

PET CT EN CÁNCER DE PRÓSTATA



DR. GERARDO DOS SANTOS

CENTRO URUGUAYO DE IMAGENOLÓGÍA MOLECULAR, CUDIM

FACULTAD DE MEDICINA, UDELAR

MONTEVIDEO, URUGUAY

CÁNCER DE PRÓSTATA

INTRODUCCIÓN - EPIDEMIOLOGÍA

- El cáncer de la próstata es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo.
- En Uruguay, el cáncer de próstata constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer en el hombre.

El uso cada vez más difundido de la dosificación del Antígeno Prostático Específico (PSA), así como el envejecimiento de la población, nos ha expuesto a un aumento progresivo en la incidencia de la enfermedad y a una migración en cuanto al estadio clínico al momento del diagnóstico.

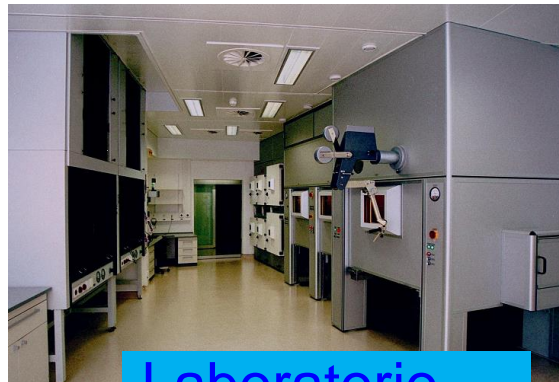
En consecuencia, la detección y el tratamiento oportuno del cáncer de próstata constituyen una de las prioridades sanitarias para nuestro país.

PET: POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

- Es la técnica de diagnóstico por imagen más moderna de la medicina nuclear que es capaz de estudiar celular y metabólicamente numerosos órganos.
- El procedimiento se basa en detección y análisis de la distribución de un radioisótopo emisor de positrones administrado al paciente a través de una inyección intravenosa.
- El equipo y el procedimiento se componen de 3 subunidades: Ciclotrón, laboratorio de radiofarmacia y cámara de positrones.



Ciclotron

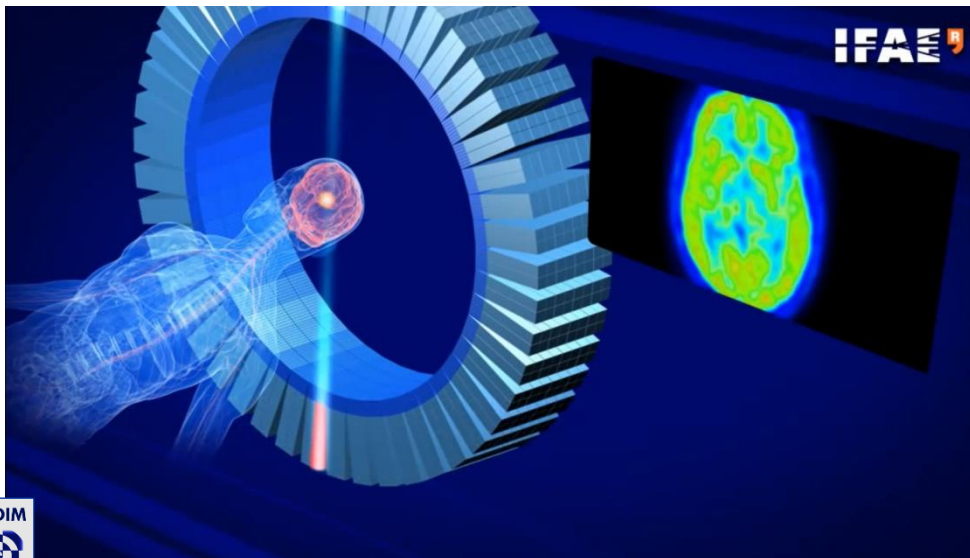
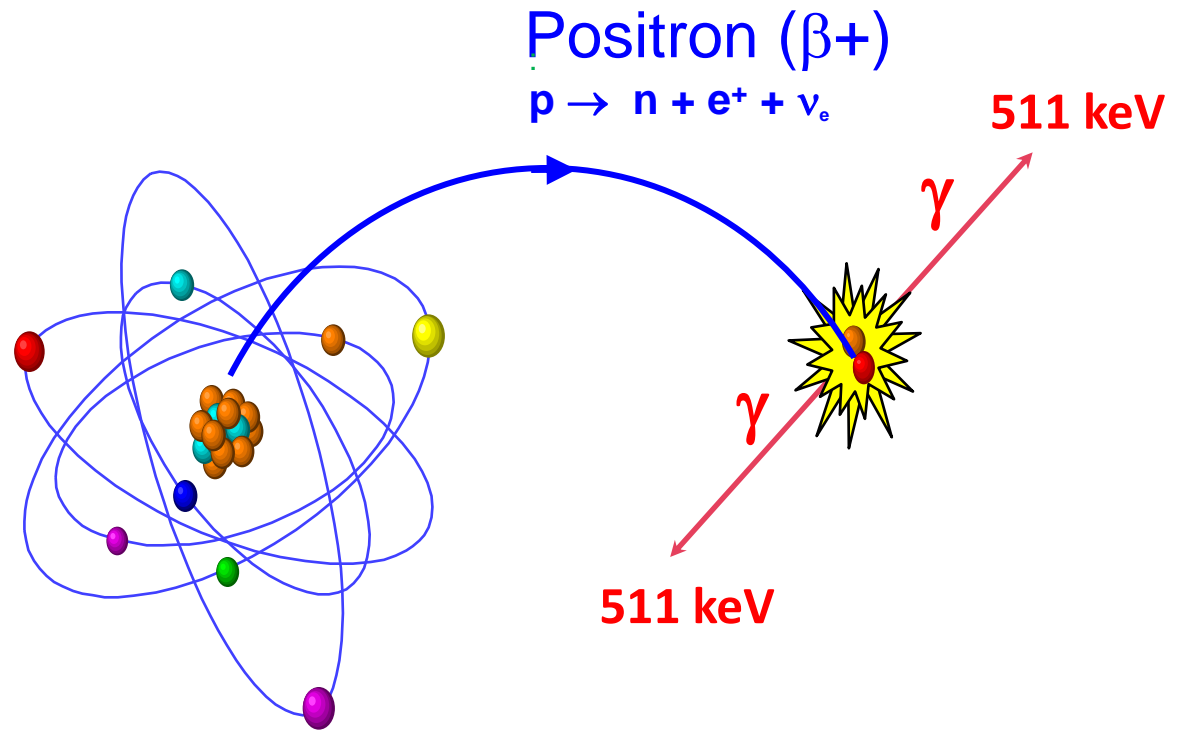


Laboratorio

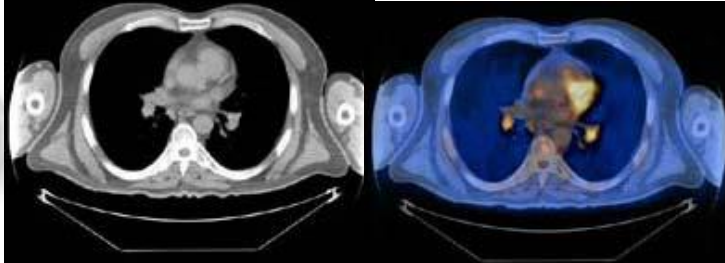
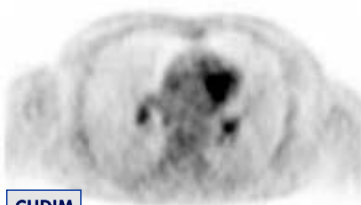
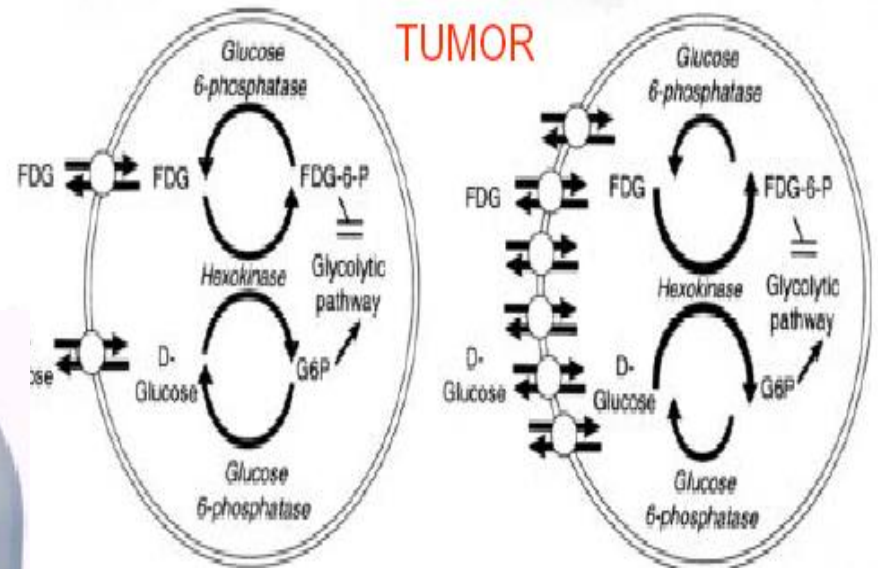
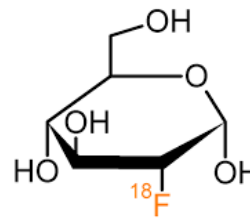
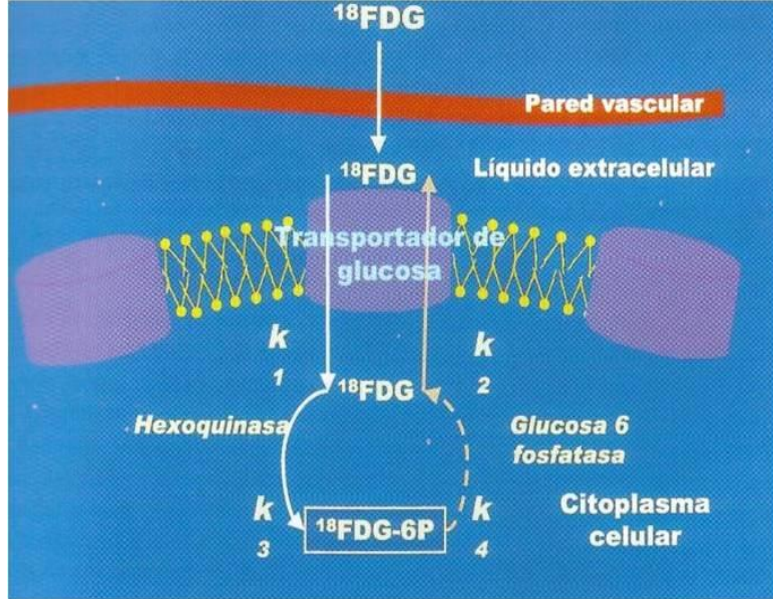


Cámara PET

EMISIÓN DE POSITRONES



**DETECCION
POR
COINCIDENCIA**



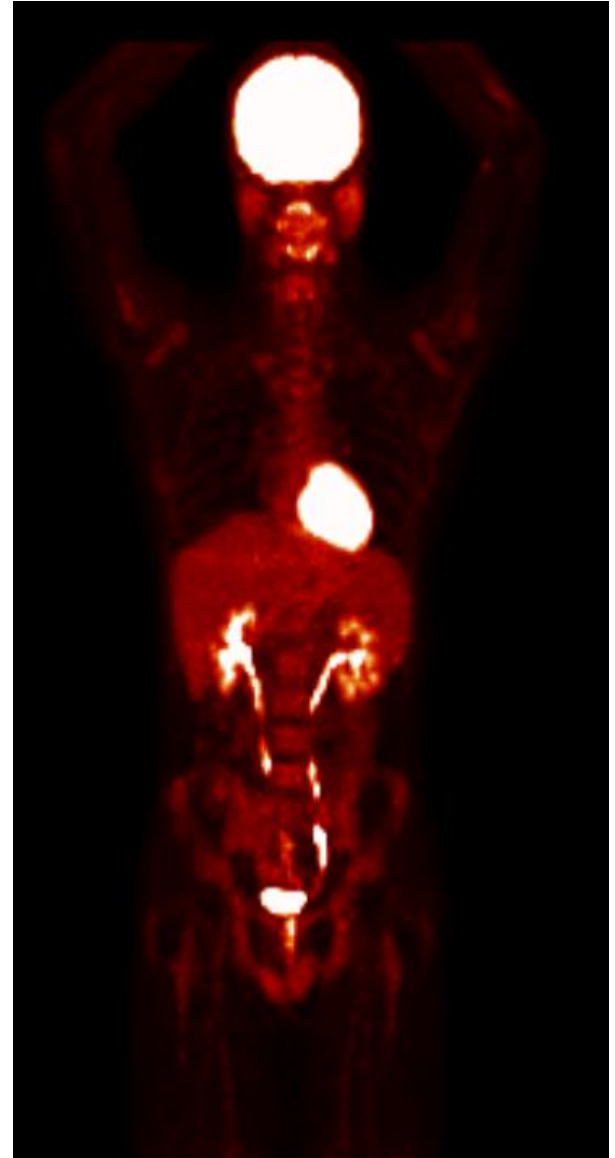
PET/CT

^{18}F FDG EN CANCER DE PROSTATA

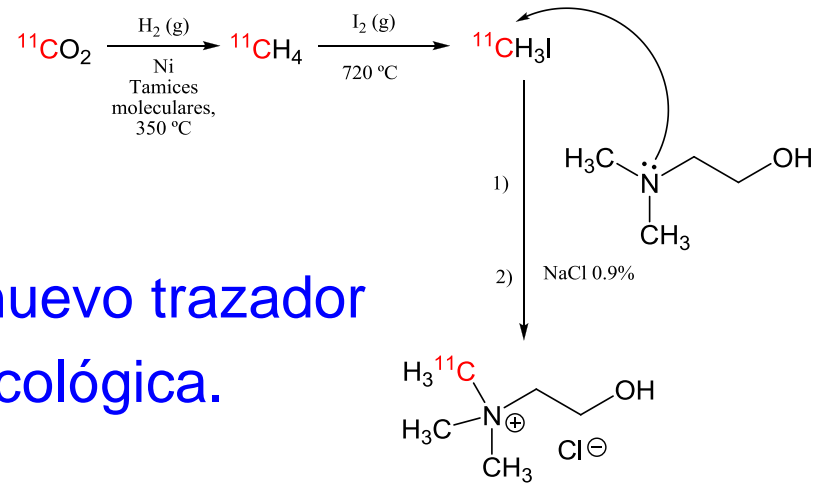
- La ^{18}F -FDG no es un radiotrazador ideal para su uso en urología debido a su eliminación urinaria.
- Además, existe una relativa baja captación de FDG por los tumores de próstata.
- Existe similitud en la dinámica del radiotrazador entre tumores e hipertrofias prostáticas benignas.
- Tumores agresivos.

Recomendaciones:

No se recomienda la utilización del radiofármaco ^{18}F -FDG en la adquisición de imágenes con sistemas PET o PET/TAC para la evaluación del cáncer de próstata, ya que su baja sensibilidad no lo hace recomendable.



COLINA

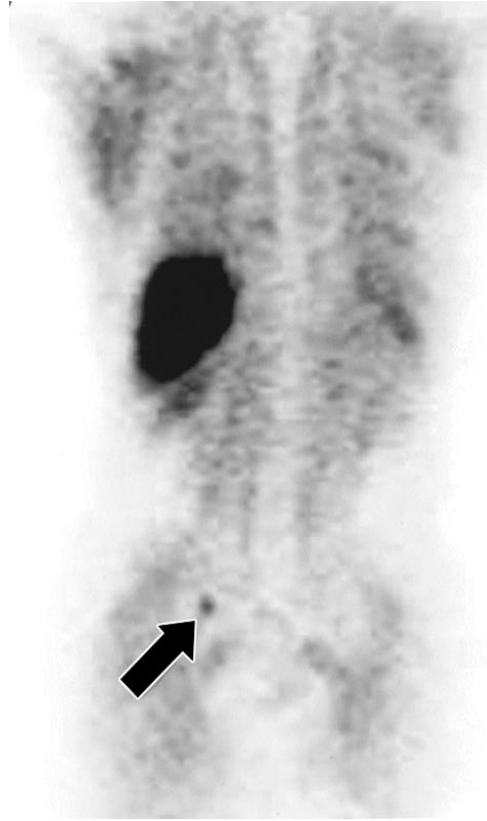


- Hara et al introdujeron la Colina como nuevo trazador para exploraciones PET en patología oncológica.
- Permite valorar diversos tumores: carcinoma broncoalveolar, glioma de bajo grado, meningioma, cáncer de vejiga, cáncer de próstata.
- Colina: Precursor de la biosíntesis de la fosfatidilcolina, clase de fosfolípido presente en las membranas celulares (MC).
- En el cancer de prostata hay una estimulación de la enzima colinquinasa, y por tanto, aumenta la fosforilación de la molécula y su captación.

POSITIVE [11C]CHOLINE AND NEGATIVE [18F]FDG WITH POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN RECURRENCE OF PROSTATE CANCER



^{18}F -FDG



^{11}C -COLINA



RM

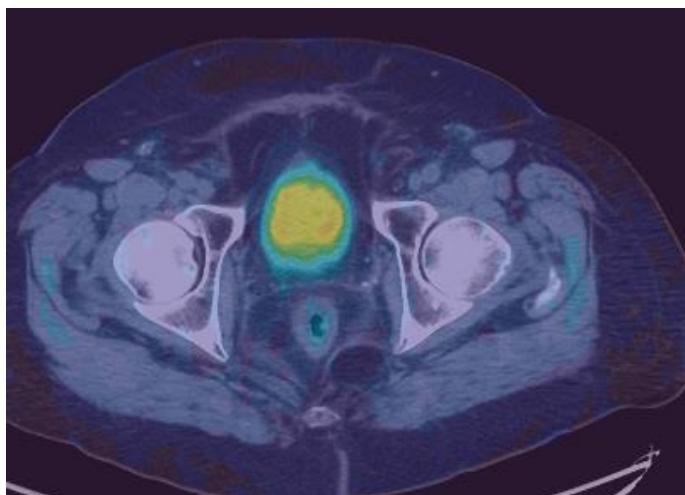
^{11}C -Colina más sensible que ^{18}F FDG (61% vs. 31% respectivamente)

COLINA

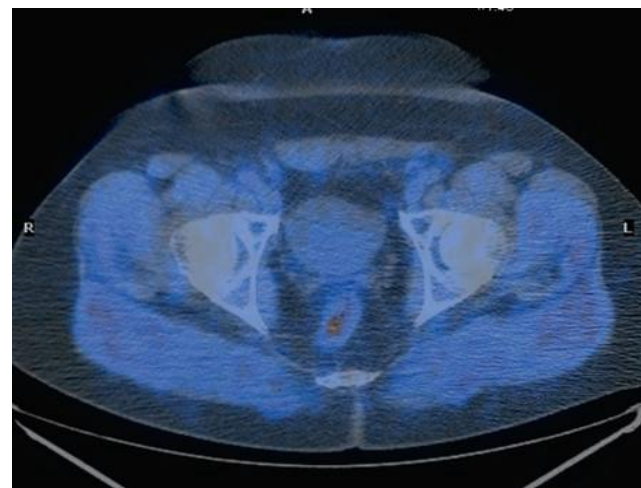
Isotopo	Tiempo de semidesintegración (min)	Energía Max del positron (Mev)	Producción	Excreción urinaria
^{11}C	20,3	0,96	Ciclotrón	Minima
^{18}F	109,8	0,64	Ciclotrón	Mayor

Murphy RC, et al. AJR 2011; 196:1390-98

^{18}F -COLINA



^{11}C -COLINA



Piert M, et al. J Nucl Med 2009; 50:1585–1593

¹¹C-COLINA: EN ESTADIFICACION PRIMARIA

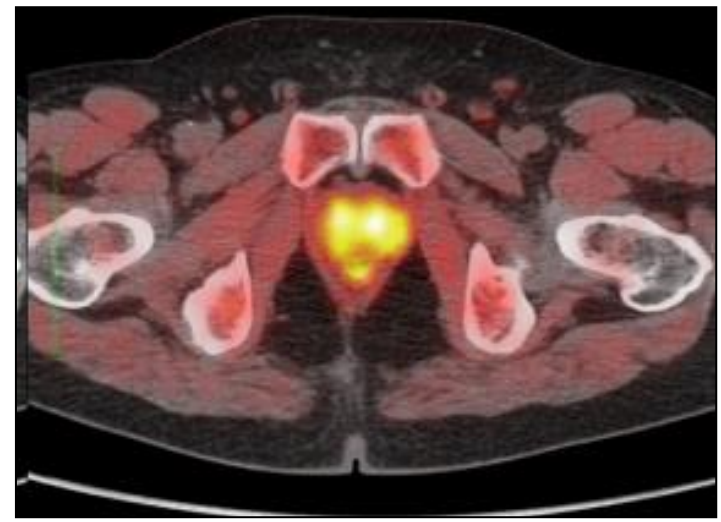
- Varios estudios han mostrado, en pacientes con cáncer de próstata, captación de ¹¹C - Colina en el tumor primitivo y en sus metástasis.
- De todas formas los resultados son controvertidos ya que la ¹¹C - Colina es captada por el tejido prostático normal y patología prostática benigna (prostatitis, hipertrofia prostática) lo que limita la técnica.
- Util en casos seleccionados.
- Baja sensibilidad para tumores pequeños por debajo de la resolución espacial de los equipos PET(1cm). S: 66%-81%; E: 43%-87% (global).

Conclusiones: Técnica no recomendada en la evaluación del tumor primario.

¹¹C-COLINA: INDICACION

REESTADIFICACION:

Prostatectomía radical o radioterapia con RBQ, definida por aumento de PSA > 0,4 ng/ml



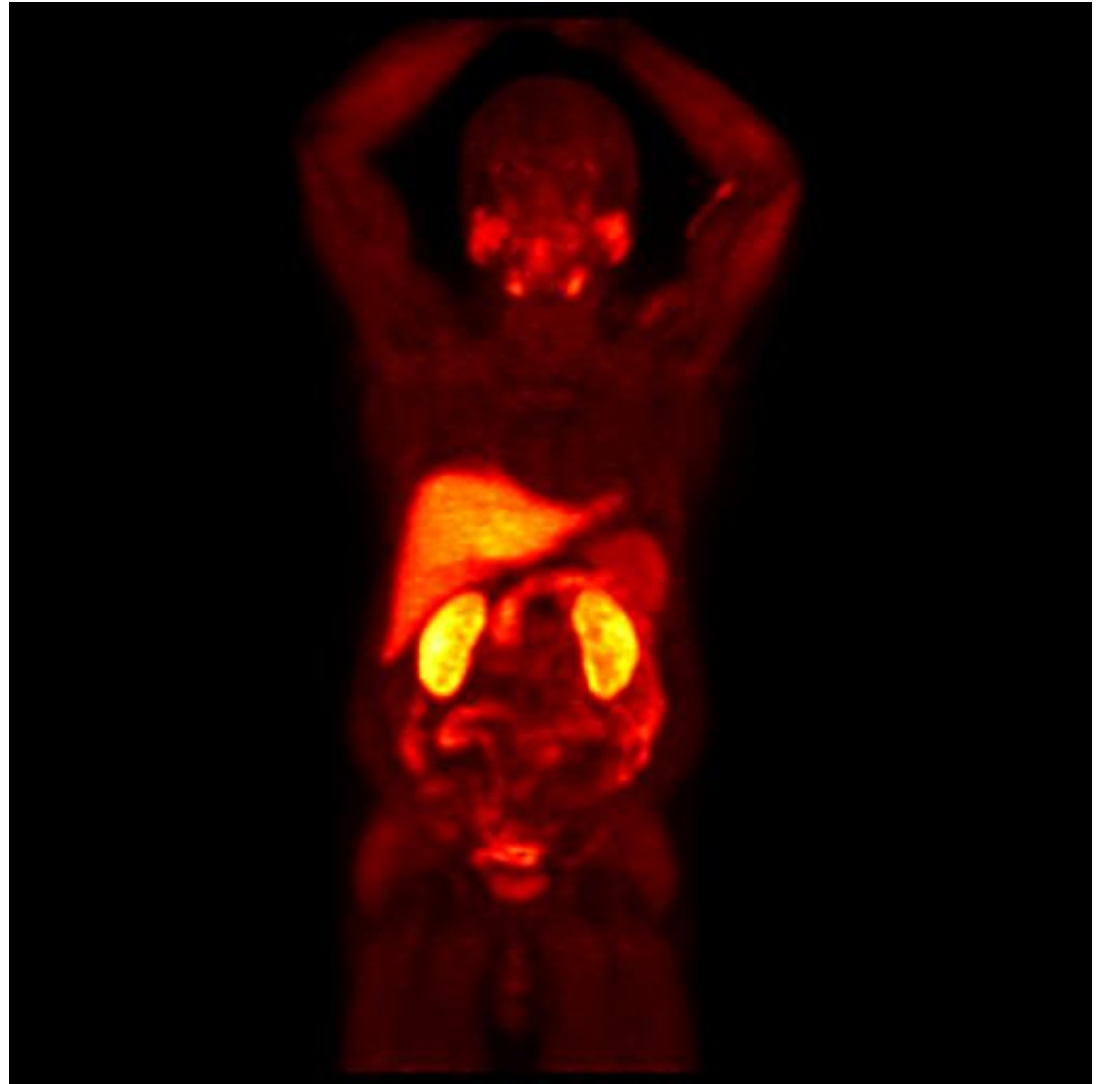
Piert M, et al. J Nucl Med 2009; 50:1585–1593

S: 85%, E: 93% para la detección de enfermedad recurrente en pacientes con RBQ luego de prostatectomía radical (n=358).

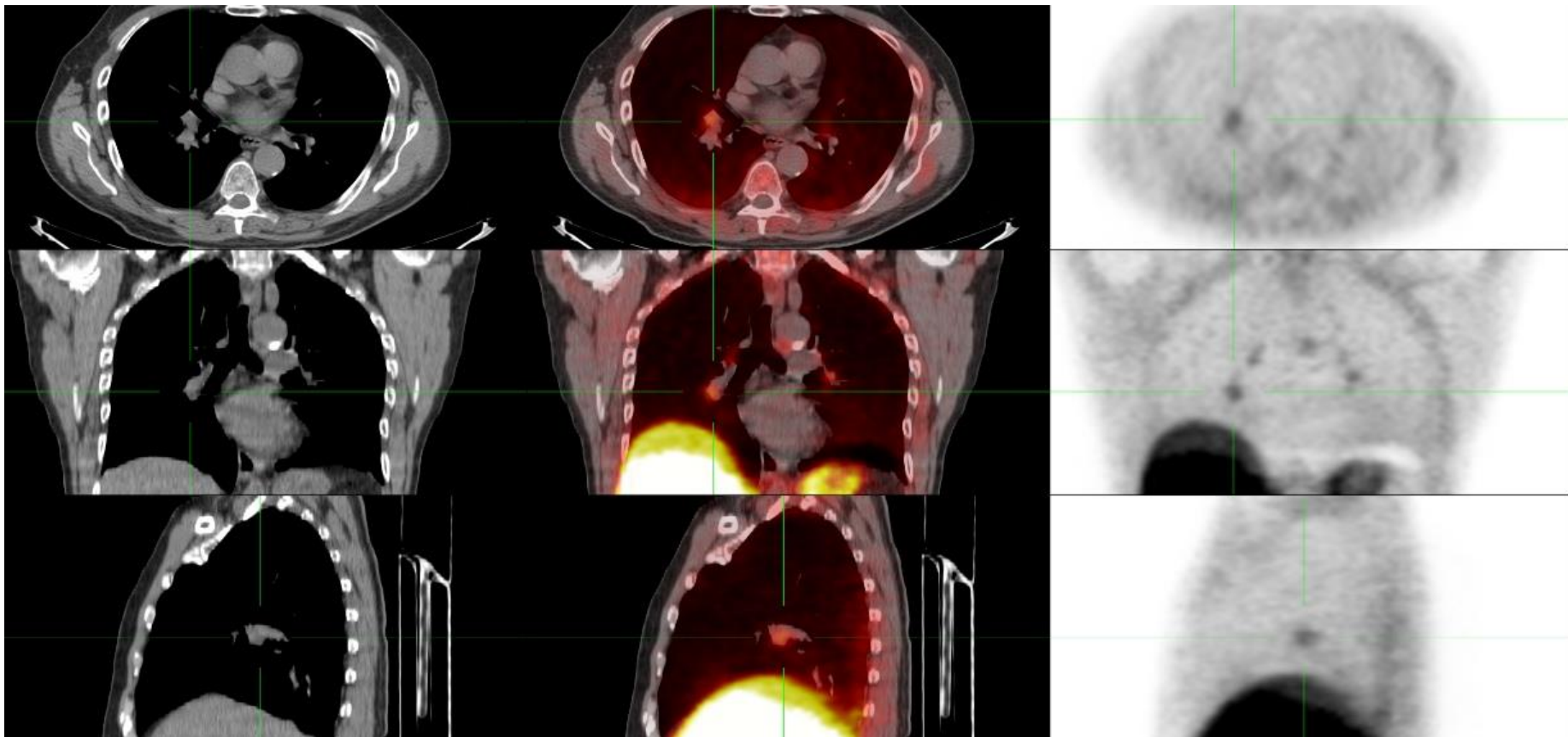
Murphy RC, et al. AJR 2011; 196:1390-98

^{11}C -COLINA BIODISTRIBUCION NORMAL

- Captación aumentada en glándulas salivales, páncreas, hígado, estómago, bazo, suprarrenales, intestino y corteza renal.
- Captación variable en glándula prostática, hilos pulmonares y baja captación difusa en médula ósea.
- Baja excreción urinaria.



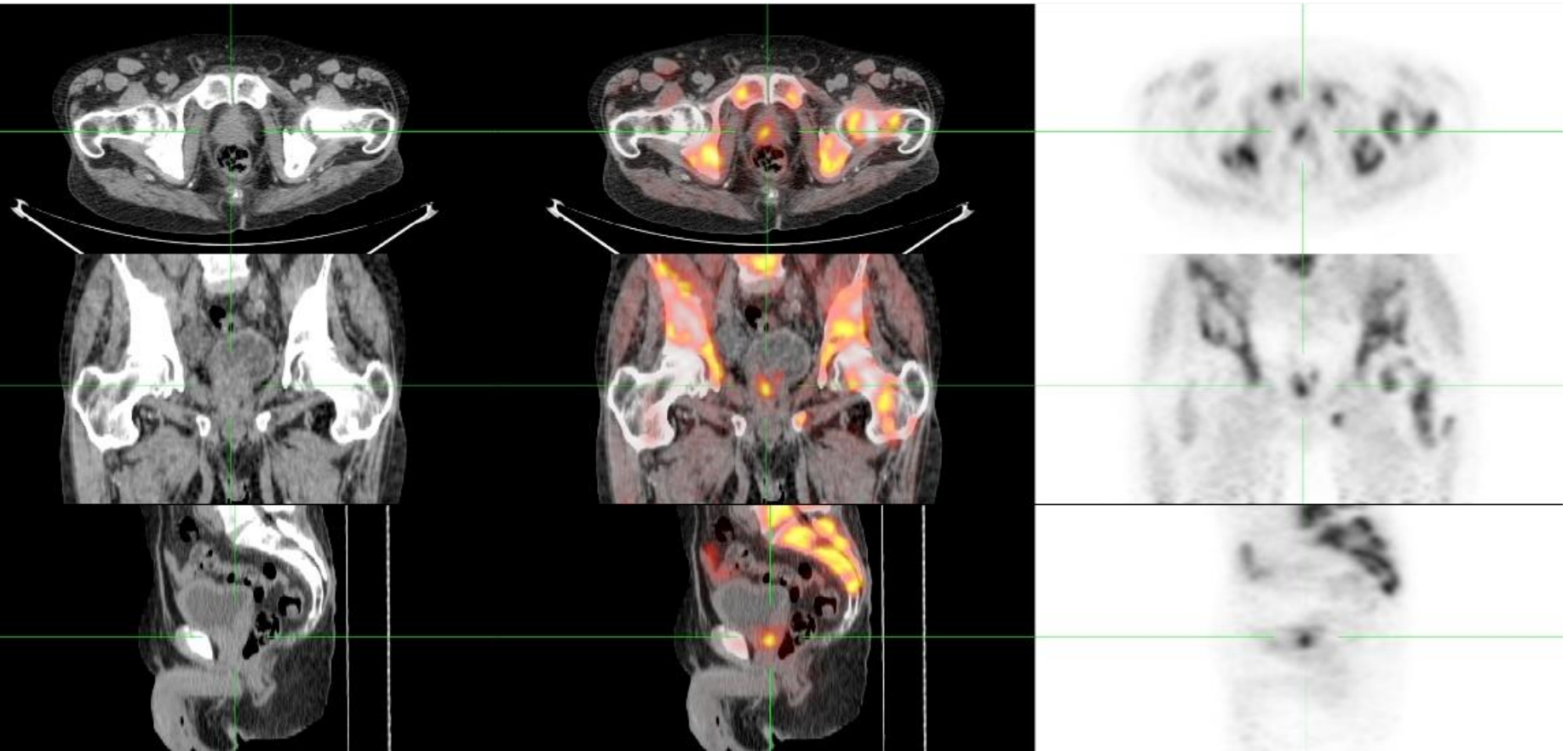
^{11}C -COLINA: CAPTACIÓN NORMAL EN HILIOS PULMONARES



^{11}C -COLINA: CAPTACIÓN EN PRÓSTATA



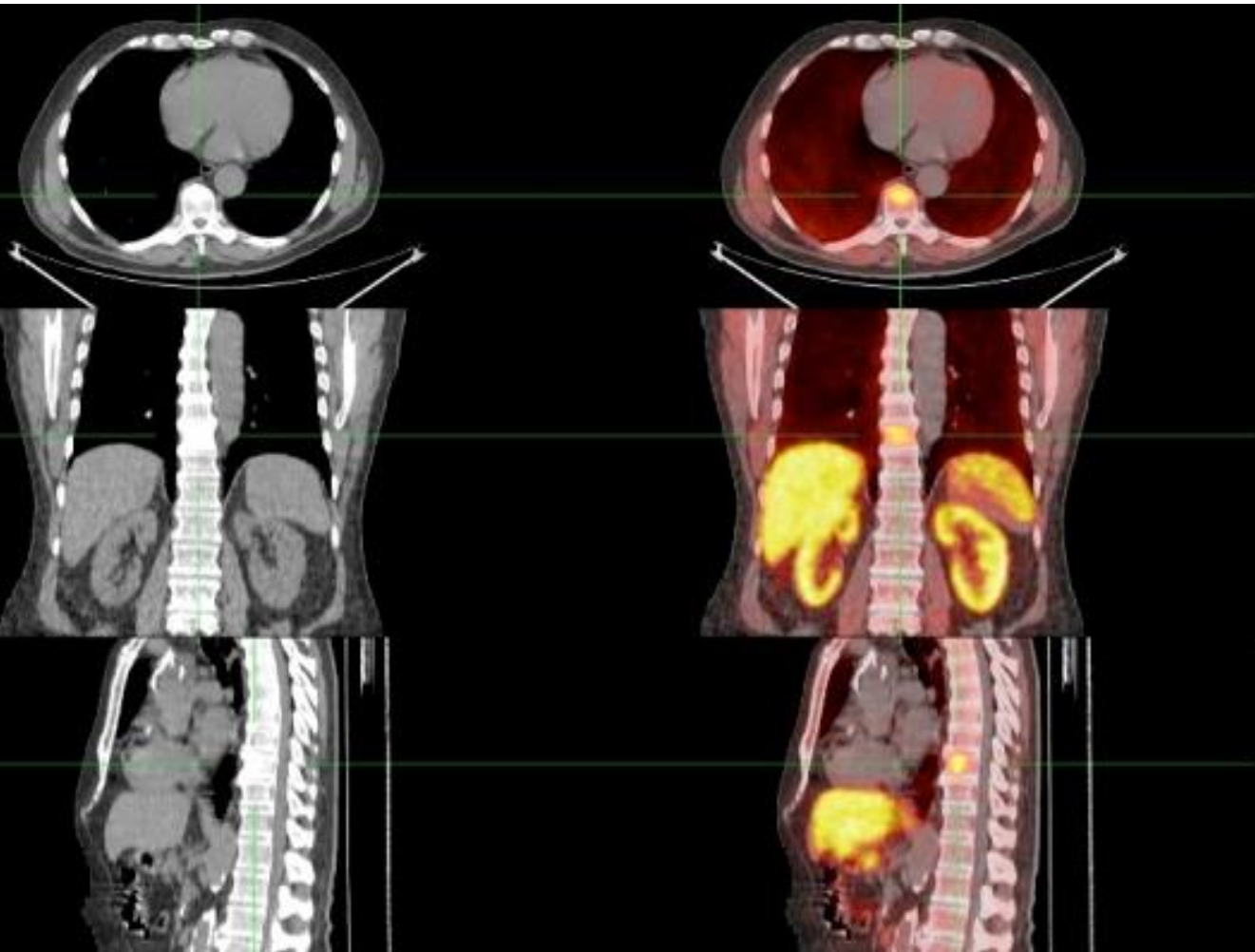
^{11}C -COLINA: CAPTACIÓN EN PRÓSTATA Y LESIONES ÓSEAS



PSA 120

Nótese la ausencia de captación en vejiga.

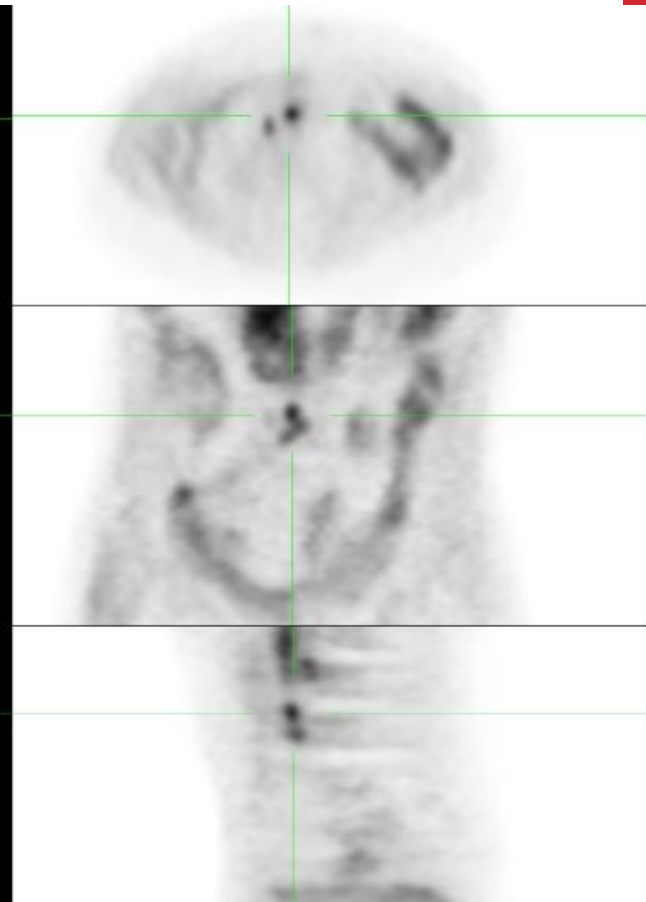
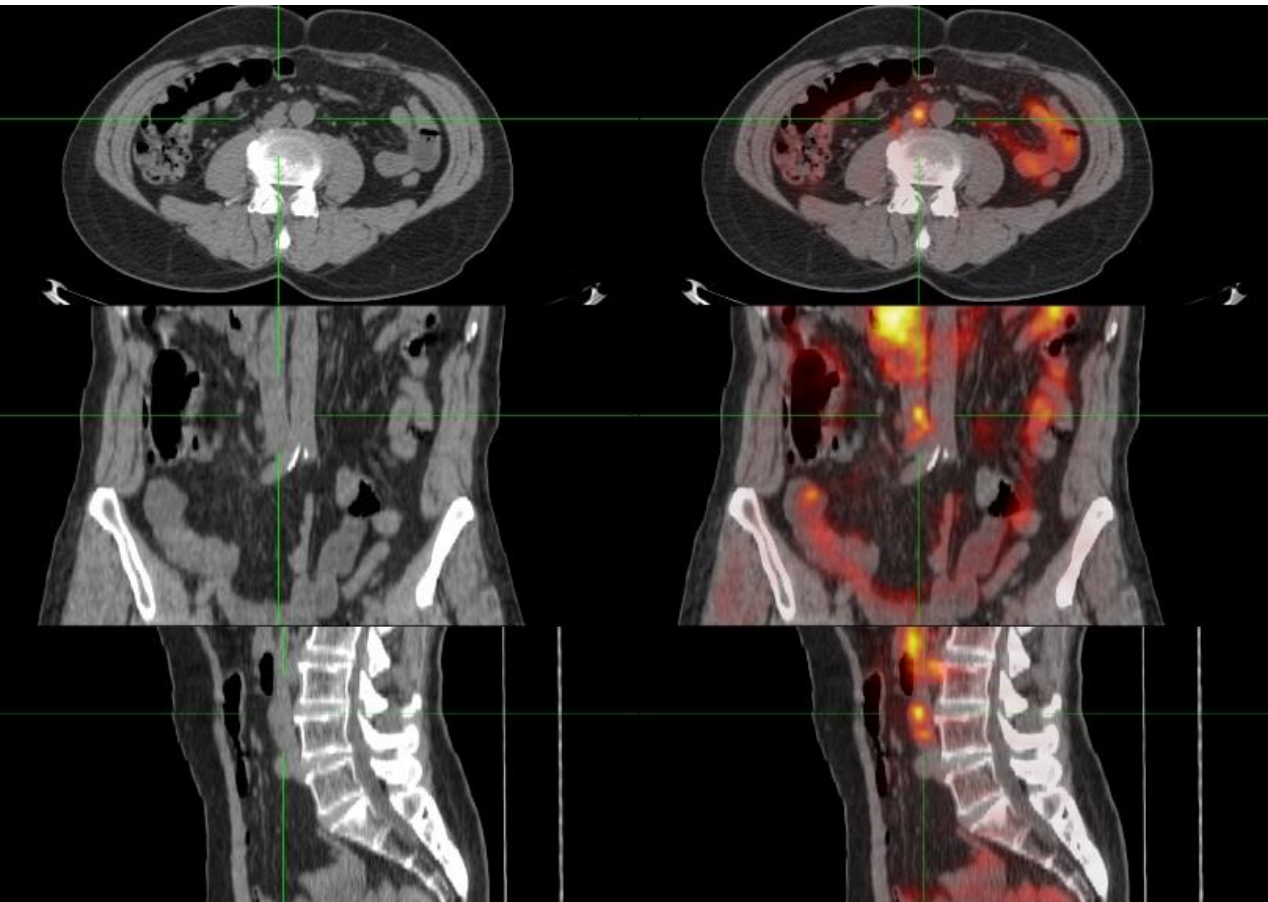
¹¹C-COLINA: CAPTACIÓN ÓSEA



Hay experiencia que demuestra una buena eficacia del PET con ¹¹C – Colina para la detección de metástasis óseas, durante el estudio de extensión del tumor primitivo prostático

Piert M, et al J Nucl Med 2009; 50:1585–1593

¹¹C-COLINA: EVALUACIÓN GANGLIONAR



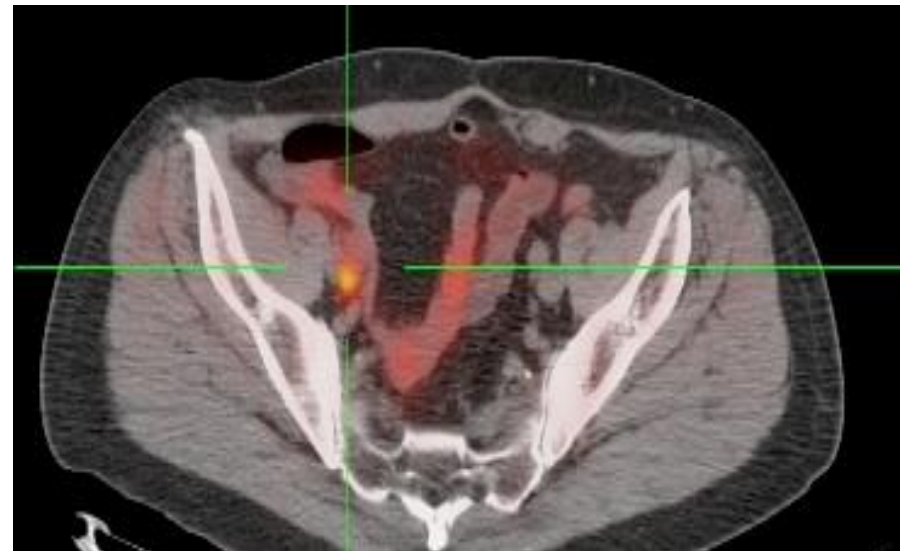
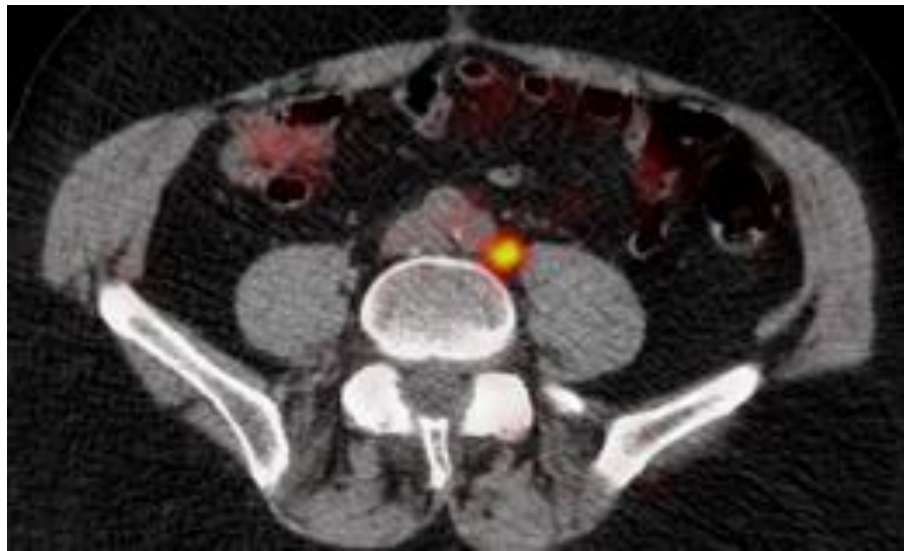
PET-COL valores de S: 60%-100% y de E: 66%-98%, mientras que los correspondientes del CT: 26%-56% y 80%-83% y los de la RM: 22%-56% y 79%-83%, respectivamente.

Murphy RC, et al. AJR 2011; 196:1390-98

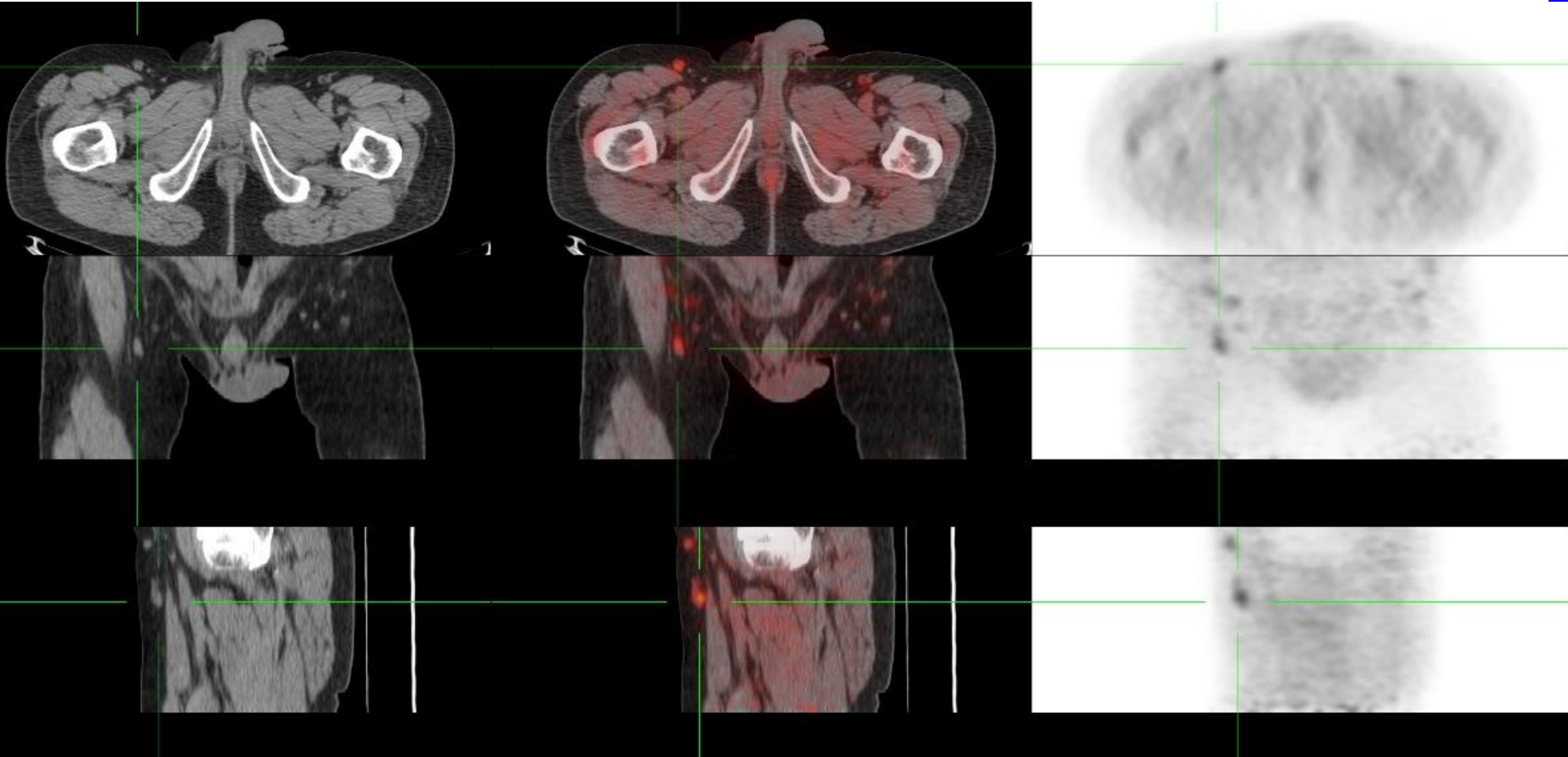
^{11}C -COLINA: EVALUACIÓN GANGLIONAR

Captación en *sector medio y proximal de cadena ilíaca externa*: alta sospecha, mientras que captación distal de esta cadena e inguinal es de baja sospecha, especialmente cuando es bilateral.

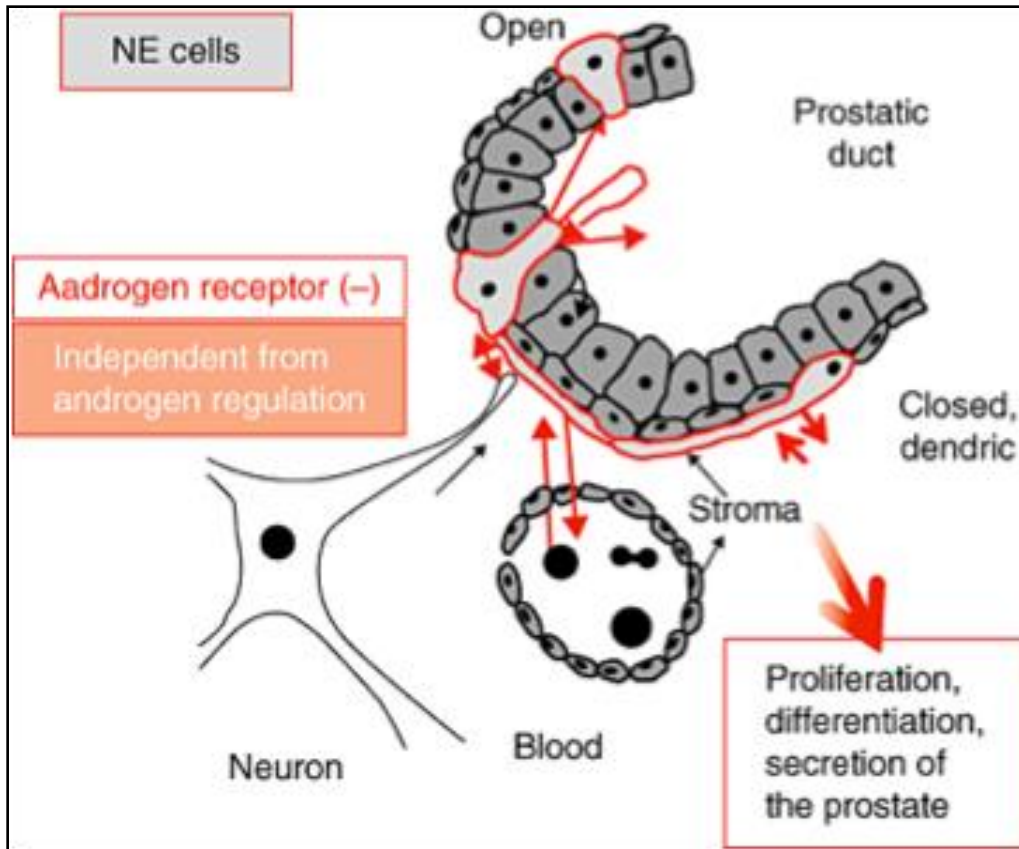
Murphy RC, et al. AJR 2011; 196:1390-98



^{11}C -COLINA: GANGLIOS INGUINALES



¿PORQUÉ ⁶⁸GA-DOTATATE?



- Existen células neuroendócrinas en la próstata normal.
- Forman una red de comunicación vinculada con la regulación de la proliferación celular.
- Origen embriológico.
- Independientes de la estimulación androgénica.
- Diferenciación neuroendócrina.

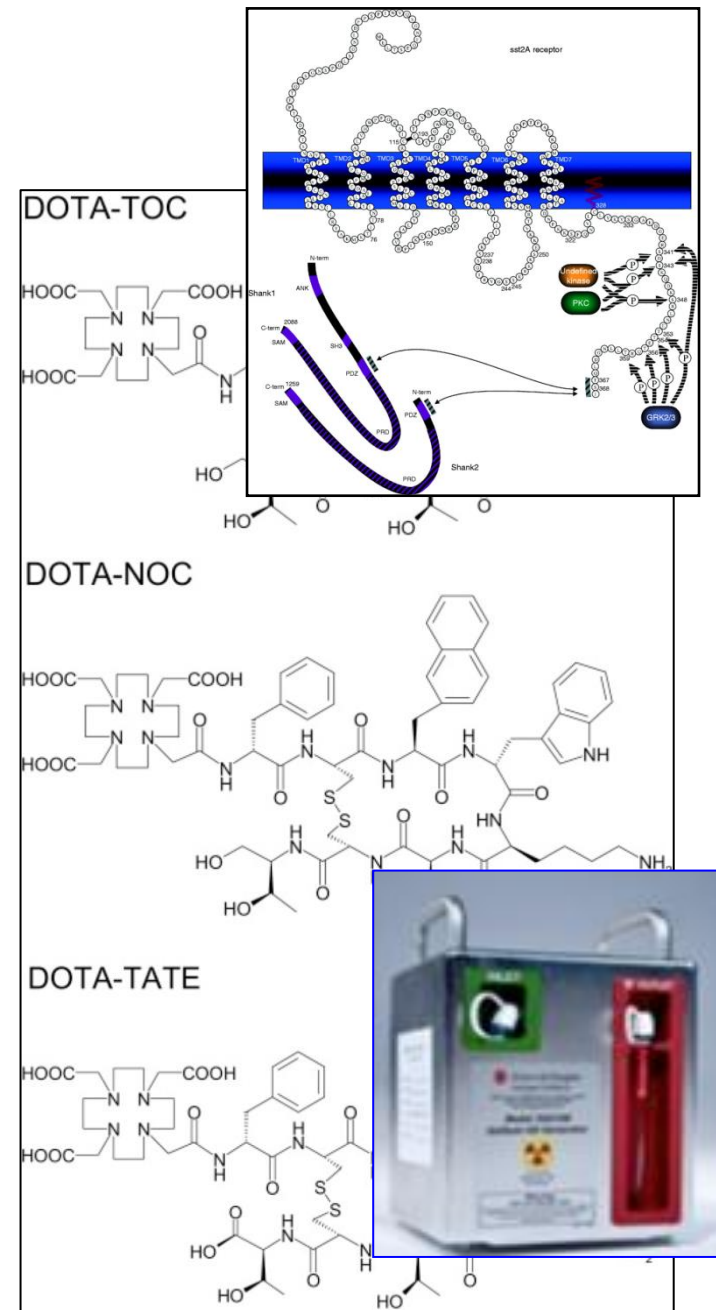
Komiya A, et al. *Int J Urol* 2009; 16:37-44.

Matei DV, et al. *Clinical Genitourinary Cancer* 2012; 10:164-73.

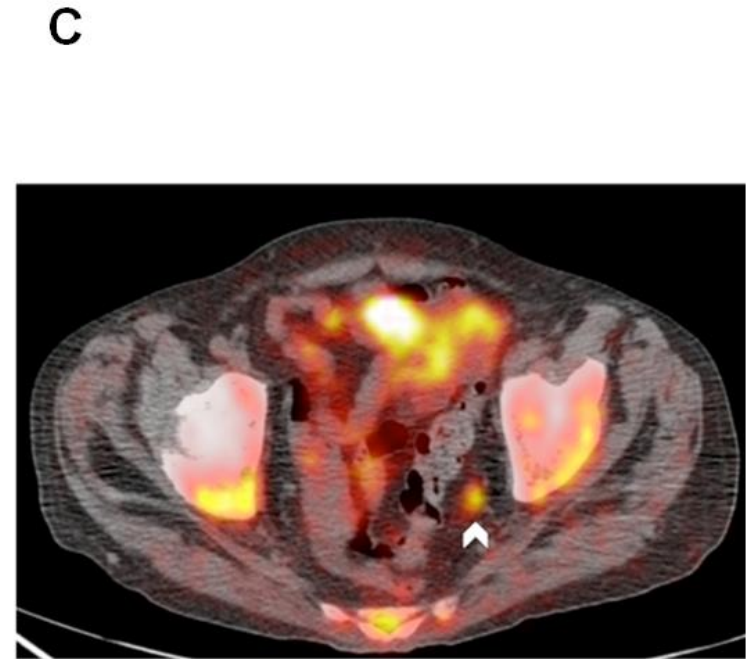
⁶⁸Ga-DOTATATE

- La somatostatina interactúa con receptores que se expresan en las células NE (SSTR), los cuales también están presentes en células del estroma y del endotelio prostático.
- 5 subtipos (1-5): 2A y 2B son los más comúnmente expresados en las células NE (95%).
- Sobreexpresión del SSTR2 en pacientes con cáncer de próstata recurrente.
- Los SSTR median efectos anti tumorales incluyendo la inhibición de la angiogénesis, proliferación y promoción de apoptosis.

Es posible evaluar la presencia de estos receptores mediante ⁶⁸Ga-DOTATATE.



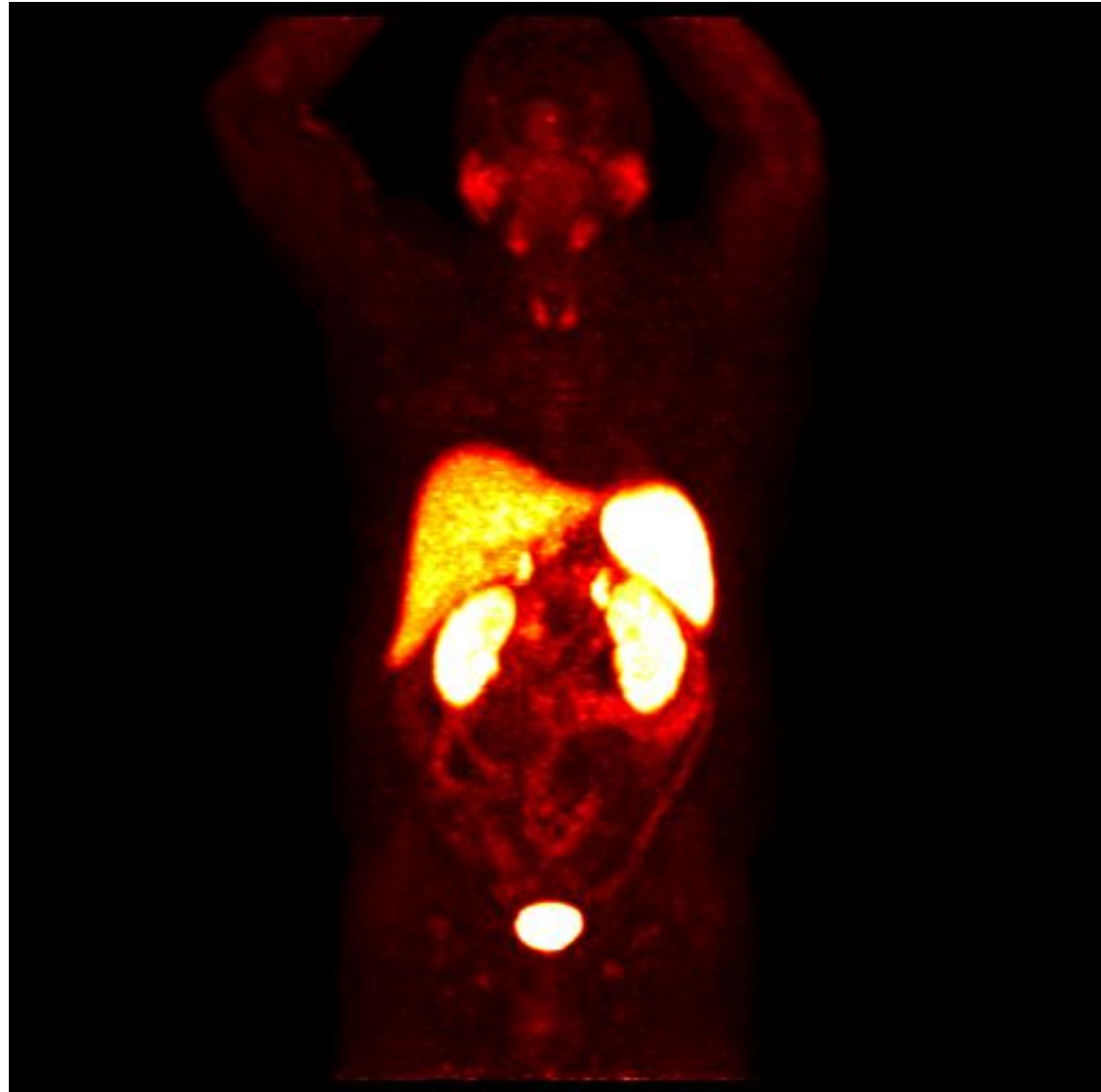
PRIMERA COMUNICACIÓN:



MIP ^{68}Ga -DOTATATE

Biodistribución normal:

Higado, bazo, riñones, vejiga, vesícula, intestino, hipófisis, tiroides, SR, cabeza de páncreas, linfocitos y macrófagos activados.



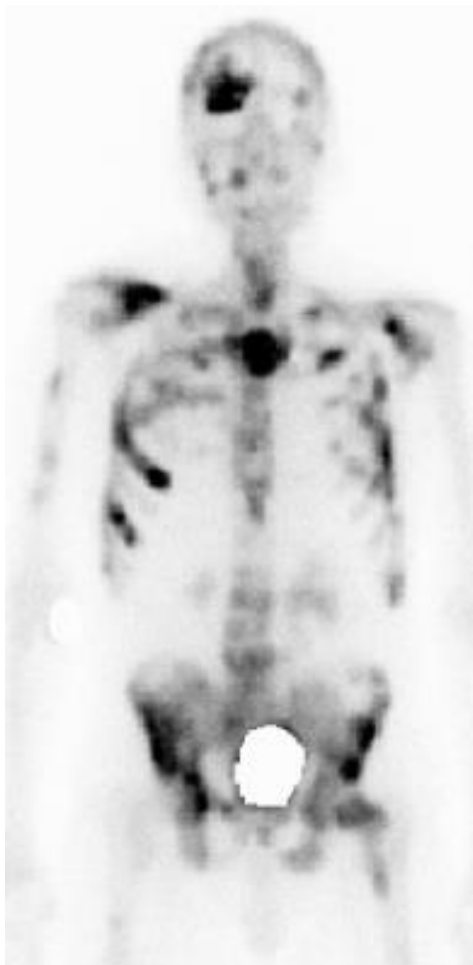
OBJETIVO

Comparación del ^{68}Ga -DOTATATE y la ^{11}C -Colina en pacientes con cáncer de próstata hormonresistentes (CPHR) en recaída bioquímica (RBQ).

MATERIAL Y MÉTODOS

- 64 pacientes.
- RBQ bajo hormonoterapia y media de PSA = 4.25 ng/mL
- Ambos estudios se realizaron con un intervalo no mayor a 2 semanas.
- Análisis cualitativo y cuantitativo (SUV) por dos observadores.
- Gold standard: histopatología y/o seguimiento clínico.

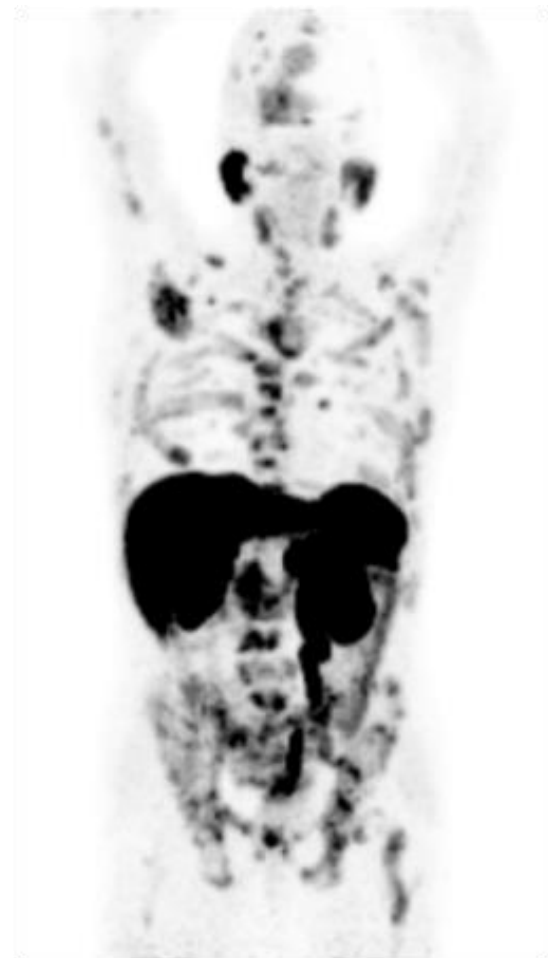
CAPTACIÓN ÓSEA



^{99m}Tc -MDP



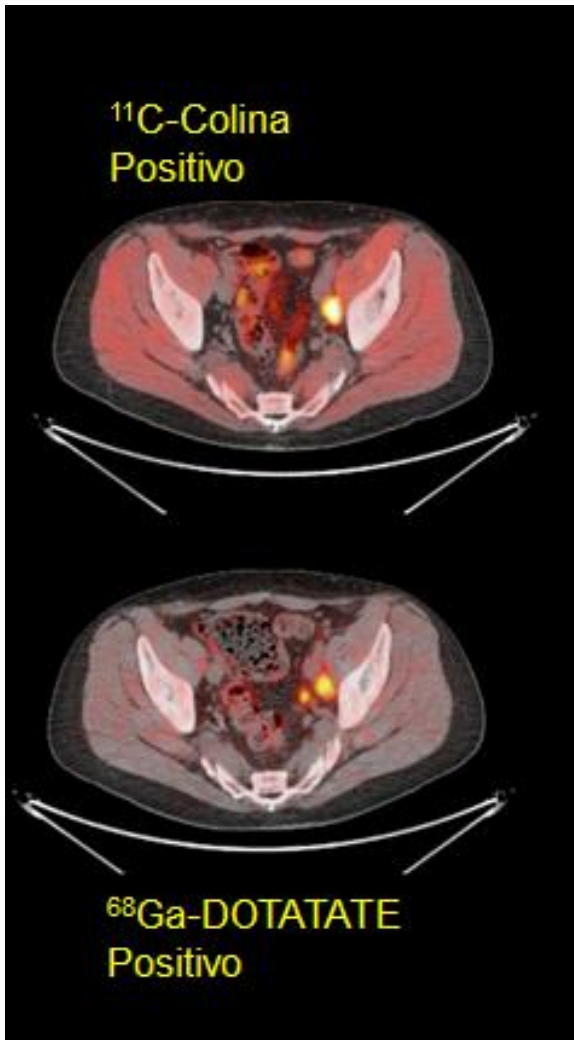
^{11}C -Colina



^{68}Ga -DOTATATE

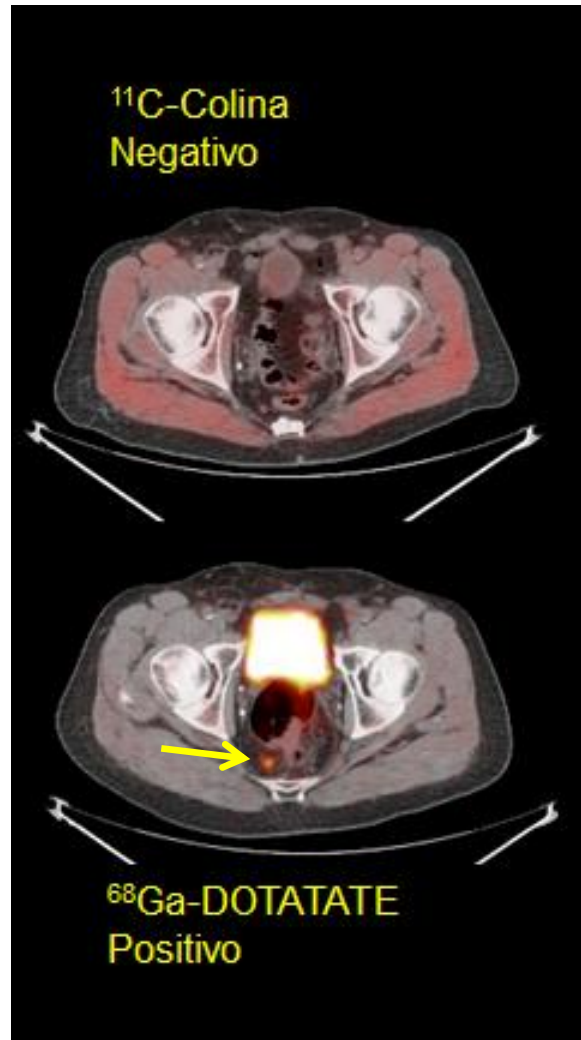
La avidéz de la colina por las metástasis ósas es inversamente proporcional al grado de esclerosis.

VP



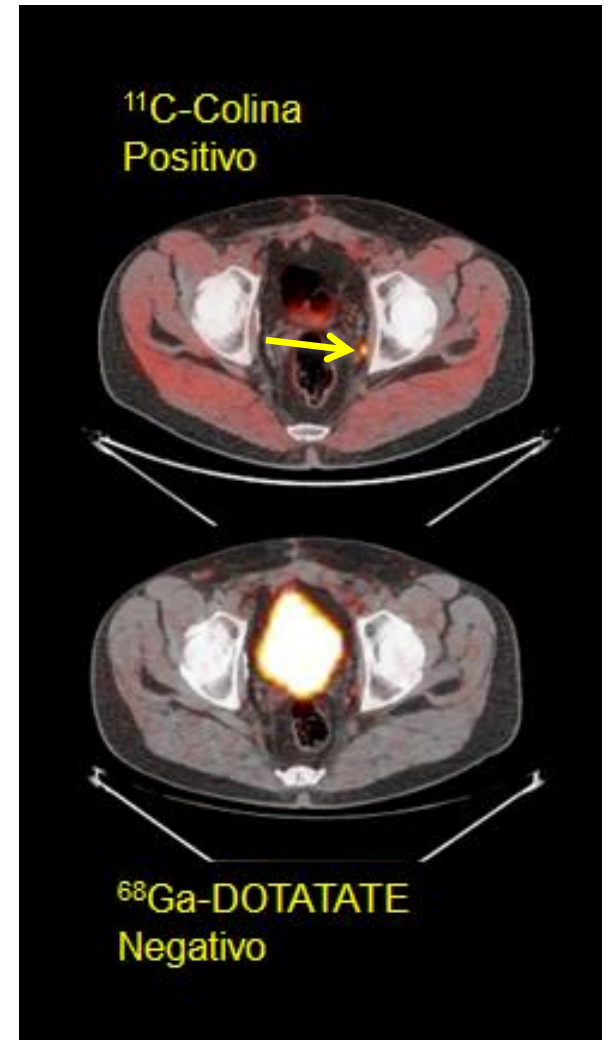
VP

VN



FP

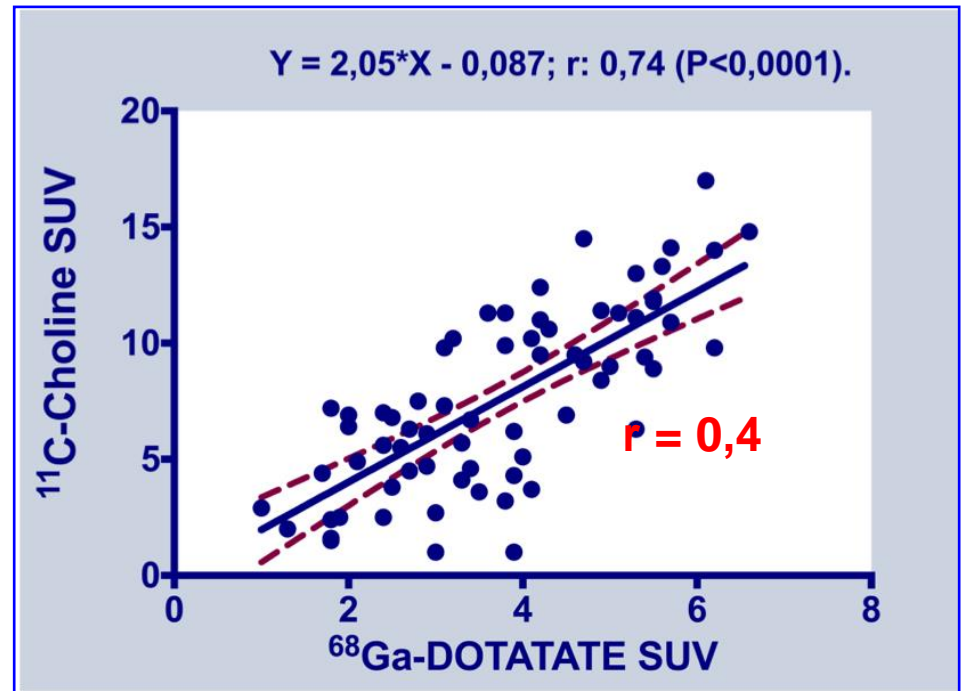
FP



VN

RESULTADOS

- Ambas técnicas positivas en 31 pacientes.
- Resultados concordantes en 87.5%.
- Sensibilidad 80%
Especificidad 90%.
- 5 falsos positivos.
- PSA <4.25 Sensibilidad 0,63 y PSA ≥ 4.25 Sensibilidad 0,89.
- Correlación significativa entre el SUVm de ambos trazadores SUVm ^{11}C -Colina > SUVm ^{68}Ga -DOTATATE



DISCUSION/ CONCLUSION



- El PET CT con ^{68}Ga -DOTATATE y ^{11}C -Colina tienen valor complementario en pacientes con cáncer de próstata hormono resistente en RBQ.
- Los receptores de la somatostatina también se expresan en los macrófagos, lo que puede limitar la especificidad para la detección de enfermedad metastásica oculta (inflamación).
- ¿Es posible una radioterapia metabólica con analogos de la somatostatina radiomarcada?

¹¹C-COLINA: SENSIBILIDAD VARÍA CON PSA

PSA	SENSIBILIDAD
< 1 ng/ml	36%
entre 1 y 2 ng/ml	43%
entre 2 y 3 ng/ml	62%
> 3 ng/mL	73%



Poca sensibilidad en RBQ con valores de PSA entre 0,4-4,0 ng/ml

Se requieren trazadores con mejor sensibilidad para pacientes en RBQ con menores valores de PSA.

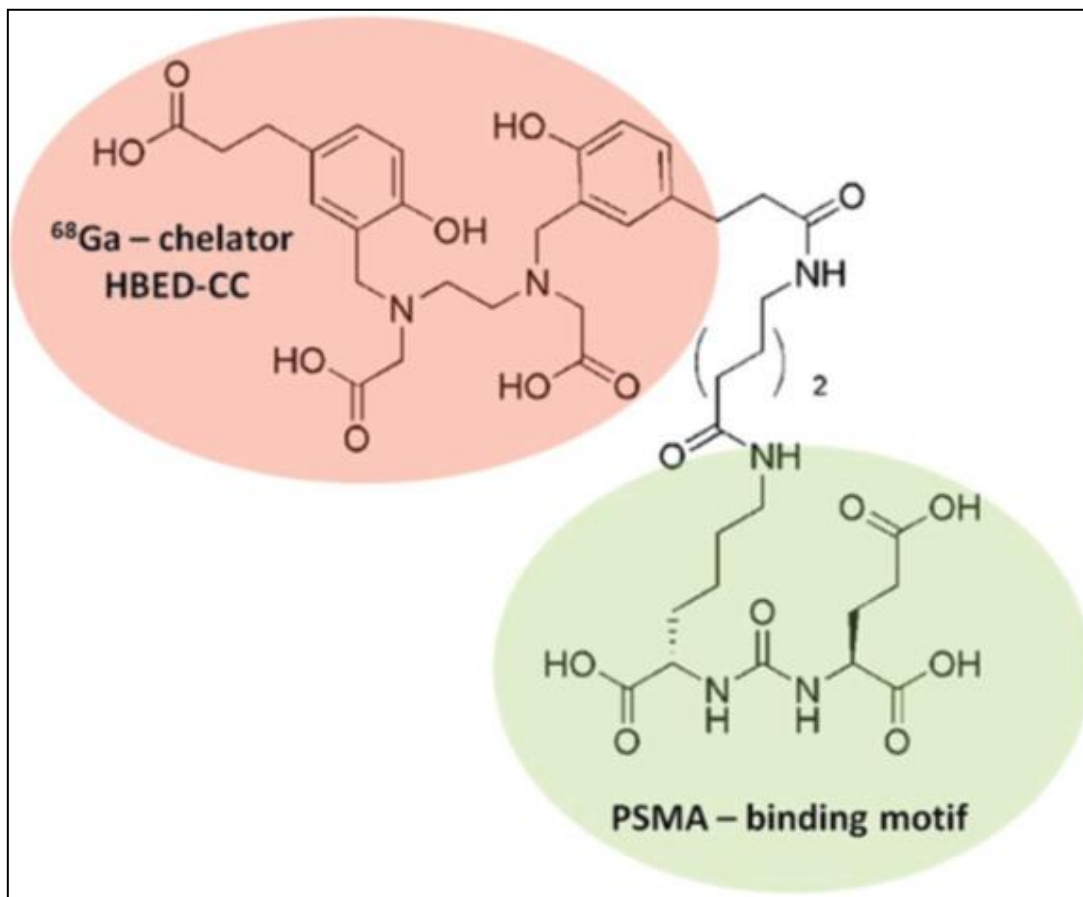
PSMA

(ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO DE MEMBRANA):

- **Glicoproteína integral de membrana.**
- **Expresada 1000 veces más en próstata normal vs. otros tejidos**
- **Expresada de 8-12 veces más en cáncer de próstata vs. próstata normal**
- **Particularmente en carcinomas pobremente diferenciados, hormonoresistentes y metastásicos.**
- **Luego de unirse al ligando se internaliza (endocitosis mediada por receptor).**

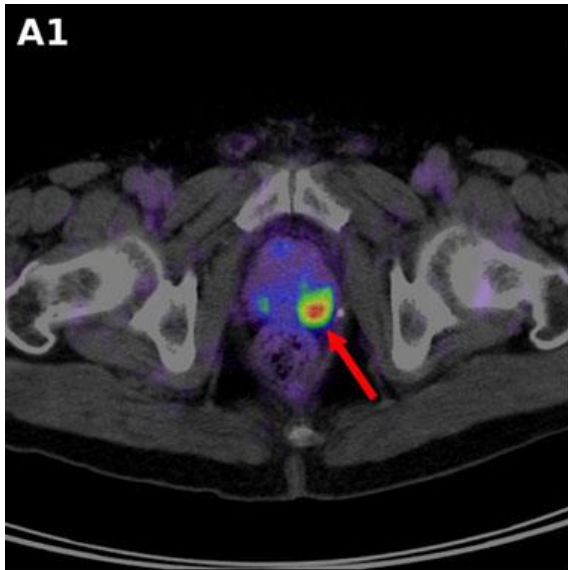
⁶⁸Ga-PSMA

Inhibidor del antígeno prostático de membrana basado en estructura derivada de urea:

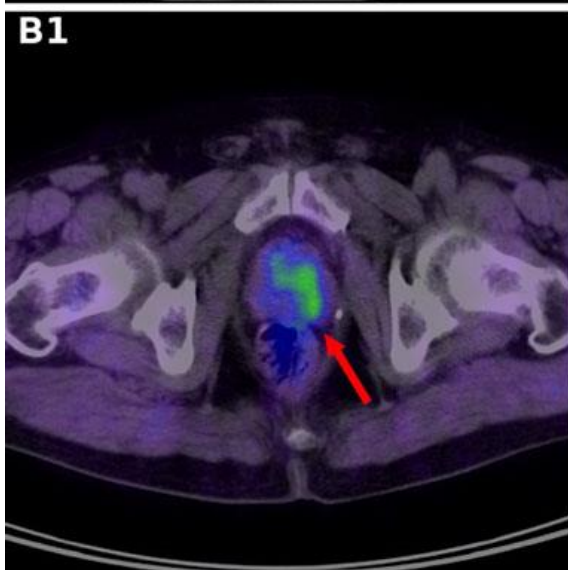
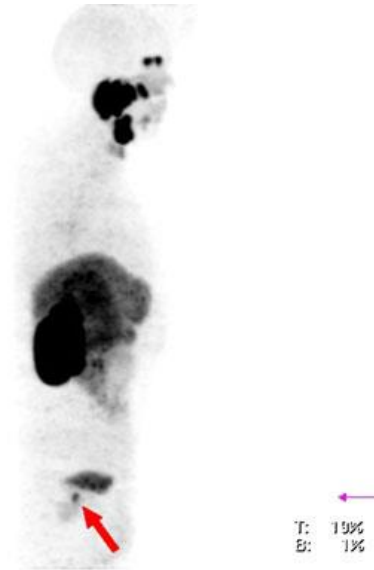


Mejor sensibilidad a menores valores de PSA.

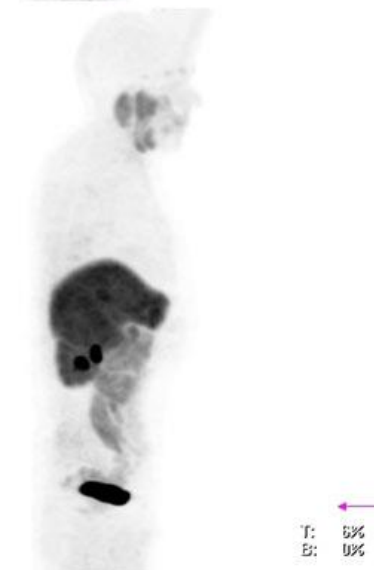
IMAGEN DEL MES



A2



B2

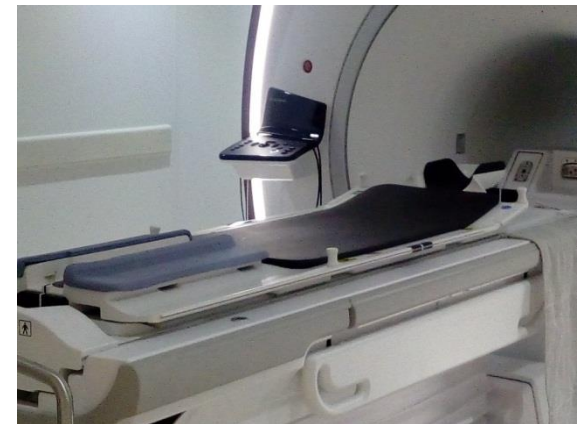


COMPARACIÓN PROSPECTIVA DE LA ^{11}C -COLINA VS ^{68}Ga -PSMA USANDO UN SISTEMA TRI-MODAL PET/CT-MR (3.0 T) PARA EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON CPRBQ.

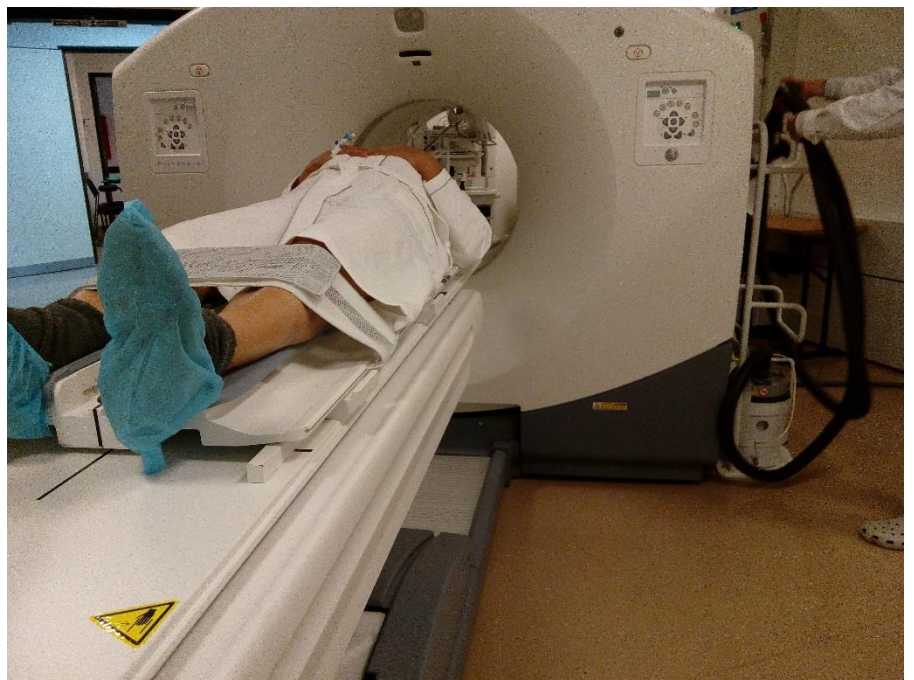
PET/RM (3.0 T)



Dedicated shuttle



FUSION PET ^{68}Ga -PSMA con RM



MATERIAL Y METODOS

- 36 pacientes con RBQ / 67% posterior a prostatectomía.
- Mediana de PSA: 3.3 ng/ml (0.2-138 ng/ml).
- 2 PET/CT: ^{11}C -Colina y ^{68}Ga -PSMA.

RESULTADOS

- Índice de detección fue de 53% para la Colina y 75% para PSMA.
- Ambos estudios fueron positivos en 18 pacientes (50%) y negativos en 8 pacientes (22%). 9 pacientes positivos solo con PSMA (25%) y uno solo positivo con Colina (3%).
- Se detectaron 185 lesiones por al menos un radiotrazador.
- Encontramos un valor de SUV máx significativamente mayor para el ^{68}Ga -PSMA en comparación con ^{11}C -Colina: **7.0** (1.5-46) vs **4.3** (1-17), $P = 0.023$.
- El ^{68}Ga -PSMA detectó más lesiones por paciente en comparación con ^{11}C -Colina: **2.0** (0-93) vs **1.0** (0-57), $P=0.013$.

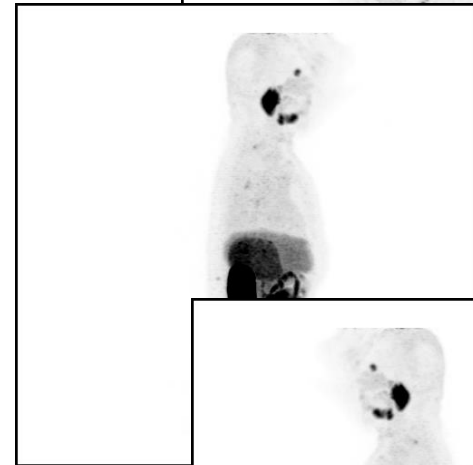
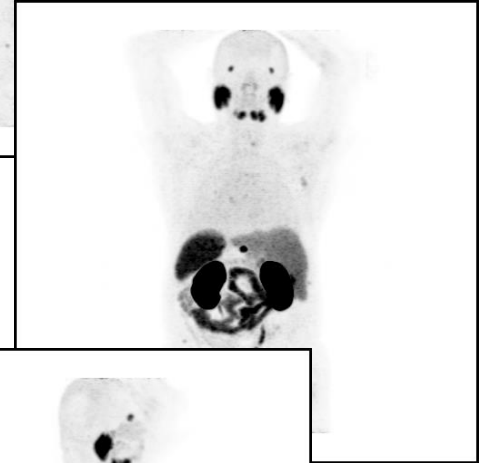
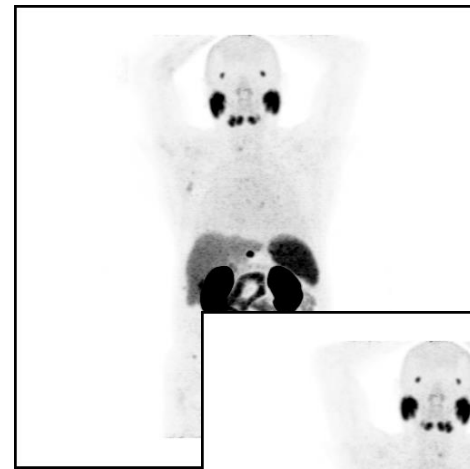
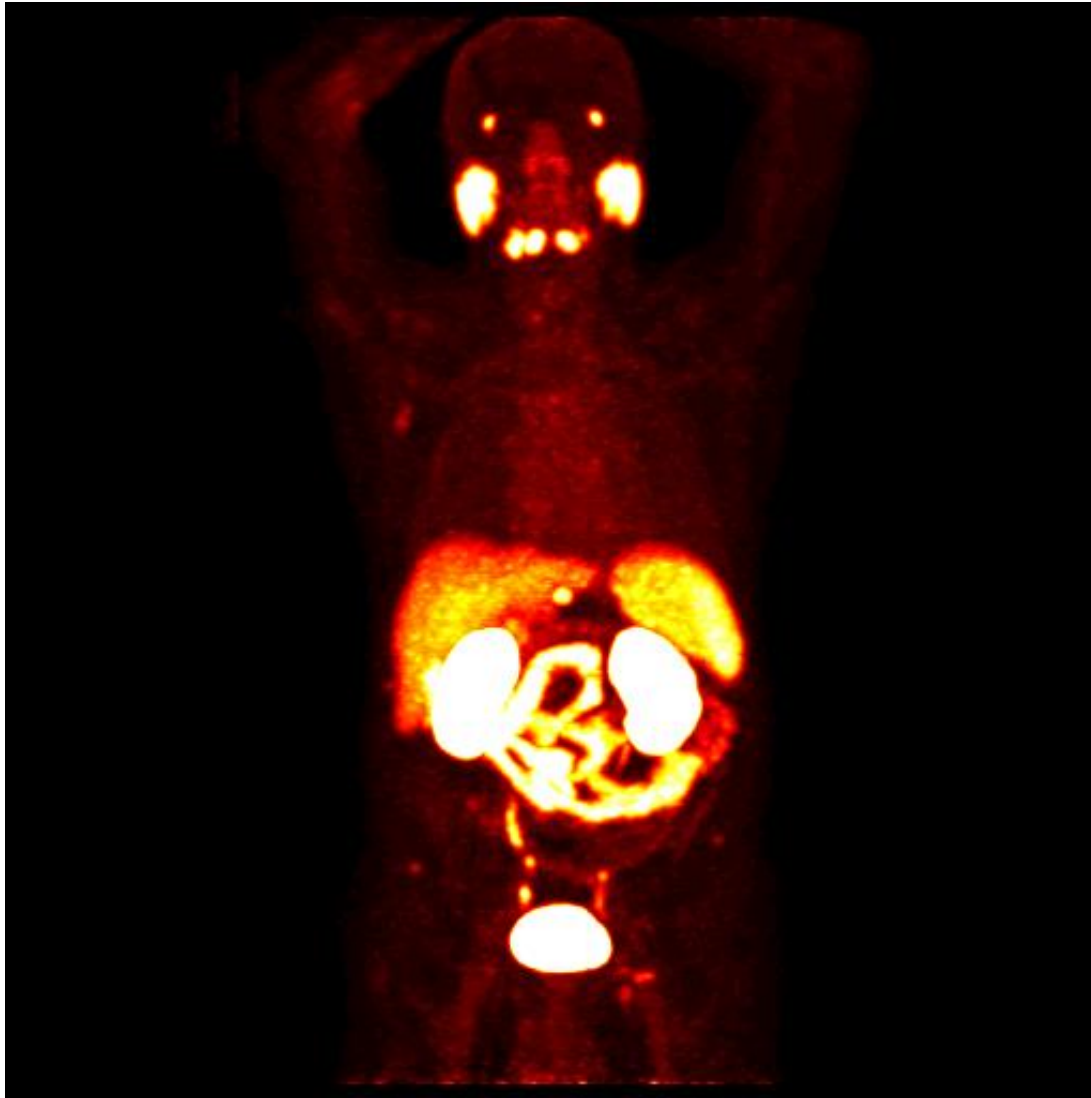
RESULTADOS

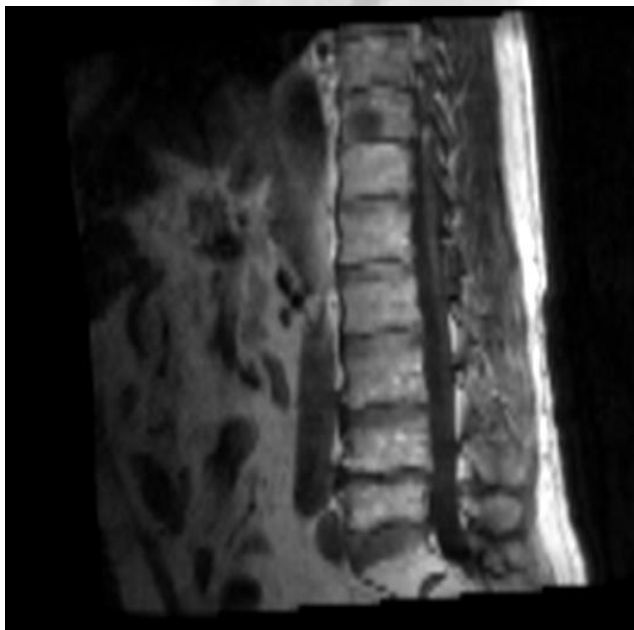
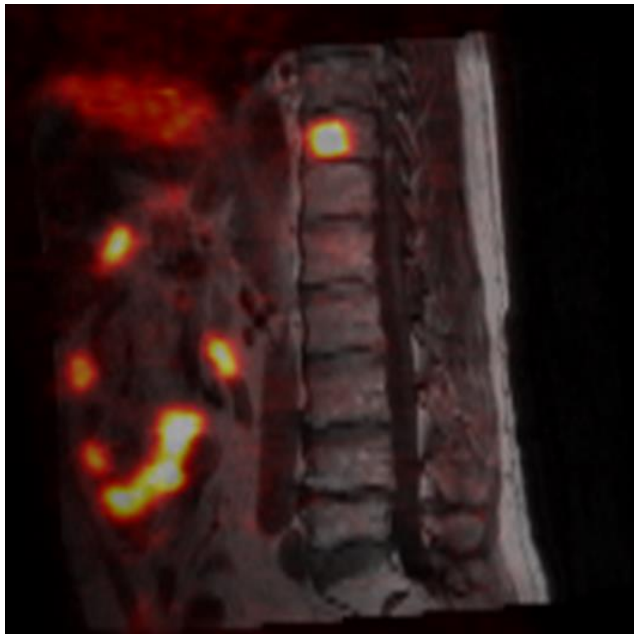
- El número de lesiones detectadas por paciente fue significativamente menor para niveles de PSA < 3,3 ng/ml solo en el estudio con ¹¹C-Colina, P=0.03.
- Para la evaluación pélvica, se encontraron metástasis en 25 pacientes con ⁶⁸Ga-PSMA (69%), 21 pacientes con RM (58%) y 18 pacientes con ¹¹C-Colina (50%).
- La RM fue muy útil en pacientes con lesiones no concluyentes o indeterminadas por PET/CT.

CONCLUSIONES

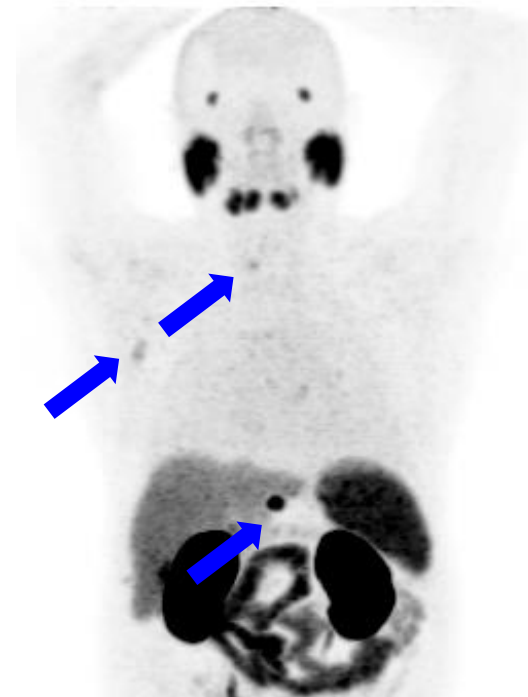
- En pacientes con CPRBQ y niveles bajos de PSA, ⁶⁸Ga-PSMA detectó más lesiones que ¹¹C-Colina.
- El sistema PET/CT-MR es una modalidad de imagen factible que aporta información relevante al manejo clínico del paciente.

MIP ^{68}Ga -PSMA



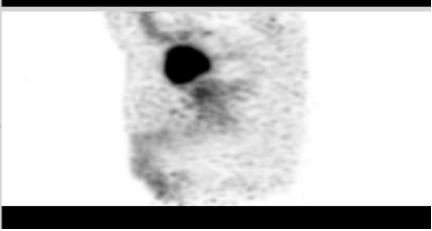
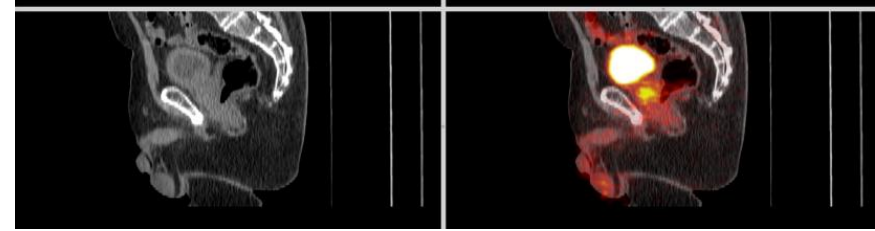
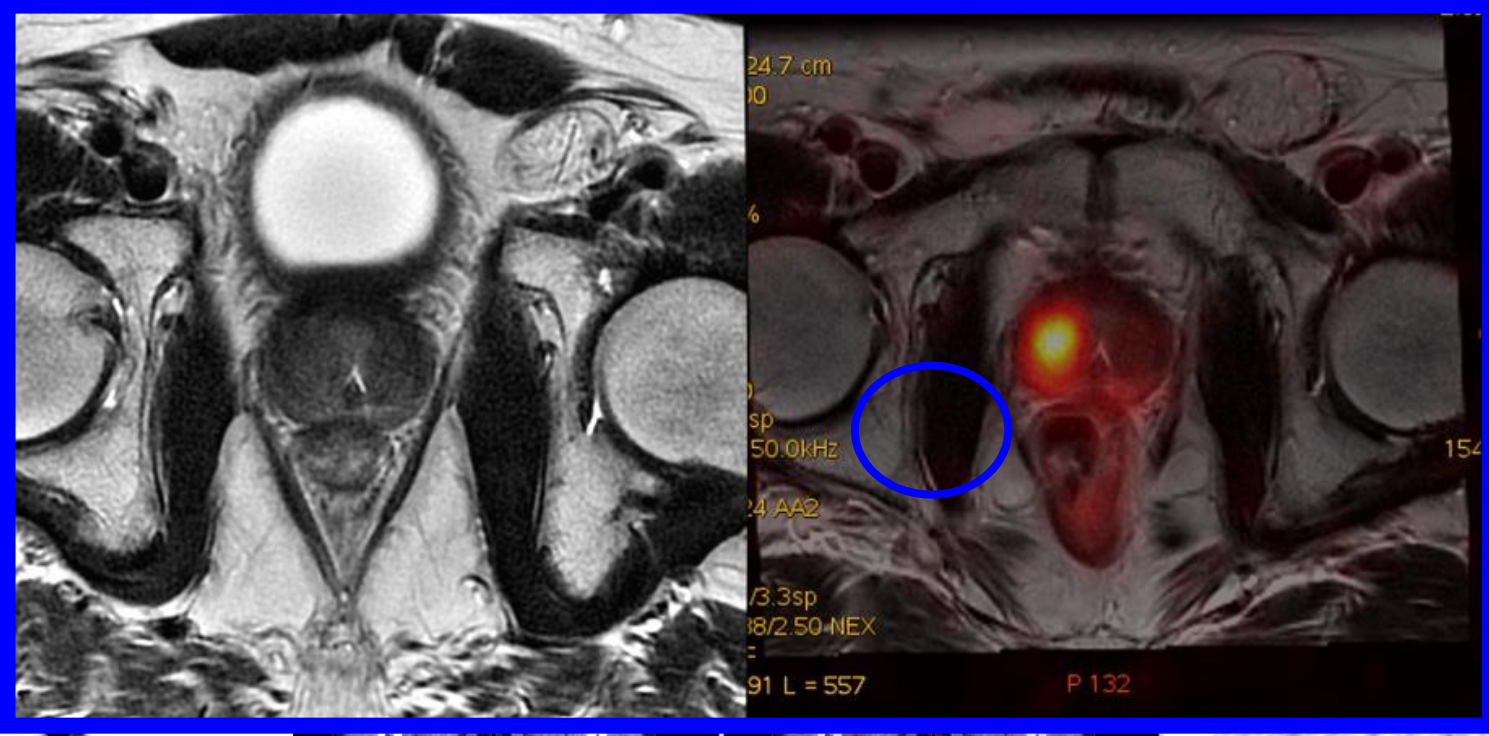
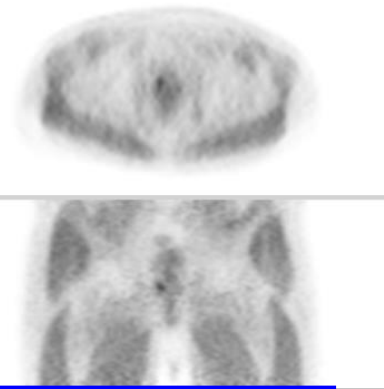
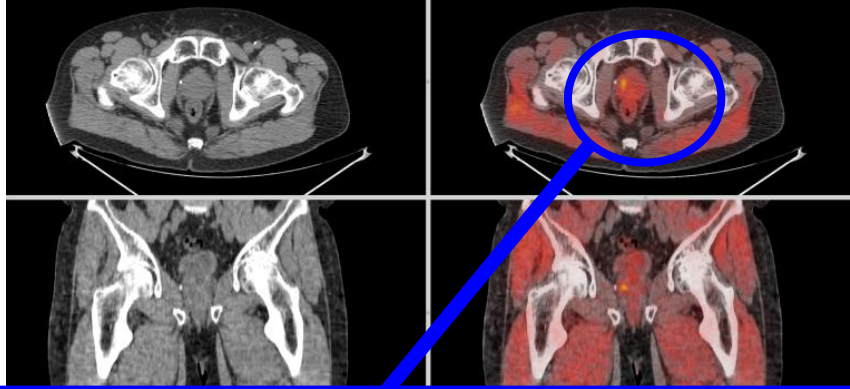


68GA-PSMA



	11C COLINA	68GA-PSMA
GANGLIO CELIACO	NO	4,6
GANGLIO INTERCAVOAORTICO	NO	6,67
GANGLIO LATEROAORTICO	NO	3,05
GANGLIO PREAORTICO	NO	8,58
C7	NO	4,43
T11	8,94	13,49
ESCAPULA DERECHA	3,5	3,85
CRESTA ILIACA DERECHA	2,9	3,51
CRESTA ILIACA IZQUIERDA	NO	3,11
GLANDULA PROSTATICA	3,87	3,19

11C-COLINA

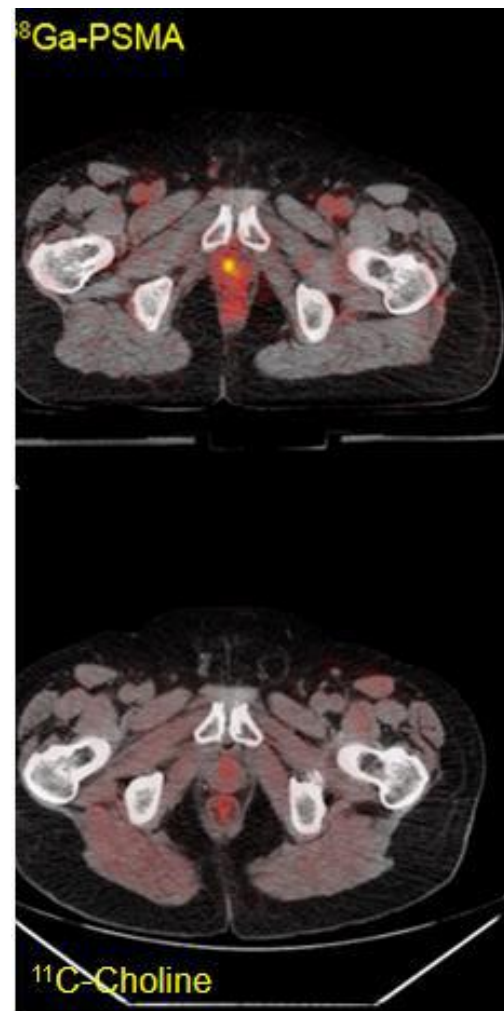
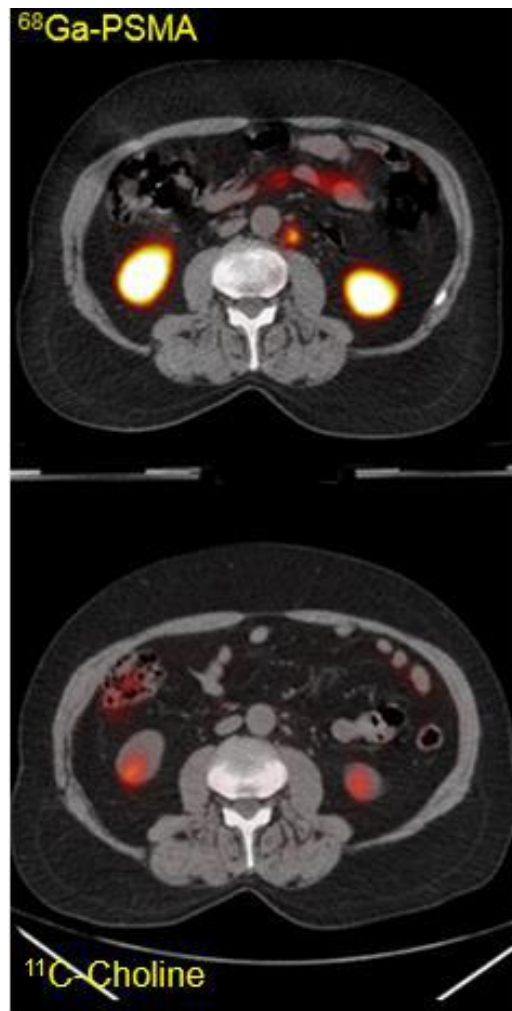
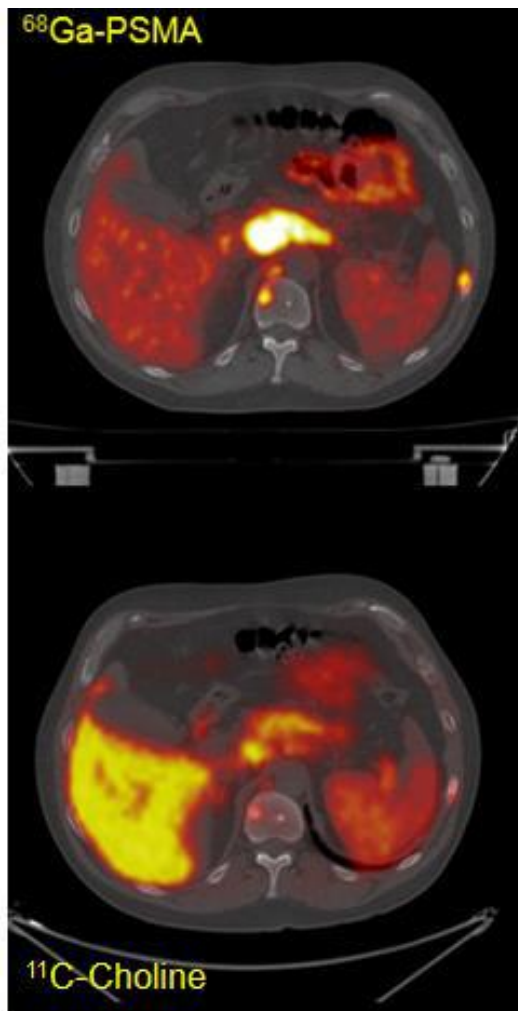


68GA-PSMA

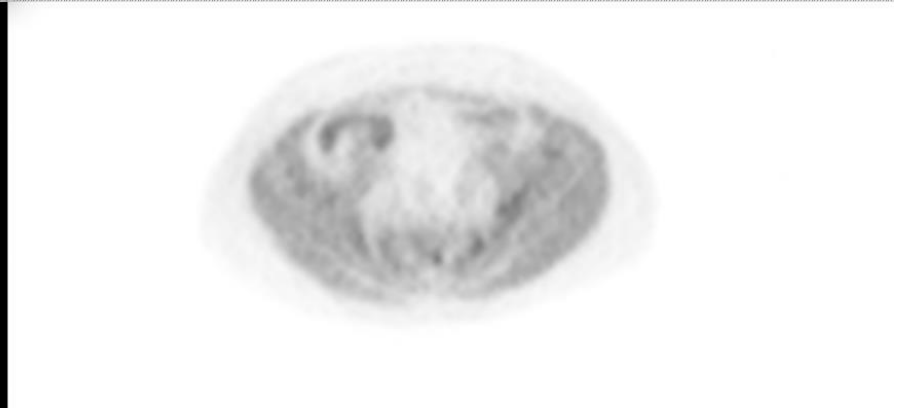
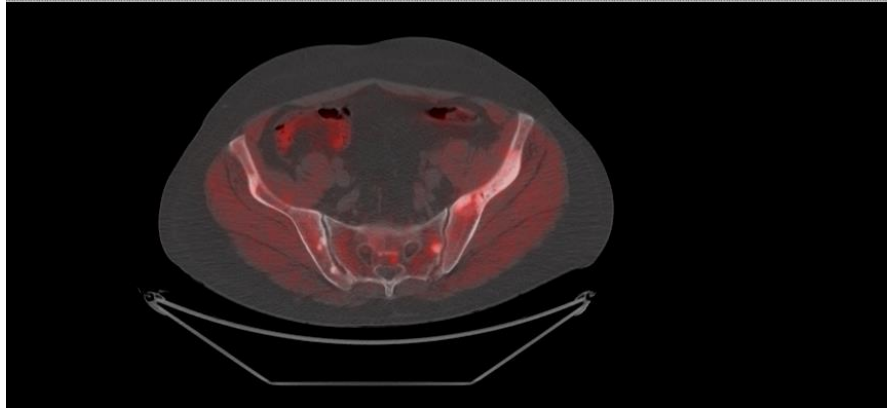
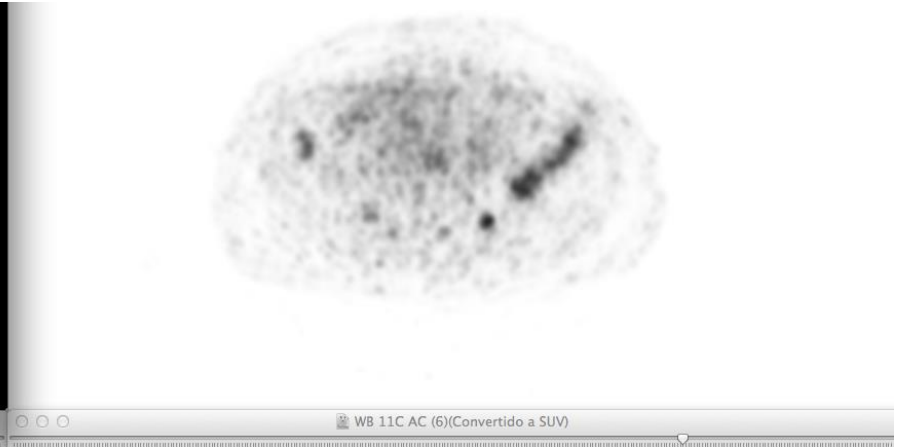
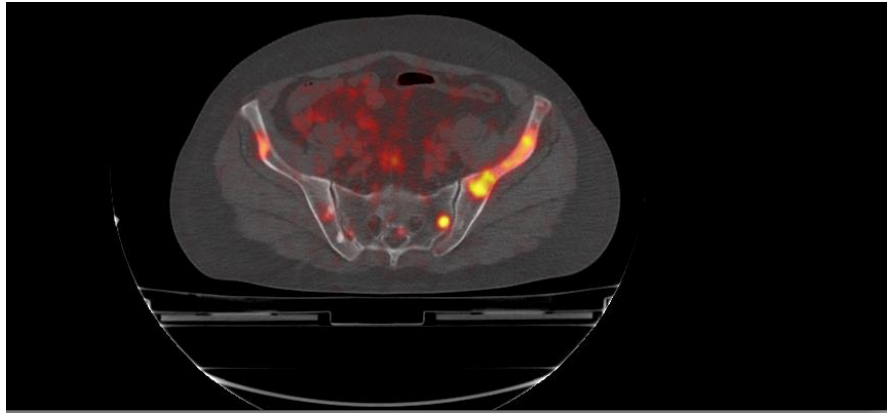
PSA 9.5

PSA 0,98

PSA 0,98

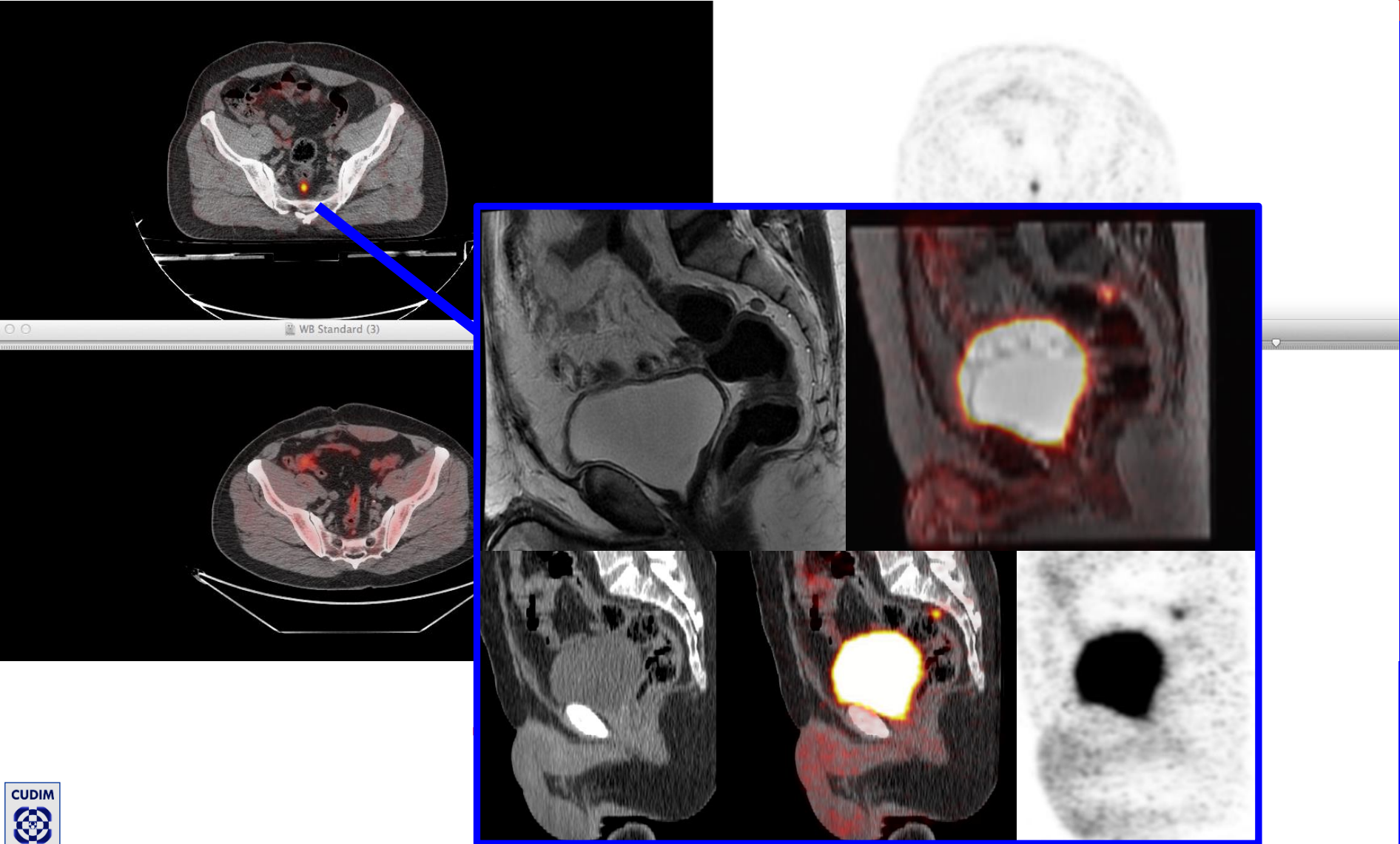


^{68}Ga -PSMA

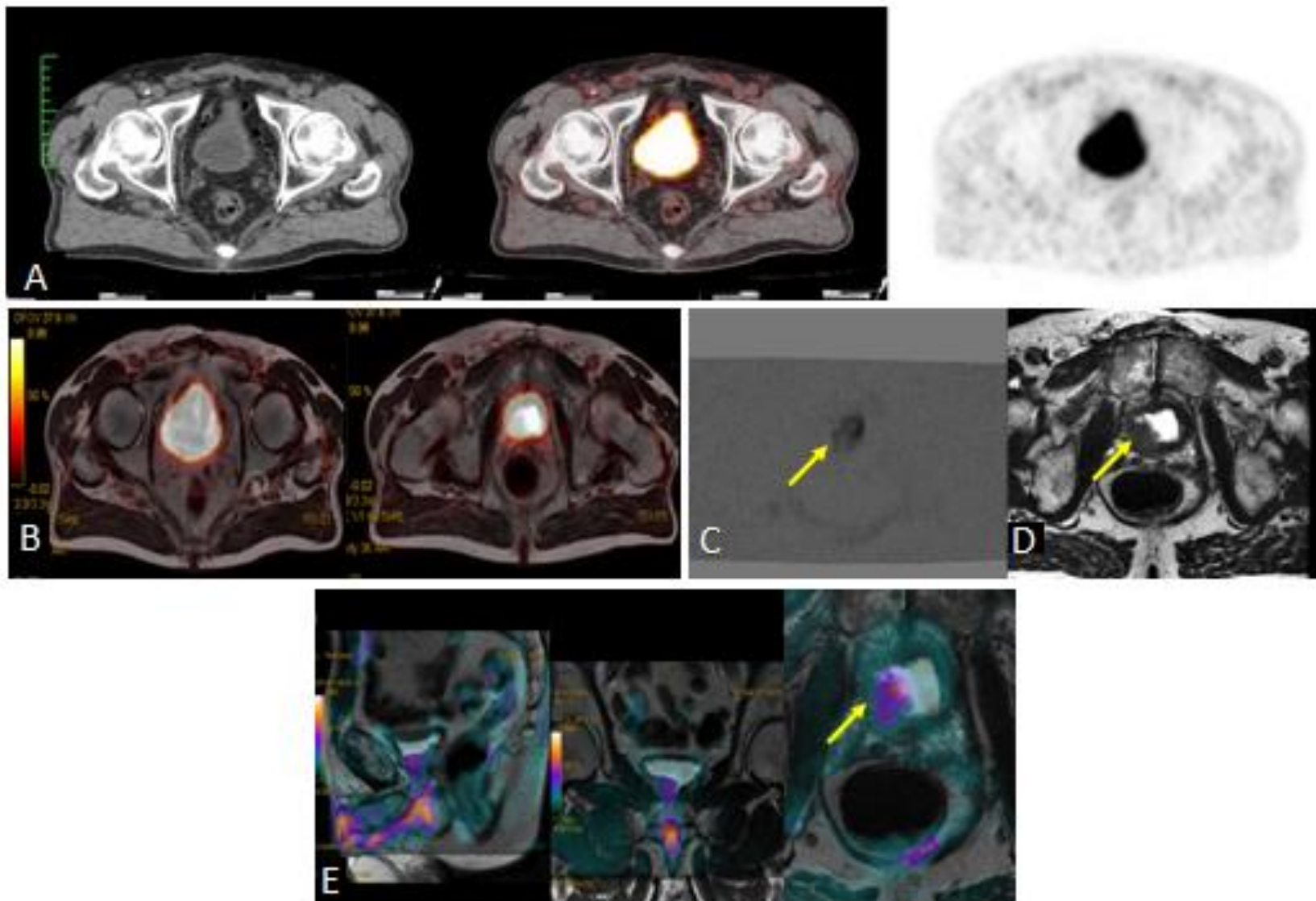


^{11}C -COLINA

⁶⁸GA-PSMA



^{68}Ga -PSMA PET/MR IMAGES

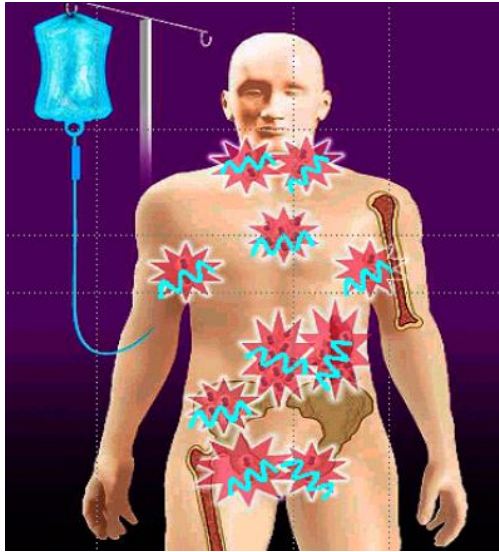


DESARROLLO DE LA DIAGNOTERAPIA MOLECULAR EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA METASTASICO HORMONO-RESISTENTE BASADA EN LA EXPRESION TUMORAL DEL ANTIGENO PSMA



THERANOSTICS O DIAGNOTERAPIA

TERAPIA CON FUENTES ABIERTAS



Tratamiento del hipertiroidismo y CDT

- $^{123}\text{Yodo}$
- $^{131}\text{Yodo}$

Tratamiento Paliativo del Dolor producido por metástasis óseas

- $^{99\text{mTc-MDP}}$
- $^{188\text{Re-HEDP}}$

Diagnóstico y Tratamiento de TNE con ASR

- $^{99\text{mTc}}$ Octreotide
- $^{177\text{Lu}}$ DOTA-TATE

Radionucleido	Partícula	$T_{1/2}$	E máx (MeV)	Rango máximo en tejidos
^{90}Y	beta	2.67d	2.28	12.0 mm
^{188}Re	beta	17.00h	2.11	10.8 mm
^{32}P	beta	14.30d	1.71	8.7 mm
^{89}Sr	beta	50.50d	1.49	8.0 mm
^{165}Dy	beta	2.33h	1.29	6.4 mm
^{186}Re	beta	3.77d	1.08	5.0 mm
^{198}Au	beta	2.70d	0.96	4.4 mm
^{153}Sm	beta	1.95d	0.81	3.0 mm
^{131}I	beta	8.04d	0.61	2.4 mm
^{177}Lu	beta	6.70d	0.50	1.8 mm
^{111}In	c.e.	2.83d	0.25	0.6 mm
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	c.e.	13.60d	0.16	0.3 mm
^{125}I	Auger	60.30d	30.0 KeV	17.0 μm
^{212}Bi	alpha	1.00h	8.8	87.0 μm
^{211}At	alpha	7.20h	6.8	65.0 μm

$^{177}\text{Lutecio}$:

- B- máx de energía intermedia:
 - Baja penetración en tejidos. 0,5/2mm.
 - Adecuado para el tratamiento de micrometástasis.
 - Baja dosis en órganos no blancos.
- Presencia de gamma de baja energía y baja abundancia.
 - Realización simultánea de imágenes y dosimetría.
- $T_{1/2}$ adecuado (6,7 días).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Se estudiarán 25 pacientes en dos años. Consentimiento informado.
2. Pacientes con adenocarcinoma de próstata histológicamente confirmado, metastásico, hormono-resistente y en progresión.
3. Ausencia de otras terapias disponibles en el sistema de salud del paciente, que se puedan indicar en la situación clínica concreta.
4. Expresión comprobada en las lesiones del **antígeno PSMA**, documentada mediante PET/CT con 68Ga-PSMA previo a la terapia.
5. Adecuada reserva de médula ósea: leucocitos >2000/UI plaquetas >75000/UI.
6. Creatinina <2.0 mg/dl.
7. Adecuada función hepática: transaminasas (TGO o TGP) <5 veces el límite superior de normalidad.
8. El tratamiento debe de estar separado al menos 6 meses de otros tratamientos potencialmente mielosupresores.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con expectativa de vida menor a 6 meses.
2. Discapacidad mental.
3. Pacientes sin captación de ^{68}Ga -PSMA en PET/CT previo a la terapia.
4. Cualquier otra condición clínica que a juicio del Comité de Uro-Oncología del INCA impida que el paciente ingrese al protocolo.

ESQUEMA TERAPEUTICO

1. PET/CT con ^{68}Ga -PSMA. 1 mes despues ^{177}Lu -PSMA.
2. Dos ciclos terapéuticos ^{177}Lu -PSMA (separados 2 meses).
3. A las 4-7 semanas se valorará la posibilidad de un tercer ciclo dependiendo de respuesta clinica y de PET/CT.
4. Actividad estandar de 6.0 GBq por ciclo (37GBq).
5. Controles: hemograma completo con lámina, creatinina, azoemia, ionograma, funcional hepático y enzimograma, y PSA.

IMPLEMENTACIÓN DE LA TERAPIA

1. Hidratación intravenosa (500 ml 30 min previo terapia).
2. Administración de ^{177}Lu -PSMA VI lenta. Control centellográfico.
3. Profilaxis con Prednisona vía oral
4. El fármaco se administra en CMNIM HC.
5. Hospitalización en INCA por 48-72 horas, en habitación con baño privado.
6. Controles centellográficos a las 24, 48 y 72 horas post inyección.
7. Control de efectos secundarios.
8. Alta con medidas de radioprotección domiciliaria para evitar contaminación o irradiación durante 7 días.

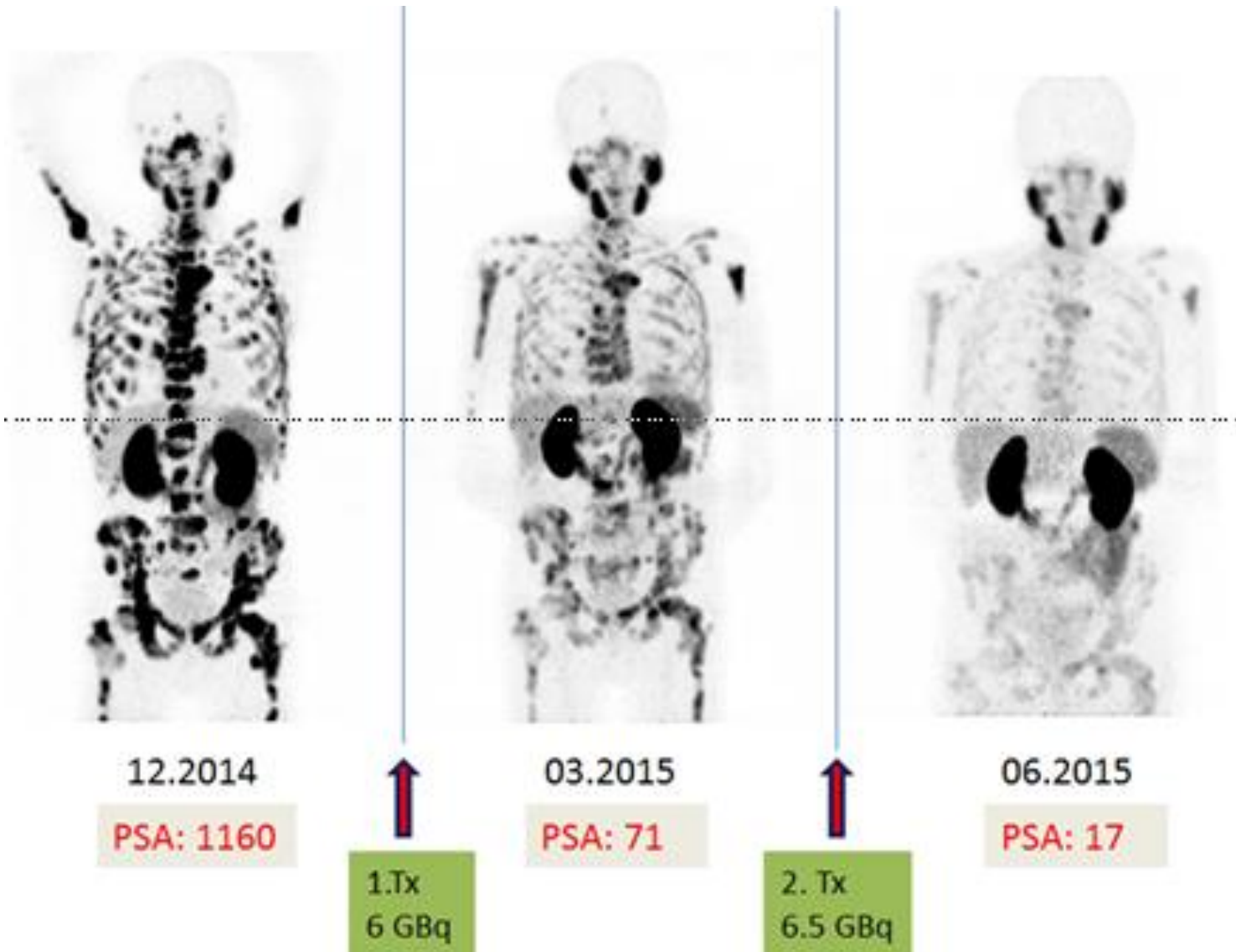
MEDIDAS DE RADIOPROTECCIÓN RECOMENDADAS PARA EVITAR LA CONTAMINACIÓN

- No compartir la cama ni la habitación por espacio de 7 días.
- No mantener relaciones sexuales durante el mismo período.
- Los pacientes deben orinar sentados y tirar la cisterna 2 o 3 veces luego de ocupar el inodoro. Lavado prolijo de manos.
- Evitar el contacto directo con saliva, orina o materias del paciente.
- Si va a tomar mate, hacerlo con su propia bombilla.
- Separar un plato, vaso y cubiertos para ser usados exclusivamente por el paciente posteriormente a la terapia.
- Sábanas, ropa interior y otras prendas contaminadas deben ser lavadas aparte.
- No se produce eliminación significativa por vía respiratoria o por la sudoración.

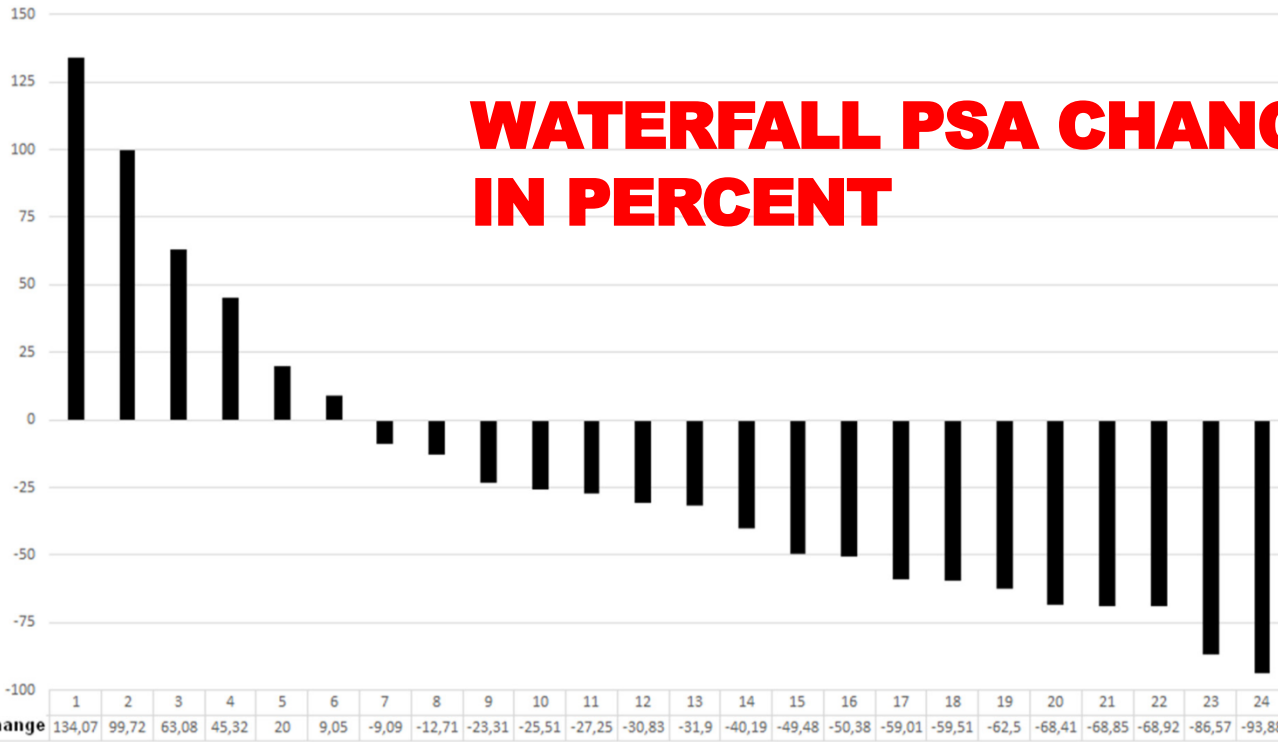
MEDIDAS DE RADIOPROTECCIÓN PARA DISMINUIR LA IRRADIACIÓN DE LOS CONTACTOS CERCANOS

- El tiempo y la distancia son las dos variables principales a tener en cuenta para disminuir la exposición en cualquier tratamiento con radioisótopos.
- Se debe ingresar a la habitación únicamente para realizar los controles o cuidados de enfermería requeridos y permanecer cerca del paciente solamente por el tiempo necesario para los mismos.
- Es aconsejable mantener una distancia mínima de 2 metros siempre que sea posible. No obstante, se debe tener en cuenta que si se siguen estas recomendaciones las dosis recibidas por el personal médico no son perjudiciales y se encuentran dentro de límites aceptables, por lo cual estas medidas no deben interferir con el cuidado apropiado del paciente.
- Para los familiares o personas a cargo del paciente se recomienda no exceder las 2 horas diarias de contacto directo dentro de la misma habitación y mantener siempre la máxima distancia posible dentro de ella.
- Todas las medidas de radioprotección antes mencionadas deben mantenerse por un lapso de 7-10 días desde el momento de la administración de la terapia.
- En forma de precaución también se sugiere a los hombres de abstenerse de tener hijos durante tres meses desde el fin de la terapia.

RESPUESTA TERAPÉUTICA Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA CON ^{177}Lu -PSMA



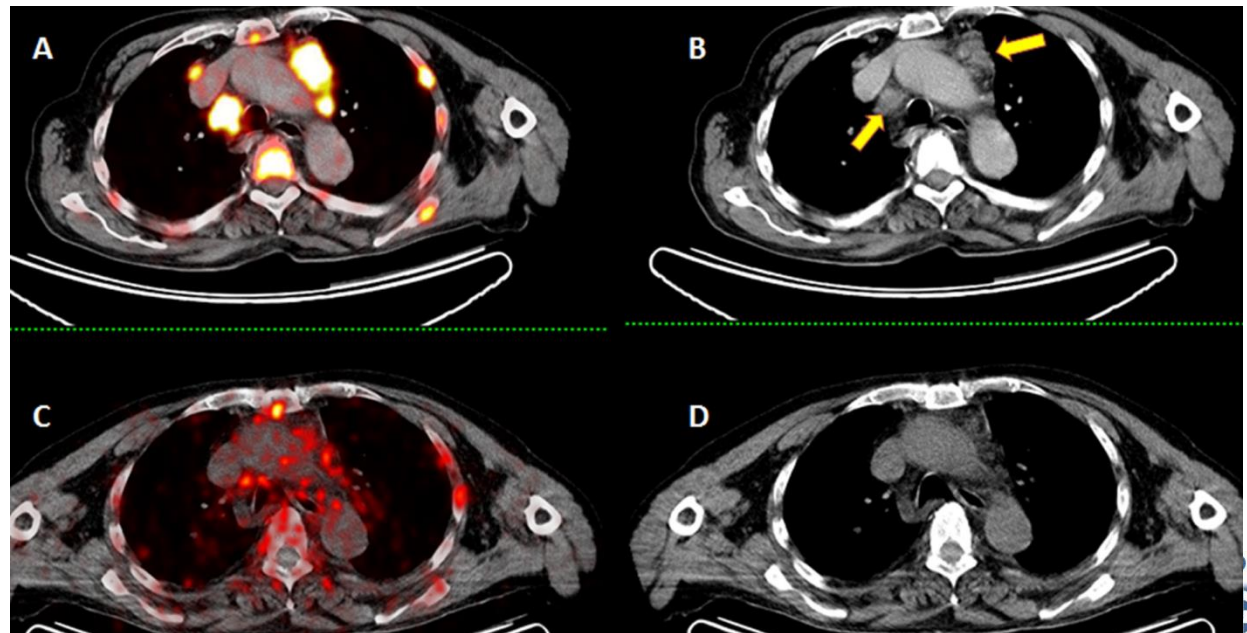
WATERFALL PSA CHANGE IN PERCENT



■ 79.1 % of patients showed any PSA decline.

■ 41.6 % of patients showed more than 50 % PSA decline

La terapia radiometabólica con ¹⁷⁷Lu-PSMA representa una de las opciones terapéuticas más nuevas y sobretodo específicas para el tratamiento de tumores prostáticos



EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON 177LU-PSMA EN PACIENTES CON CPMHR

- Mediana de dosis de 4 – 6 GBq (1 a 5 ciclos).
- Se demostró una importante dosis absorbida tanto en las metástasis óseas como en las ganglionares.
- Fatiga, náuseas y xerostomía en menos del 10% de los casos.
- No se reportaron casos de toxicidad hematológica, renal o hepática significativas (reducción leve post-tratamiento GR y leucocitos. En ningún caso de trombocitopenia).
- La severidad del dolor descendió en un tercio de los pacientes.
- Descenso significativo de PSA.
- CT y PET CT mostraron remisión significativa de las lesiones.
- Los estudios dosimétricos demostraron dosis de 0.75 Gy/GBq para riñones, 0.03 Gy/GBq para médula ósea y 1.4 Gy/GBq para glándulas salivales.
- Mediana de supervivencia significativamente mayor que los procedimientos estándar disponibles previos a la introducción del 177Lu-PSMA.

Kratochwil et al

Ahmadzadehfar et al

CONCLUSIONES

- ^{18}F -FDG no es un radiotrazador ideal para su uso en urología.
- ^{11}C – Colina ^{18}F - Colina ^{11}C – Acetato ^{18}F – Acetato.
- Herramienta útil en el *diagnóstico de la recurrencia* de pacientes con cáncer de próstata y RBQ tras tratamiento radical con intención curativa.
- La sensibilidad con ^{11}C -colina *depende del nivel de PSA y de su cinética.*
- ^{68}Ga -PSMA es un trazador con mejor sensibilidad para pacientes en RBQ con menores valores de PSA.
- Estudios preliminares demuestran que la terapia con ^{177}Lu – PSMA en pacientes con CPMHR es factible, efectiva, segura y bien tolerada.

GRACIAS