



TÉCNICAS DE IMAGEN DE MEDICINA NUCLEAR AL DIAGNÓSTICO, DURANTE EL SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

CRISTINA CARMONA PIÑA
R4 UROLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ

RADIOFÁRMACOS PET: Glucosa, Colina y PSMA

18FDG (glucosa)



8% FDG+ con
PSA < 2

PSA >
3

18FCH (colina)



36% FCH+ con
PSA < 2

PSA > 1.
5

18F PSMA (psma)



68% PSMA+ con
PSA < 2

PSA > 0.
5

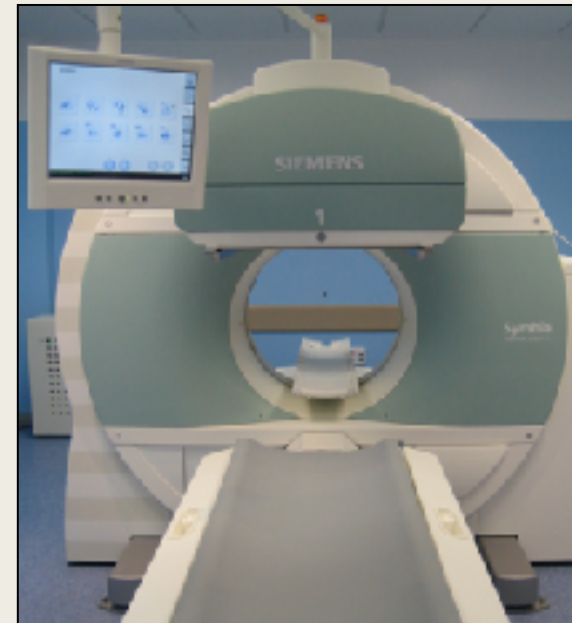
Tc99m-HDP (hueso)



10% GO+ con
PSA < 10

PSA > 10

INSTRUMENTACIÓN: GAMMACÁMARAS



PRUEBAS DE ESTIDIFICACIÓN- SEGUIMIENTO

Gammagrafía ósea (GO)

PET-TC 18Fluorcolina

PET-TC PSMA

Densitometría ósea

GAMMAGRAFÍA ÓSEA

La NCCN y la European Association of Urology
→ Evaluación de extensión de los CP de riesgo intermedio* y alto de acuerdo con la clasificación de D'Amico

Bifosfonatos marcados con tecnecio-99 (^{99m}Tc)



Se une a los cristales de hidroxiapatita en formación (ACTIVIDAD OSTEÓBLÁSTICA)

Rentabilidad diagnóstica:

- Valor del PSA
- Escala Gleason
- Estadaje T

- Sensibilidad → 50%-96%*

- Especificidad → 40-75%*

GO	TASA DE POSITIVIDAD
PSA	
- <10 ng/ml	2,3%
- 10,1 - 19,9 ng/ml	5,3%
- >20 - 49,9 ng/ml	16,2%
ESTADIAJE T	
- T1 - T2	6,4%
- T3 - T4	49,5%
GRADO HISTOLÓGICO	
- ISUP 1-2	5,6%
- ISUP > 3	29,9%

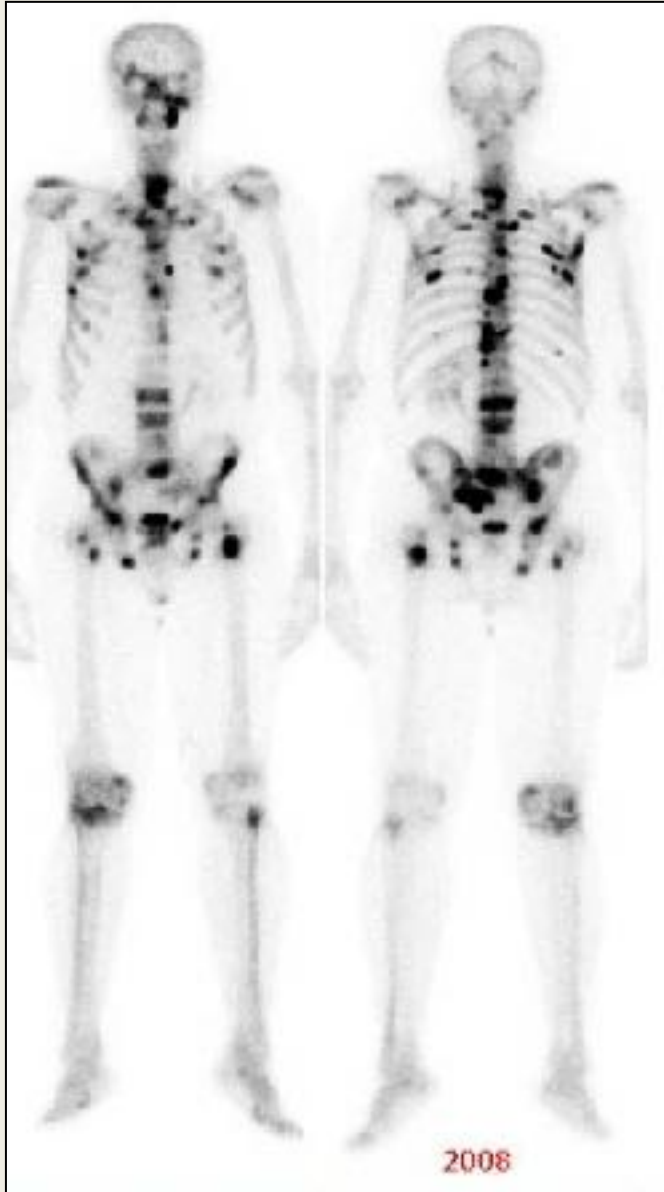
GAMMAGRAFÍA ÓSEA

Ha mejorado el rendimiento con el uso de CAMARAS HÍBRIDAS → SPECT (fotón único)

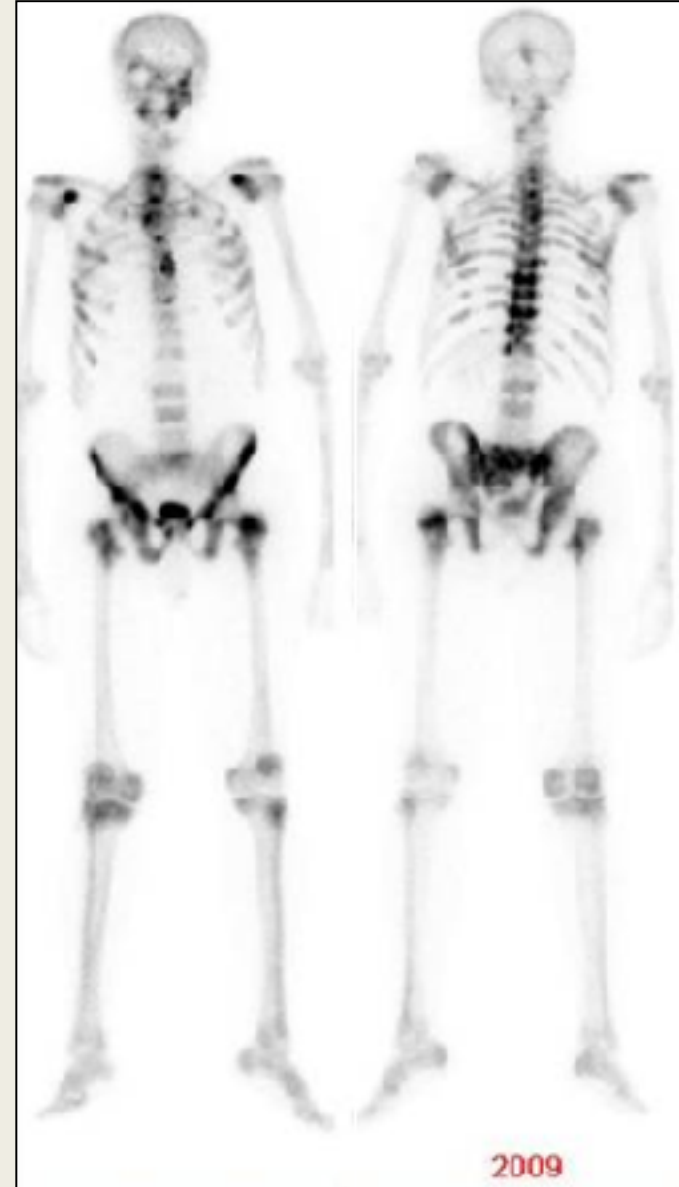
La adquisición SPECT por sí sola aumentó la sensibilidad al 90-96% y la especificidad al 70-80%.



LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA DEBE REALIZARSE EN **TODOS** LOS PACIENTES SINTOMÁTICOS INDEPENDIENTEMENTE DEL NIVEL DE PSA Y DE GRADO DE ISUP



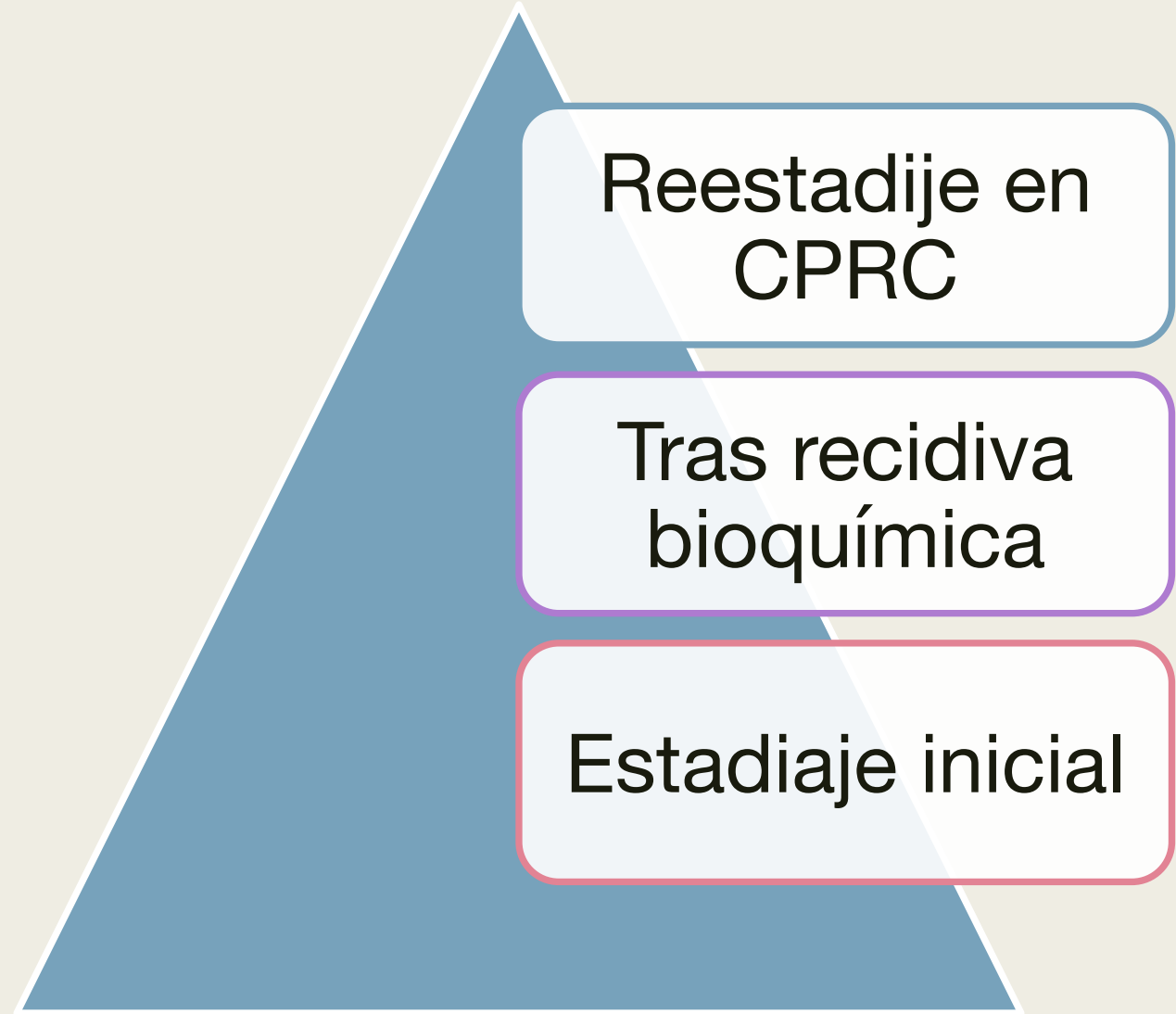
Buena respuesta
al tratamiento



Gammagrafía ósea / SPECT

Recomendaciones
débiles.

Necesidad de estudios
de buena calidad



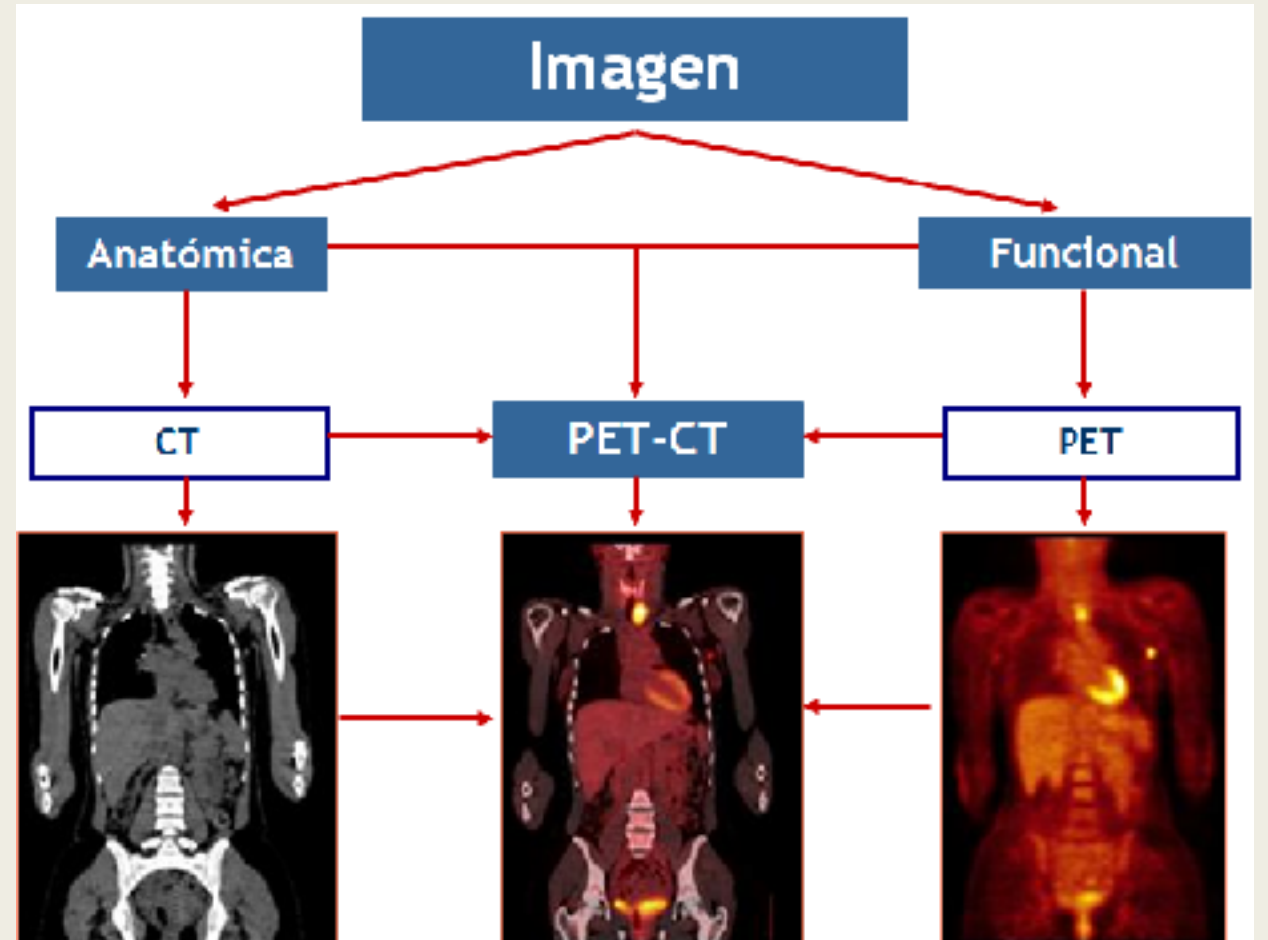
PET-TC COLINA



Sustrato
extrínseco de
la
fosfatidilcolina

Aumento de
su
metabolismo
en cánceres
de lenta
evolución

Acoplado a la
molécula de
Flúor para
aumentar su
vida media



PET-TC COLINA

CANCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

REVIEW ARTICLE

Molecular imaging of prostate cancer

ANNE MARIE BOUSTANI, MD, DARKO RUCAR, MD, PhD and LAWRENCE SAPERSTEIN, MD

Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Address correspondence to: Dr Lawrence Saperstein
E-mail: l.saperstein@yale.edu

Lesiones <5mm
no se visualizan

Limitada
sensibilidad para
valorar extensión
extracapsular y la
infiltración de las
vesículas
seminales

Bari et al.: la
RMmp es
superior a la PET-
TC con ^{11}C o
 ^{18}F -colina para
el cáncer de
próstata.
Realizado

No permite
diferencias entre
lesiones
malignas vs
inflamatorias

PET-TC COLINA

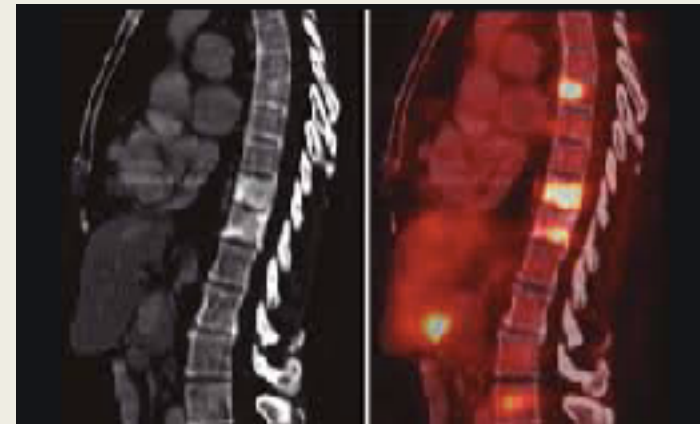
VALORACIÓN ÓSEA



Más sensible y específica que la GO*

El ^{18}F -NaF PET/TC ha demostrado ser mejor para la valoración ósea que el PET/TC colina

Ofrecer realizar PET-TC colina como alternativa de estadiaje previo a tratamiento con intención curativa (LEVEL B1)



PET-TC COLINA

VALORACIÓN LINFÁTICA

No se visualizan ganglios linfáticos <5mm

S: 45-56%; E: 94-96%

La sensibilidad mejora en los pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo

En comparación con la RM de difusión → resultados contradictorios

Ofrecer realizar PET-TC colina como alternativa de estadiaje previo a tratamiento con intención curativa (LEVEL B1)



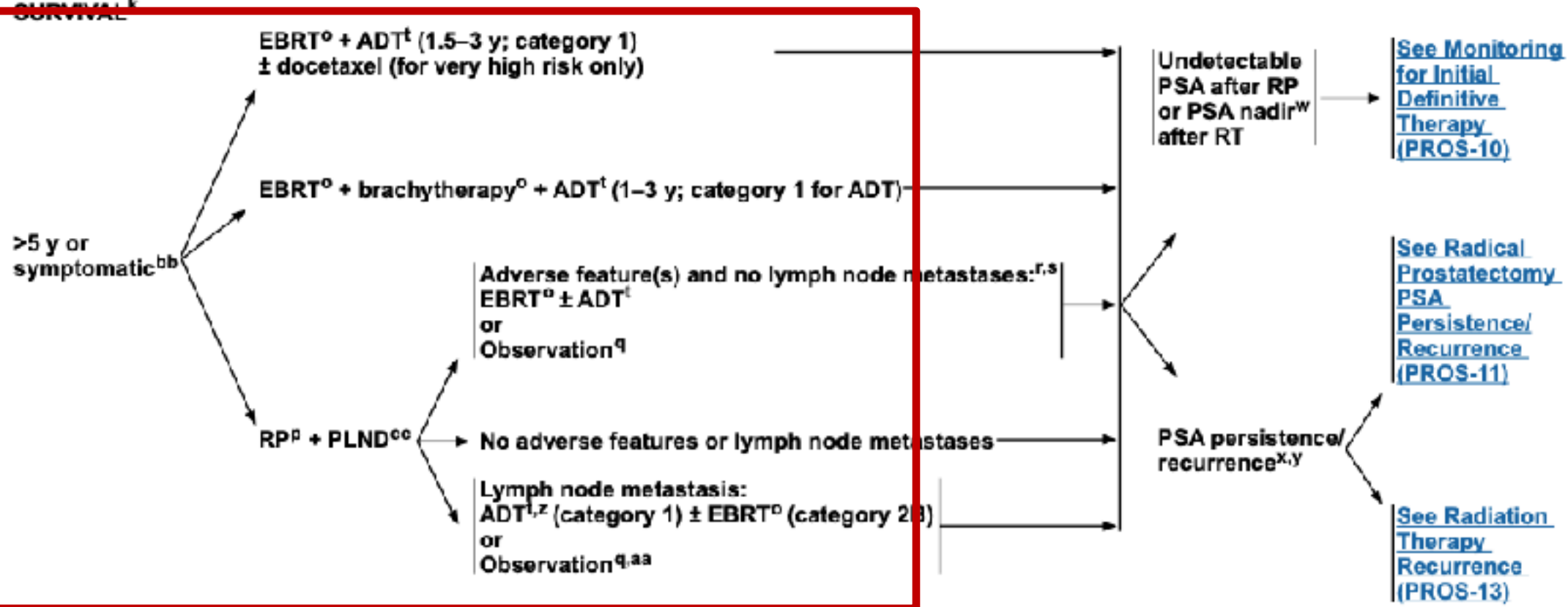


HIGH- OR VERY-HIGH-RISK GROUP

EXPECTED PATIENT SURVIVAL^k

INITIAL THERAPY

ADJUVANT THERAPY



≤5 y and asymptomatic

Observation^q
or
ADT^{t,dd}
or
EBRT^{o,dd}

Best supportive care

See Monitoring (PROS-10)

PET-TC COLINA

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
<https://doi.org/10.1007/s00237-018-0418-8>

GUIDELINES



Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology

Pierre-Yves Salaün¹ · Ronen Abgrut¹ · Olivier Malard² · Soline Duressou-Lefranc¹ · Gilles Duane³ · Myriam Wartski⁴ · Renaud Corlet⁵ · ERF Hirdle⁶ · Dawid Teich⁷ · Antoine Tabarin⁸ · Antoine Ghies⁹ · Jean-François Coste¹⁰

PLANIFICACIÓN RADIOTERAPIA INICIAL O RADIOTERAPIA ADYUVANTE



Ofrecer para mejor planificación del tratamiento con radioterapia (reduce toxicidad y mejora el control local) LEVEL B1

Mejor para reevaluar situación actual que el TC, la GO y la RM

Cambia el manejo clínico hasta en el 54% (IC95%: 47-60%) [Han et al.]

En recaídas tras radioterapia en oligometastásico: RT guiada por PET en pacientes seleccionados

PET-TC COLINA



RECURRENCIA BIOQUÍMICA

LEVEL A

- Mayor sensibilidad para detectar la localización de la recurrencia con PSA > 2ng/ml
- Con valores de PSA entre 1-2ng/ml debemos conocer a cinética*

LEVEL A

- Realizar PET/TC colina con niveles de PSA > 2ng/ml

LEVEL B1

- La hormonoterapia no contraindica la realización del PET/TC pero preferiblemente se recomienda realizar antes de iniciarla

LEVEL B2

- En CPRC con terapia sistémica el rendimiento del PET/TC para evaluar el seguimiento está indocumentado

PET-TC COLINA

NIVELES DE PSA /CINÉTICA

- *Cimitan et al.*
 - PSA < 1ng/ml
→ 31%
 - PSA 1-2 ng/ml
→ 43%

GRADO HISTOLÓGICO

- *Gleason > 7.*

EVANGELISTA ET AL. Y UMBEHR ET AL.

- *S: 85%; E: 92%*
- *Valorar recidiva local, afectación linfática o afectación ósea (2000-2012)*

PET-TC COLINA

Table 2 Choline PET/CT

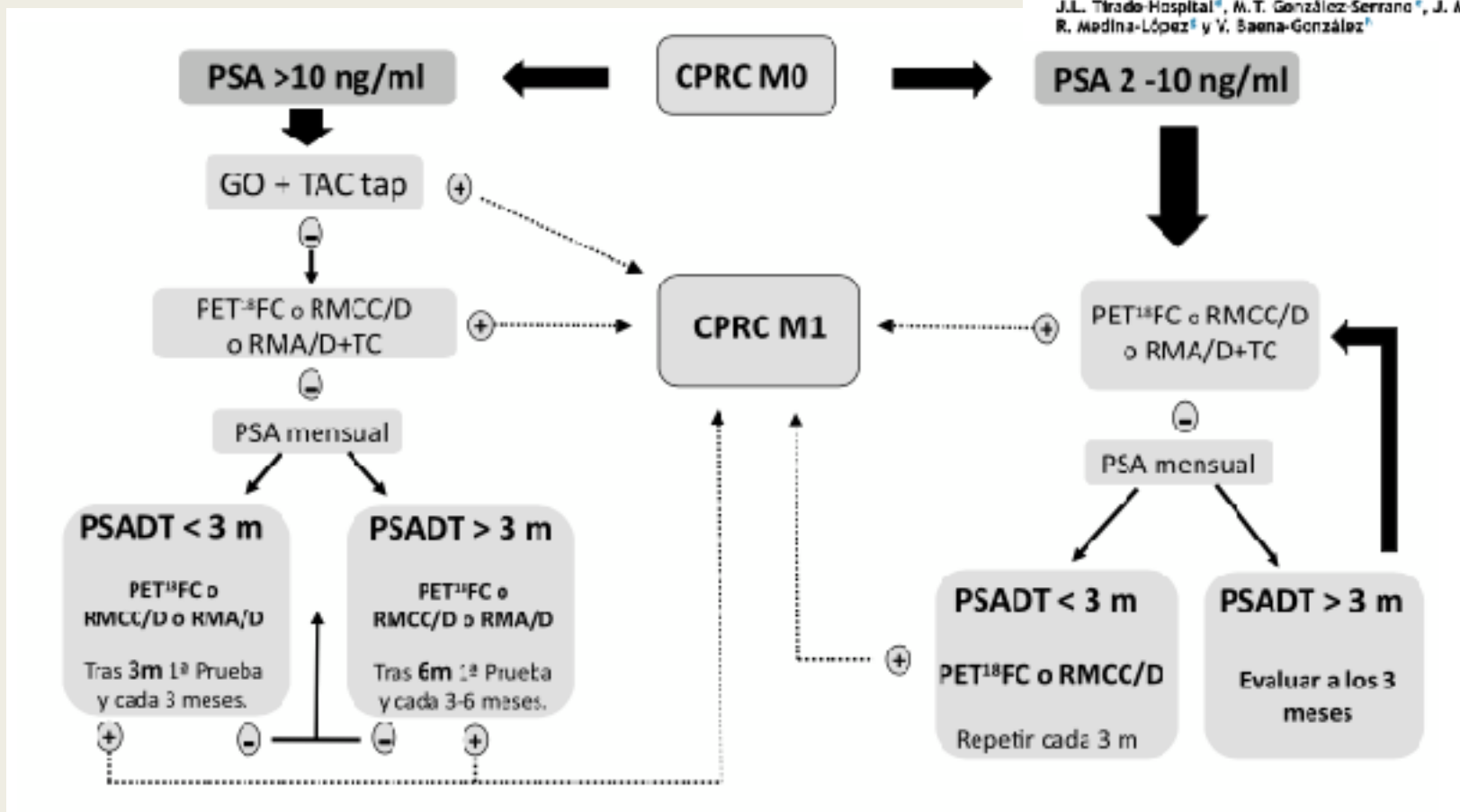
Local detection	Number of patients		Sensitivity (%)	Specificity (%)
Maturana et al. [32]	43		66	84
Watanabe et al. [35]	43		73	59
Primary staging	Number of patients	Type of Metastases	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Hacker et al. [37]	20	LN	10	80
Husarik et al. [38]	43	LN	20	—
Schiavina et al. [39]	57	LN	60	98
Poulsen et al. [41]	210	LN	73	88
Vag et al. [45]	38	LN	70	91
Pinnapay et al. [36]	47	LN	56	98
Beheshti et al. [22]	38	Bone	74	99
Picchio et al. [47]	78	Bone	89	98
Poulsen et al. [24]	50	Bone	85	91
Evangelista et al. [42]	48	LN – bone	69	92
Reauregard et al. [152]	16	LN – bone	79	—
Beheshti et al. [40]	111	LN – bone	45	96
Recurrent staging	Number of patients	PSA(ng/ml)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Scatoni et al. [57]	25	1.98	64	90
Reske et al. [50]	49	2	73	88
Richter et al. [56]	73	2.7	61	—
Bertagna et al. [49]	210	0.2–2	60	91
van den Bergh et al. [153]	49	10.8	77	45
Tilid et al. [58]	56	6	40	96
Kinjira et al. [51]	115	4.44	92	100

ALGORITMO DE PRUEBAS DE IMAGEN

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico de metástasis en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración: algoritmo de decisión en pruebas de imagen¹

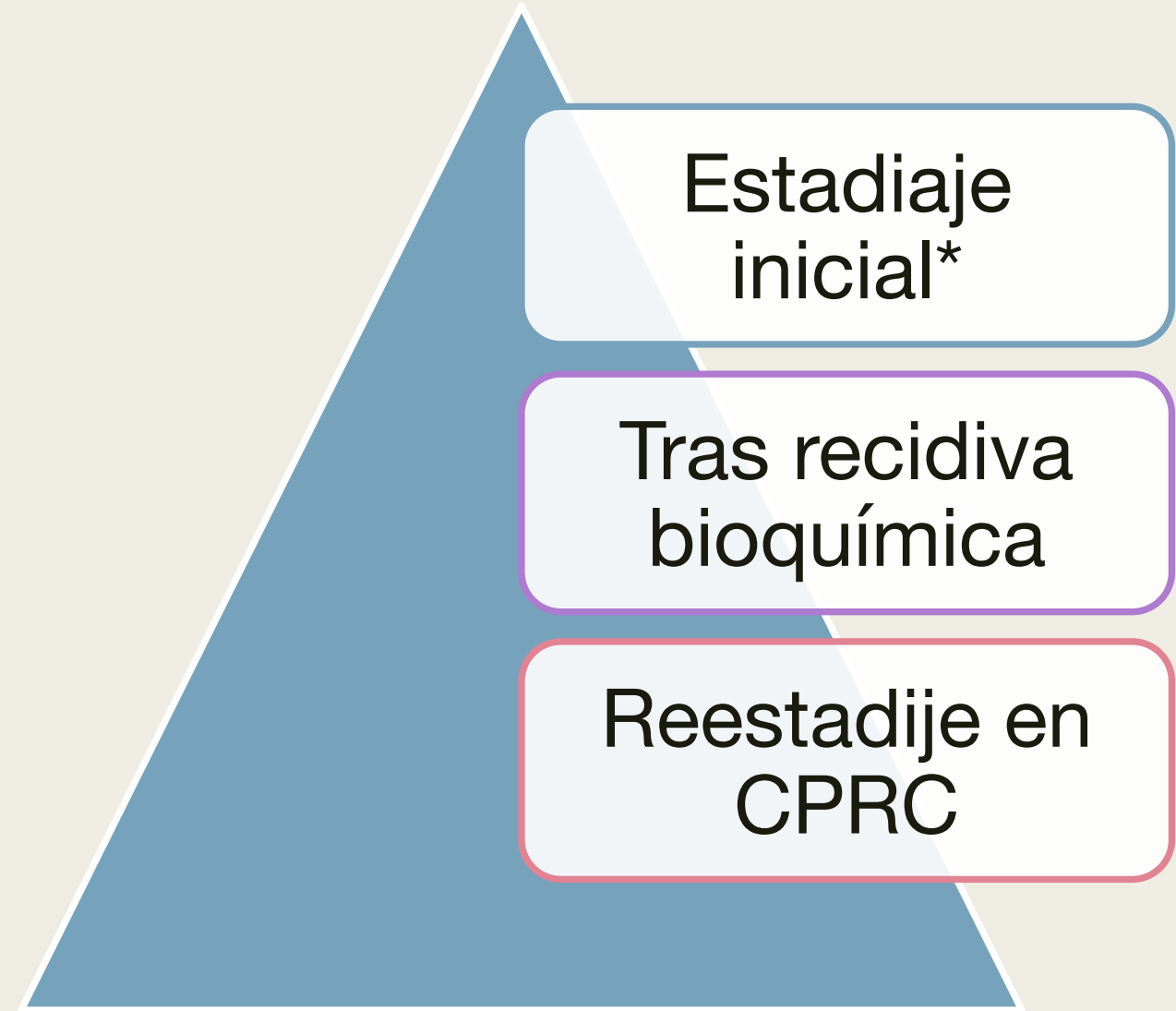
A. Juárez-Soto^{1*}, J.M. Garín-Ferreira², A. Rodríguez-Fernández³, J.L. Tirado-Hospital⁴, M.T. González-Serrano⁵, J. Moreno-Jiménez⁶, R. Medina-López⁷ y V. Baena-González⁸



PET-TC COLINA

Necesidad de estudios
de buena calidad

Opinión de expertos



^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC

- PSMA → Glicoproteína transmembrana que se expresa en la superficie de las células prostáticas.
- Su expresión aumenta cuando prolifera las células displásicas
- El ^{68}Ga se une al inhibidor PSMA-11 que actúa a través de la vía HBED
- Realizar un estudio PSMA supuso un cambio en el manejo del paciente hasta en un 50% aproximadamente.

PSA (R. Bioquímica)	TASA DETECCIÓN ^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC
0,2-0,49 ng/ml	46%
0,5-0,99 ng/ml	57%
1-1,99 ng/ml	82%
>2 ng/ml	97%

^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC

VALORACIÓN INCICIAL



Table 5.3.1: PSMA PET/CT results in primary staging alone [\[342\]](#)

Study	Sensitivity (per lesion)	Specificity (per lesion)	PPV (per lesion)	NPV (per lesion)
Budaus	33%	100%	100%	69%
Herlemann	84%	82%	84%	82%
Van Leeuwen	58%	100%	94%	98%
Maurer	74%	99%	95%	94%
Rahbar	92%	92%	96%	85%

NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value.

^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC



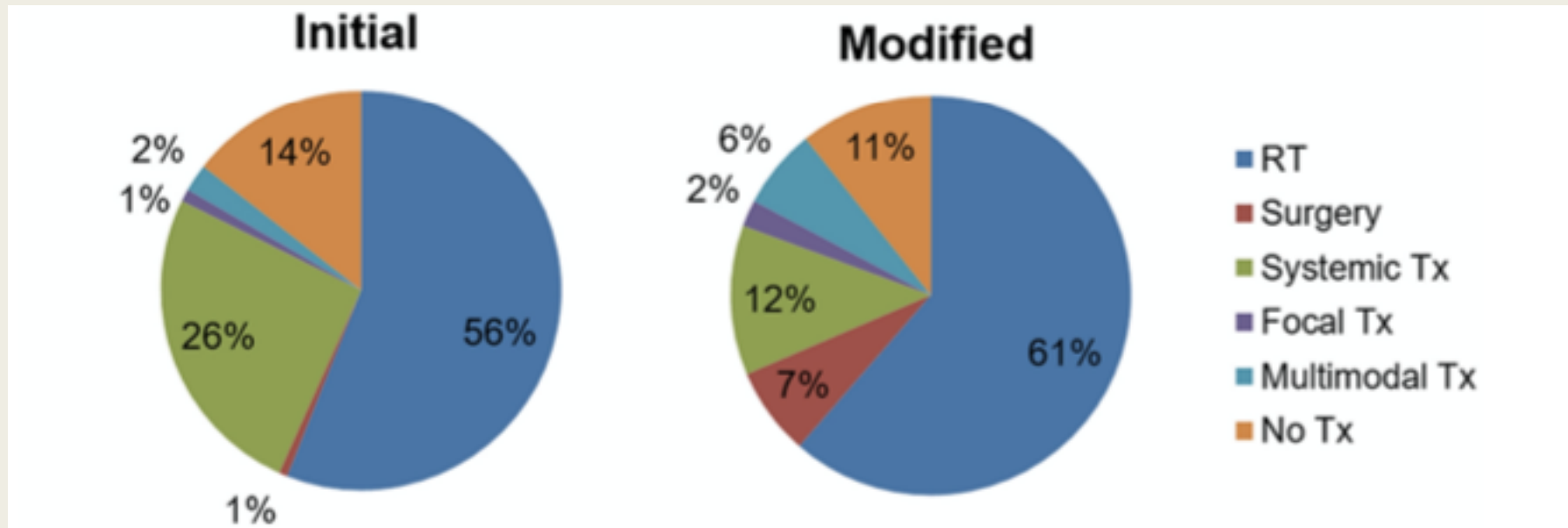
VALORACIÓN INCICIAL

- Supone un cambio en el manejo de los pacientes en un 21% (comparado con técnicas de imagen convencional)
- Detecta Mtx óseas (no descritas previamente) hasta en un 25% de los pacientes
- Detecta Mtx viscerales (no descritas previamente) hasta en un 6% de los pacientes
- Mejores resultados con PSA elevados y con ISUP ≥ 3
- El beneficio clínico de un diagnóstico con pruebas de imagen de nueva generación no está claro por lo que no se recomienda realizar en una valoración inicial

^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC

VALORACIÓN INCICIAL

En este artículo se estudio el impacto que supuso la realización del ^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC en el manejo de los pacientes.



^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC

Total-Body ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines

Kelsey L. Pong-Lai^{1,2}, Johannes Czernin^{1,2,4}, Tobias R. Ogan⁵, Wesley B. Amisong¹, John Williams¹, and Jerrold Colais^{1,3*}

VALORACIÓN OSEA

Characteristics of Positive Bone Lesions Stratified by PSA Value

PSA value before PET/CT (ng/mL)	Average PSA (ng/mL)	Percentage with positive bone lesions	Average PSA of patients with positive bone lesions (ng/mL)	Average number of positive bone lesion areas
<10 (n = 281)	2.6	21% (n = 59)	3.8	2.0
≥10 to <20 (n = 49)	14.1	41% (n = 20)	14.8	3.9
>20 (n = 58)	122.5	41% (n = 24)	211.4	4.4

A pesar de la superioridad para valorar la afectación ósea del PSMA con niveles de PSA más bajo, respecto a la GO, en las guías clínicas se sigue recomendando el estadiaje con pruebas de imagen convencional



EN CUANTO A LA METÁSTASIS ÓSEA:

Scientific Radiology
<https://doi.org/10.1007/s0055-015-0123-0>

SCIENTIFIC ARTICLE



Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis

Jing Zhou¹ · Zhongqiang Gou¹ · Renhui Wu¹ · Yuan Yuan¹ · Guizhen Ye¹ · Yipang Zhao¹

Modality	68Ga-PSMA PET/CT	Choline PET/CT	18F-NaF PET/CT	MRI	BS
Per-patient					
Sensitivity (95% CI)	0.97 (0.89–0.99)	0.87(0.80–0.92)	0.96(0.87–0.99)	0.91(0.69–0.98)	0.86(0.76–0.92)
Specificity (95% CI)	1.00(0.00–1.00)	0.99(0.96–1.00)	0.97 (0.90–0.99)	0.96 (0.92–0.98)	0.95(0.87–0.98)
DOR (95% CI)	–	504.16(143.84–1,767.07)	673.67(95.11–4,771.66)	242.63(36.44–1,615.51)	114.44(35.71–366.73)
AUC (95% CI)	1.00 (0.99–1.00)	0.99(0.98–1.00)	0.99 (0.98–1.00)	0.98 (0.96–0.99)	0.95 (0.93–0.97)
Per-lesion					
Sensitivity	0.88	0.80	0.97	0.81	0.68

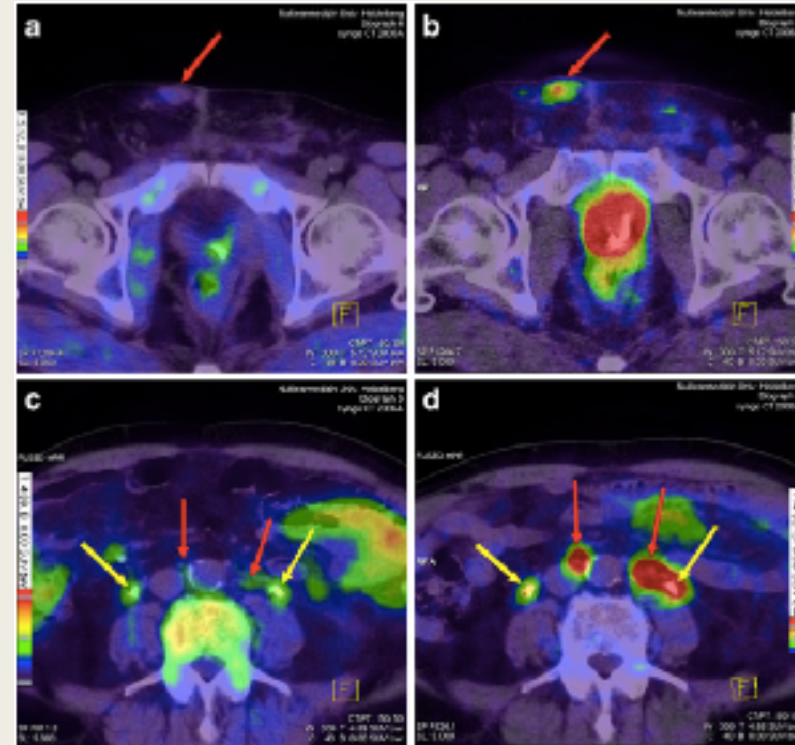
^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC

RECURRENCIA BIOQUÍMICA

Más captación con niveles de PSA más bajo.

Tasa de detección del 86,5%
Vs. 70,3% del PET-colina

Hasta un 8% PSMA negativo
por baja expresión de PSMA
(variantes histológicas)



Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer

Ali Afshar-Oromieh · Christian M. Zechmann · Anna Malcher · Matthias Eder ·
Michael Eisenhut · Heinz G. Linhart · Tim Holland-Letz · Boris A. Hadaschik ·
Frederik L. Giesel · Jürgen Debus · Uwe Haberkorn

⁶⁸Ga-PSMA-11 PET-TC

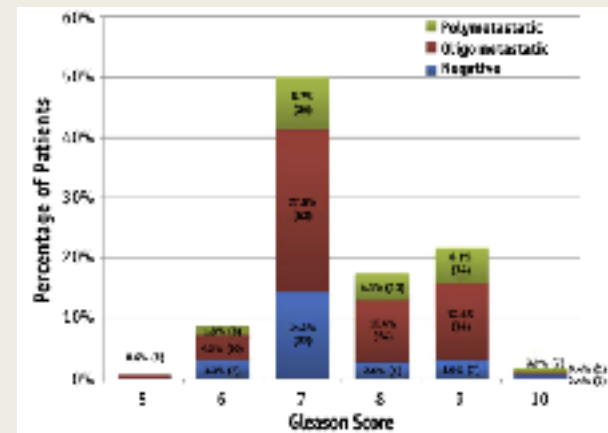
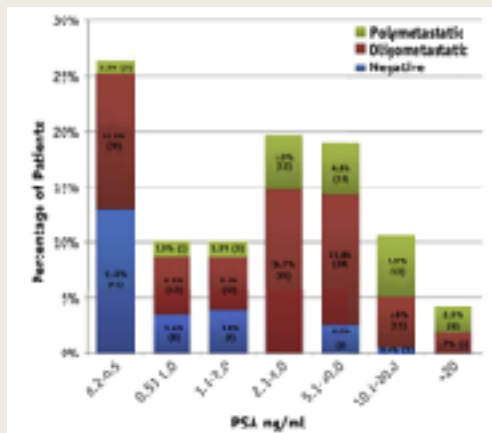
El 30% presentan un recidiva local (lecho quirúrgico, próstata o vvss)

RECURRENCIA BIOQUÍMICA

Table 2 Detection of prostate-specific membrane antigen–positive lesions in patients with previous bone scan and computed tomographic imaging showing no disease or oligometastatic disease

	BS and CT negative	BS and CT: oligometastatic disease	Total
No. of patients	199	39	238
PSMA-DKFZ-PSMA-11 positivity	148 (74%)	35 (90%)	183 (77%)
PSMA-DKFZ-PSMA-11 oligometastatic	113 (57%)	19 (49%)	132 (55%)

Abbreviations: BS = bone scan; CT = computed tomography; DKFZ = Division of Radiopharmaceutical Chemistry; PSMA = prostate-specific membrane antigen.



Clinical Investigation

A Multicenter Prospective Clinical Trial of ⁶⁸Gallium PSMA HBED-CC PET-CT Restaging in Biochemically Relapsed Prostate Carcinoma: Oligometastatic Rate and Distribution Compared With Standard Imaging

Michael McCarthy, MBBS, FRACP,^{1,2} Roslyn Francis, MBBS, PhD,^{1,2} Colin Tang, MBBS, FRANZCR,¹ Joanne Watts,⁴ and Andrew Campbell, PhD^{1,2}



^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC

Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls¹

Michael S. Hojman, MBBCh, FRACP
 FRCR
 Rodney Y. Hicks, MD, MERS, FRACP
 Elio Avaron, MD
 Matthias Eiber, MD

Prostate specific membrane antigen (PSMA) is a transmembrane glycoprotein that is overexpressed in prostate cancer. Radiolabeled small molecules that bind with high affinity to its active extracellular center have emerged as a potential new diagnostic standard.

Potential Indications for Use of PSMA PET/CT

Benefit	Indication
High estimated benefit or diagnostic gain	Primary staging in high-risk disease according to the D'Amico classification; biochemical recurrence with low PSA value (0.2–10 ng/mL)
Low estimated benefit or diagnostic gain	Primary staging in low- and intermediate-risk disease according to the D'Amico classification
Potential application with promising preliminary data	Biopsy targeting after previous negative biopsy but high suspicion for prostate cancer (especially in combination with multiparametric MR imaging using PET/MR imaging)
Potential application with current lack of published data	Monitoring of systemic treatment in metastatic castration-resistant or metastatic castration-sensitive prostate cancer Active surveillance (especially in combination with multiparametric MR imaging using PET/MR imaging) Treatment monitoring in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing radioligand therapy targeting PSMA (eg, ^{177}Lu -PSMA-ligand)

Note.—Adapted and reprinted under a CC BY 4.0 license from reference 27. ^{177}Lu = lutetium 177, PSA = prostate-specific antigen.

IMPORTANTE CONOCER LA CAPTACIÓN “FISIOLÓGICA” QUE PUEDE HABER Y OTRAS ENFERMEDADES QUE PODRÍAN CAUSAR UN FALSO POSITIVO

^{68}Ga -PSMA-11 PET-TC

Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis

Marlon Perera^{a,b,c,*}, *Nathan Papa*^a, *Matthew Roberts*^{b,c}, *Michael Williams*^b,
Cristian Udovicich^d, *Ian Vela*^{b,e}, *Daniel Christidis*^a, *Damien Bolton*^{a,f}, *Michael S. Hofman*^g,
Nathan Lawrentschuk^{a,f,h,i,1}

Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Wolfgang P. Fendler^{1,2}, *Manuel Weber*¹, *Amir Iravani*³, *Michael S. Hofman*³, *Jérémie Calais*²,
*Johannes Czernin*², *Harun Ilhan*⁴, *Fred Saad*⁵, *Eric J. Small*⁶, *Matthew R. Smith*⁷,
*Paola M. Perez*⁶, *Thomas A. Hope*⁶, *Isabel Rauscher*⁸, *Anil Londhe*⁹, *Angela Lopez-Gitlitz*¹⁰,
*Shinta Cheng*¹¹, *Tobias Maurer*^{8,12}, *Ken Herrmann*¹, *Matthias Eiber*⁸, and *Boris Hadaschik*¹

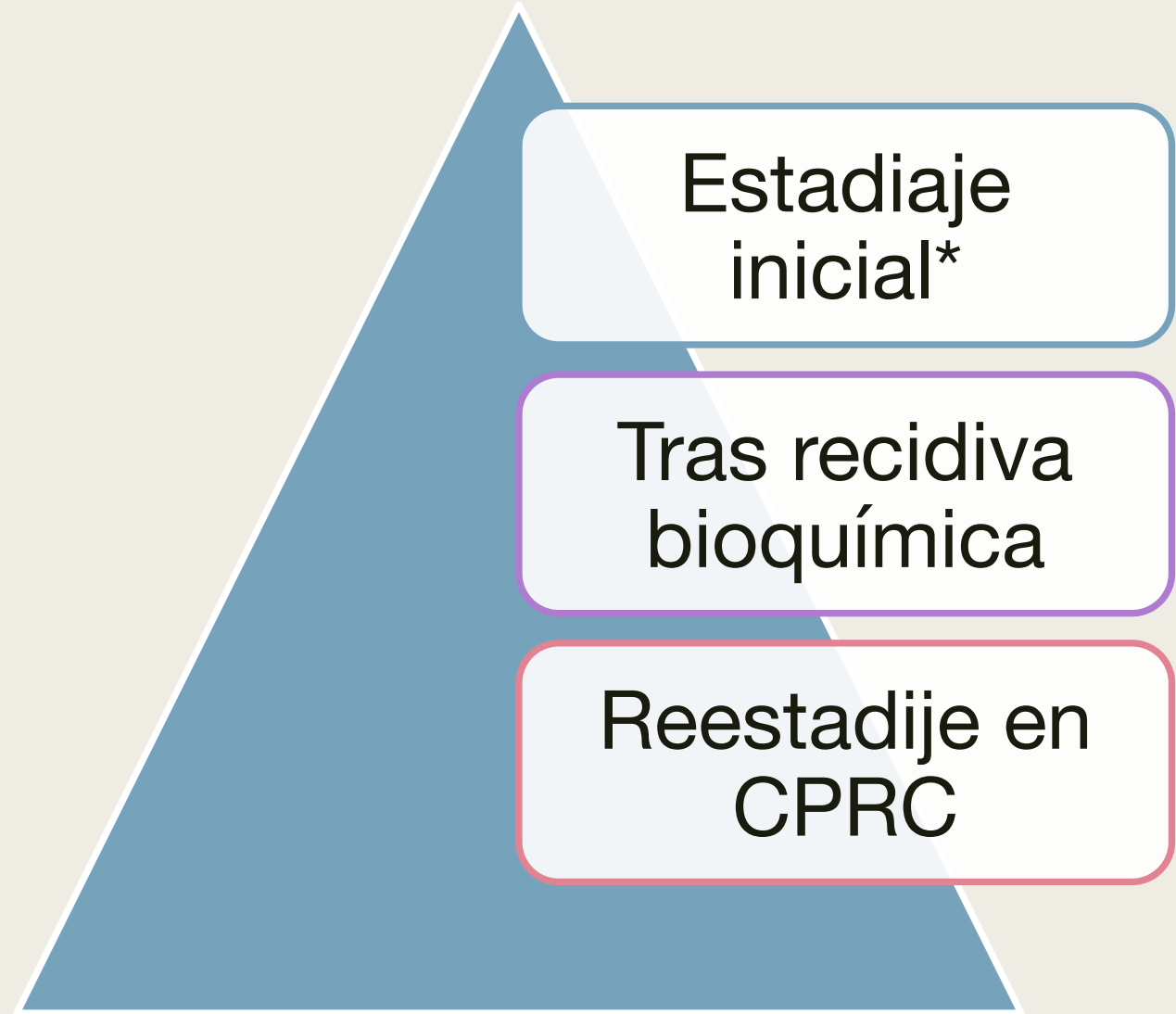
Research



^{68}Ga - PSMA-11 PET-TC

Necesidad de estudios
de buena calidad

Individualizar su uso



DENSITOMETRÍA ÓSEA

ACCIÓN DE LA TDA



Descenso brusco de testosterona y estradiol

- Remodelación ósea

Perdida del 5% de la masa ósea en el 1º año

- Los varones sanos pierden sobre un 0,5% anual

Al inicio del tto → 35%
A los 10 años → 80%

- Importancia de conocer el punto de partida y la dinámica de pérdida de masa ósea



Offer men starting on long-term ADT dual emission X-ray absorptiometry (DEXA) scanning to assess bone mineral density.	Strong
Use the WHO FRAX tool to guide monitoring and treatment of bone mineral density in men on long-term ADT.	Strong

DENSITOMETRÍA ÓSEA

SALUD ÓSEA Y ALGORITMO FRAX

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Salud ósea en pacientes con cáncer de próstata



B. Mihana^{a*}, J.M. Cózar^b, A. Alcaraz^c, J. Morote^d, F.J. Gómez-Yeiga^e, E. Solsons^f, A. Rodríguez-Antolín^g y J. Carballido^h

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Current: Spain Name: [] About the risk factors

Questionnaire:

1. Age (between 41 and 90 years) or Date of Birth:
Age: [] Date of Birth: []

2. Sex: Male Female

3. Weight (kg): []

4. Height (cm): []

5. Previous Fracture: No Yes

6. Recent Fracture (Hip): No Yes

7. Current Smoking: No Yes

8. Glucocorticoids: No Yes

9. Rheumatoid Arthritis: No Yes

10. Secondary hyperparathyroidism: No Yes

11. Alcohol Use more than 3 units: No Yes

12. Previous neck BMD (g/cm³): []

History: [] Start Continue

Cuidado del hueso en pacientes con cáncer de próstata antes o después de la deprivación androgénica

Estilo de vida recomendaciones dietéticas
Suplementos de calcio y vitamina D. Evitar alcohol y tabaquismo. Ejercicio físico regular

Anamnesis y morfometría columna vertebral
Densitometría ósea
Algoritmo FRAX

Densitometría normal
T score > -1

Osteopenia
T score > -1 a -2,5

Osteoporosis
T score < -2,5

Fractura Vertebral o de cadera

Algoritmo FRAX
Riesgo de fractura cadera > 3% ó
Fractura mayor osteoporótica > 20%

Repetir densitometría ósea y morfometría vertebral cada dos años

Tratamiento antirresortivo ó
Otras formas de Deprivación Androgénica

Tabla 1 Medidas higiénico-dietéticas recomendadas en pacientes sometidos a supresión androgénica.

Hábitos dietéticos saludables y suplementos de calcio y vitamina D que garanticen una ingesta diaria de calcio superior a 1.200 mg y de vitamina D entre 800 y 1.000 UI^a
Supresión de tabaco y alcohol.
Ejercicio mantenido y no agresivo
Considerar formas de supresión androgénica que no reducen la masa ósea o al menos la minimizan: monoterapia con antiandrogénos, supresión androgénica intermitente

Figura 3 Algoritmo de recomendaciones de tratamiento antirresortivo en pacientes sometidos a supresión androgénica.

DENSITOMETRÍA ÓSEA

ARTÍCULO ORIGINAL

Deprivación androgénica en cáncer de próstata y riesgo de fractura a largo plazo

S. Ojeda^{*,*}, M. Lloret^b, A. Naranjo^a, F. Dertiz^c, N. Chesa^d, C. Domínguez^e y P.C. Lara^b

Tabla 2 Recomendaciones de tratamiento antirresortivo óseo en pacientes tratados con supresión androgénica

Antecedentes de fractura de cadera o cuerpo vertebral

Osteoporosis (*T score* $-2,5$ o inferior) en columna lumbar o cuello femoral

Osteopenia (*T score* $-1,0$ a $-2,5$) en columna lumbar o cuello femoral, asociada a un incremento del riesgo de fractura estimado mediante el algoritmo FRAX:

Probabilidad de fractura de cuello femoral a 10 años superior al 3%

Probabilidad de fractura mayor osteoporótica a 10 años superior al 20%

Prospectivo y longitudinal entre 2005-2010 (150 ptes.)

T-score entre -1 y $-2,5$ sin fractura o con un FRAX inferior recomiendan DXA anual.

T-score > -1 sin fractura o con un FRAX inferior recomiendan no nuevas DXA si no se modifican los factores de riesgo

PRUEBAS TERAPEÚTICAS

Sm-153

Ra-223

¹⁷⁷Lu-PSMA-617



RADIO-223



Radiofármaco aprobado para el paciente CPRC con metástasis óseas sintomática*

Radiación alfa de corto rango, de alta energía, que induce la muerte celular de células tumorales (act. Osteoblástica)

Seguro a largo plazo.

ALSYMPCA → OS de 3,6 meses más Vs. Placebo

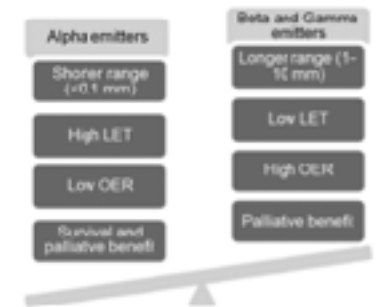


Figure 1: Advantageous properties of alpha-emitting compounds relative to beta- and gamma-emitters (LET: linear energy transfer, OER: oxygen enhancement ratio).

RADIO-223

Patient Selection for Radium-223 Therapy in Patients With Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: New Recommendations and Future Perspectives

Maarten J. van der Deelen,^{1,2} Niven Mehra,² Rick Hermans,⁴ Marcel J.R. Janssen,³ Wimold R. Gerritsen,² Inge M. van Doorn¹

Paciente CPRC según la definición de a EAU

GO en los 3 meses previos al inicio del tratamiento

Analítica:
 • Hb ≥ 10g/dL
 • Plaquetas ≥ 100 x10⁹ /L
 • Neutrófilos ≥ 1.5 x10⁹ /L

El paciente ha sido tratado con al menos 2 terapias registradas anteriormente para mCRPC o no es candidato para ningún tratamiento sistémico de mCRPC disponible.

En tratamiento con bifosfonatos o denosumab

TC toraco-abdomino-pélvico en los 3 meses previos al inicio del tratamiento

Analítica completa (Hb; Recuento de cél. Blancas (%); Plaquetas; Creatinina, Fosfatasa alcalina; LDH; PSA.

Índice de Karnofsky ≥ 60 o ECOG ≤ 2

Paciente sintomático

Presentar caso en CTU

Table 1 Overview of Studies Evaluating Covariates Significantly Associated With OS in Patients Treated With Radium-223

Study	Year	Design	N	Median OS	Covariate	HR	95% CI	P
Ara et al ¹	2016	Retrospective	45	157	Prior chemotherapy plus abiraterone/enzalutamide (n = 30) Baseline ALP level (<130 vs. >130 U/L)	353 313	1.637.67 1.670.66	<.001 <.001
Devi et al ²	2016	Retrospective	60	175	No. of radium-223 injections Baseline ALP level (>200 vs. <200 U/L)	652 123	1.070.75 2.04-28.80	<.001 <.001
Eichenthal et al ³	2015	Retrospective	43	119	Total no. of radium-223 injections No. of radium-223 injections (0 vs. >5) Skeletal tumor burden (TFR ₁)	630 612 599	1.520.50 1.030.40 1.31-27.68	<.001 <.001 <.01
Eichenthal et al ³	2016	Retrospective	10	117	No. of radium-223 injections Concomitant abiraterone (0 vs. 10)	656 632	1.45-0.69 1.11-0.98	<.001 <.05
Fedici et al ⁴	2017	Retrospective	88	101	Skeletal tumor burden (TFR ₁) Baseline LH level	104 100	1.001.08 1.011.06	<.05 <.001
Fontana et al ⁵	2018	Retrospective	60	100	Baseline ECOG PS Baseline Hb level	189 671	1.272.88 1.680.86	<.01 <.01
Palak et al ⁶	2018	Retrospective	99	105	Age No. of radium-223 injections (0-4 vs. 5-8) Baseline ALP level Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio	107 610 106 119	1.031.10 1.05-0.20 1.001.10 1.011.40	<.005 <.001 <.001 <.05
Seed et al ^{7,8,9}	2016	Prospective	106	160	Baseline ALP level (<130 vs. >130 U/L) Baseline Hb level (>11 vs. <11 g/dL) Baseline ECOG PS Baseline pain Concomitant abiraterone or enzalutamide Concomitant docetaxel	91 91 91 91 91 91	NR NR NR NR NR NR	NR NR NR NR NR NR
Sella et al ¹⁰	2017	Prospective	114	149	Baseline alkaline level Baseline ECOG PS Baseline LH level Baseline ALP level Baseline PSA level Age	637 178 424 186 150 102	NR NR NR NR NR NR	.422 <.001 <.001 <.001 <.001 <.01
Wong et al ¹¹	2017	Retrospective	64	129	Prior chemotherapy (no vs. 10) Extent of bone metastases (<3 vs. >5) Baseline ALP level (<110 vs. >110 U/L) ALP response after radium-223 therapy	625 <0001 622 626	NR NR NR NR	.027 <.001 <.01 <.05
Van der Deelen et al ¹²	2018	Retrospective	45	100	Baseline ECOG PS (0 vs. 1) Baseline ECOG PS (0-3 vs. 4) Baseline LH level	1962 367 767	3.07-36.29 1.74-18.47 1.75-33.53	<.01 <.01 <.01

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; BR = bone scintigraphy index; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Hb = hemoglobin; HR = hazard ratio; LH = lactate dehydrogenase; NR = not reported; OS = overall survival; PS = performance status; PSA = prostate-specific antigen; TFR₁ = total tumor volume measured each cycle. This study did not describe multivariable analysis of variables associated with OS.

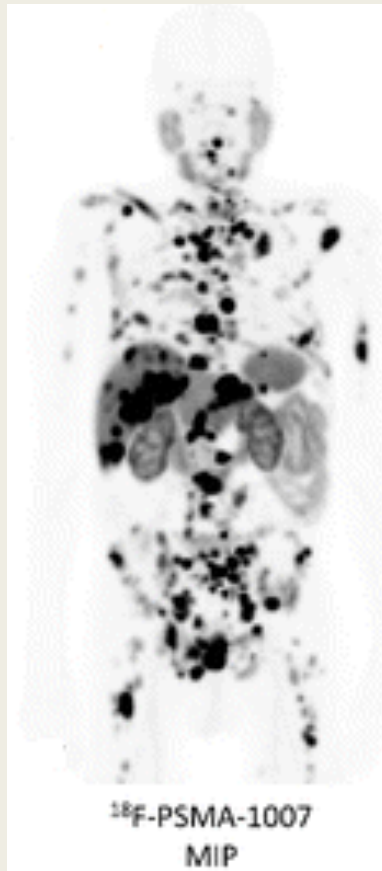
RADIO-223

RESUMEN DE ENSAYOS

ClinicalTrials.gov Identifier	Trial Name	Phase	N	Combinatorial Agent	Status
NCT02043678	ERA-223	3	806	Abiraterone	Recruitment completed; EMA warning ^{33,34}
NCT02097303	eRADiCate	2	31	Abiraterone	Results published ³⁵
NCT02034552		2a	68	Abiraterone or Enzalutamide	Recruitment completed
NCT02194842	PEACE-3	3	560	Enzalutamide	Recruiting
NCT02199197		2	49	Enzalutamide	Abstract presented ³⁶
NCT02225704		2	45	Enzalutamide	Abstract presented ³⁷
NCT01106352		1/2a	53	Docetaxel	Abstract presented ³⁸
NCT03574571	DORA	3	738	Docetaxel	Recruiting
NCT02463799		2	34	Sipuleucel-T	Recruiting
NCT03317392		1/2	112	Claparib	Recruiting
NCT03093428		2	45	Pembrolizumab	Recruiting

Abbreviation: EMA = European Medicines Agency.

^{177}Lu -PSMA-617 (Lu-PSMA)

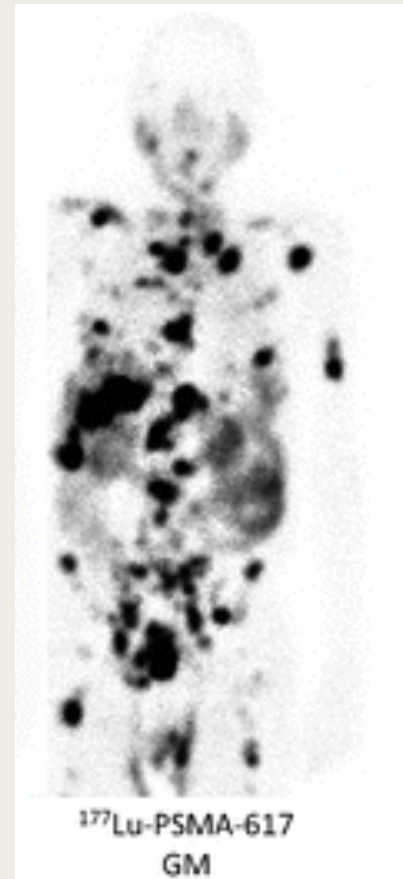


PSMA-F18

Radiofármaco Diagnóstico

Emisor β de energía media (490 keV) con una penetración tisular corta de 2 a 3 mm y una vida media de 6,7 d.

TERAGNÓSTICO:
tratamos lo que vemos,
vemos lo que tratamos



PSMA-Lu177

Radiofármacos Terapéuticos

Adverse event	Proposed preventative measures	Proposed supportive measures
Dry mouth and dry eyes	Local Cooling [13, 47] Sialagogues Intraglandular injection of botulinum toxin [46] Systemic PSMA inhibitors [45] Monosodium glutamate [48]	Dental hygiene Mouth rinses Sialogogues Sugarcane gum or candy Avoiding salty or dry foods Saliva or tear substitutes
Nausea and vomiting	Antiemetic (such as 5-HT3 antagonist) Corticosteroids (such as dexamethasone)	Antiemetic (such as 5-HT3 antagonist) Corticosteroids (such as dexamethasone)
Fatigue	Identification and treatment of contributory factors	Identification and treatment of contributory factors
Treatment-emergent bone pain	Corticosteroids (such as dexamethasone)	Corticosteroids (such as dexamethasone) Analgesics Localized treatment (surgery or external beam radiotherapy)*
Renal impairment	Pre-treatment hydration (oral or intravenous) [13, 12]	N/A

N/A not applicable
*When refractory to analgesia, new neurological signs, and symptoms or at risk of neurological complications

También emite rayos gamma de baja energía, que son útiles para la obtención de imágenes gammagráficas y la dosimetría posteriores al tratamiento

^{177}Lu -PSMA-617 (Lu-PSMA)


UTILIDAD CLÍNICA



- Buena eficacia y perfiles de baja toxicidad en hombres con mCRPC.



- PSMA y FDG PET → herramientas importantes para predecir respuesta clínicamente significativa



- Puntuación mínima de intensidad de PSMA en las imágenes de detección por debajo de la cual no se observará una respuesta significativa



- PSMA y FDG PET podría identificar patrones distintos de progresión de la enfermedad (fenotipo) → planificación terapéutica



- Se necesita más trabajo para definir el candidato ideal.

Table 2 – Summary of efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA RLT in literature.

Study	¹⁷⁷ Lu ligand	No. of patients	No. of cycles	Any PSA decline	PSA decline ≥50%	RECIST	PERCIST/EORTC	Median PFS (mo)	Median OS (mo)
Ahmadzadehfar et al. (2015) [117]	PSMA-517	10	10	70%	50%	–	–	–	–
Ahmadzadehfar et al. (2016) [57]	PSMA-517	24	46	68%	60%	PR 40% SD 55% PU 5%	PR 80% SD 10% PD 20%	–	–
Kratochwil et al. (2016) [95]	PSMA-517	30	60	70%	43%	–	–	–	–
Rahbar et al. (2016) [54]	PSMA-517	82	82	64%	31%	–	–	–	–
Vacav et al. (2017) [100]	PSMA-517	31	63	71%	–	–	CR 3% PR 50% SD 17%	12	16
Rahbar et al. (2017) [86]	PSMA-517	145	248	60%	45%	–	–	–	–
Fendler et al. (2017) [97]	PSMA-517	15	30	80%	60%	PR 27% SD 40% PD 33%	–	–	–
Scarpa et al. (2017) [59]	PSMA-517	10	30	60%	–	–	–	–	–
Bräuer et al. (2017) [96]	PSMA-517	59	159	91%	53%	–	–	4.5	8
Hofman et al. (2018) [104]	PSMA-517	30	96	97%	57%	CR 29% PR 53% PU 12%	–	7.6	13.5
Kulkarni et al. (2016) [87]	PSMA-517 and PSMA-I&T	119	300	76%	57%	–	CR 8% PR 21% SD 40% PD 31%	10.7	Not reached (at 19 mo follow-up)
Baum et al. (2016) [55]	PSMA-517 and PSMA-I&T	59	125	80%	59%	PR 20% SD 52% PD 28%	PR 56% SD 8% PD 36%	13.7	Not reached (at 15.5 mo follow-up)
Heck et al. (2016) [56]	PSMA-I&T	22	43	–	33%	PR 11% SD 56% PD 33%	PR 0% SD 61% PD 33%	5.6	–
Heck et al. (2018) [94]	PSMA-I&T	100	319	–	38%	–	–	4.1	12.9

CR – complete response; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; PD – progressive disease; PERCIST – Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumours; PR – partial response; PSA – prostate-specific antigen; PSMA – prostate-specific membrane antigen; RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RLT – radioligand therapy; SD – stable disease.

^{177}Lu -PSMA-617 (Lu-PSMA)

PUBLICADOS
ESTUDIOS FASE 2,
NINGUN FASE 3

ENSAYOS CLÍNICOS

Brief Title <small>ICMJE</small>	Study of ^{177}Lu -PSMA-617 in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer
Official Title <small>ICMJE</small>	VISION: An International, Prospective, Open Label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of ^{177}Lu -PSMA-617 in the Treatment of Patients With Progressive PSMA-positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)
First Submitted Date <small>ICMJE</small>	April 18, 2018
First Posted Date <small>ICMJE</small>	April 30, 2018
Last Update Posted Date	February 4, 2021
Actual Study Start Date <small>ICMJE</small>	May 23, 2018
Actual Primary Completion Date	January 27, 2021 (Final data collection)
Current Primary Outcome Measures <small>ICMJE</small> (submitted: April 26, 2018)	Overall Survival [Time Frame: Every 6-12 months] Overall survival (OS) in patients with progressive/metastatic castration-resistant prostate cancer compared with supportive/standard of care

Brief Title <small>ICMJE</small>	A Trial of ^{177}Lu -PSMA617 Therapeutic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer
Official Title <small>ICMJE</small>	TheraP: A Randomised Phase 2 Trial of ^{177}Lu -PSMA617 Therapeutic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (ANZUP Protocol 1603)
Brief Summary	This open label, randomised, stratified, 2-arm, multicentre, phase 2 trial aims to determine the activity and safety of Lu-PSMA vs cabazitaxel in men with progressive metastatic castration resistant prostate cancer
Recruitment Status <small>ICMJE</small>	Active, not recruiting
Actual Enrollment <small>ICMJE</small> (submitted: September 25, 2018)	201
Original Estimated Enrollment <small>ICMJE</small> (submitted: January 2, 2018)	200
Estimated Study Completion Date <small>ICMJE</small>	January 2021
Estimated Primary Completion Date	December 2020 (Final data collection date for primary outcome measure)

SAMARIO-153

TRATAMIENTO PALIATIVO



Emisor β de energía media (233 keV) y una vida media de 46,3h.

Quelado con leixidronam (EDTMP)

El Sm-153 se acumula preferentemente en las lesiones blásticas en comparación con el hueso normal en una proporción de 5 veces.

También emite rayos gamma de baja energía, que son útiles para la obtención de imágenes gammagráficas y la dosimetría individualizada

Tras 4 semanas desaparece el dolor en el 70% de los pacientes con dosis de 1 mCi/kg

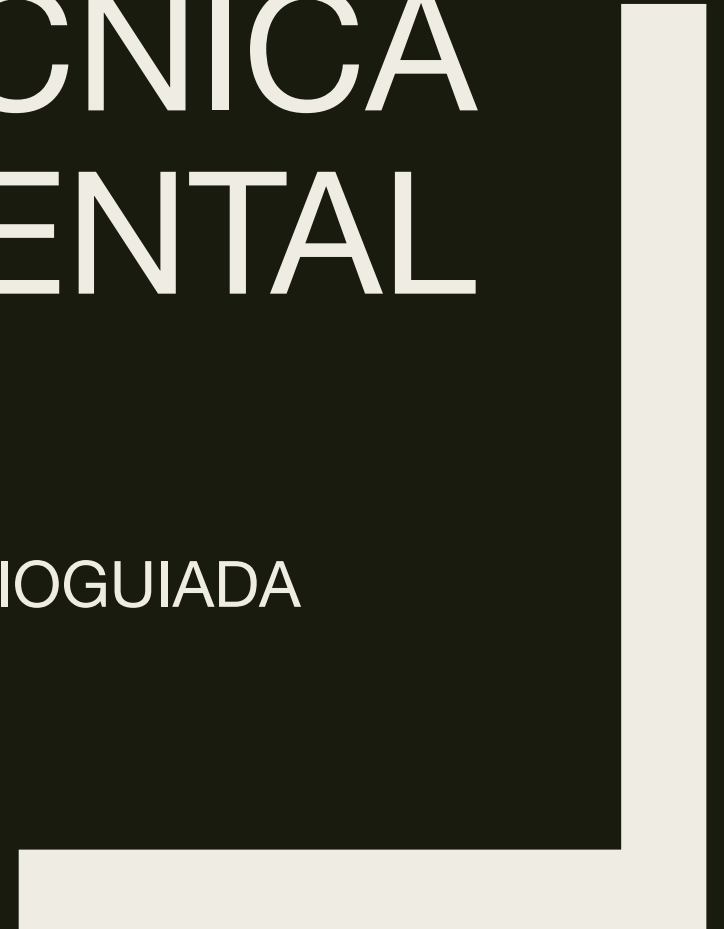
Original Paper

A Dose-controlled Study of ^{153}Sm -Ethylene-diaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the Treatment of Patients with Painful Bone Metastases

J. Roche,¹ J.-F. Guzel,¹ A. Fiedler,² P. Eli,³ G. Duchene,⁴ R. Sultens,⁵ I. Fogelman,⁶ S. Hooner,⁷ A. Puzan,⁸ M. Fischer⁹ and D. Wilder¹⁰

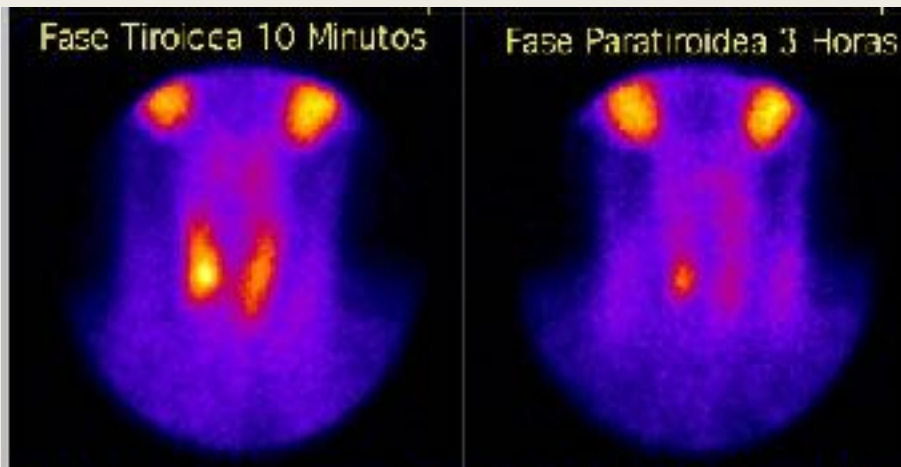
TÉCNICA EXPERIMENTAL

BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA RADIOGUIADA

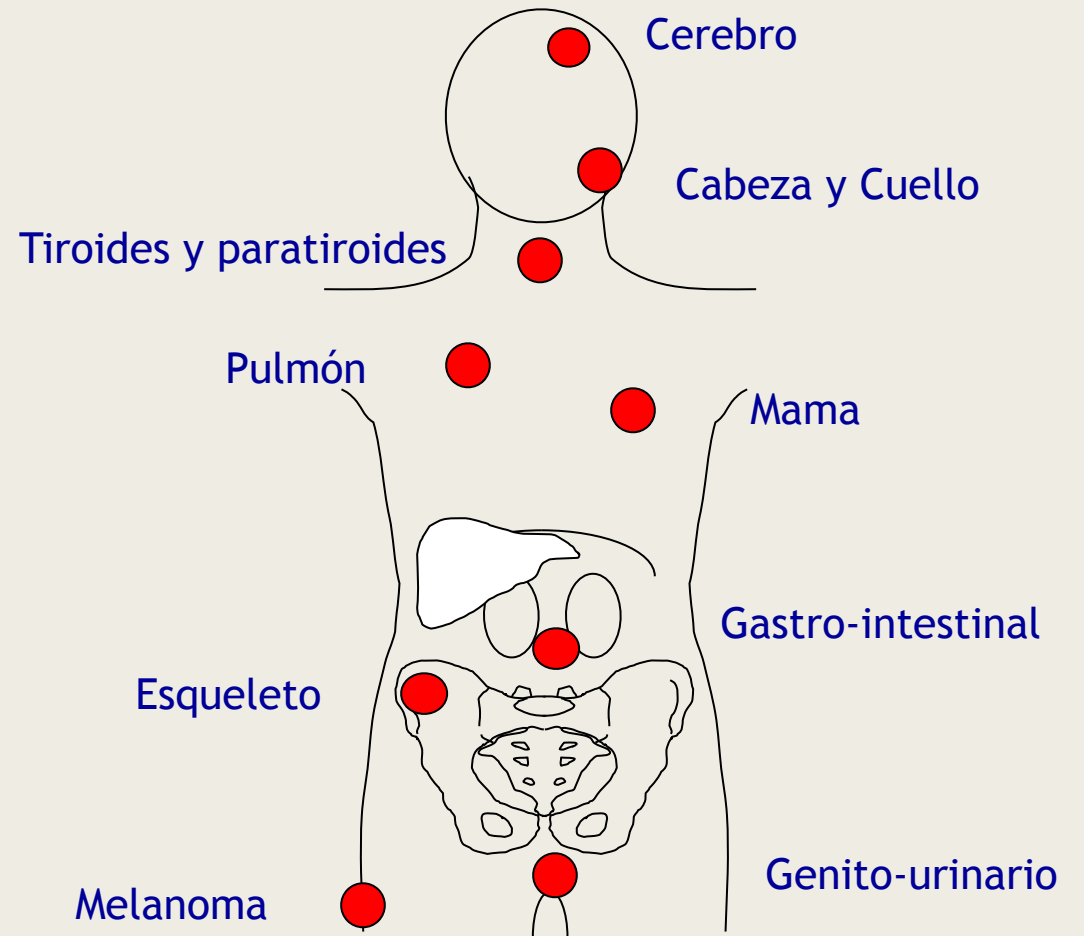


CIRUGÍA RADIOGUIADA

Es una técnica quirúrgica que emplea la afinidad de los radiofármacos por un órgano o tejido para facilitar su localización, extirpación y evaluación de márgenes quirúrgicos, disminuyendo la morbilidad y mejorando los resultados



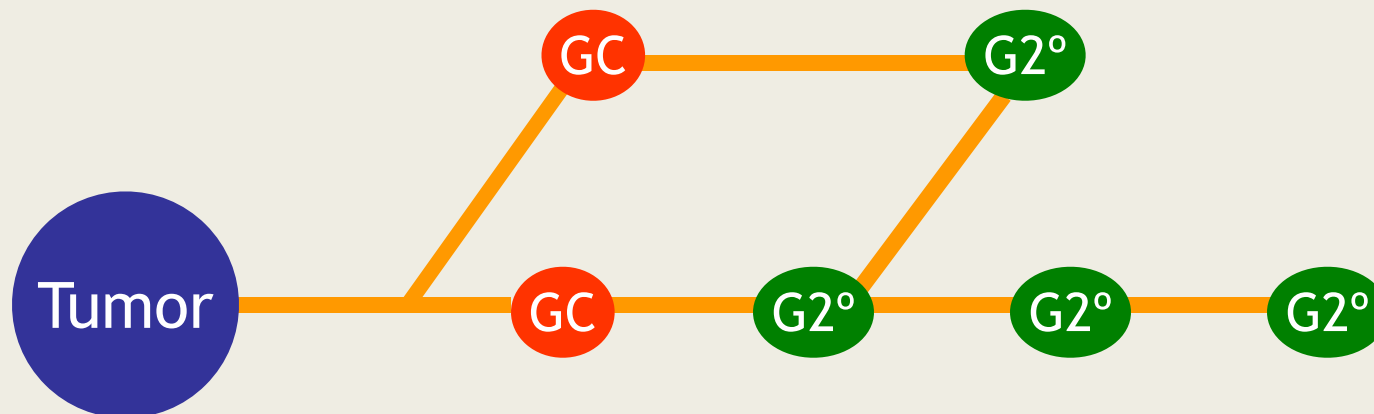
Adenoma de paratiroides



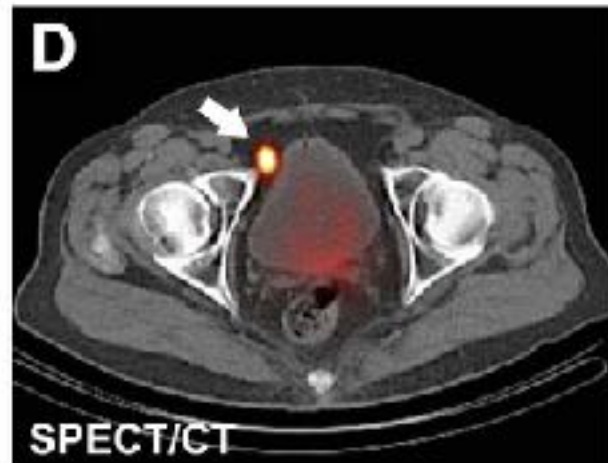
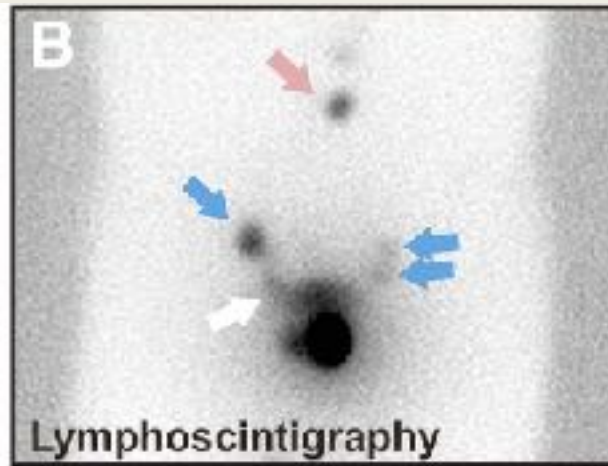
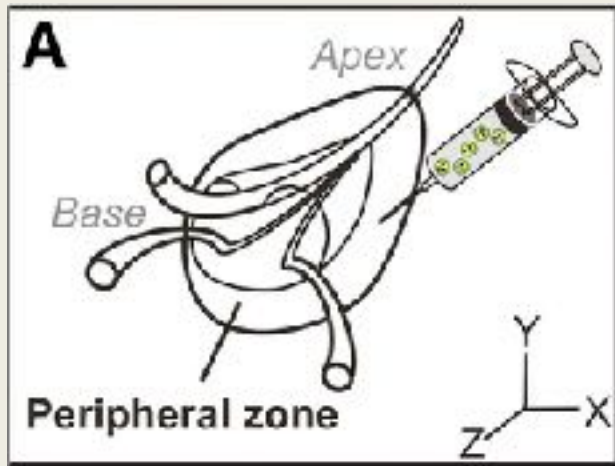
Cualquier lesión benigna o maligna que capte un radiofármaco con suficiente actividad para obtener una imagen gammagráfica y que permanezca en el mismo el tiempo suficiente para realizar la cirugía

BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC)

- Ganglio Centinela (GC): Primer ganglio que va a ser invadido por células tumorales, al recibir de forma principal el drenaje de un territorio.
- Teoría de los «*eslabones de la cadena*»
- Si el Ganglio Centinela está libre de enfermedad, el resto del territorio linfático también (Ganglios Secundarios, G2°)



BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC)



BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC)

ARTÍCULO ORIGINAL

Más allá del nomograma de Briganti: individualización de la linfadenectomía utilizando la biopsia selectiva del ganglio centinela durante la prostatectomía radical por cáncer de próstata

J.J. Monserrat-Monfort^{a,*}, M. Martínez-Sarmiento^a, C.D. Vera-Donoso^a, V. Vera-Pinto^b, P. Sopena-Navales^b, P. Bello-Arqués^b y F. Boronat-Tormo^a

- En CaP de riesgo intermedio y alto con Briganti mayor de 5 es una técnica factible:
 - *Identificar el 15% de los pacientes con afectación metastásica regional oculta*
 - *Evitar la linfadenectomía en aquellos con resultado negativo*
 - *Preservar la calidad de vida de los pacientes que evitan la LDN extendida*
 - *Aumentar la tasa de identificación de metástasis linfáticas ocultas*



**KEEP
CALM
IT'S
TIME
FOR CONCLUSIONS**

CONCLUSIONES

- Debemos conocer el ARSENAL DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO el que disponemos
- Actualmente NO SE RECOMIENDA realizar PET/TC colina ni 68Ga-PSMA-11 PET/TC DE FORMA SISTEMÁTICA ni durante la valoración inicial ni en el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata
- Importancia de la MEDICINA PERSONALIZADA
- RENTABILIZAR LAS PRUEBAS → valorar si va a suponer un cambio en el manejo terapéutico
- La necesidad de MÁS ESTUDIOS BIEN DISEÑADOS Y PROSPECTIVOS

BIBLIOGRAFÍA

- Pierre-Yves Salaün et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Oct 2019. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04553-8>
- Tabotta et al. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bone metastases. *MC Musculoskeletal Disorders* (2019) 20:61. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-3001-6>
- Maarten J. van der Doelen et al. Patient Selection for Radium-223 Therapy in Patients With Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: New Recommendations and Future Perspectives. *Clinical Genitourinary Cancer*, Vol. 17, No. 2, 79-87
- Wolfgang P. Fendler et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*; 25(24) December 15, 2019. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1050
- Pomykala et al. Total-Body 68Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *J Nucl Med* 2020; 61:405–411. DOI: 10.2967/jnumed.119.230318
- Hofman et al. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls1. *RadioGraphics* 2018; 38:200–217 <https://doi.org/10.1148/rg.2018170108>
- Han S, et al. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.030>
- R. Li et al. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* . 2017. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0007-8>
- Kazuhiro Kitajima *et al.* Diagnostic performance of 11C-choline PET/CT and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nagoya J. Med. Sci.* 79. 387 ~ 399, 2017 doi:10.18999/nagjms.79.3.387
- Conde et al. c Seminar article. Risk factors for male osteoporosis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 21 (2003) 380–383
- Ghafoor et al. Multimodality Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2019; 60:1350–1358. DOI: 10.2967/jnumed.119.228320
- Boustani AM, Pucar D, Saperstein L. Molecular imaging of prostate cancer. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170736.
- Louise Emmett et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of 177Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clinical Genitourinary Cancer*, Vol. 17, No. 1, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.09.014>
- C.H. Suh et al. Yield of bone scintigraphy for the detection of metastatic disease in treatment-naive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Radiology* 73 (2018) 158e167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.08.004>

BIBLIOGRAFÍA

- McCarthy et al. A Multicenter Prospective Clinical Trial of ⁶⁸Gallium PSMA HBED-CC PET-CT Restaging in Biochemically Relapsed Prostate Carcinoma: Oligometastatic Rate and Distribution Compared With Standard Imaging . *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 104, No. 4, pp. 801e808, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.014>
- El Baldri et al. Bone Health in Men with Prostate Cancer: Review Article. *Current Osteoporosis Reports* (2019) 17:527–537 <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00536-8>.
- Zhou et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03230-z>
- Porter et al. RESULTS OF A RANDOMIZED PHASE-III TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY OF STRONTIUM-89 ADJUVANT TO LOCAL FIELD EXTERNAL BEAM IRRADIATION IN THE MANAGEMENT OF ENDOCRINE RESISTANT METASTATIC PROSTATE CANCER. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* ,Vol. 25, pp. 805-813
- Serafini. Samarium Sm-153 Lexidronam for the Palliation of Bone Pain Associated with Metastases. *CANCER Supplement* June 15, 2000 / Volume 88 / Number 12.
- Ojeda S, et al. Deprivación andr6genica en c6ncer de pr6stata y riesgo de fractura a largo plazo. *Actas Urol Esp*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2017.01.005>
- Zhang *et al.* Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET-CT with mpMRI for preoperative lymph node staging in patients with intermediate to high-risk prostate c6ncer. *J Transl Med* (2017) 15:230 DOI 10.1186/s12967-017-1333-2
- Irvani et al. Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0174-x>
- Farolfi et al. Theranostics for Advanced Prostate Cancer: Current Indications and Future Developments. *EUROPEAN UROLOGY ONCOLOGY* 2 (2019) 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.01.001>.
- Monserrat-Monfort JJ, et al. M6s all6 del nomograma de Briganti: individualizaci6n de la linfa- denectom6 utilizando la biopsia selectiva del ganglio centinela durante la prostatectom6 radical por c6ncer de pr6stata. *Actas Urol Esp*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.06.002>
- Mi6ana et al Salud 6sea en pacientes con c6ncer de pr6stata. *Actas Urol Esp*. 2014;38(10):685-693. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.05.003>
- Adler et al. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX™. *Osteoporos Int* (2010) 21:647–653 DOI 10.1007/s00198-009-0984-0.

