



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN
MOLECULAR

**EFICACIA DE LA TERAPIA CON ^{177}Lu -iPSMA EN CÁNCER DE
PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO
CON FALLA A SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR

PRESENTA: **DR. SERGIO ANTONIO LÓPEZ BUENROSTRO**

DIRECTOR DE TESIS: **DR. FRANCISCO OSVALDO GARCÍA PÉREZ**

CODIRECTOR DE TESIS: **DR. SEVASTIÁN SALVADOR MEDINA ORNELAS**

PROFESOR TITULAR: **DR. EDGAR VALENTÍN GÓMEZ ARGUMOSA**



Ciudad de México, Julio de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

EFICACIA DE LA TERAPIA CON ^{177}Lu -iPSMA EN CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO CON FALLA A SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirectora de Educación Médica del Instituto Nacional de Cancerología (INCan)

Dr. Francisco Osvaldo García Pérez

Jefe del Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del INCan

Asesor de Tesis

Dr. Sevastián Salvador Medina Ornelas

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del INCan

Co-Asesor de Tesis

Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del INCan
Profesor Titular del curso de especialidad en Medicina Nuclear e Imagen Molecular

AGRADECIMIENTOS

A Dios: quien me ha dado todo, me ha protegido y me ha impulsado en todos los proyectos de mi vida.

A mis padres y mi familia: quienes me han apoyado incondicional y absolutamente a lo largo de todo mi existir.

Al Dr. Osvaldo García: mi asesor de tesis, quien ha sido mi maestro y gran ejemplo, motivándome a interesarme por la investigación y de quien siempre he recibido apoyo pleno y confianza.

Al Dr. Sevastián Medina: mi co-asesor de tesis, quien ha sido mi mentor y amigo, que desde el principio y en todo el trayecto de mi formación como especialista ha depositado su confianza en mí, alentándome a crecer y exhortándome para emprender proyectos y trabajar arduamente para alcanzar la excelencia en nuestro campo.

Al Dr. Edgar Gómez: mi profesor titular, por todas las enseñanzas que he recibido de él en la teoría y praxis de nuestra especialidad, así como por su humanismo y constante preocupación por nuestra buena formación.

Al Dr. Eleazar Ignacio: por su apoyo constante, por preocuparse por nuestro trabajo diario y adecuado aprendizaje, brindándonos herramientas y experiencia invaluable para el ejercicio de nuestra profesión.

A mis profesores y médicos adscritos Dra. Irma Soldevilla, Dra. Quetzali Pitalúa, Dr. Roberto Pedrero y Dr. Mario Patiño: quienes me han ayudado y otorgado guía y conocimiento en mi formación, han creído en mí y me han animado en momentos difíciles.

A Margarita Campuzano: mi gran amiga incondicional, quien me ha apoyado colosalmente en todo y ha sido para mí un pilar fundamental en mi vida.

A mis compañeros residentes de igual, mayor y menor grado de mi sede y otras sedes: por su amistad, enseñanzas y apoyo.

Al personal de enfermería, técnicos, administrativos, físicos y químicos: por su compañerismo y apoyo en el trabajo diario.

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
MARCO TEÓRICO.....	6
Introducción	6
Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)	7
Tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico (CPRCm)	8
Antígeno Prostático Específico de Membrana (PSMA).....	9
Antígeno Prostático Específico (APE).....	10
Radiotrazadores diagnósticos.....	11
Radionúclidos terapéuticos dirigidos al PSMA.....	13
Lutecio 177 (¹⁷⁷ Lu).....	13
Yodo 131 (¹³¹ I)	14
Terbio 161 (¹⁶¹ Tb).....	14
Bismuto 213 (²¹³ Bi).....	14
Actinio 225 (²²⁵ Ac)	14
Eficacia Terapéutica del ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	15
¹⁷⁷ Lu-iPSMA.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVO GENERAL.....	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
Primarios:	18
Secundarios:	19
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	19
HIPÓTESIS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
Tipo de estudio.....	20
Universo de trabajo.....	20
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de exclusión.....	20
Criterios de eliminación.....	20

Descripción de variables. 21
-Variables independientes. 21
-Variables dependientes. 21
PROCEDIMIENTO 22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO 23
RESULTADOS 24
DISCUSIÓN 32
CONCLUSIÓN 35
BIBLIOGRAFÍA 36

MARCO TEÓRICO

Introducción

El cáncer de próstata representa la neoplasia no cutánea más común en hombres, su screening y seguimiento se ha facilitado gracias a la implementación de la prueba del antígeno prostático específico (APE) hacia mediados y finales de la década de los 1980s y el ultrasonido transrectal, siendo raro su diagnóstico antes de los 40 años de edad (1).

Según Globocan 2018, con 1 276 106 casos nuevos por año, representando un 7.1% de todas las neoplasias a nivel mundial y 358 989 decesos por año, el cáncer de próstata es la neoplasia más diagnosticada e importante en el sexo masculino en 105 países, la segunda de la población general en frecuencia (solo por detrás del cáncer de mama), la quinta en mortalidad a nivel global y en 46 países de la África Sub-Sahariana y del Caribe, la causa líder de mortalidad por cáncer (2).

En México, en el año 2018, se presentaron 25 049 nuevos casos de cáncer de próstata, lo cual representa el 13.1% de los nuevos casos por cáncer en la población general de nuestro país y el 29.3% de los nuevos casos en el sexo masculino. De la misma manera esta patología oncológica fue la que produjo mayor mortalidad, con 6 915 fallecimientos, lo que representa 8.3% de los decesos por cáncer en nuestra nación, estando incluso por adelante del cáncer de mama, el cual cayó a la segunda causa de mortalidad general por cáncer con 6884 casos, equivalente al 8.2% (3).

La clasificación TNM es considerada el estándar de oro clínico para la toma de decisiones respecto al tratamiento; por ejemplo, una enfermedad T3 (no confinada al órgano) tiene implicaciones para el uso de radioterapia adyuvante después de la cirugía o terapia hormonal adyuvante con radioterapia. Los pacientes que se presentan con N1 se beneficiarán del uso de radioterapia y, por el contrario, los pacientes con M1 asintomáticos no se verán beneficiados de terapia local inicial. De la misma forma, en la octava edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), se consideran también en la estadificación

pronóstica, además del TNM, el valor sérico pretratamiento del APE y el grado histológico (siendo, por ejemplo, grupo 5 aquellos con Score de Gleason de 9 o 10) (1).

Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)

En las últimas siete décadas la terapia de deprivación androgénica ha sido la opción terapéutica primaria para pacientes con cáncer de próstata avanzado, sin embargo, la mayor parte de los pacientes llega a desarrollar, mediado por diferentes mecanismos, el pobre estado pronóstico de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), el cual eventualmente lleva a la muerte (4).

En la primera sesión de la Conferencia para el Consenso de Cáncer de Próstata Avanzado, realizada en marzo del 2015, 41 expertos del campo de 17 países y regiones alrededor del mundo acordaron definir el diagnóstico de CPRC al cumplir las siguientes dos condiciones:

1. Nivel de testosterona sérico de castración (<1.7 nmol/l).
2. Progresión:
 - a. Bioquímica: incremento del valor sérico del APE en dos ocasiones seguidas con una semana de intervalo entre cada medición o más de 3 mediciones consecutivas donde el menor de los valores incrementó más del 50% de valor mínimo previo o aumento de más de 2 g/l.
 - b. Estructural: aparición de al menos dos nuevas lesiones a nivel óseo o de tejidos blandos de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta para tumores sólidos (RECIST) (4).

El crecimiento y supervivencia de los tumores prostáticos depende de los andrógenos, las hormonas esteroideas sexuales masculinas, de las cuales, la testosterona y la dihidrotestosterona, son las principales que se unen y activan a los receptores de andrógenos (RA), encontrando éstos incrementados en la mayoría de los pacientes con CPRC. En este rubro, han sido múltiples los mecanismos causantes de la resistencia a los tratamientos de deprivación androgénica, entre los que se han identificado la

sobreexpresión de RA con o sin amplificación, mutación de los RA, expresión de variantes de empalme de los RA, síntesis intratumoral de dihidrotestosterona, sobreexpresión del receptor de glucocorticoides, defectos en la reparación del daño del ADN. En adición a los previamente mencionados, la expresión del antígeno específico de membrana prostática (PSMA – en inglés), favorece la alta expresión de resistencia a andrógenos en las células prostáticas y se ha demostrado que promueve la proliferación e invasión celular de éstas (4).

Tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico (CPRCm)

En la actualidad, gracias a los avances en el entendimiento de los mecanismos que llevan a la resistencia a la castración, se han encontrado numerosos blancos biológicos potenciales para el tratamiento del CPRCm, incluyendo antagonistas de los RA como la enzalutamida (reduciendo la translocación nuclear del complejo andrógeno-receptor y su subsecuente unión al ADN), inhibición de la síntesis de andrógenos (mediante el bloqueo de citocromo P450 17) como la abiraterona, antagonistas del dominio N-terminal de los RA como el EPI-002, inhibidores de la proteína ADP-ribosa polimerasa (PARP) como el olaparib, inhibidores de la vía PI3K/mTOR como el BEZ235, drogas quimioterapéuticas como docetaxel y cabazitaxel, inmunoterapia con drogas como el sipuleucel-T y radiofármacos calcio miméticos como el Radio 223 (en pacientes con o sin quimioterapia previa que presentan metástasis óseas sintomáticas), los cuales pueden ayudar en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, todos estos agentes apenas ralentizan la progresión de la enfermedad y todos los pacientes se deteriorarán de forma inevitable a un estado incurable, siendo de ahí la relevancia de la implementación de nuevas estrategias terapéuticas (4–6).

Debido a la disponibilidad de múltiples tratamientos, resulta complejo para el clínico la toma de decisiones respecto a la secuencia en que las opciones terapéuticas para el adenocarcinoma prostático resistente a la castración metastásico deberían de usarse,

siendo lo más difundido en las diversas guías internacionales usar en primera línea acetato de abiraterona más prednisona y docetaxel; y como opciones en segunda línea de tratamiento usar otra terapia hormonal secundaria previamente no utilizada (como enzalutamida o apalutamida) más corticoide (prednisona o metilprednisolona), quimioterapia (reintento con docetaxel o cabazitaxel), radio 223 (en caso de encontrarse la enfermedad metastásica confinada a hueso) con ácido zolendrónico o denosumab para prevenir complicaciones esqueléticas relacionadas, pembrolizumab, sipuleucel T, mitoxantrona, radioterapia paliativa y mejor cuidado de soporte, logrando con ello un beneficio en la supervivencia. Posterior a ello, ante falla a segunda línea terapéutica, los algoritmos recomiendan como tratamiento subsecuente el uso de agentes que no hayan sido utilizados en líneas previas, generalmente utilizando alguno de los previamente mencionados con resultados oncológicos limitados, abriendo ante ello una ventana de oportunidad para nuevos ensayos clínicos que permitan el desarrollo de agentes terapéuticos más eficaces que puedan utilizarse tras la progresión a las primeras dos líneas de tratamiento (7–9).

Antígeno Prostático Específico de Membrana (PSMA)

El antígeno prostático específico de membrana (PSMA) es un tipo II de glucoproteína transmembrana que inicialmente fue reconocida por el anticuerpo monoclonal (MAb) 7E11-C5.3 en cultivos celulares de cáncer prostático, exhibiendo además actividad de las enzimas neuropeptidasa y folato hidrolasa, por lo que dadas estas características enzimáticas y a que es de hecho expresada en una gran variedad de tejidos normales y patológicos fuera de la próstata, la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular recomendó darle formalmente el nombre de glutamato carboxipeptidasa (enzima EC 3.4.17.21), sin embargo, la comunidad internacional del campo de la imagenología molecular ha preferido seguir utilizando el acrónimo de PSMA, dado su predominio en tejido prostático, con el cual existen cientos de publicaciones de competencia diagnóstica y terapéutica en diversos escenarios clínicos (10).

La expresión de PSMA es heterogénea dentro del tejido prostático dependiendo del estado de la enfermedad, encontrándose ausente mediante inmunohistoquímica en el 42% del cáncer de próstata sensible a la castración y en el 27% del cáncer de próstata resistente a la castración, observándose además su sobreexpresión de mayor manera a puntajes de Gleason más altos, encontrándose así también más relacionada a defectos genéticos en la reparación del ADN (11). Bajo esta premisa, se ha encontrado también la expresión de otros receptores como el del péptido liberador de gastrina (GRPR) cuya expresión es mayor en etapas tempranas del cáncer de próstata, mientras que la expresión de PSMA incrementa conforme progresa la enfermedad, siendo por ende este último más útil en el abordaje de enfermedad más avanzada como se enuncia en el presente trabajo; sin embargo, actualmente se ha realizado preclínicamente el marcaje con heterodímeros específicos conjugados para ambos receptores, con un radiotrazador denominado ^{125}I -IBO530, el cual podría representar ser también un agente teragnóstico prometedor en cáncer de próstata en el futuro próximo (12). Recientemente sondas fluorescentes han sido también utilizadas en la detección de la actividad de PSMA en células vivas y especímenes clínicos, lo cual se espera pueda ser útil en la detección intraoperatoria de lesiones potencialmente resecables (13).

Antígeno Prostático Específico (APE)

El antígeno prostático específico (APE o PSA en inglés), también llamado calicreína 3, es una glicoproteína producida por la próstata, cuyas funciones son la de promover la motilidad espermática y disolver el moco cervical. Desde el estudio realizado por Catalona y colaboradores en 1991 se comenzó a identificar la utilidad de su determinación sérica en la detección temprana del cáncer de próstata. Desde entonces numerosos estudios han apoyado la firme evidencia que existe actualmente en su uso tanto para el cribado, como para la monitorización de la evolución y respuesta terapéutica en el cáncer de próstata (14). La evidencia señala, en concordancia a múltiples publicaciones, que el valor del APE se

correlaciona positivamente con el volumen tumoral metabólico con expresión de PSMA mediante técnicas de imagen molecular, por lo cual éstas representan una importante herramienta diagnóstica (15).

Radiotrazadores diagnósticos

En la actualidad, la imagen en el cáncer prostático ha tomado gran importancia en la estadificación, reestadificación, selección de tratamiento y evaluación de recurrencia. Las técnicas de la medicina nuclear e imagen molecular permiten no solo detectar la enfermedad metastásica, sino también proporcionar información de la biología tumoral, el pronóstico de los pacientes y la detección de enfermedad aún ante el escenario de bajos niveles del marcador tumoral (APE). En nuestro país, dentro de los agentes para gammagrafía y tomografía por emisión de fotón simple con tomografía computada (SPECT/CT) más comunes tenemos a los difosfonatos radiomarcados (ejemplo: ^{99m}Tc -MDP), al ^{99m}Tc -iPSMA y al ^{99m}Tc -Bombesina y para tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/CT) contamos con ^{18}F -NaF, ^{18}F -Fluorometilcolina/ ^{11}C -Colina, ^{11}C -Acetato, ^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -PSMA-1007 y ante otras variantes histológicas ^{68}Ga -DOTATOC/NOC o ^{18}F -FDG (16).

En el rubro de radiotrazadores de PET/CT el ^{68}Ga -PSMA-11 es probablemente el más utilizado y difundido en múltiples centros de imagen molecular, siendo útil en la estadificación de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto (detectando metástasis ocultas o previamente no conocidas (17)), en la evaluación de respuesta al tratamiento, seguimiento (18) y en recurrencia bioquímica posterior al tratamiento primario en valores séricos de APE incluso tan bajos como ≤ 0.5 ng/mL (19). Para optimizar su capacidad diagnóstica es fundamental la interpretación por médicos nucleares expertos a fin de diferenciar adecuadamente lesiones benignas de malignas, lo cual se ha visto apoyado por la implementación creciente de criterios diagnósticos como lo son los de PSMA-RADS (20).

En nuestro país el acceso a radiotrazadores y tecnología de PET/CT es limitado, razón por la que comparamos en el Instituto Nacional de Cancerología la PET/CT con ^{68}Ga -PSMA-11 con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA mediante SPECT/CT (con mayor disponibilidad en más centros de medicina nuclear) concluyendo que ambos son comparables en el CPRCm (21).

El ya mencionado Galio 68 cuenta con una energía del positrón de 1.9 MeV y una vida media de 68 minutos; en comparación, Flúor 18, un radionúclido más recientemente utilizado con PSMA, presenta mayor disponibilidad y conveniencia al poseer energía positrónica de 0.63 MeV y una vida media de 110 minutos, lo cual desde sus características físicas lo hacen superior al primero mencionado. Ello vuelve así al ^{18}F -PSMA-1007 una alternativa atractiva, ya que además muestra excreción urinaria reducida y una dosis efectiva para el paciente similar a la del radiotrazador más comúnmente utilizado (^{68}Ga -PSMA-11) (22).

En advenimiento a lo previo, el ^{18}F -PSMA-1007 ha sido sometido a diversos estudios para analizar su potencial en uno de los escenarios clínicos que suponen un reto mayor, la recurrencia bioquímica, observando en un primer estudio piloto realizado por el grupo alemán de Heidelberg una eficacia diagnóstica de 75% (23). Otro estudio con una mayor población de pacientes (100) demostró encontrar al menos un hallazgo patológico en 95% de los sujetos estudiados con valores de APE incluso menores a 0.5 ng/mL; en cuanto a la media de valores de SUVmax (Valor de Captación Máximo Estandarizado) en los hallazgos patológicos reportados, se observaron valores de 10.25, 14.32, 13.16 y 28.87 en pacientes con niveles séricos de APE de <0.5, 0.5-1.0, 1.1-2.0 y >2.0 ng/mL (24). De la misma forma, el estudio de mayor magnitud con este radiotrazador, analizó a pacientes con cáncer de próstata con recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical, observando evidencia de la recurrencia en 204 de 251 pacientes estudiados (81.3%) y respecto al nivel de APE, si éste era de: >2, 1-2, 1-0.5 y 0.5-0.2 ng/mL mostró tasas de detección de 94.1%, 90.1%, 74.5% y 61.5%, respectivamente, por lo cual concluyen al radiotrazador como comparable o incluso mejor que lo publicado para ligandos de PSMA unidos a Galios 68, lo cual confirma lo observado en el estudio piloto donde se infirió el alto potencial para la

detección y localización de la enfermedad recurrente, corroborando su gran poder diagnóstico (25).

Un artículo retrospectivo de reciente publicación que compara al ^{18}F -PSMA-1007 contra el ^{68}Ga -PSMA-11 ha encontrado que el primero presenta captación en más lesiones presuntamente benignas que el segundo, concluyendo en la necesidad de enfatizar en un mayor entrenamiento de su interpretación, a fin de detectar posibles errores, apegándose en ello al contexto clínico del paciente (26).

Radionúclidos terapéuticos dirigidos al PSMA

Hasta el momento actual diversos radionúclidos con emisiones de partículas Beta negativas y/o alfas han sido utilizados en coalición a diversos ligandos dirigidos al receptor de glutamato carboxipeptidasa tipo II (PSMA); éstos se enlistan a continuación:

Lutecio 177 (^{177}Lu)

El más ampliamente utilizado hasta el momento actual, con fotopicos gamma predominantes de 113 y 208 KeV (27) y Beta negativo de 0.5 MeV, con una vida media de 6.7 días y penetración máxima en el tejido de 2 mm, el cual ha sido utilizado aunado a análogos de somatostatina en el tratamiento de tumores neuroendocrinos con buenos resultados en nuestro centro oncológico (28) y a nivel internacional en el estudio Netter fase III (29), obteniendo aprobación por la Food and Drugs Administration de Estados Unidos de America (FDA) y se encuentra dentro de las actuales recomendaciones terapéuticas de la NCCN en esta índole (30). Los resultados publicados en conjunción a PSMA serán discutidos de forma ulterior.

Yodo 131 (¹³¹I)

Con una energía gamma predominante de 364 KeV y Beta negativa de 606 KeV, se ha usado en coalición con moléculas ligando pequeñas relacionadas al PSMA) mediante el radiofármaco ¹³¹I-MIP-1095, en donde se ha publicado que como primera línea de terapia posee una eficacia de reducción del APE >50% en 70.6% con bajos efectos secundarios (31).

Terbio 161 (¹⁶¹Tb)

Posee energía Beta negativa de 154 KeV presentando la particularidad de tener emisión concomitante y conversión de electrones Auger resultando en un mejor perfil de dosis absorbida y en conjunción con PSMA-617 con superioridad preclínica in vitro e in vivo en modelo murino que el Lutecio 177, siendo aún necesarios estudios en humanos (32).

Bismuto 213 (²¹³Bi)

Una de las opciones que se ha mencionado puede romper la radioresistencia a emisores Beta al contar también con emisión de partículas alfa, encontrando en la literatura un reporte de caso con un paciente con CPRcm que recibió 2 ciclos de ²¹³Bi-PSMA-617 con dosis acumulada de 592 MBq, obteniendo una reducción de APE de 237 a 43 µg/L (33).

Actinio 225 (²²⁵Ac)

Con una vida media de 9.9 días y decaimiento alfa, en conjunción con PSMA-617 ha mostrado en el estudio con mayor población de estudio (73 pacientes) una reducción del APE superior al 50% en 70% de los pacientes y algún tipo de reducción del APE en 83% con supervivencia libre de progresión de 15.2 meses y supervivencia global de 18 meses (34), lo

cual lo convierte en otro potencial agente terapéutico a usar en el futuro próximo en nuestro medio. Existe experiencia publicada también de su utilización en pacientes con cáncer de próstata avanzado que no han recibido quimioterapia en el que fueron reclutados 17 pacientes reportando una disminución del APE mayor al 90% en 82% de los pacientes con niveles indetectables de APE en 41% de ellos, condición que se mantuvo 12 meses posterior a la terapia; este estudio también introdujo el reducir paulatinamente la actividad administrada en dosis subsecuentes a fin de lograr reducir la toxicidad a glándulas salivales (35). En un estudio reciente de nuestro país realizado en un modelo de microambiente tumoral de cáncer prostático en hueso en conjunción con iPSMA, se observó que el actinio 225 libera una dosis de radiación 900 veces mayor que el lutecio 177 y 14 veces mayor que el $^{223}\text{RaCl}_2$, lo cual proyecta al ^{225}Ac -iPSMA como un agente terapéutico prometedor y con resultados potencialmente superiores a nivel óseo que los otros radiofármacos disponibles actualmente (36).

Eficacia Terapéutica del ^{177}Lu -PSMA-617

En uno de los estudios realizados por el grupo alemán de Bonn con 24 pacientes 68.2% de los pacientes presentó una reducción del APE respecto al valor basal, sin datos de toxicidad hematológica o renal, salvo 2 casos de anemia grado 3 (37).

En la revisión de Calopedos y colaboradores con un análisis de una muestra total de 369 pacientes, siendo 334 analizables, 220 sujetos experimentaron alguna reducción del APE, representando un 68% del total de la muestra en concordancia con el estudio previamente mencionado; en cuanto a una reducción del APE mayor a 50%, ésta fue únicamente presentada por un 37% de los individuos (38).

La revisión realizada por Emmett y colaboradores en el cual fueron analizados ensayos clínicos con una población total de 245 pacientes, encontrando niveles de reducción superior del 50 % del APE en 30 a 70% de los pacientes, lo cual mencionan es comparable a

los resultados reportados mediante el uso de quimioterapia con cabazitaxel, con un mejor perfil de seguridad reportando toxicidades de bajo grado en todos los estudios, acotando que 30% de los pacientes presentaron boca seca o xerostomía, 25% fatiga y 10% náusea dentro de las primeras 48 horas post administración de la dosis del tratamiento. Así mismo mencionan que aproximadamente un 10 a 32% de los pacientes son quienes no responden a la terapia y progresan (39).

En el metaanálisis efectuado por Finn Edler von Eyben y colaboradores en el que se analizó la utilidad de la terapia con $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ en 12 estudios que incluyeron un total de 669 pacientes mostrando una reducción de APE mayor a 50% en 43% de los pacientes. En un análisis más amplio ya como tercera línea de tratamiento basado en 16 estudios con 1338 pacientes se observó dicha reducción del APE en 21% de los pacientes. En dicha revisión sistemática se observó que el tratamiento con $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ mostró mejor remisión objetiva que los otros tratamientos usados en tercera línea con una supervivencia media mayor de 14 versus 12 meses y menores efectos adversos que causaron discontinuación del tratamiento de 0 de 469 pacientes versus 22 de 66 pacientes con una $p < 0.001$, lo cual habla de su potencial superioridad (40).

En las diversas publicaciones respecto a esta terapia se ha mencionado como un posible efecto adverso la xerostomía, por lo que algunas opciones terapéuticas están siendo evaluadas en ensayos clínicos a fin de buscar reducir la dosis absorbida por glándulas salivales y riñones. Tal es el caso del estudio realizado por el grupo de Meldola, Italia, en el que han utilizado manitol en infusión (como protector renal) y tabletas de poliglutamato fólico (como protector de glándulas parótidas) con cálculos dosimétricos con y sin el uso de este par de fármacos, observando solo una diferencia significativa para glándulas parótidas, lo cual abre la brecha para más estudios a fin de evaluar a mayor escala qué tanto es reducida la xerostomía tras su implementación (41).

El estudio con mayor impacto es el de fase 2 prospectivo publicado en la revista Lancet Oncology en el cual, de 30 pacientes elegibles para el tratamiento, 57% presentó una reducción del APE de 50% o más, sin muertes relacionadas al tratamiento, con 87% de los pacientes presentando sequedad de la boca grado 1, náusea grado 1 y 2 de tipo transitoria

en 50%, fatiga grado 1 y 2 en 50% con trombocitopenia grado 3 y 4 en 13%. Acotan además que 37% de los pacientes experimentaron mejora significativa en su salud global y calidad de vida. En dicha publicación también se menciona el contexto de que en Australia actualmente se ha iniciado un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado para comparar ^{177}Lu -PSMA-617 versus cabazitaxel (42).

^{177}Lu -iPSMA

El ^{177}Lu -DOTA-HYNIC-Lys (Nal)-Urea-Glu (^{177}Lu -iPSMA) es el agente teragnóstico diseñado y producido por el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares de México dirigido al PSMA. Es obtenido de formulaciones liofilizadas posterior a la reconstitución de soluciones estériles de $^{177}\text{LuCl}_3$, sometién dose a control de calidad con parámetros como el color, apariencia, pH, esterilidad, endotoxinas bacterianas y pureza radioquímica, objetivando en ésta un valor superior al 98% (43). Es así como muestra alta captación tumoral con una potencial buena respuesta en los pacientes sometidos a esta terapia, partiendo de ello y de la particularidad de esta variante de ligando dirigido al PSMA en la necesidad la realización del presente trabajo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata resistente a la castración metastásico representa el estado más avanzado y de peor pronóstico de esta patología neoplásica, contando para ello con diferentes alternativas terapéuticas en primera y segunda línea de tratamiento, sin embargo, ante la falla y progresión a éstas, el paciente se queda con opciones limitadas las cuales presentan resultados oncológicos que apenas ralentizan la progresión de la enfermedad e incrementan en poca magnitud la supervivencia global, haciendo con ello

necesario el descubrimiento e implementación de nuevas opciones terapéuticas ante falla a la segunda línea de tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata representa la enfermedad neoplásica de mayor relevancia en el sexo masculino, superando el año pasado en nuestro país en mortalidad incluso al cáncer de mama (según cifras del GLOBOCAN 2018). El cáncer de próstata resistente a la castración es el estado más avanzado y de peor pronóstico de la enfermedad, el cual culmina con el deterioro clínico y muerte de los pacientes afectados. El ^{177}Lu -iPSMA, un radiofármaco teragnóstico desarrollado por el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares de nuestro país, representa una opción viable en tercera línea de tratamiento para el CPRCm. Al haber sido creado en nuestro país la literatura internacional posee poca información acerca de éste, volviendo necesaria la realización del presente trabajo para determinar la eficacia y seguridad de éste y ver si es comparable a otras moléculas como el PSMA-617.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad de la terapia con ^{177}Lu -iPSMA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Primarios:

- Determinar la respuesta terapéutica en relación con los valores séricos del Antígeno Prostático Específico posterior a la administración del ^{177}Lu -iPSMA acorde al Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG) definido como una disminución del 50% o más respecto al valor basal con confirmación posterior a 3-4 semanas (44).

- Evaluar la toxicidad producida por el tratamiento.
- Verificar si el comportamiento del APE se correlaciona con la respuesta al tratamiento mediante imagen molecular con radiotrazadores basados en PSMA.

Secundarios:

- Establecer la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.
- Evaluar el impacto en la calidad de vida posterior al tratamiento.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es el comportamiento en los valores séricos del APE tras la terapia con ^{177}Lu -iPSMA?
2. ¿Qué tanta toxicidad y qué tipos de toxicidad produce?
3. ¿Se correlaciona el comportamiento del APE con los hallazgos por imagen molecular?
4. ¿Cuál es su impacto en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión?
5. ¿Produce el tratamiento mejora en la calidad de vida del paciente?

HIPÓTESIS

Al menos 30% de los pacientes presentarán reducción en los valores séricos del APE en correlación directa a los hallazgos por imagen molecular, con poca toxicidad produciendo un impacto positivo en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y en la calidad de vida de la mayoría de los pacientes sometidos al tratamiento con ^{177}Lu -iPSMA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Observacional retrospectivo; descriptivo; centro hospitalario único de referencia.

Universo de trabajo.

Se incluyeron a 12 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con falla a segunda línea de tratamiento que recibieron entre 1 y 5 dosis de la terapia con ^{177}Lu -iPSMA del año 2016 a la fecha.

Criterios de inclusión.

- Diagnóstico de adenocarcinoma (confirmado patológicamente) prostático resistente a la castración metastásico.
- Progresión de la enfermedad a primera y segunda línea de tratamiento estándar.
- Haber recibido al menos una dosis de ^{177}Lu -iPSMA.
- Mayores de 18 años.
- ECOG ≤ 2 .
- Karnofsky $>60\%$.

Criterios de exclusión.

- Tasa de filtración glomerular menor a 40 ml/min.
- Datos de toxicidad hematológica previo al inicio del tratamiento (plaquetas menores a $75 \times 10^9/\text{L}$, neutrófilos menores a $1 \cdot 5 \times 10^9/\text{L}$, concentración de hemoglobina menor a 90 g/L, concentración de albúmina menor a 25 g/L).
- Haber recibido de forma concomitante fármacos nefrotóxicos o radioterapia (a un sitio de enfermedad evaluable dentro de un lapso de 6 semanas).

Criterios de eliminación.

- Pacientes que recibieron tratamiento con ^{177}Lu -iPSMA y que presentaban una patología neoplásica de diferente histología.

Descripción de variables.

-Variables independientes.

- Cuantitativas:
 - Antígeno Prostático Específico Total en suero.

- Cualitativas:
 - Calidad de vida.
 - Lesiones vistas por el observador en estudios de imagen molecular con PSMA.

-Variables dependientes.

- Estabilización, aumento o disminución del APE posterior a la terapia.
- Estabilización, aumento o disminución de la captación de las lesiones con sobreexpresión de receptores de PSMA.
- Tiempo de mejora de la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión en meses.
- Actividad administrada.

-Escala de Medición.

- Nanogramos/mililitro (APE sérico total).
- Semicuantitativo SUVmax.

PROCEDIMIENTO

En todos los pacientes fueron determinados valores hematológicos (citología hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y valor sérico del antígeno prostático específico total) y función renal mediante gammagrama renal con $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ previo a iniciar el tratamiento y 4 semanas posterior a cada dosis de tratamiento. Un estudio molecular con PSMA ($^{68}\text{Ga-PSMA-11}/^{18}\text{F-PSMA-1007}$) fue realizado previo al inicio del tratamiento para determinar el estado basal por imagen y 6 a 8 semanas posterior a la administración de las dosis pares del tratamiento (2° y 4° dosis) a fin de objetivar la respuesta terapéutica, los cuales fueron interpretados por dos médicos nucleares experimentados (con un índice K de 0.89).

En cuanto a la administración de las dosis de la terapia, los pacientes recibieron premedicación con dosis única de 8 mg de dexametasona y 8 mg de ondansetrón intravenosos en dosis única, recibiendo posteriormente dosis de 100 a 200 mCi (3.7 a 7.4 GBq) de $^{177}\text{Lu-iPSMA}$ aforados en 100 ml de solución salina en proporción fisiológica (0.9%) administrados en infusión intravenosa durante 30 minutos con monitorización de sintomatología y signos vitales. Ninguna medida fue tomada con intenciones profilácticas para glándulas salivales. Posterior a 4 horas de vigilancia los pacientes fueron dados de alta del servicio de medicina nuclear con valores de rapidez de exposición adecuados para el manejo ambulatorio, con signos de alarma y cita abierta a urgencias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra seleccionado de 12 pacientes fue pragmático al ser un estudio descriptivo retrospectivo. Este tamaño de la muestra fue determinado en base la información disponible en el Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Instituto Nacional de Cancerología. La respuesta del APE fue calculada con un binomio exacto con intervalo de confianza del 95%. Los cambios en el porcentaje de las concentraciones de APE fueron grabados y representados en una gráfica de cascada. Los resultados por imagen son presentados número absoluto de pacientes y su porcentaje correspondiente a la población de estudio. Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de ^{177}Lu -iPSMA fueron incluidos en los análisis de los objetivos primarios y secundarios. Las proporciones de pacientes que presentaron algún grado de efectos tóxicos fueron registradas. Analizamos los resultados del tiempo por evento incluyendo la progresión libre de enfermedad y la supervivencia global utilizando estadísticas de Kaplan-Meier. La mejora en el dolor y calidad de vida fue evaluada de forma cualitativa en las consultas de seguimiento de los pacientes. Los análisis estadísticos fueron realizados en el programa GraphPad Prism (versión 8). La captura y manejo de la información fueron realizados mediante bases de datos en Microsoft Excel de Office 365.

RESULTADOS

En nuestra institución del 2016 a la actualidad 12 pacientes con CPRcm han recibido terapia con ¹⁷⁷Lu-iPSMA tras la falla a la segunda línea de tratamiento, administrando la primera dosis el 4 de agosto del 2016 y la última el 26 de julio del 2019 (fecha de corte de la información), con un total de 32 dosis administradas (media de 2.66 por paciente).

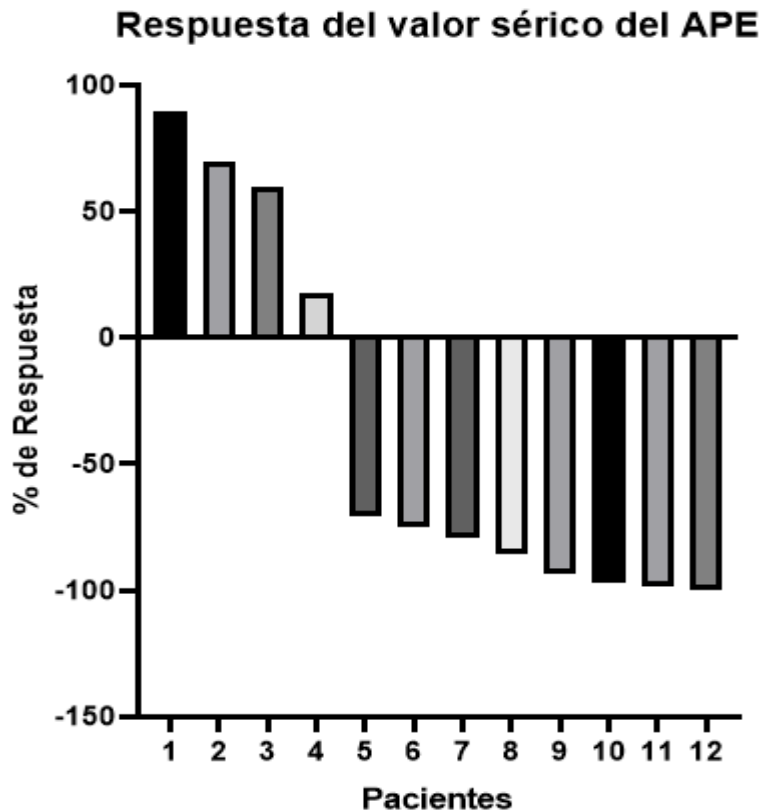
Las características basales de los 12 pacientes incluidos en el presente estudio se describen en la siguiente tabla:

CARACTERÍSTICA	Media (Rango) o Cantidad (Porcentaje)
Edad (años)	68.41 (58-86)
Puntaje de Gleason al diagnóstico	9 (7-10)
APE (µg/L)	175.5 (12-491.3)
ECOG:	
• 0	1 (8.3%)
• 1	9 (75%)
• 2	2 (16.7%)
Número de regímenes de quimioterapia:	
• 1	9 (75%)
• 2	1 (8.3%)
Tratamientos previos:	
-Abiraterona, enzalutamida o ambos	8 (66.6%)
-Docetaxel	8 (66.6%)
-Mitoxantrona	2(16.6%)
-Radioterapia con intento paliativo	5 (41.6%)
-Radio 223 (con bifosfonato o denosumab)	7 (58.3%)
Sitios de enfermedad en PET con PSMA	
-Ósea	12 (100%)
-Nodal	11 (91.6%)
-Visceral	2 (16.6%)
Extent of disease on PSMA-PET	
≤20 metastases	3 (25%)
Dolor	8 (66.6%)

Del total de pacientes, 2 recibieron solo una dosis (16.6%), 5 pacientes recibieron dos dosis (41.6%), 2 recibieron tres dosis (16.6%), 1 cuatro dosis (8.3%) y 2 cinco dosis (16.6%). Las razones para no completar al menos 4 ciclos del tratamiento fueron: progresión en 3 pacientes (25%), deseo del paciente en un paciente (8.3%), muerte no relacionada al cáncer prostático en un paciente (8.3%), neumonitis por radiación en un paciente (8.3%) y 3 pacientes por encontrarse aún dentro de la secuencia de tratamiento y que continúan hasta la fecha con criterios para administrar la dosis subsecuente del tratamiento (25%).

La actividad media administrada por ciclo fue de 168.75 mCi (6.24 GBq) con un rango de 100 a 200 mCi (3.7 a 7.4 GBq), con tiempo medio entre ciclos de tratamiento de 7.8 semanas (rango 6.3 a 12.1 semanas).

El objetivo primario de decremento del valor sérico del APE de 50% o más fue alcanzado en 8 (66.6%) pacientes (IC 95%), de los cuales 4 (33.3%) tuvieron una respuesta bioquímica superior al 90%, lo cual se encuentra representado en la siguiente gráfica:



De estos pacientes, uno logró un nadir del APE de 0.19% $\mu\text{g/L}$ posterior a 3 ciclos de 200 mCi (7.4 GBq) que se ha mantenido por 82 días; éste presentaba un valor de APE previo a la primera dosis de 153 $\mu\text{g/L}$. Otro de ellos, a quien no le fue realizada prostatectomía, alcanzó un valor de APE de 4.09, lo cual se correlacionó con respuesta completa por imagen molecular con $^{68}\text{Ga-PSMA}$; su valor de APE basal fue de 136 $\mu\text{g/L}$.

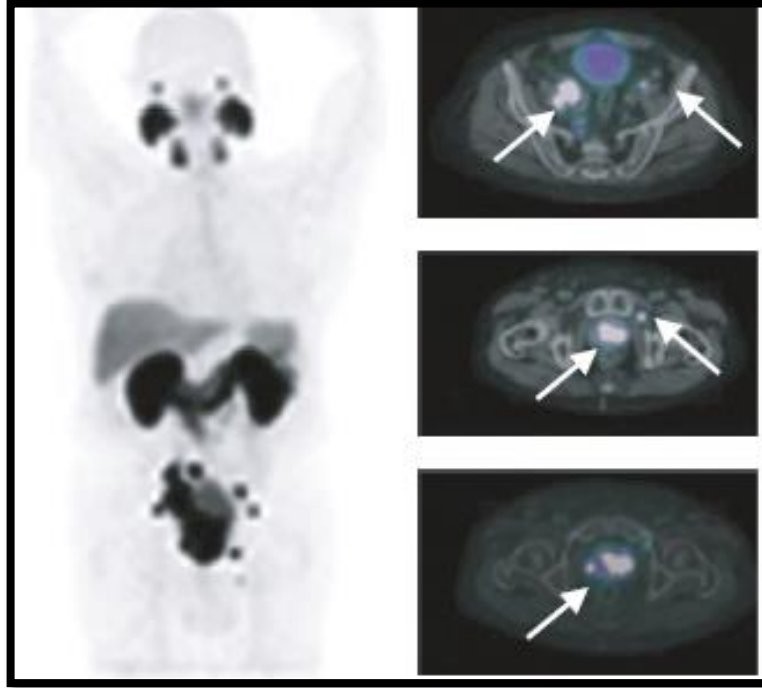
Las respuestas evaluadas mediante imagen molecular por PET/CT con PSMA se describen en la siguiente tabla:

<i>Respuesta por PET/CT con PSMA</i>	Pacientes
<i>Respuesta Completa</i>	1 (8.3%)
<i>Respuesta Parcial</i>	5 (41.6%)
<i>Enfermedad Estable</i>	1 (8.3%)
<i>Progresión de la Enfermedad</i>	3 (25%)
<i>No realizado (debido a muerte por otra causa o decisión del paciente).</i>	2 (16.6%)

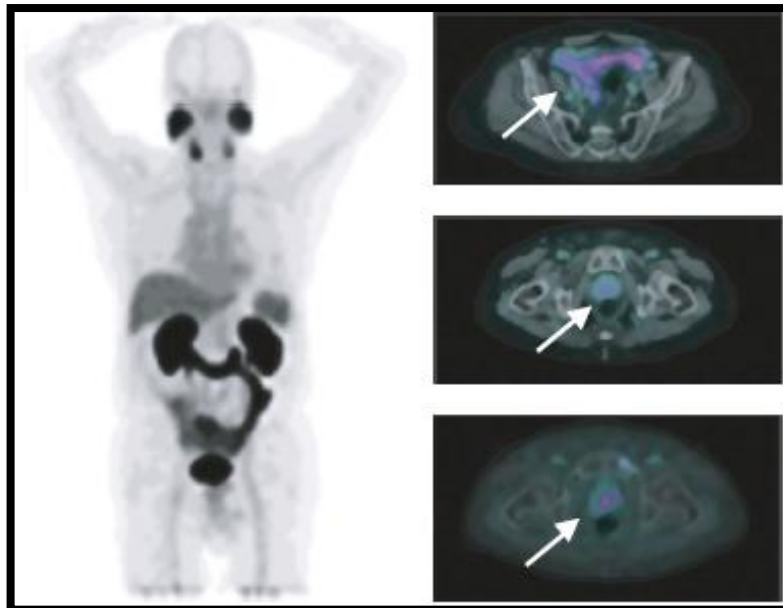
De total de pacientes, 7 (58.3%) presentaron mediante imagen molecular enfermedad no progresiva (lo cual se correlaciona con la respuesta bioquímica observada), 3 (25%) progresión de la enfermedad y en 2 (16.6%) no pudo ser realizado por deceso de uno de los pacientes no relacionado al cáncer de próstata y en el otro debido al deseo de éste de no continuar seguimiento. Imágenes de la respuesta completa, una respuesta parcial y una progresión de la enfermedad se muestran a continuación:

Respuesta completa

Estudio basal:

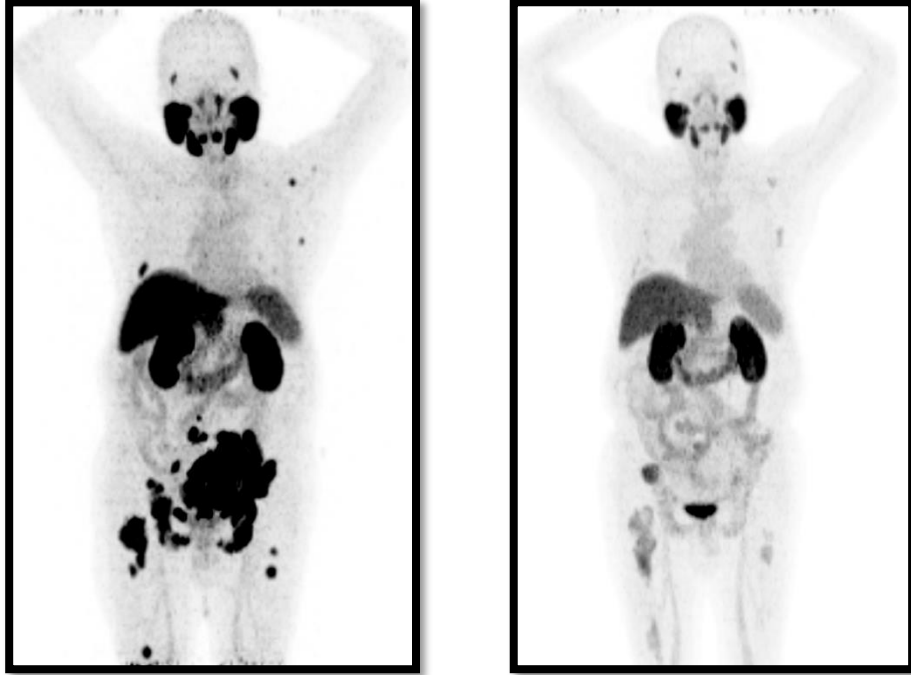


Estudio al final del tratamiento:



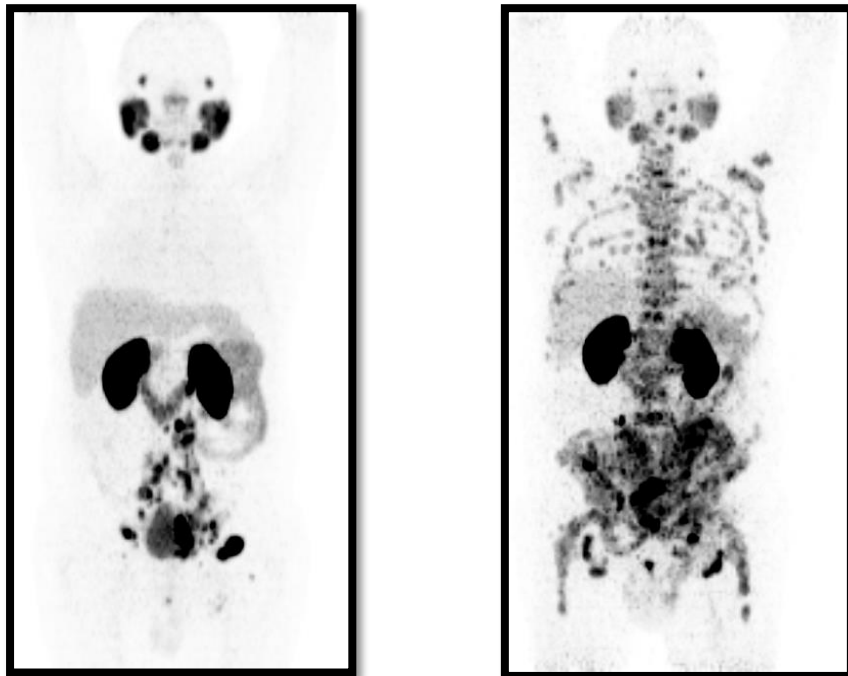
Respuesta parcial

Proyección de máxima intensidad del estudio basal (izquierda) y post 4° dosis (derecha):



Progresión de la enfermedad

Proyección de máxima intensidad del estudio basal (izquierda) y post 2° dosis (derecha):



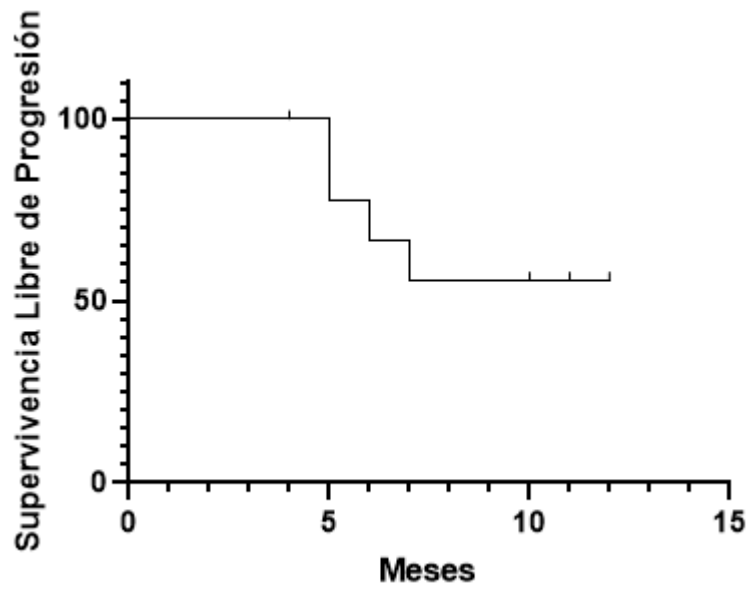
El tratamiento con ¹⁷⁷Lu-iPSMA fue adecuadamente tolerado, con poca toxicidad, sin observarse ningún evento adverso grave. El efecto adverso más frecuente fue fatiga grado 1 durante la semana posterior a la administración de la dosis de la terapia, para lo cual no fue necesario la intervención. En la siguiente tabla se describen cuáles fueron los efectos adversos encontrados y en grado se presentaron:

<i>Efecto Adverso Observado</i>	Pacientes con Grado 1-2
<i>Anemia</i>	2 (16.6%)
<i>Linfocitopenia</i>	3 (25%)
<i>Trombocitopenia</i>	2 (16.6%)
<i>Fatiga</i>	4 (33.3%)
<i>Sequedad de boca</i>	2 (16.6%)
<i>Náusea</i>	2 (16.6%)

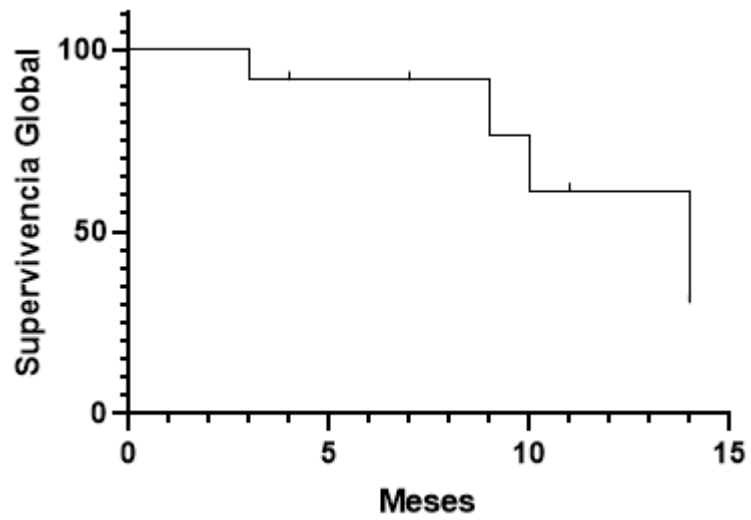
Uno de los pacientes falleció por causas no atribuidas al tratamiento; éste se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor debido a ser portador de trasplante renal, presentando como complicación neumonía y falla hepática que lo condujeron a su deceso.

La media de seguimiento, dado que cinco de los pacientes aún se encuentran en continuidad del tratamiento y la cantidad de dosis que fueron administradas, fue de 10.2 meses. Bajo esta premisa la media de supervivencia libre de progresión fue de 6.8 meses y la media de supervivencia global fue de 8.41 meses, tal como se expone en las siguientes curvas de Kaplan-Meier:

Supervivencia Libre de Progresión



Supervivencia Global



El tratamiento con ^{177}Lu -PSMA mostró ser un factor contribuyente en la calidad de vida en dos terceras partes de los pacientes estudiados. Ésta consistió principalmente en mejoría de la sintomatología de los pacientes que presentaban dolor, produciendo disminución o cese en el consumo de analgésicos, permitiendo que los pacientes pudieran realizar de mejor manera sus actividades cotidianas, lo cual se tradujo en un impacto positivo en su calidad de vida. La siguiente tabla muestra los cambios obtenidos en la calidad de vida tras el tratamiento:

<i>Calidad de Vida</i>	Pacientes
<i>Mejoría</i>	8 (66.6%)
<i>Sin cambios</i>	2 (16.6%)
<i>Deterioro</i>	2 (16.6%)

Cabe destacar además el caso de uno de los pacientes, que ya debido a la progresión de la enfermedad, se encontraba confinado a una silla de ruedas y que posterior a la administración de dos dosis del tratamiento fue tal la mejoría clínica que volvió a deambular por sí mismo y ha vuelto a realizar actividades que ya no había podido realizar desde el deterioro de su enfermedad. Éste finalmente ha presentado una respuesta parcial excepcional al presentar decremento de un valor basal de APE de 197 $\mu\text{g/L}$ a un valor de 3.55 $\mu\text{g/L}$, lo cual se correlacionó también con respuesta parcial mediante PET/CT con PSMA.

DISCUSIÓN

En este estudio realizado en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con pobre pronóstico y falla a la segunda línea, fueron obtenidas respuestas clínicas muy importantes, logrando que los pacientes que han respondido tengan valores de decremento del APE superiores al 50%, apreciando en ellos de forma concomitante una mejora significativa en su calidad de vida y en la reducción del dolor. El tratamiento global con ^{177}Lu -iPSMA fue bien tolerado, presentando únicamente efectos adversos relacionados a toxicidad grado 1, los cuales se autolimitaron y no requirieron medidas de mayor magnitud en cuanto a su manejo. Colectivamente los datos obtenidos en nuestro estudio son concordantes a lo publicado en la literatura con ^{177}Lu -PSMA-617 en cuanto a la respuesta objetiva mayor al 50% del valor sérico del APE, donde se han encontrado el rango de respuesta en 30 a 70% de los pacientes sometidos. Ello sugiere que nuestra terapia con ^{177}Lu -iPSMA es una opción útil en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración avanzado y habrá que esperar los resultados del tratamiento con ^{177}Lu -PSMA-617 vs cabazitaxel, así como otros estudios futuros con radionúclidos terapéuticos marcados con ligandos para PSMA para posicionar nuestro tratamiento en el paradigma terapéutico global de esta patología.

Las características físicas del radionúclido Lutecio 177 con una partícula Beta negativa de rango corto confiere que el posible daño al tejido sano sea limitado. En cuanto a la utilización del trazador iPSMA, éste ha mostrado tener menor toxicidad que lo publicado en los diversos estudios retrospectivos y en el trabajo fase 2 de Hofman y colaboradores, con respuestas terapéuticas comparables. De esta forma, dada la ausencia de expresión de receptores de PSMA en la médula ósea normal, la mielotoxicidad que se puede derivar de nuestro tratamiento sería el resultado del daño a la médula ósea adyacente en pacientes con enfermedad esquelética extensa. Sin embargo, nuestra molécula parece tener una elevada selectividad y rápido aclaramiento plasmático en concordancia con la menor toxicidad que observamos en nuestro estudio.

El potencial teragnóstico del PSMA ha demostrado ser una útil herramienta en el combate frontal contra el cáncer de próstata avanzando, por una parte, en coalición diagnóstica con Galio 68, Flúor 18 o Tecnecio 99 metaestable y por otro lado ya en su aplicación para tratamiento con emisores de partículas Beta negativas como el Lutecio 177 o con emisores de partículas alfa. Aún no se ha establecido el número de ciclos estándar para nuestro tratamiento, en comparación con PSMA 617 donde la evidencia menciona 4 como la cantidad recomendada de ciclos, sin embargo, tras administrar 5 ciclos de tratamiento en dos de nuestros pacientes, podemos inferir que los ciclos adicionales pueden ser clínicamente beneficiosos, sobre todo por la baja toxicidad observada y por el mantenimiento en la respuesta del decremento del valor sérico del APE.

La terapia con ¹⁷⁷Lu-iPSMA ha mostrado ser particularmente efectiva para la paliación del dolor, ya que los 8 pacientes que presentaron dolor de forma basal tuvieron mejoría clínica posterior al primer ciclo de tratamiento, la cual mejoró aún más de forma paulatina conforme más ciclos de tratamiento fueron administrados. Será necesaria la realización de estudios prospectivos para evaluar en una población mayor este efecto y comprobar la superioridad versus ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 donde 37% de los pacientes son los que presentan mejoría del dolor tras el primer ciclo del tratamiento.

En nuestro estudio la respuesta objetiva de decremento del APE fue de 66.6%, en comparación al estudio de Hofman donde fue de 57%, lo cual los vuelve al menos equiparables y en comparación con cabazitaxel, agente de quimioterapia de segunda línea, donde la respuesta fue de 39% e igualmente en comparación a Radio 223, donde la respuesta objetiva de decremento mayor al 30% se presentó en el 16% de los pacientes, lo cual nos corrobora el potencial de tener una terapia blanco con radionúclidos dirigida al receptor de PSMA.

En cuanto a la respuesta terapéutica por imagen molecular, se pueden resaltar las buenas respuestas obtenidas en enfermedad nodal y visceral, mostrando mayor resistencia y nuevos sitios de enfermedad a nivel esquelético o de médula ósea, por lo que inferimos que

la limitante principal de nuestra terapia podría ser en combatir efectivamente los depósitos microscópicos a nivel medular óseo, sobre todo los que se encuentran por debajo del umbral de detección mediante PET/CT con PSMA, lo cual hace que los pacientes posteriormente recurran o progresen a este nivel.

Nuestra media libre de progresión fue de 6.8 meses, lo cual la vuelve similar a la de 7 meses publicada para ^{177}Lu -PSMA-617 y cabazitaxel, sin embargo, ésta podría ser superior al incrementar el seguimiento de nuestros pacientes y considerando que aún 5 de ellos se encuentran actualmente en secuencia de tratamiento y con características asequibles para administrar una siguiente dosis de terapia, lo cual terminará por impactar también la media de supervivencia global, donde actualmente somos inferiores a lo publicado (8.41 meses versus 13.5 meses en el trabajo de Hofman y colaboradores), ello probablemente debido a la relativa reciente incursión del tratamiento en nuestro país y que ha sido hasta el año 2017 y de mayor manera en el año pasado donde se ha logrado difundir de mayor manera entre los especialistas en Oncología y Urología de nuestro país el potencial teragnóstico del PSMA en el cáncer de próstata. Será necesario un mayor seguimiento y la realización de estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes en el futuro próximo, sin embargo, nuestra información sugiere que el ^{177}Lu -iPSMA representa un arma eficaz en la batalla contra el cáncer de próstata avanzado.

CONCLUSIÓN

En el presente trabajo mostramos un estudio retrospectivo en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, quienes habían presentado progresión a dos líneas de tratamiento estándar y que tuvieron sobreexpresión de receptores de Glutamato Carboxipeptidasa tipo II (PSMA), de manera que fueron elegibles a recibir terapia con ¹⁷⁷Lu-iPSMA. Nuestra terapia demostró tener altas respuestas con bajo perfil de toxicidad, lo cual a su vez produjo una mejora en la calidad de vida de la mayoría de nuestros pacientes, sobre todo en aquellos que presentaron dolor previo al inicio del tratamiento. Aunque el presente estudio se enfocó en pacientes con el estado más avanzado y de peor pronóstico de la enfermedad, la seguridad y eficacia demostrada por nuestro tratamiento lo convierten en una opción potencial para incluirse también en el algoritmo terapéutico de fases más tempranas de la enfermedad, tal vez incluso antes del establecimiento de la resistencia a la castración, por lo cual son necesarios la realización de ensayos clínicos aleatorizados que lo comparen con otros tratamientos disponibles a fin de determinar esta posibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eight Edition. American Joint Committee on Cáncer AJCC Cáncer Staging Manual.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;394–424.
3. Country-specific data information for Mexico, GLOBOCAN 2018, International Agency for Cancer Research, World Health Organization: 130 759 070. 2019;283:2018–9.
4. Huang Y, Jiang X, Liang XUE, Jiang G. Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer (Review). 2018;6063–76.
5. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Daniel P. Corresponding author. J Urol [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.106>
6. Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, et al. new england journal. 2013;213–23.
7. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Santis M De, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer . Part II : Treatment of Relapsing , Metastatic , and Castration-Resistant Prostate Cancer. 2017;71:630–42.
8. Javad M, Moghadam F, Taheri S, Peiravian F. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Castration- Resistant Prostate Cancer. 2018;17(May 2015):17–37.
9. Armstrong AJ. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) for Prostate Cancer. Version 2.2019 — April 17, 2019.
10. Salas Fragomeni RA, Amir T, Sheikhabaei S, Harvey SC, Javadi MS, Solnes L, et al. Imaging of Non-Prostate Cancers Using PSMA-Targeted Radiotracers: Rationale, Current State of the Field, and a Call to Arms. J Nucl Med [Internet]. 2018;jnumed.117.203570. Available from:

<http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.203570>

11. Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, Nava D, Gurel B, Bertan C, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2019;1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.030>
12. Abouzayed A, Yim C, Mitran B, Rinne SS, Tolmachev V, Larhed M, et al. Synthesis and Preclinical Evaluation of Radio-Iodinated GRPR / PSMA Bispecific Heterodimers for the Theranostics Application in Prostate Cancer. 2019;
13. Kawatani M, Yamamoto K, Yamada D, Kamiya M, Miyakawa J, Miyama Y, et al. Fluorescence Detection of Prostate Cancer by an Activatable Fluorescence Probe for PSMA Carboxypeptidase Activity. *J Am Chem Soc.* 2019;141:10409–16.
14. Pezaro C, Woo HH, Davis ID. Prostate cancer : measuring PSA. 2014;997–1001.
15. TC PET, Medina-Ornelas S et al. Correlación entre el volumen molecular tumoral evaluado con PET/TC con 68Ga-PSMA y los niveles de antígeno prostático específico. *Rev España Med Nucl e Imagen Mol* [Internet]. 2017;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2017.10.005>
16. García-pérez FO, Medina SS. Radiotrazadores empleados en medicina nuclear para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata. 2017;16:43–50.
17. Report C. Case Report Upcoming Role of Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Detecting Occult Metastases in Prostate Cancer. 2019;213–5.
18. Keidar Z, Gill R, Goshen E, Israel O, Davidson T, Morgulis M, et al. 68Ga-PSMA PET / CT in prostate cancer patients – patterns of disease , benign findings and pitfalls. 2018;1–8.
19. Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, Rassweiler J, Davis JW, Porphiglia F, et al. The role of

- 68 Ga-PSMA PET / CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer : a systematic review of the literature. 2018;(October):462–78.
20. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. PSMA-RADS Version 1 . 0 : A Step Towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA – targeted PET Imaging Studies. Eur Urol [Internet]. 2017;17–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.027>
 21. García-pérez FO, Davanzo J, López-buenrostro S, Santos-cuevas C. Head to head comparison performance of 99m Tc-EDDA / HYNIC-iPSMA SPECT / CT and Ga-PSMA-11 PET / CT a prospective study in biochemical recurrence prostate cancer patients. 2018;16(October).
 22. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2017;44(4):678–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3573-4>
 23. Giesel FL, Will L, Kesch C, Freitag M, Kremer C, Merkle J, et al. Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Initial Results with [¹⁸ F]PSMA-1007 PET/CT. J Nucl Med [Internet]. 2018;59(4):632–5. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.196329>
 24. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, Wagner S, Schäfers M, Bögemann M, et al. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(12):2055–61.
 25. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection efficacy of [¹⁸ F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. J Nucl Med [Internet]. 2018;(2):jnumed.118.212233. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.118.212233>

26. Rauscher I, Krönke M, König M, Gafita A, Maurer T. Matched-pair comparison of 68 Ga-PSMA-11 and 18 F-PSMA-1007 PET / CT : frequency of pitfalls and detection efficacy in biochemical recurrence after radical prostatectomy Original Research. 2019;1–30.
27. Karimi E, Alessandria CD, Li Y, Bartel A, Köhner M, Höllriegl V, et al. Physica Medica The effect of attenuation map , scatter energy window width , and volume of interest on the calibration factor calculation in quantitative 177 Lu SPECT imaging : Simulation and phantom study. 2018;56(July):74–80.
28. Eficacia de los análogos de somatostatina radiomarcados (90Y-DOTATOC y 177Lu-DOTATATE) en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos, experiencia de centro único en México. Rev España Med Nucl e Imagen Mol [Internet]. 2016;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2016.09.005>
29. Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, Dorisio TMO, Baum RP, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. 2017;(2011):125–35.
30. Lurie RH, Neuroendocrine and Adrenal Tumors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2019 — March 5, 2019.
31. Afshar-romieh A, Haberkorn U, Zechmann C, Armor T, Mier W, Spohn F, et al. Repeated PSMA-targeting radioligand therapy of metastatic prostate cancer with 131 I-MIP-1095. 2017;950–9.
32. Müller C, Umbricht CA, Gracheva N, Tschan VJ, Pellegrini G, Bernhardt P, et al. Terbium-161 for PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer. 2019;1919–30.
33. Sathekge M, Knoesen O, Meckel M, Modiselle M, Vorster M, Marx S. Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. 2017;10–1.

34. Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, Lawal IO, Knoesen O, Giesel FL, et al. Downloaded from jnm.snmjournals.org by on July 28, 2019. For personal use only. 2019;(3).
35. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, Reyneke F, Lawal I, Lengana T, et al. Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer : a pilot study. 2018;
36. Azorín-vega E, Rojas-calderón E, Ferro-flores G, Aranda- L. Assessment of the radiation absorbed dose produced by ^{177}Lu -iPSMA, ^{225}Ac -iPSMA and $^{223}\text{RaCl}_2$ to prostate cancer cell nuclei in a bone microenvironment model. *Appl Radiat Isot* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.01.020>
37. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Schlenkhoff CD, Gärtner F, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. 2016;7(11).
38. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer : a systematic review and. 2017;(February):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pcan.2017.23>
39. Willowson K, Violet J, Shin J, Emmett L, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer : a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. 2017;
40. Eyben FE Von, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I. Third-line treatment and ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer : a systematic review. 2017;
41. Sarnelli A, Belli ML, Iorio V Di, Mezzenga E, Celli M, Severi S, et al. Infusion and Glutamate Tablet Administration : 2016-002732-32 IRST Protocol. 2019;

42. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. Articles [¹⁷⁷Lu] -PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre , single-arm , phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;2045(18):1–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)
43. Santos-cuevas C, Ferro-flores G, Garc FO, Jim N, Ram G, Ocampo-garc B, et al. and Evaluation in Patients with Advanced Prostate Cancer. 2018;2018.
44. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone : Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. 2012;26(7).