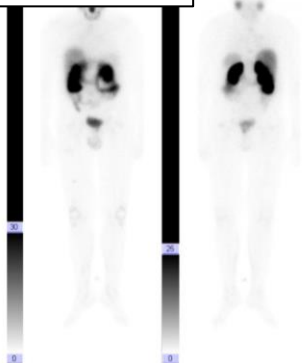
CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO

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



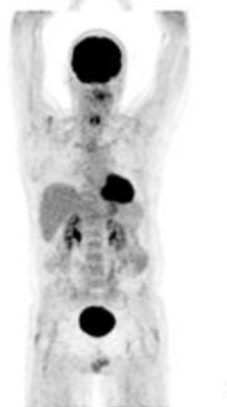
1^{er} ciclo ^{177}Lu -DOTATATE



B



D



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

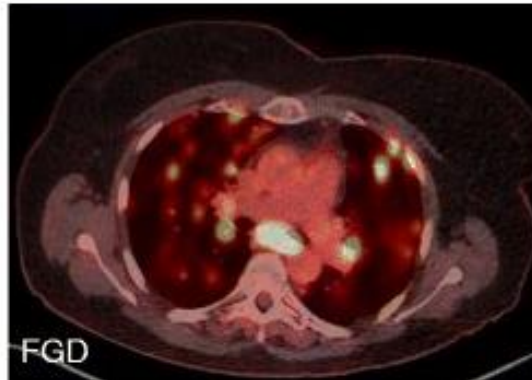
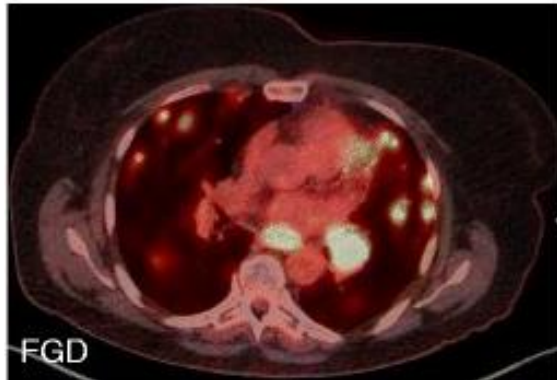
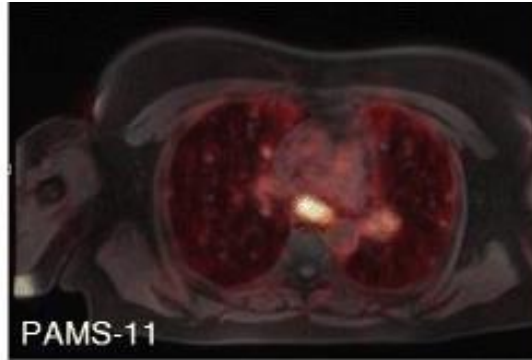
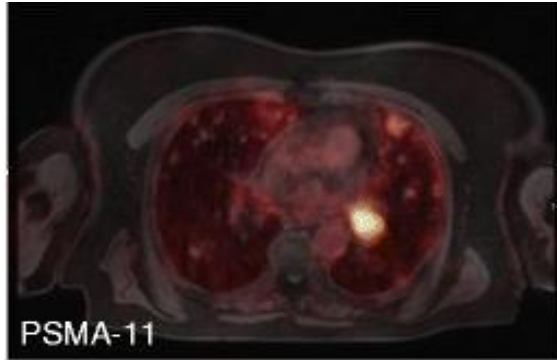
DIAGNÓSTICO

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 -DOTA-SST / ^{64}Cu -DOTATATE
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -octreotate

DIAGNÓSTICO

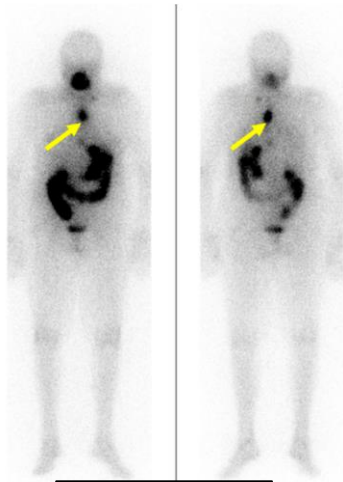
SSTR

DIANA

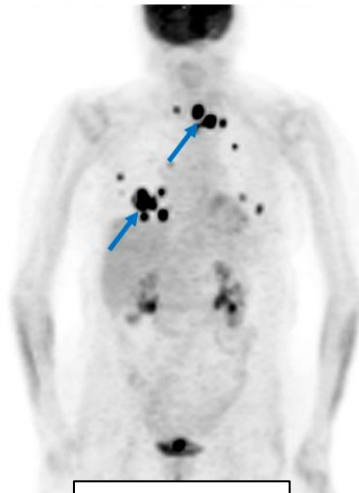
CÁNCER DE TIROIDES

PROCESO PATOLÓGICO

- Tumores con alta expresión de receptores de somatostatina (SSTR). Los análogos de la somatostatina se suelen marcar con ^{68}Ga . Tienen afinidades de unión diferentes para los distintos subtipos de SSTR.
 - [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE tiene una afinidad bastante selectiva y muy alta por SSTR 2,
 - [^{68}Ga]Ga-DOTA-NOC se une a SSTR 2 y 3,
 - [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC tiene afinidad por SSTR 2 y SSTR 5.
- Las células **CDT** pueden mostrar una **alta expresión de SSTR 2, 3 y 5**.



^{131}I Gammagrafía



^{18}F -FDG PET/CT



^{68}Ga -DOTANOC PET/CT

CASO CLÍNICO

- Varón de 84 años con CDT folicular.
- Recibió total 17 GBq ^{131}I
- Evolución:
 - Tg 8660 ng/ml
 - M1 pulmonares y ganglionares
- Captación **discordante** entre ^{68}Ga -DOTANOC y ^{18}F FDG en metástasis pulmonares, ganglionares mediastínicas y laterocervicales.

**^{68}Ga -DOTA-SST / ^{64}Cu -DOTATATE
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -octreotate**

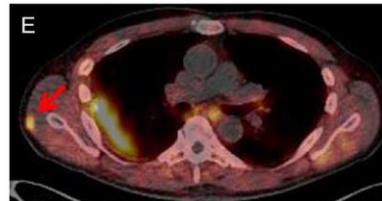
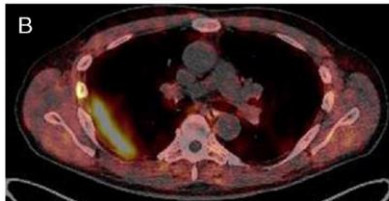
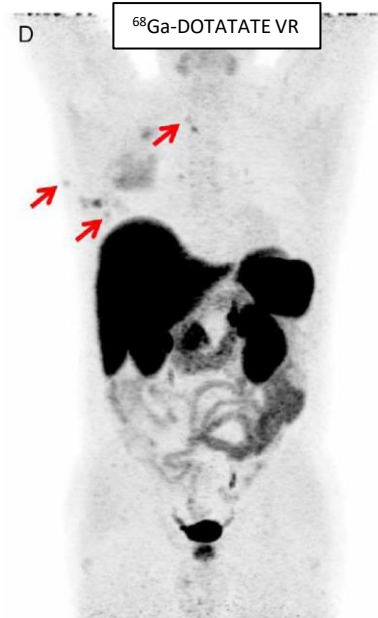
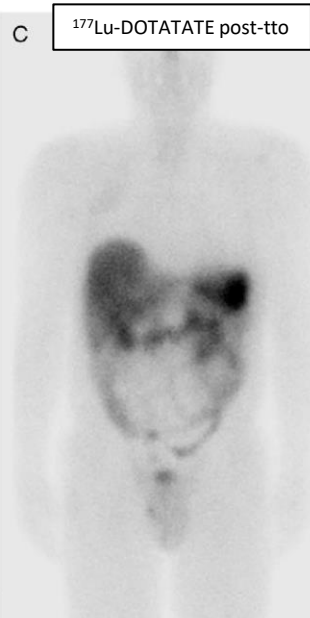
DIAGNÓSTICO

SSTR

DIANA

CÁNCER DE TIROIDES

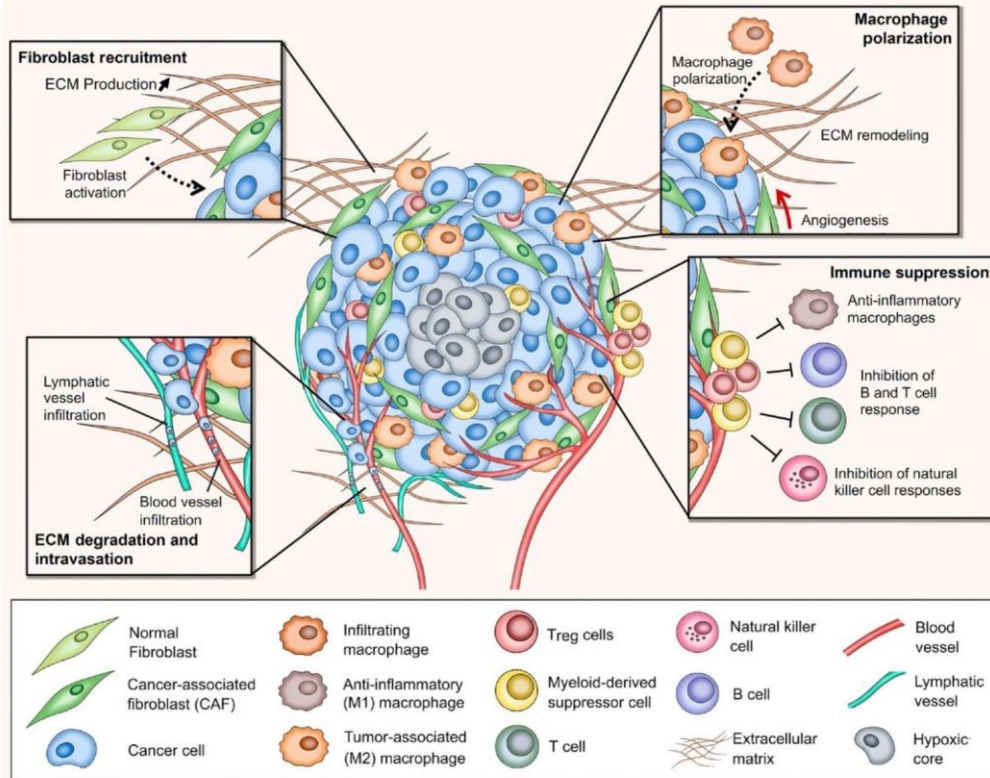
PROCESO PATOLÓGICO



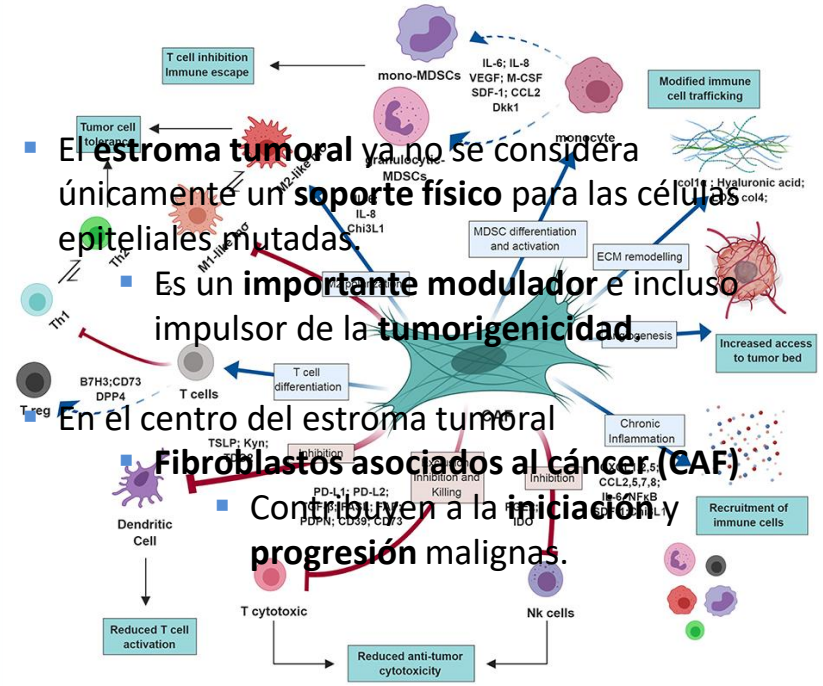
CASO CLÍNICO

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

MicroAmbiente Tumoral



- El estroma tumoral ya no se considera únicamente un soporte físico para las células epiteliales mutadas.
- Es un importante modulador e incluso impulsor de la tumorigenicidad.
- En el centro del estroma tumoral
- Fibroblastos asociados al cáncer (CAF)
- Contribuyen a la iniciación y progresión malignas.



^{68}Ga -FAP

DIAGNÓSTICO

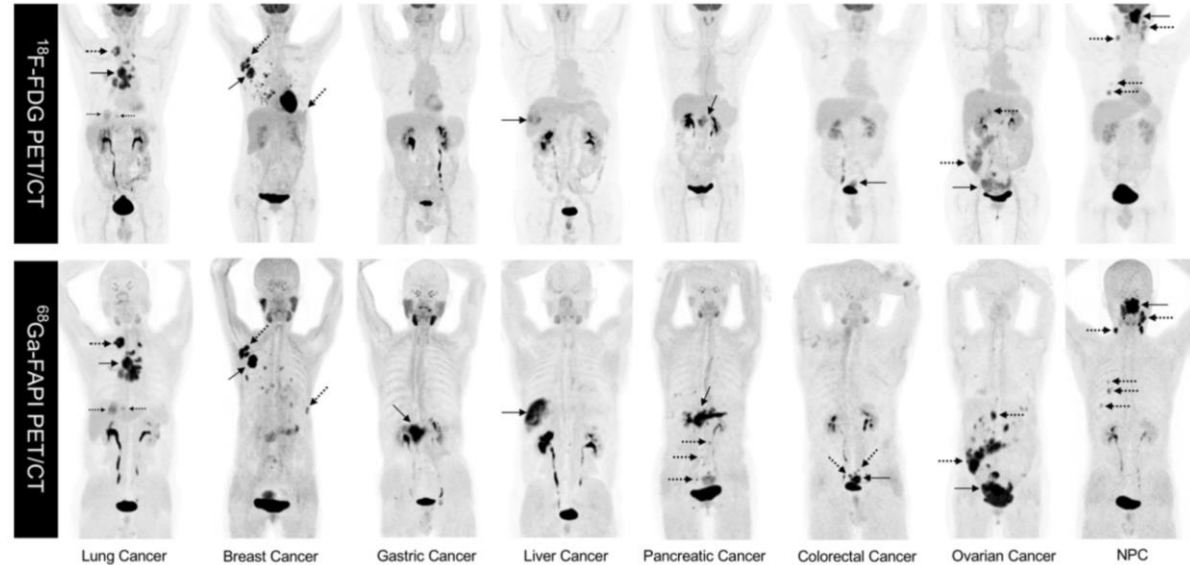
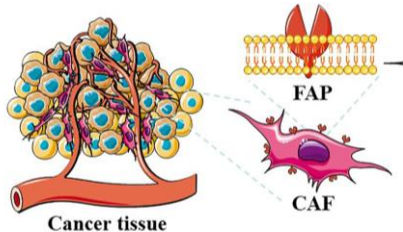
Inhibidor
FAP

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
 ^{18}F -FAPI-74

DIAGNÓSTICO

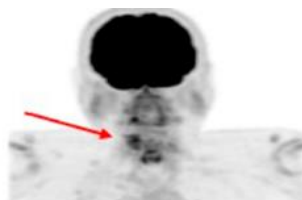
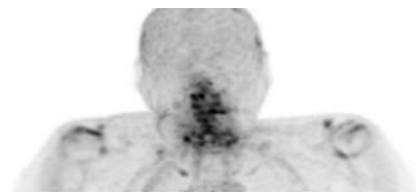
Inhibidor
FAP

DIANA

Sobreexpresión Fibroblastos
Asociados al Cáncer (CAFs)

PROCESO PATOLÓGICO

- *Chen et al.* evaluaron el rendimiento de la PET/TC [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 en la detección de lesiones de CDT RAI-R en 24 pacientes
 - El **87,5%** pacientes tenían lesiones **FAPI-positivas**, con SUVmax medio de 4,25 y una tasa de crecimiento del 6,51%.
 - El SUVmax se **correlacionó positivamente** con la **tasa de crecimiento** de las lesiones.
- [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 mostraron una **mejor detección de lesiones** metastásicas en comparación con [^{18}F]FDG.
- La fuerte expresión detectable de FAP abre una oportunidad para **nuevas opciones terapéuticas** en pacientes con CDT RAI-R.



CASO CLÍNICO

- Varón de 64 años con CDT papilar RAI-R.
- Captación **discordante** entre ^{18}F -FAPI-74 y ^{18}F FDG en metástasis pulmonares y ganglionares mediastínicas.

^{68}Ga -FAPI

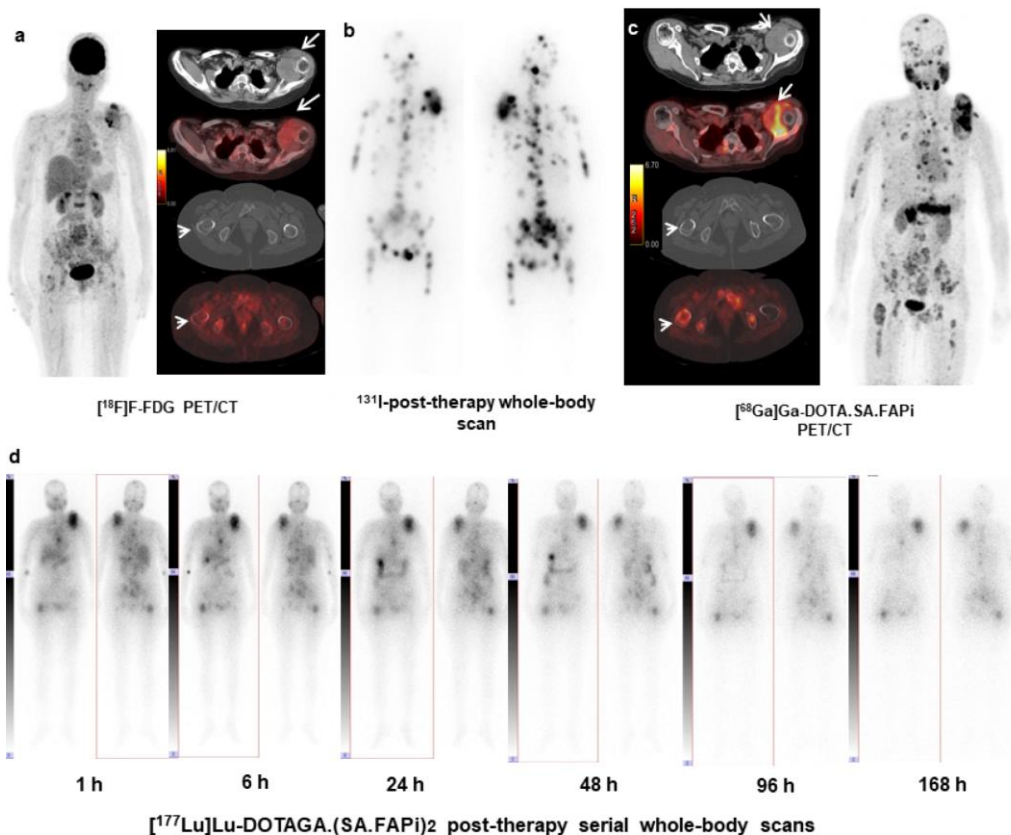
DIAGNÓSTICO

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**

Agentes Teragóstico/Anti-teragósticos: Otros en CDT

Trazador	Mecanismo de acción	Posibles escenarios de uso
$[^{124}\text{I}]\text{NaI}$	Expresión en las células tumorales de NIS.	- Establecer enfermedad loco-rregional y a distancia. - Dosimetría previa a la terapia con $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$. - Determinación de lesiones yodoávidas. - Identificación de tejido tiroideo funcional sin representación anatómica.
$[^{18}\text{F}]\text{Tetrafluoroborato}$	Expresión en las células tumorales de NIS.	- Síndrome de TENIS. - Detección de lesiones loco-rregionales y/o metastásicas a distancia.
$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTE-PRGD2}$ y $[^{18}\text{F}]\text{AIF-NOTE-PRGD2}$	Sobreexpresión de integrinas $\alpha\text{v}\beta 3$ y $\alpha\text{v}\beta 5$ en la vasculatura tumoral.	- Predecir la eficacia y el pronóstico de la terapia con ITK. - Predecir el pronóstico de los pacientes llevados a terapia con VEGF/VEGFR. - Determinación de metastásis a distancia y no resecables quirúrgicamente. - Agente teragnóstico para terapias con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu RGD}$ u otros agentes de quimioterapia.
$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-FAPI}$	En el microambiente tumoral se expresa la proteína de activación de fibroblastos.	- Síndrome de TENIS. - Detección de metastásis a distancia (hueso).

$[^{18}\text{F}]\text{Fluorocolina}$ u $[^{11}\text{C}]\text{C-Colina}$	Aumento en la producción de fosfatidilcolina en las lesiones tumorales.	- Predicción de malignidad en nódulos tiroideos. - Detección de metastásis loco-rregionales y a distancia.
$[^{18}\text{F}]$ o $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-PSMA	Expresión en la microvasculatura tumoral.	- Detección de metastásis loco-rregionales y a distancia. - En pacientes con estadio avanzado (III/IV) es un predictor de enfermedades yodofractaria. - Agente teragnóstico para $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu PSMA}$.
$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga DOTA-TATE/TOC/NOC/LAN}$	Expresión de SSTR1 - SSTR2 - SSTR3 - SSTR4 - SSTR5.	- Síndrome de TENIS. - Sospecha de recidiva loco-rregional y/o a distancia. - Estadificación para carcinoma pobremente diferenciado y de células de Hürthle. - Agente teragnóstico con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu DOTA}$.
$[^{18}\text{F}]\text{FAZA}$	Marcador de hipoxia.	- Detección de lesiones loco-rregionales o a distancia con progresión a corto plazo.
L-[methyl- ^{11}C]\text{METIONINA}	Aminoácido necesario para la síntesis de proteínas introducido al interior celular por los receptores LAT1.	- Captación incidental en carcinoma folicular de tiroides.
$[^{89}\text{Zr}]\text{DFO-PAS200-Fab}$	Expresión de Galectina-3 en las células tumorales.	- Recurrencia posterior a evento quirúrgico.



HIF-1

HALLMARK

OBJETIVO

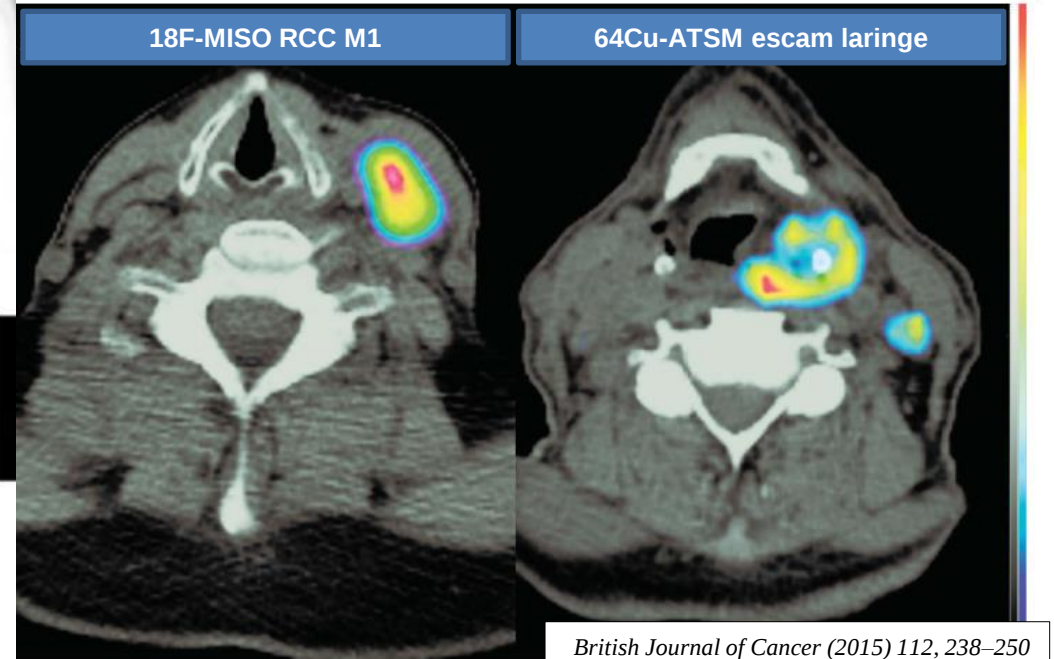
^{18}F -MISO
 ^{64}Cu -ATSM
 ^{18}F -FAZA

TRAZADOR

Hipoxia

PROCESO CELULAR

- La **hiperglucólisis** tumoral está impulsada por la **activación del factor 1 inducible por hipoxia** (HIF-1).
 - El grado de **captación de FDG** podría reflejar **indirectamente el nivel de hipoxia** porque la expresión de HIF1- α puede observarse en tejidos no hipóxicos.
- FAZA** y **FMISO** identifican pacientes con cáncer de pulmón con **mal pronóstico**, especialmente antes de la radioterapia.
- Determinar el volumen de la **radioterapia**.



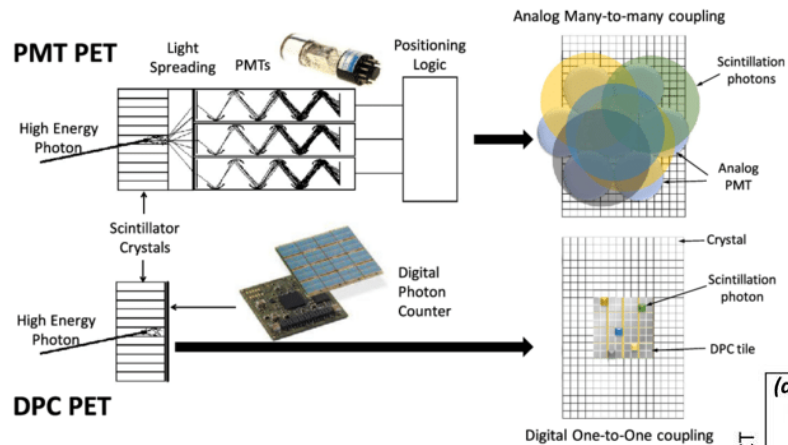
British Journal of Cancer (2015) 112, 238–250

Imagen Molecular

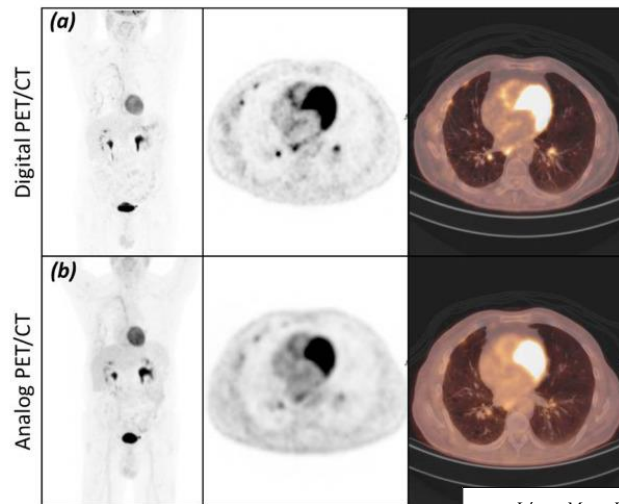
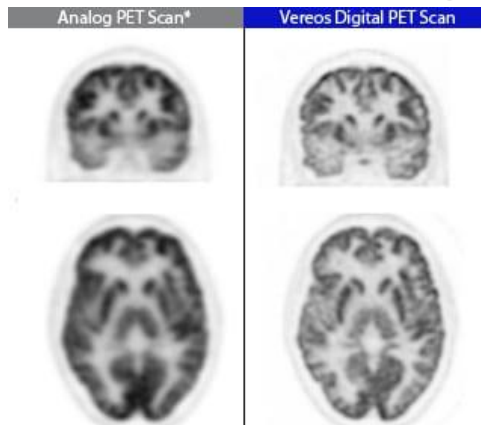
Avances tecnológicos en PET

Analógico vs. Digital

Avances tecnológicos en PET

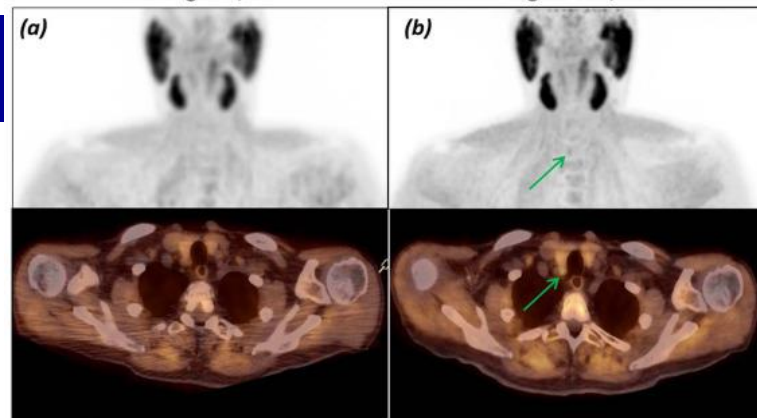


DPC PET



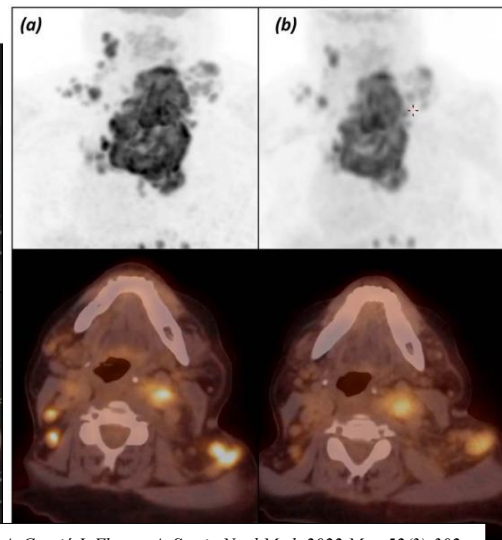
Analog PET/CT

Digital PET/CT



Digital PET/CT

Analog PET/CT

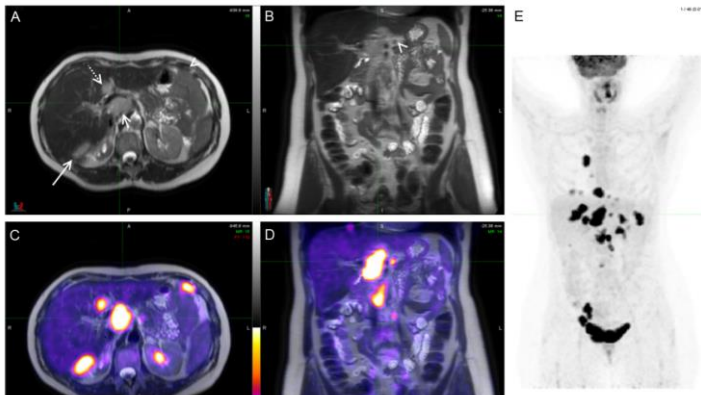


Avances tecnológicos en IMAGEN HÍBRIDA

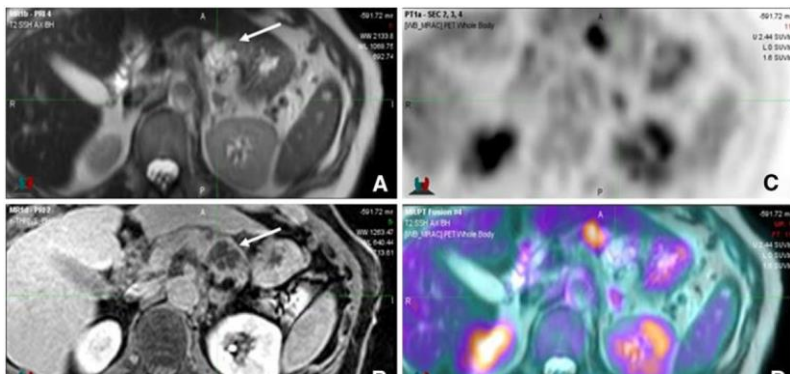
Imagen Híbrida - PET/RM

Avances tecnológicos en PET

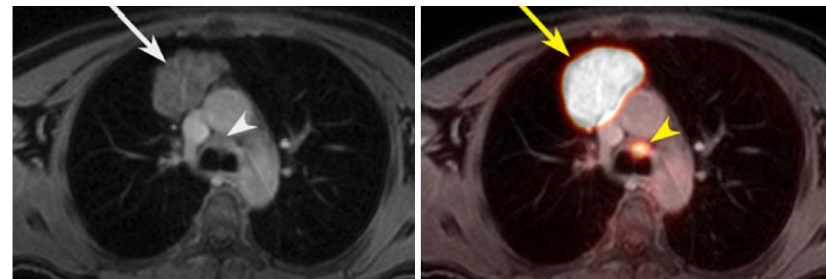
	Anatomy	Physiology	Molecular
CT	██████████		
US	██████████	██████████	
MRI	██████████	██████████	██████████
PET		██████████	██████████
Optical		██████████	██████████



S Partovi, A Kohan, C Rubbert, JL Vercher-Conejero, et al. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4(2):202-212



KA Herrmann, A Kohan, MC Gaeta, C Rubbert, JL Vercher-Conejero et al. *Curr Radiol Rep* (2013) 1:161–176



Fan L, Sher A, Kohan A, Vercher-Conejero J, Rajiah P. *Semin Roentgenol.* 2014 Oct;49(4):291-303.

Inteligencia artificial

Imagen Híbrida

Avances tecnológicos en PET

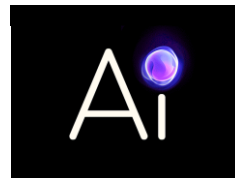
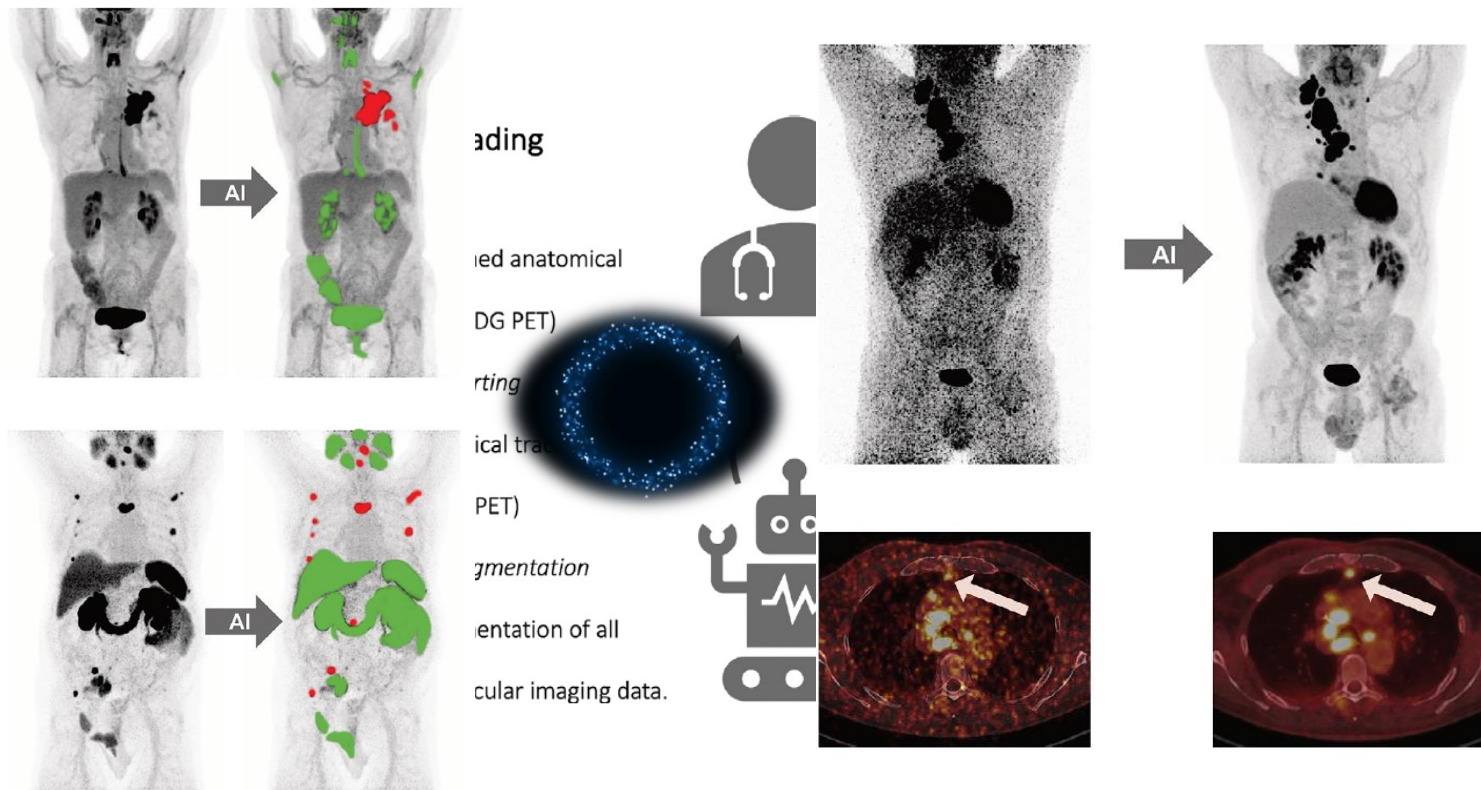
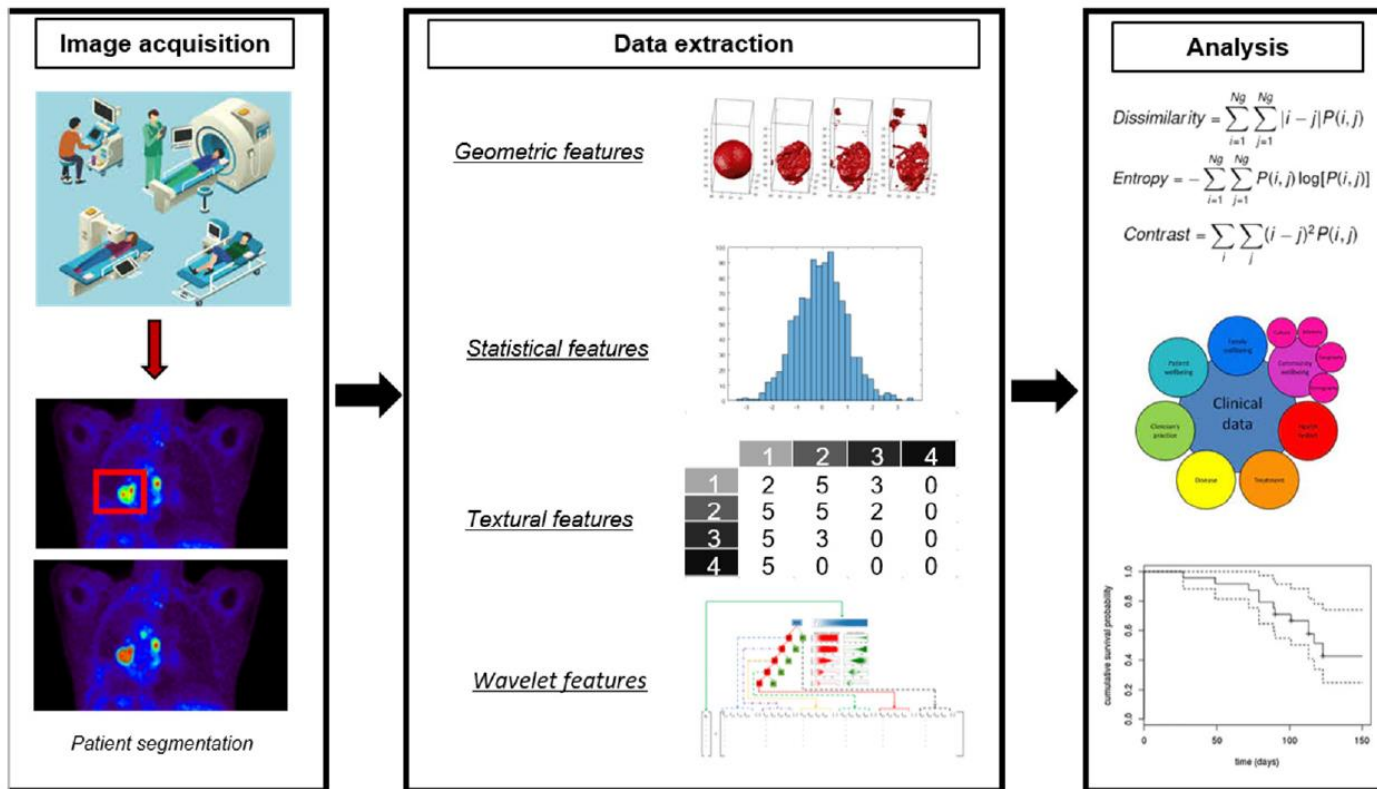


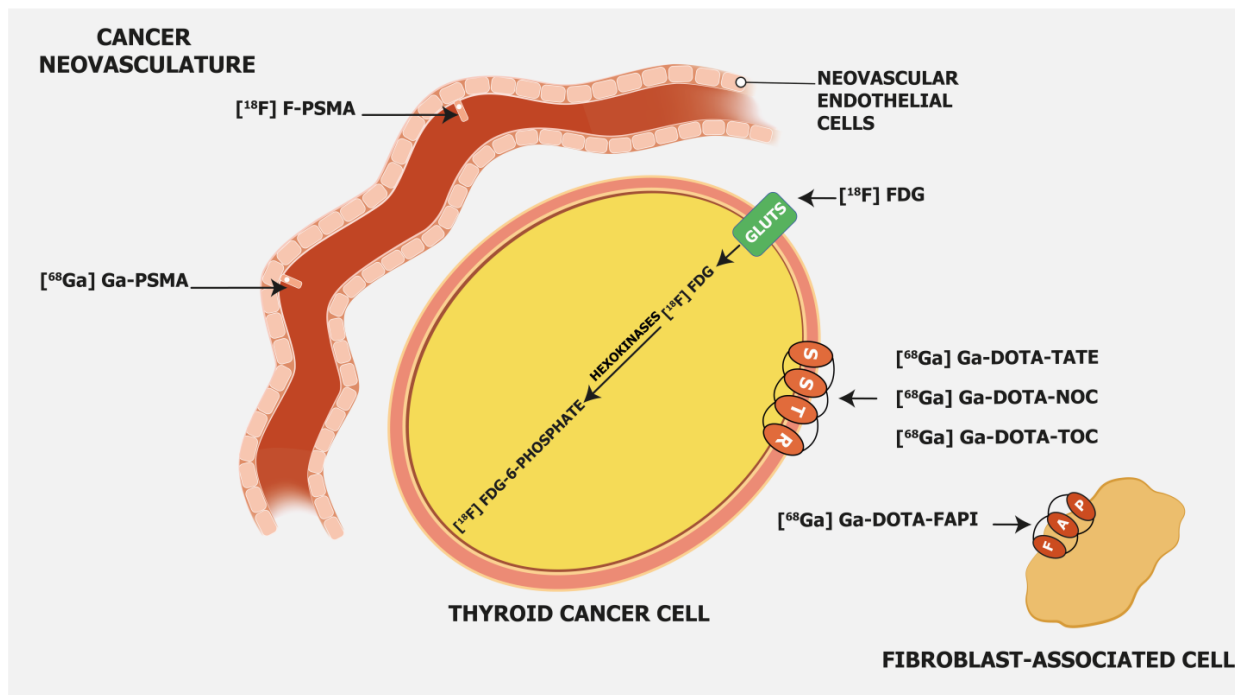
Imagen Híbrida

Avances tecnológicos en PET



Mensajes para Llevar a Casa

Mensajes para Llevar a Casa



Mensajes para Llevar a Casa

- En el **CDT RAI-R**, el papel de **PET/TC con ^{18}F -FDG** está bien establecido con fines **diagnósticos y pronósticos**.
- **Heterogeneidad intratumoral**: Las metástasis en el CDT pueden estar presentes durante mucho tiempo, a veces incluso décadas → puede favorecer el desarrollo de clones celulares muy diferentes, que a su vez dan lugar a una expresión diferencial de las dianas teranósticas
- Recientemente se han probado nuevos radiofármacos prometedores que marcan **SSTR**, **PSMA**, o trazadores dirigidos a **FAP** en pacientes con CDT, que han abierto nuevas perspectivas **diagnósticas y terapéuticas** en este campo.
 - Se necesitan estudios bien diseñados para evaluar su potencial en pacientes CDT RAI-R.
- Estos radiofármacos ofrecen la **posibilidad de un enfoque teranóstico**, que tiene un valor incremental en pacientes con CDT RAI-R **que progresan** a pesar de los regímenes de **tratamiento estándar**.



José L Vercher-Conejero, MD, MSc

Email: jlvercher@hotmail.com

Rol del PET en el CDT sin afección por radioyodo. Perspectivas futuras

Muchas gracias