

Terapia con ¹⁷⁷Lutecio-PSMA-617 en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente: primera experiencia en Uruguay

Gerardo dos Santos^{1,2*} , Enzo Silvera² , Laura Vera^{3,4} , Juan Pablo Gambini^{1,2} , Omar Alonso^{1,2} 

¹Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), Montevideo, Uruguay

²Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay

³Instituto Nacional del Cáncer (INCA), Montevideo, Uruguay

⁴Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU), Uruguay

Recepción: 28-05-2025

Aceptación: 14-01-2026

*Correspondencia: Gerardo dos Santos. gerardo.dossantos@tudim.org

Resumen

Introducción: El ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 es una nueva terapia con radioligandos que se utiliza en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonorresistente.

Objetivos: Valorar la factibilidad, respuesta, eficacia y el perfil de seguridad/toxicidad del tratamiento del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en esta población de pacientes.

Materiales y métodos: Entre octubre de 2017 y febrero de 2022, 19 pacientes (edad: media de 67,8 años; PSA: media de 287 ng/mL) recibieron terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Evaluamos la respuesta clínica, la respuesta a la terapia, los eventos adversos y la dosimetría.

Resultados: Todos los pacientes recibieron de 1 a 5 dosis (actividad media 7,1 GBq/ciclo) cada 6-8 semanas (1 ciclo n=3, 2 ciclos n=1, 3 ciclos n=13, 4 ciclos n=1 y 5 ciclos n=1). 15 pacientes (79%) completaron tres ciclos de terapia. Previo a la terapia, todos los pacientes mostraron lesiones metastásicas ávidas de PSMA en el PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11. En cuanto a la respuesta del PSA, 5 pacientes mostraron respuesta bioquímica, 3 pacientes enfermedad estable y 7 pacientes mostraron enfermedad progresiva. 7 de 15 pacientes (46,6%) mostraron alguna disminución del PSA. En pacientes que completaron tres ciclos o más, el PET/CT mostró progresión de la enfermedad (n=9) y remisión parcial (n=5). Documentamos alivio del dolor/reducción del uso de analgésicos (n=9), xerostomía (n=2), náuseas (n=3), fatiga (n=6) y trombocitopenia (n=2). No se demostró hepatotoxicidad ni nefrotoxicidad. Se confirmó la seguridad de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 para tejidos no diana, mostrando dosis absorbidas medias (Gy) por debajo de las recomendadas en órganos críticos.

Conclusiones: Concluimos que la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 es una opción terapéutica segura y bien tolerada para pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonorresistente (CPMHR), con impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Cáncer de próstata metastásico hormono-resistente. Theragnosis-diagnoterapia. ⁶⁸Ga-PSMA-11. ¹⁷⁷Lutecio-PSMA-617. PET/CT.

Introducción

En nuestro país, el cáncer de próstata (CP) es el cáncer más frecuente en la población masculina, siendo diagnosticados 1.413 casos por año. Se ubica en el tercer lugar, luego del cáncer de pulmón y del cáncer colorectal como causa de muerte por cáncer en el hombre, con un promedio de 585 casos por año¹.

Aproximadamente 10-20% de los pacientes presenta enfermedad avanzada al momento del diagnóstico y más del 40% eventualmente progresará a un cáncer de próstata metastásico hormono resistente (CPMHR), definido como la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento farmacológico o la castración quirúrgica². Los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica que no pueden ser curados con tratamientos locales y reciben castración médica o quirúrgica a menudo presentan remisiones completas de su enfermedad por un periodo variable de tiempo (14–30 meses)^{3,4}.

En pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento sistémico constituye el pilar del tratamiento, siendo la terapia de deprivación androgénica un componente fundamental, seguida de quimioterapia si la enfermedad progresa⁵. Para estos casos se encuentran aprobados antiandrógenos como la enzalutamida y la abiraterona, y los taxanos (docetaxel, cabazitaxel)⁶. Sin embargo, la respuesta a estos tratamientos es a menudo transitoria, dejando a muchos pacientes con enfermedad avanzada sintomática y pocas opciones terapéuticas.

Recientes estudios clínicos han mostrado resultados prometedores utilizando la terapia con radioisótopos en pacientes con CPMHR, basada en la sobreexpresión tumoral del antígeno prostático específico de membrana (PSMA), una glicoproteína transmembrana tipo II constituida por 750 aminoácidos. Se ha postulado que tendría múltiples funciones celulares, actuando como una enzima involucrada en la captación de nutrientes (folato). Asimismo, juega un rol en los procesos de migración, supervivencia y proliferación celulares⁷⁻⁹.

Mientras que es expresado a niveles bajos en el epitelio prostático humano normal, se encuentra sobreexpresado (superior a 1.000 veces respecto a las células prostáticas normales) en la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata (solo el 5–10% de los casos parecen no expresar la glicoproteína PSMA)¹⁰.

El campo de la medicina nuclear ha centrado sus esfuerzos en la investigación de nuevas terapias dirigidas, que puedan modificar la historia natural de este estado, caracterizado por una mortalidad neta a los pocos meses, pese al intento de múltiples terapias secuenciadas. Es así que se han desarrollado varios ligandos que se unen al PSMA con alta especificidad. En nuestro

país contamos con el PSMA-11, que puede marcarse con ⁶⁸GA o ¹⁸F para obtener imágenes diagnósticas mediante tomografía por emisión de positrones fusionada con tomografía computarizada (PET/CT). También contamos con el PSMA-617, que es marcado con ¹⁷⁷Lutecio para terapia (*Theragnostics*).

Luego de producida la unión entre ligando y receptor, el PSMA sufre un proceso de internalización que permite la endocitosis de las proteínas unidas a la superficie celular, lo cual favorece su concentración dentro de las células tumorales que sobreexpresan PSMA¹¹.

La densidad de expresión de este receptor transmembrana sobre las células del CP se incrementa en función del score de Gleason y es especialmente elevada en el CP resistente a la castración, lo que lo convierte en un blanco terapéutico ideal para el tratamiento con radioisótopos¹⁰.

El PSMA también es expresado en otras células, incluidas el intestino delgado, los túbulos renales proximales, las glándulas salivales y las lacrimales. Esto significa que, a pesar de que la expresión de PSMA en estas células es significativamente inferior a la de las células del cáncer de próstata, existe una dosis de radiación entregada a estos órganos cuando el PSMA es utilizado como blanco molecular en la terapia con radioisótopos. Esto tiene impacto en el perfil de efectos adversos de la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 y en la dosis de radiación que puede ser administrada a un paciente sin causar un daño significativo a tejidos no blanco. En distintos ensayos clínicos, los tejidos con mayor riesgo de irradiación son las glándulas salivales y lacrimales¹².

Terapia con ¹⁷⁷Lutecio-PSMA

El lutecio 177 (¹⁷⁷Lu) es un radioisótopo producto de reactor nuclear y utilizado para terapia, que actúa siendo un emisor de partículas beta de medianas energías (0,5 MeV) y con un rango de penetración en tejido <0,2 mm. Este rango corto proporciona una mayor irradiación de tumores pequeños. Emite además rayos gamma de baja energía (208 y 113 keV, con una abundancia del 10 y 6%, respectivamente). Esta emisión gamma permite obtener imágenes centellográficas, que son utilizadas para la localización tumoral y para estudios de dosimetría interna. El ¹⁷⁷Lu tiene una vida media física de 6,73 días, lo que permite administrar actividades altas de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 a las células del CP.

Evidencia clínica del uso de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Existe un número limitado de ensayos clínicos publicados acerca del uso de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en el tratamiento de pacientes con CPMHR. Principalmente, se trata de ensayos retrospectivos que de forma uniforme han mostrado, en una gran proporción de los pacientes

tratados, una respuesta significativa al tratamiento y un bajo grado de toxicidad, con una aparente buena tolerancia al mismo.

Desde la introducción de la terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 en la práctica clínica en Alemania en 2013, varios grupos han publicado resultados prometedores en cohortes de pacientes que han agotado todas las opciones terapéuticas convencionales⁷⁻⁹. Hasta el momento, estos tratamientos son utilizados en la práctica clínica sin contar con información proveniente de ensayos clínicos controlados, y los radiofármacos como el ^{177}Lu -PSMA-617 constituyen tratamientos de alto costo.

El 23 de marzo de 2022, la FDA aprobó Pluvicto® ([^{177}Lu]-lutetium-vipivotide tetraxetan, *Advanced Accelerator Applications*, Novartis) para el tratamiento de pacientes adultos con antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) metastásico positivo con CPMHR. La eficacia se evaluó en VISION (NCT03511664), un ensayo aleatorizado (2:1), multicéntrico y abierto, que evaluó Pluvicto® más el mejor estándar de atención (BSoC) (n=551) frente a BSoC solo (n=280) en hombres con CPMHR PSMA-positivo progresivo¹³.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en los criterios de valoración primarios de supervivencia general (SG) y supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) que ocurrieron con mayor incidencia en pacientes que recibieron Pluvicto® fueron fatiga, sequedad de boca, náuseas, anemia, disminución del apetito y estreñimiento. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron desde el inicio en $\geq 30\%$ de los pacientes fueron disminución de linfocitos, disminución de hemoglobina, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, disminución de calcio y disminución de sodio.

En nuestro país se introdujo la terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 como opción terapéutica en octubre de 2017, con el apoyo del Organismo Internacional de Energía Atómica y el trabajo interdisciplinario de varias instituciones (CUDIM, INCA, Hospital de Clínicas y Facultad de Química).

Posteriormente, y luego de la publicación del estudio VISIÓN, pasó a formar parte de la rutina asistencial, en la que el paciente o la institución de origen realizan la cobertura financiera, o incluso pueden acceder a la misma mediante recurso de amparo.

En el presente estudio describimos nuestra experiencia desde la introducción de la terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 en pacientes con CPMHR, evaluando la factibilidad, la respuesta al tratamiento, eficacia y el perfil de seguridad/toxicidad observado en nuestros pacientes.

Materiales y métodos

Preparación de los trazadores ^{68}Ga -PSMA-11

El radiofármaco se produce empleando $^{68}\text{GaCl}_3$ eluido de un generador ITG, obteniéndose un producto final formulado en etanol al 6%, que contiene 2,6 nmol de HBEDCC-Ahx-(Lys-OH)-CO-(Glu-OH), estéril, libre de pirógenos y con un pH de 4,0 – 8,0. La pureza radioquímica debe ser superior al 90%, al igual que en la mayoría de los radiofármacos de diagnóstico. La actividad específica será superior a 100 GBq/ μmol .

Preparación del ^{177}Lu -PSMA-617

El radiofármaco ^{177}Lu -PSMA-617 es preparado el mismo día de su administración al paciente, a partir de $^{177}\text{LuCl}_3$ recibido de ITG (Alemania) y el precursor inactivo PSMA-617 recibido de ABX (Alemania). La preparación del ^{177}Lu -PSMA-617 se realiza en un sistema de flujo laminar blindado, ubicado en un área limpia, que opera bajo la responsabilidad del responsable del área.

Reclutamiento de pacientes

Los pacientes referidos por su médico tratante (oncólogo médico, radioterapeuta o urólogo) fueron evaluados por el equipo de Oncología Médica del Instituto Nacional del Cáncer para su inclusión en el protocolo de terapia con ^{177}Lu -PSMA-617, de acuerdo con los criterios de inclusión, exclusión y retiro del protocolo que a continuación se detallan:

Criterios de inclusión

Luego de otorgar el consentimiento informado, se consideran candidatos para esta terapia a los pacientes que cumplan con las siguientes condiciones:

1. Pacientes con adenocarcinoma de próstata histológicamente confirmado, metastásico, hormono-resistente y en progresión.
2. Ausencia de otras opciones terapéuticas disponibles en el sistema de salud del paciente, que se puedan indicar en la situación clínica concreta.
3. Expresión comprobada en las lesiones del antígeno PSMA, documentada mediante PET/CT con ^{68}Ga -PSMA-11 previo a la terapia.
4. Adecuada reserva de médula ósea: leucocitos $>2.000/\mu\text{L}$, plaquetas $>75.000/\mu\text{L}$.
5. Creatinina $<2,0$ mg/dl.
6. Adecuada función hepática: transaminasas (TGO o TGP) <5 veces el límite superior de normalidad.
7. El tratamiento debe estar separado al menos 6 meses de otros tratamientos potencialmente mielosupresores.
8. Índice de Karnofsky >50 .

Criterios de exclusión

- 1) Pacientes con una expectativa de vida inferior a 6 meses.
- 2) Discapacidad mental.
- 3) Pacientes con captación difusa e intensa de ⁶⁸Ga-PSMA-11 en PET/CT previo a la terapia.
- 4) Cualquier otra condición clínica que, a juicio del Comité de Ética, impida que el paciente ingrese al protocolo.
- 5) Serán excluidos los pacientes con patologías severas o graves que limiten su expectativa de vida o calidad de vida, más allá del tratamiento oncoespecífico.

Criterios de retiro del protocolo

- 1) Retiro voluntario del paciente.
- 2) Valores de laboratorio que evidencien riesgo alto de seguridad para el paciente (toxicidad hematológica, renal o hepática).
- 3) Aparición de eventos adversos severos que impliquen riesgo de vida para el paciente.

Normas éticas

Antes de comenzar el tratamiento, todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM) en Montevideo, Uruguay.

Esquema terapéutico

- 1) Es un requisito imprescindible contar con un estudio PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11 positivo que confirme la expresión de PSMA en las lesiones metastásicas.
- 2) La terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 se inició en todos los casos en un intervalo no mayor de 4 semanas desde la realización de un PET/CT.
- 3) La dosis recomendada es de 7,0 GBq (200 mCi) por vía intravenosa cada 6 semanas, durante un máximo de 6 dosis (actividad máxima acumulada por paciente de 50 GBq), o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.
- 4) Se administraron dos ciclos terapéuticos con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, separados por 6 semanas entre sí.
- 5) Aproximadamente 4 semanas después del segundo ciclo, se reestadió al paciente mediante un nuevo PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11. Teniendo en cuenta la respuesta imagenológica, la expresión del antígeno PSMA y la situación clínica del paciente, se indicaron nuevos ciclos de terapia.

- 6) Antes de cada ciclo de terapia y cada 4 semanas se realizaron estudios de laboratorio, que incluyeron: hemograma completo con lámina, creatinina, azoemia, ionograma, función hepática y enzimograma, proteína C reactiva, fosfatasa alcalina y PSA.

Administración del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

La administración del radiofármaco se realizó en el Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Hospital de Clínicas por un médico nuclear entrenado con el apoyo del equipo de enfermería. Se controlan signos vitales (presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca).

Implementación de la terapia

- 1) Los pacientes recibieron hidratación intravenosa lenta mediante solución salina al 0,9% (500 mL, flujo de 333 mL/h), comenzando 30 minutos antes de la terapia.
- 2) La administración del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 se realizó por vía intravenosa lenta, inyectando manualmente por un período de 30-60 segundos, a través de un filtro estéril de 0,2 µm.
- 3) Se realizó monitoreo continuo de los signos vitales.
- 4) Se realizó profilaxis de posibles reacciones inflamatorias y edema perilesional mediante prednisona vía oral, comenzando con 40 mg el día previo, luego 40 mg cada 12 horas el día del tratamiento y 20 mg cada 12 horas el día posterior a la terapia.
- 5) Se vigiló especialmente la aparición de posibles efectos secundarios: náuseas, vómitos, xerostomía, disnea y fatiga.
- 6) El paciente permaneció en el centro monitorizando a 1 m la dosimetría cada 1 hora utilizando un contador portátil Geiger. El paciente no requirió hospitalización y fue dado de alta cuando se alcanzaron valores menores a 30 mSv a 1 metro, usualmente a las 3 horas luego de la administración.

Estudios PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11

Los estudios fueron adquiridos en un equipo *General Electric Discovery 690 VCT*, con tomógrafo de 64 cortes, con tubo de rayos X de 100 kW pico y equipo PET con detectores LYSO.

La solución de ⁶⁸Ga-PSMA-11 se administró a los pacientes a través de un bolo intravenoso, con una dosis promedio de 140 Mbq para un adulto de 70 Kg (2 MBq/kg). La adquisición de las imágenes comenzó a los 30 minutos postinyección del radiotrazador.

Se realizó la tomografía computarizada de cuerpo entero sin contraste intravenoso, con el paciente en

decúbito supino y brazos elevados, utilizando los siguientes parámetros: kilovoltaje de 120 kV, corriente de tubo efectiva de 30–210 mAs; 120Kv y 10 mA.

Inmediatamente después del CT, se adquirió el estudio PET en modo 3D, en dirección cráneo-caudal, desde la cabeza hasta la mitad del muslo, con tamaño de la matriz de 128 × 128 píxeles, con tiempo de adquisición de 240 segundos por cada posición de cama y superposición de corte de 11 mm, utilizando el CT para la corrección de atenuación. La duración total de la exploración fue de aproximadamente 30 minutos.

Se realizó la corrección de las imágenes PET por “tiempo de vuelo” y las imágenes fueron reconstruidas mediante el método iterativo OSEM (28 subconjuntos/2 iteraciones).

Se obtuvieron imágenes PET, CT y PET/CT fusionadas, reformadas en cortes transversales, coronales y sagitales. Se calculó el SUV máximo de cada una de las lesiones identificadas.

Controles

Todos los pacientes realizaron controles con imágenes centellográficas posteriores a la administración de la dosis con un equipo híbrido SPECT/CT Mediso AnyScan. A las 72 horas de inyectada la dosis, se adquirieron imágenes planares de cuerpo entero y, posteriormente, una tomografía por emisión de fotón único (SPECT), finalizando con una tomografía computarizada de baja dosis SPECT-CT de abdomen y pelvis.

Estadística y evaluación de la respuesta al tratamiento

En cada paciente se evaluó la respuesta al tratamiento mediante la realización de PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11 antes de la tercera dosis y, posteriormente, al finalizar el esquema terapéutico.

Los cambios en los niveles séricos de PSA se utilizaron para evaluar la respuesta al tratamiento. La mejora en el PSA se definió como cualquier descenso en comparación con el nivel basal. La progresión de PSA se definió como cualquier incremento siendo mayor o igual al 25% y mayor o igual a 2 µg/L por encima del nivel basal, de acuerdo a los criterios del *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2 criteria)*.

La falla en el tratamiento se definió como dos incrementos consecutivos del PSA, con un tiempo mínimo entre estas dos mediciones igual o mayor a 3 semanas.

Se evaluó la respuesta clínica (por alivio del dolor/uso de analgésicos), la respuesta a la terapia (por PSA y PSMA-PET, criterios de progresión) y los eventos adversos (CTCAE, versión 4.03).

Resultados

Entre octubre de 2017 y febrero de 2022, 19 pacientes con CPMHR (edad [años]: media 67,8; PSA [ng/mL]: media 287), positivos a PET/PSMA, recibieron terapia radiodirigida con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Todos los pacientes recibieron entre 1 y 5 dosis de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (actividad media de 7,4 GBq/ciclo) cada 6 semanas (1 ciclo, n=3; 2 ciclos, n=1; 3 ciclos, n=13; 4 ciclos, n=1 y 5 ciclos, n=1). Quince pacientes (79%) completaron tres ciclos de terapia. Se administró un total de 53 dosis (**Figura 1**).

Previo a la terapia, todos los pacientes presentaron lesiones metastásicas ávidas de PSMA en el PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11 en los siguientes sitios: óseo (n=18), ganglios linfáticos (n=14), hígado (n=3), pulmón (n=2) y glándulas suprarrenales (n=1). En cuanto a la respuesta del PSA, 5 pacientes mostraron respuesta bioquímica, 3 pacientes enfermedad estable y 7 pacientes enfermedad progresiva. Siete de 15

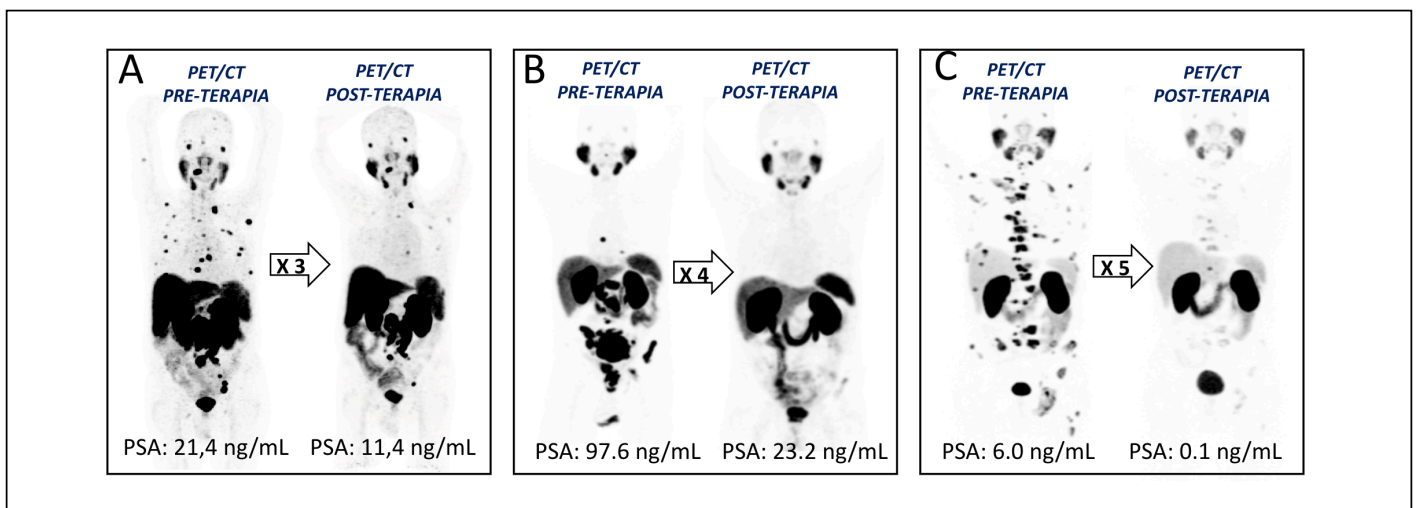


Figura 1. Estudios PET con ⁶⁸Ga-PSMA-11 al inicio y al final del tratamiento. Nótese el descenso del PSA y la respuesta parcial en las imágenes PET con luego de tres (A), cuatro (B) y cinco ciclos (C), respectivamente.

pacientes (46,6%) mostraron alguna disminución de PSA. Las imágenes de PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11 en los pacientes que completaron tres ciclos o más mostraron progresión de la enfermedad (n=9) y remisión parcial (n=5). Se documentó mejoría clínica como alivio del dolor y/o reducción en el uso de analgésicos (n=9), xerostomía (n=2), náuseas (n=3), fatiga (n=6) y trombocitopenia (n=2). No se demostró hepatotoxicidad ni nefrotoxicidad y se confirmó la seguridad del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 para los tejidos no diana, mostrando dosis absorbidas medias (Gy) por debajo de las recomendadas en órganos críticos.

Discusión

El cáncer de próstata es el segundo tumor maligno más frecuente en el hombre y una de las enfermedades malignas más frecuentes a nivel mundial. Nuestro país presenta una de las tasas más altas de incidencia y mortalidad en el continente americano, con más de 1.500 nuevos casos diagnosticados anualmente¹⁴.

Por otra parte, el CPMHR representa un desafío clínico para el cual son necesarias nuevas herramientas terapéuticas más allá de la quimioterapia con taxanos o el tratamiento hormonal con abiraterona o enzalutamida. En efecto, en muchos casos estas terapias han demostrado una relativa ineficacia en controlar la progresión de la enfermedad. Por tal motivo, resulta urgente el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas capaces de controlar la evolución de la enfermedad en este estadio¹⁵.

El PSMA es una metaloenzima con función de proteasa que se encuentra en la membrana de las células prostáticas normales, pero con una marcada sobreexpresión en carcinomas de próstata pobremente diferenciados, metastásicos y hormono-refractarios. Su expresión es mínima en otros tejidos, lo que lo convierte en un blanco específico promisorio para el diagnóstico imagenológico y la terapia. Esto se debe a su localización transmembrana y a su capacidad de internalización tras la unión con el ligando.

Además, se ha demostrado que los inhibidores del PSMA basados en estructuras tipo urea (Glu-NH-CO-NH-Lys) se unen en forma específica a esta molécula. La unión de dicho farmacóforo a un quelante acíclico (HBED-CC, DOTA u otros), mediante un espaciador adecuado y su posterior marcado con ⁶⁸Ga, constituye una alternativa atractiva para la obtención de un radiofármaco PET para el diagnóstico del cáncer de próstata¹⁶.

Asimismo, el PSMA puede ser marcado con ¹⁷⁷Lu (radioisótopo emisor de electrones utilizado en radioterapia metabólica), empleando un quelante (ej., DOTA) que maximice la síntesis y la estabilidad del complejo. De esta manera, se puede lograr un procedimiento combinado con potencial para permitir un abordaje

terapéutico basado en las imágenes moleculares. Esta estrategia, que emplea compuestos similares en diagnóstico y terapia capaces de reconocer el mismo blanco molecular, se denomina "theranostics" o "diagnoterapia". La única diferencia entre el compuesto diagnóstico y el agente terapéutico radica en el radioisótopo utilizado en la marcación. La aplicación de esta estrategia en pacientes con cáncer de próstata fue descrita por primera vez por Weineisen et al., quienes trataron con ¹⁷⁷Lu-PSMA a dos pacientes con CPMHR guiados por las imágenes PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11¹⁷.

El ¹⁷⁷Lu es un radionúclido emergente debido a sus características químicas y nucleares (E: 497 keV; E: 113 y 208 keV; período de semidesintegración $T_{1/2}$: 6,7 días). Presenta un rango de penetración en tejido entre 0,5 mm y 2 mm, lo que permite la irradiación de tejidos tumorales. Al ser emisor beta y gamma simultáneamente, puede realizarse un seguimiento de su aplicación mediante SPECT. Consideramos que esta estrategia tiene el potencial de impactar positivamente en el manejo clínico de pacientes con CPMHR en nuestro país. Por este motivo, nuestro grupo se propuso valorar la eficacia de este tratamiento.

Reportamos nuestra primera experiencia clínica con ¹⁷⁷Lu-PSMA en pacientes con CPMHR. Nuestros pacientes habían agotado todas las opciones terapéuticas convencionales disponibles. Los pacientes tratados cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos y se realizaron controles clínicos y paraclínicos para evaluar la respuesta al tratamiento, los efectos adversos y la seguridad del mismo. Un total de 19 pacientes recibieron entre 1 y 5 dosis de ¹⁷⁷Lu-PSMA. Nuestros resultados son concordantes con las series publicadas.

Recientemente, Baum et al.⁷ estudiaron la toxicidad y eficacia del tratamiento con ¹⁷⁷Lu-PSMA en 56 pacientes con CPMHR. Los autores administraron una mediana de dosis de 5,8 GBq de este radiofármaco por ciclo (1 a 5 ciclos). Se demostró una importante dosis absorbida tanto en las metástasis óseas como en las ganglionares (mediana = 3,3 mGy/MBq) con una toxicidad mínima, fundamentalmente a nivel de las glándulas salivares (2 pacientes), lo cual se puede expresar como una xerostomía leve a moderada y transitoria. Cabe destacar que no se reportaron casos de toxicidad hematológica significativos. Los autores registraron una reducción leve postratamiento del conteo de glóbulos rojos y leucocitos y ningún caso de trombocitopenia. Asimismo, la intensidad del dolor descendió en un tercio de los pacientes. En este trabajo, los niveles de PSA descendieron más del 50% en el 62% de los pacientes. Además, la TC demostró una remisión parcial en el 20% de los pacientes, mientras que el PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11 demostró respuesta parcial en el 56% de los pacientes¹⁸.

Resultados similares fueron reportados por Kratochwil et al.⁸ quienes evaluaron retrospectivamente una serie de 30 pacientes con CPMHR sometidos a terapia con 1 a 3 ciclos de ¹⁷⁷Lu-PSMA, con una actividad máxima administrada de 6 GBq por ciclo. Todos los pacientes presentaban lesiones detectadas mediante PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11. Se obtuvo una respuesta evaluada por descenso de PSA en 70% de los pacientes, con descensos superiores al 50% en 43% de los pacientes. La toxicidad hematológica también fue leve a moderada y predecible. Fatiga, náuseas y xerostomía fueron descriptas en menos del 10% de los casos. La dosis media tumoral absorbida varió entre 6 y 22 Gy/GBq para el primer ciclo. 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 salivales⁸.

Usando una metodología similar, Ahmadzadehfar et al. demostraron, en una serie de 24 pacientes, un descenso del PSA de 79% luego del primer ciclo de terapia y del 68% luego del segundo ciclo. No se registraron casos de toxicidad hematológica ni renal significativos¹⁹.

En el mismo sentido, Rahbar et al.²⁰ publicaron un estudio retrospectivo que involucró a 28 pacientes con CPMHR tratados con esta terapia. Los autores mostraron un descenso del PSA mayor del 50% en 50% de los pacientes, luego de dos ciclos de terapia (6 GBq por ciclo). Además, los autores encontraron una mediana de sobrevida de 29,4 meses, significativamente mayor que los valores de sobrevida históricos de una cohorte de pacientes de similares características, tratados con los procedimientos estándar disponibles previos a la introducción del ¹⁷⁷Lu-PSMA (19 semanas). Asimismo, un estudio multicéntrico realizado en Alemania y liderado por el mismo autor demostró un descenso de PSA en 64% de los pacientes (n=74), usando dosis similares. No se describieron casos de toxicidad hematológica ni renal significativos²¹.

Por lo tanto, todos los trabajos coinciden en que existe un bajo perfil de toxicidad, siendo los órganos críticos médula ósea, las glándulas salivales y los riñones. Fatiga, náuseas y xerostomía se observan en menos del 10% de los casos y no se reportaron casos de toxicidad hematológica, renal ni hepática significativas¹⁸.

Los beneficios esperables del tratamiento descritos en la literatura son:¹⁸

- Descenso de la severidad del dolor en un tercio de los pacientes.
- Descenso significativo de PSA.
- Imagen: CT y PET/CT, con remisión significativa de las lesiones.
- Aumento de sobrevida de la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA.

En nuestro trabajo, según la respuesta de PSA, 5 pacientes mostraron respuesta bioquímica, 3 pacientes enfermedad estable y 7 pacientes enfermedad progresiva. Siete de 15 pacientes (46,6%) presentaron alguna disminución de PSA. Estos hallazgos son consistentes con los reportes de la literatura publicada, que demuestran descensos del PSA \geq 50%, en entre el 33% a 71% de los pacientes²².

Las imágenes de PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11 en pacientes que completaron tres ciclos o más mostraron progresión de la enfermedad (n=9) y remisión parcial (n=5). Se documentaron alivio del dolor y/o reducción en uso de analgésicos (n=9), xerostomía (n=2), náuseas (n=3), fatiga (n=6) y trombocitopenia (n=2). No se evidenció hepatotoxicidad ni nefrotoxicidad, lo que concuerda con las series publicadas.

Conclusiones

La experiencia inicial en nuestro país en el uso de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 como nueva opción terapéutica demostró ser factible, mejorar la calidad de vida y presentar un buen perfil de seguridad en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han agotado las opciones terapéuticas convencionales. En nuestro grupo de pacientes se observaron niveles bajos o mínimos de toxicidad.

Concluimos que la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 es una opción terapéutica segura y bien tolerada para pacientes con CPMHR, contribuyendo a la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Abreviaciones

CT: tomografía computarizada

CP: cáncer de próstata

CPMHR: cáncer de próstata metastásico hormono-resistente

SPECT: tomografía por emisión de fotón único

PET: tomografía por emisión de positrones

PSA: antígeno prostático específico

PSMA: antígeno de membrana específico de la próstata

SG: supervivencia general.

rPFS: supervivencia libre de progresión radiográfica.

Financiación

No se recibió financiación para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Contribución de autoría

Gerardo dos Santos: concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Enzo Silvera: concepción, diseño, ejecución, redacción, revisión crítica.

Laura Vera: concepción, diseño, ejecución, redacción, revisión crítica.

Juan Pablo Gambini: concepción, diseño, ejecución, redacción, revisión crítica.

Omar Alonso: concepción, diseño, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Conflicto de intereses

No se identificó ningún conflicto de interés comercial, financiero o personal para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Declaraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM) en Montevideo, Uruguay, y cumple con las normativas éticas nacionales e internacionales aplicables a investigaciones con seres humanos, según lo estipulado en el Decreto 158/019, sin perjuicio de otras normas que sean aplicables.

Se obtuvo el consentimiento informado expreso de los participantes para su publicación, de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Para garantizar la confidencialidad, los datos fueron estrictamente anonimizados conforme a la legislación vigente de protección de datos.

Declaración de disponibilidad de datos

El conjunto de datos que respalda los resultados de este estudio se encuentra disponible previa solicitud razonable al autor de correspondencia.

Declaración de uso de inteligencia artificial

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en la redacción, análisis, interpretación o revisión de este artículo.

Aprobado por el Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay.

Referencias

1. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Montevideo: CHLCC; 2022. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer--Mayo-2022-uc108>
2. Yap TA, Zivi A, Omlin A, de Bono JS. The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(10):597-610. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.117>
3. Singer EA, Golijanin DJ, Miyamoto H, Messing EM. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(2):211-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14656566.9.2.211>
4. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15):1488-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMp048178>
5. Fondo Nacional de Recursos. Normativa de tratamiento del cáncer de próstata: tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonorresistente. Montevideo: FNR; 2019. Disponible en: <https://www.fnr.gub.uy/normativa-tratamiento-del-cancer-de-prostata/>
6. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium ¹⁷⁷PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017;64(1):52-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmrs.227>
7. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kürpig S, Eppard E, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(9):1448-1454. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3716-2>
8. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016; 57(8):1170-6. Disponible en: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171397>
9. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [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* 2018; 19(6):825-33. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)
10. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995; 1(1):18-28. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/1078-1439\(95\)00002-y](http://doi.org/10.1016/1078-1439(95)00002-y)
11. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, Xia Y, Kim S, Navarro V, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1998; 58(18):4055-60.
12. Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, Yeyin N, Ocak M, Demirci E, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (¹⁷⁷)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(13):1976-83. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00259-015-3125-3>.
13. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-¹⁷⁷-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(12):1091-1103. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
14. Vassallo JA, Barrios E. Atlas de incidencia del cáncer en Uruguay – período 1996-1997. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2000.
15. Kratochwil C, Afshar-Oromieh A, Kopka K, Haberkorn U, Giesel FL. Current status of prostate-specific membrane antigen targeting in nuclear medicine: clinical translation of chelator-containing prostate-specific membrane antigen ligands into diagnostics and therapy for prostate cancer. *Semin Nucl Med* 2016; 46(5):405-18. Disponible en: <http://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.004>
16. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* 2012; 23(4):688-97. Disponible en: <http://doi.org/10.1021/bc200279b>
17. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med* 2015; 56(8):1169-76. Disponible en: <http://doi.org/10.2967/jnumed.115.158550>

18. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. ¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *J Nucl Med* 2016; 57(7):1006-13. Disponible en: <http://doi.org/10.2967/jnumed.115.168443>
19. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(11):12477-88. Disponible en: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.7245>
20. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L, et al. Radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2016; 41(7):522-8. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001240>
21. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, Eppard E, Bode A, Yordanova A, et al. Response and tolerability of a single dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med* 2016; 57(9):1334-8. Disponible en: <http://doi.org/10.2967/jnumed.116.173757>
22. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al. Third-line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(3):496-508. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00259-017-3895-x>

Therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with hormone-resistant metastatic prostate cancer: first experience in Uruguay

Abstract

Introduction: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is a novel radioligand therapy used in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Objectives: To assess the feasibility, response, efficacy, and safety/toxicity profile of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 treatment in this patient population.

Materials and Methods: Between October 2017 and February 2022, 19 patients (age: mean 67.8 years; PSA: mean 287 ng/mL) received ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy. We evaluated clinical response, treatment response, adverse events, and dosimetry.

Results: All patients received between 1 and 5 cycles (mean activity 7.1 GBq per cycle) every 6–8 weeks (1 cycle n=3, 2 cycles n=1, 3 cycles n=13, 4 cycles n=1, and 5 cycles n=1). 15 patients (79%) completed three cycles of therapy. Prior to treatment, all patients showed PSMA-avid metastatic lesions on ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT. Regarding PSA response, 5 patients showed a biochemical response, 3 patients had stable disease, and 7 patients showed progressive disease. 7 of 15 patients (46.6%) showed some reduction in PSA levels. In patients who completed three or more cycles, PET/CT showed disease progression (n=9) and partial remission (n=5). We documented pain relief and/or reduced analgesic use (n=9), xerostomia (n=2), nausea (n=3), fatigue (n=6), and thrombocytopenia (n=2). No hepatotoxicity or nephrotoxicity was observed. The safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 for non-target tissues was confirmed, with mean absorbed doses (Gy) below the recommended limits for critical organs.

Conclusions: We conclude that ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy is a safe and well-tolerated therapeutic option for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), with a positive impact on patients' quality of life.

Keywords: Metastatic castration-resistant prostate cancer. Theragnostics– diagnostic. ⁶⁸Ga-PSMA-11. ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617. PET/CT.

Terapia com ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à hormonioterapia: primeira experiência no Uruguai

Introdução: O ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 é uma nova terapia com radioligantes utilizada em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração.

Objetivos: Avaliar a factibilidade, a resposta, a eficácia e o perfil de segurança/toxicidade do tratamento com ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nessa população de pacientes.

Materiales y métodos: Entre outubro de 2017 e fevereiro de 2022, 19 pacientes (idade: média de 67,8 anos; PSA: média de 287 ng/mL) receberam terapia com ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Avaliamos a resposta clínica, a resposta ao tratamento, os eventos adversos e a dosimetria.

Resultados: Todos os pacientes receberam de 1 a 5 ciclos (atividade média de 7,1 GBq por ciclo) a cada 6–8 semanas (1 ciclo n=3, 2 ciclos n=1, 3 ciclos n=13, 4 ciclos n=1 e 5 ciclos n=1). 15 pacientes (79%) completaram três ciclos de terapia. Antes do tratamento, todos os pacientes apresentaram lesões metastáticas ávidas por PSMA no PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA-11. Quanto à resposta do PSA, 5 pacientes apresentaram resposta bioquímica, 3 pacientes doença estável e 7 pacientes apresentaram doença progressiva. 7 de 15 pacientes (46,6%) apresentaram alguma redução nos níveis de PSA. Em pacientes que completaram três ciclos ou mais, o PET/CT demonstrou progressão da doença (n=9) e remissão parcial (n=5). Foram documentados, alívio da dor e/ou redução do uso de analgésicos (n=9), xerostomia (n=2), náuseas (n=3), fadiga (n=6) e trombocitopenia (n=2). Não foi demonstrada hepatotoxicidade nem nefrotoxicidade. A segurança do ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 para tecidos não alvo foi confirmada, com doses médias absorvidas (Gy) abaixo das recomendadas para órgãos críticos.

Conclusões: Concluímos que a terapia com ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 é uma opção terapêutica segura e bem tolerada para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (CPMRC), com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Câncer de próstata metastático resistente à castração. Teragnóstica – abordagem. ⁶⁸Ga-PSMA-11. ¹⁷⁷Lutécio-PSMA-617. PET/CT.