



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TERAGNOSIS APLICADA A TERAPIA DE
RADIONÚCLIDOS CON RECEPTOR DE
PÉPTIDOS

Autor: Alonso Salmerón, Fernando

Fecha: Julio 2020

Tutor: Peña López, Juan

ÍNDICE

1	RESUMEN/ABSTRACT	2
2	INTRODUCCIÓN	2
2.1	RADIOFÁRMACOS	2
2.1.1	Características de los radiofármacos	2
2.1.2	Vías de administración	3
2.1.3	Mecanismos de acción.....	3
2.1.4	Síntesis	3
2.1.5	Preparación.....	4
2.2	LA UNIDAD DE RADIOFARMACIA	4
2.2.1	Características principales.....	4
2.2.2	El Especialista en Radiofarmacia.....	5
2.3	TERAGNOSIS	5
2.3.1	Estado del arte	5
3	OBJETIVOS.....	8
4	MATERIAL Y MÉTODOS	8
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1	TERAGNOSIS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS	9
5.1.1	Fisiopatología y tratamiento habitual de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	9
5.1.2	Diagnóstico con ⁶⁸ Ga	11
5.1.3	Tratamiento con ¹⁷⁷ Lu	13
5.2	EL SIGUIENTE PASO.	16
5.2.1	TERAGNOSIS DE TUMORES DE PRÓSTATA.....	16
5.2.2	RADIONÚCLIDOS Y LIGANDOS DE PSMA	17
6	CONCLUSIONES	18
7	BIBLIOGRAFÍA.....	18

1 RESUMEN

Algunos tumores pueden sobreexpresar ciertos receptores que los hacen característicos, conociéndolos se pueden buscar moléculas que se unan a ellos y sirvan como guía para un agente diagnóstico o terapéutico. Si se consigue que una misma molécula se una a ambos agentes, estaremos ante una molécula con interés teragnóstico. En este trabajo se tratarán algunas de estas moléculas y como combinadas con ^{68}Ga y ^{177}Lu tienen aplicación diagnóstica y terapéutica, respectivamente.

Palabras clave: Radiofármaco, teragnosis, tumor neuroendocrino, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{177}Lu -DOTATATE.

ABSTRACT

Some tumors can overexpress certain receptors that make them characteristic, knowing them, we can search for molecules that bind them and serve as a guide for a diagnostic or therapeutic agent. If the same molecule unites both agents, we will be in front of a molecule with a theragnostic interest. In this work some of these molecules will be treated and as combined with ^{68}Ga and ^{177}Lu they have diagnostic and therapeutic application, respectively.

Keywords: Radiopharmaceutical, theragnosis, neuroendocrine tumor, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{177}Lu -DOTATATE.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 RADIOFÁRMACOS

Radiofármaco: Cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos). (1) O también toda sustancia que puede ser utilizada en diagnóstico y tratamiento de enfermedades en seres vivos debido a su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación. (2)

Encontramos dos clasificaciones distintas en función de su estructura química; de manera que podemos encontrar soluciones inorgánicas del radioisótopo, los llamaremos radionúclidos primarios. Y, por otro lado los compuestos marcados, que consisten en la combinación de un radionúclido con una molécula *vehículo*, es decir que servirá como transporte hacia un órgano diana.^a (3)

2.1.1 Características de los radiofármacos

Los radiofármacos deben reunir una serie de características que aseguren al paciente que sea tratado con uno de ellos un correcto balance beneficio/riesgo (2):

- **Inercia metabólica:** Los radiofármacos no deben ejercer ninguna acción farmacológica ni integrarse en rutas metabólicas, lo que sí que es necesario es que se fije al órgano de interés, recordemos ya sea con fines terapéuticos o diagnósticos.
- **Afinidad por el órgano diana:** Punto muy importante ya que cuanto mayor sea esta, mayor será o bien la definición de la exploración, o bien el éxito del tratamiento. Además de disminuir la radiación que podrían recibir otros tejidos.

^a Un mismo radioisótopo puede conformar un radionúclido primario y un compuesto marcado, como es el caso del ^{131}I que en su forma ^{131}I -yoduro de sodio (radionúclido primario) se utiliza para estudiar la función tiroidea, mientras que en su forma ^{131}I -metayodobencilguanidina (compuesto marcado) se emplea en el estudio de la médula suprarrenal, de tal manera que observamos la gran versatilidad de los radiofármacos. (3)

- **Vida media efectiva*:** Aquí se añade un asterisco ya que este punto variará en función de la finalidad de nuestro radiofármaco, en el caso del diagnóstico es preferible una vida media efectiva corta, el tiempo necesario para realizar el estudio, mientras que en el caso de la terapéutica necesitamos una vida media efectiva mucho mayor a fin de obtener el mayor éxito terapéutico posible. Este parámetro dependerá del decaimiento del propio radioisótopo y de la eliminación que sufra el radiofármaco por parte del organismo.^b
- **Asequibilidad:** Es decir que el radiofármaco sea viable en el tiempo (no se descomponga antes de ser utilizado) y que sea rentable económicamente.
- **Emisión radioactiva adecuada:** De todas las posibles emisiones que puede haber lo más común es que se emplee la gamma en el caso del diagnóstico y la β^- en el caso de los terapéuticos. Aunque también puede darse el caso de que se emplee con fines diagnósticos la β^+ (ya que mediante una *aniquilación* con un electrón da lugar a dos rayos gamma) (3) y con fines terapéuticos las α .

2.1.2 Vías de administración

Las vías de administración son muy variadas y se elegirá una u otra en función de aquello que queramos estudiar o tratar, las principales que encontramos son (3):

- **Administración oral:** Simple y poco invasiva, pero tienen como requisito indispensable que puedan absorberse a nivel intestinal, aunque pueden ser útiles a este nivel para estudiar funciones como el vaciado gástrico entre otras.
- **Administración parenteral:** Es la más frecuente, siendo muy común la inyección endovenosa. La subcutánea se suele utilizar para analizar la función linfática.
- **Aplicación locorregional:** Aplicable en el campo de los terapéuticos, para tratar patologías que se encuentren bien localizadas, así se logra una dosis efectiva mayor en el lugar de interés.

2.1.3 Mecanismos de acción

Como se ha mencionado, los radiofármacos tendrán diferentes niveles de afinidad con el órgano diana al que estén dirigidos y para ello hay una variedad de mecanismos como pueden ser el transporte activo por analogía estructural, fagocitosis, bloqueo capilar, secuestro celular, transporte activo, cambio iónico con adsorción, difusión simple, localización compartimental, unión a receptores, atrapamiento metabólico y reacciones antígeno-anticuerpo. Todas ellas consiguen de una manera más o menos específica que se acumulen cantidades de fármaco en un lugar concreto. (2) (3)

2.1.4 Síntesis

Los radionúclidos tienen que obtenerse de manera artificial en lugares especializados que dispongan de la maquinaria necesaria para ello. Es común que instalaciones que tienen a su disposición equipos como reactores o ciclotrones, suministren a varios centros, pero hay casos en los que la vida del radiofármaco es demasiado corta, por lo

^b En relación a estas dos últimas características comentar los ejemplos de ^{131}I y ^{137}Cs (ambos comunes en los accidentes en reactores, por ejemplo, los ocurridos en Chernóbil y Fukushima), el primero con una vida media efectiva de 8 días y el segundo de 30,2 años, sin embargo, es mucho más peligroso el ^{131}I , ya que tiene una alta afinidad por el tejido tiroideo, mientras que el ^{137}Cs no tiene ningún órgano diana por lo que sus concentraciones serán mucho más moderadas. (3)

que dejaría de ser útil debido al tiempo empleado en el transporte, para estos casos, los centros se equipan con ciclotrones y generadores. (2)

2.1.5 Preparación

Se diferencian dos tipos de procedimientos principalmente, abiertos y cerrados. Los primeros se realizan cuando en algún momento, alguno de los componentes entra en contacto con la atmósfera, mientras que los cerrados se preparan con reactivos estériles y se almacenan en envases estériles, estos últimos son los preferibles a fin de evitar cualquier tipo de contaminación, ya sea radioactiva o microbiológica. (4)

Como se ha comentado hay varias formas de obtener los radiofármacos, un caso común es obtener directamente radiofármacos listos para su uso, procedentes de una empresa externa o de la Unidad de Radiofarmacia Central, estos pueden ser unidosos o multidosis (a partir de los cuales se pueden obtener varias dosis individuales). (4) En otros casos se emplean generadores que se basan en el mecanismo padre/hijo, el generador tiene un radionúclido padre, que origina un radionúclido hijo, que es el que se utilizará, como requisito indispensable deben tener semiperiodos bastante diferenciados. Los más comunes son los de ^{99}Tc o el de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, que se verá más adelante. (2)

Para obtener las dosis individuales existen dos tipos de procedimientos distintos, dilución y subdivisión. El primero se recomienda en radionúclidos que tengan semiperiodos de desintegración relativamente cortos, esta dilución se realizará poco antes de administrar el radiofármaco al paciente. En cambio, para radionúclidos con mayores semiperiodos de desintegración se debe evitar diluir, ya que es posible que se reduzcan de manera significativa las concentraciones de bactericidas, arriesgando la esterilidad, en estos casos es preferible dividir la muestra en varias muestras individuales.



Figura 1 Proceso de preparación de radiofármacos en la Unidad de Radiofarmacia del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) (34)

2.2 LA UNIDAD DE RADIOFARMACIA

Las Unidades de Radiofarmacia son los lugares destinados a la preparación extemporánea de radiofármacos, siguiendo las normas de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas. Así como cumplir con la normativa vigente y contar con las autorizaciones de los organismos competentes. (5)

2.2.1 Características principales

Además de los requisitos ya comentados, hay una serie características que deben aparecer también en estas unidades (6):

- **Ubicación:** Se recomienda que se encuentre en el Servicio de Medicina Nuclear, de tal manera que así se aprovechen las medidas de seguridad con las que cuenta este lugar.
- **Locales y equipos:** Es necesaria la presencia de una campana flujo laminar, así como de cierres herméticos, garantizando una calidad de aire de grado D. No estará permitida la recirculación de aire en aquellos lugares donde se preparen los productos radiofarmacéuticos. Los locales se dividirán en cuatro zonas: salas de almacenamiento, salas de preparación, salas de control de calidad y salas de almacén de residuos.

- **Documentación:** Todos los procesos deberán consignarse por escrito para tener trazabilidad y poder detectar de manera rápida el origen de cualquier error.

2.2.2 El Especialista en Radiofarmacia

El acceso a esta especialidad se realiza a través del examen de Farmacéutico Interno Residente (FIR). Las principales responsabilidades del Especialista de Radiofarmacia se resumen en estos cinco puntos (5) (6) (7):

- Asegurar que la adquisición, preparación, control, documentación y conservación de radiofármacos se realiza de acuerdo con las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR) y la legislación nacional vigente.
- Establecer y firmar las instrucciones específicas para la preparación de cada radiofármaco que vaya a ser preparado
- Comprobar el mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, control y conservación de los radiofármacos
- Revisar y firmar el control y autorización de administración de cada radiofármaco. Así como conservar esta documentación para garantizar la trazabilidad.

Además de todo esto, el Especialista en Radiofarmacia debe abogar siempre por el uso racional del medicamento, en este caso de los radiofármacos. Para ello deberá llevar a cabo una serie de actividades complementarias, como puede ser establecer una serie de criterios para realizar una correcta selección de radiofármacos por parte del hospital, a fin de garantizar la seguridad y eficacia, además de la calidad y el coste que tengan. Elaborando los protocolos correspondientes para conseguir que todo esto se haga de manera correcta. Establecer las dosis adecuadas, así como unos criterios de dispensación y utilización de radiofármacos que sean los adecuados para el hospital donde se encuentre la unidad. Recopilar toda la información posible de estos medicamentos a fin de ayudar a los profesionales sanitarios y pacientes que lo precisen, para estos últimos se debe garantizar la mejor calidad asistencial posible. Así como participar en toda serie de programas que vayan encaminados al mayor conocimiento de estos radiofármacos, a su uso racional, al control de su calidad, a la protección de todo el que esté con contacto con ellos y en una participación activa en el programa de farmacovigilancia. (6)

Por tanto, el Especialista de Radiofarmacia debe ser un profesional en constante formación para así estar al día y poder dar el mejor servicio en todos los ámbitos comentados. (7)

2.3 TERAGNOSIS

El término teragnosis proviene de la combinación de las palabras **terapia** y **diagnóstico**, ya que lo que busca es aunar estos dos conceptos. Se basa en el uso de las mismas moléculas para realizar el diagnóstico y el tratamiento y que ambos sean lo más precisos posibles, de tal manera que se reduzcan los posibles efectos secundarios por daños a zonas sanas. En etapas avanzadas del tratamiento, podrá conocerse perfectamente la situación del paciente para así obtener una medicina más personalizada. (8) (9)

2.3.1 Estado del arte

Como se ha dicho, el concepto base es el de utilizar la misma molécula para realizar el diagnóstico y el tratamiento. A continuación, se verán las distintas opciones que a lo largo de los años se han desarrollado para conseguir esas moléculas (8):

- **Péptidos:** Es muy común su empleo como molécula para fijar objetivos con fines diagnósticos y terapéuticos, suelen ser de características comunes como tener una longitud de unos 30 aminoácidos aproximadamente, ser muy selectivos con el receptor en cuestión, además de tener elevada afinidad, y no tener capacidad inmunogénica.

Al principio se investigaron los análogos de somatostatina ^c marcados con fines diagnósticos, ya que estos se unen al receptor de somatostatina, el cual se encuentra sobreexpresado en enfermedades como el cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y en tumores neuroendocrinos. Actualmente, se ha

desarrollado nuevos péptidos como el DOTA, DOTAOC, DOTATATE Y DOTATOC, que son prometedores tanto para el diagnóstico y tratamiento. En la tabla 1 se resumen algunas de las combinaciones más comunes.

Hay otros péptidos como la bombesina y el péptido liberador de gastrina (GRP), que comparten una secuencia de aminoácidos y además se relacionan también con factores de crecimiento de distintos tipos de cáncer. Por otro lado, la neurotensina (NT) es un péptido de 13 aminoácidos que se encuentra en tumores como el sarcoma de Ewing, el meningioma, el astrocitoma y los carcinomas pancreáticos. La colecistoquinina y la gastrina se expresan en gran porcentaje en tumores como el carcinoma medular de tiroides y en cáncer estromal de ovario entre otros.

El receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1R) es un receptor asociado a proteína G y se encuentra sobreexpresado en insulinomas, gastrinomas y carcinomas medulares de tiroides. Para detectar estas patologías existe un péptido prometedor, exedin-4, que posee un 50% de similitud con el péptido similar a glucagón de tipo 1, pues bien, con esta molécula se consiguieron distinguir insulinomas benignos y malignos.

Otras moléculas muy estudiadas son los ácidos arginilglicilaspárticos (RGD) cíclicos que se fijan a la integrina $\alpha_v\beta_3$, que tiene un importante papel en angiogénesis y metástasis tumorales. Y por último la sustancia P también se ha utilizado para visualizar y tratar algunas necrosis tumorales. La tabla 2 resume todos estos péptidos con interés teragnóstico.

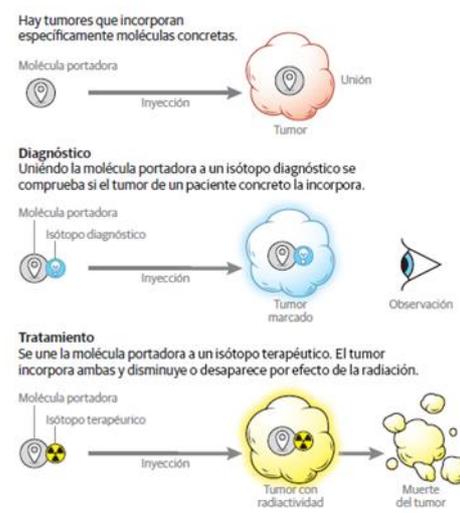


Figura 2 Mecanismo de teragnosis para radionuclidos (42)

^c "Hormona hipotalámica que inhibe la secreción de la somatotropina. Está compuesta por catorce péptidos y actúa también como neurotransmisor. Además del hipotálamo es secretada por las células delta de los islotes pancreáticos (inhibiendo la liberación de glucagón y de insulina)." (36)

Tabla 1 Resumen de radioisótopos de interés en diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos (8)

Radioisótopo	Vida media	Método de marcaje	Aplicación
Flúor-18	1.83h	Indirecto (grupos prostéticos)	Diagnóstico
Galio-68	1.13h	Quelatos (NOTA, DOTA)	Diagnóstico
Cobre-64/Cobre-67	12.7h/2.6d	Quelatos (TETA, DOTA, NOTA)	Diagnóstico/Terapéutico
Lutecio-177	160.8h	Quelatos (DOTA)	Terapéutico

Tabla 2 Relación de péptidos endógenos con interés en la teragnosis de tumores neuroendocrinos (8)

Péptido	Receptor	Tumor
Somatostatina	SST ₂	Tumores neuroendocrinos, linfoma, paraganglioma, carcinoides, mama, cerebro, riñón, células pequeñas del pulmón
Bombesina	BB ₂ , GRP-R	Mama, próstata, páncreas, gástrico, colorectal, células pequeñas del pulmón
Neurotensina	NTR ₁	Sarcoma de Ewing, astrocitoma, mama, próstata, colón, células pequeñas del pulmón
Exendin	GLP-1	Insulinomas, gastrinomas, feocromocitomas, paragangliomas y carcinomas medulares tiroideos
RGD	Integrina $\alpha v \beta_3$	Glioma, mama y melanoma
Sustancia P	NK ₁	Glioblastoma, carcinomas medulares tiroideos, células pequeñas del pulmón

- **Albumina:** Se sabe que es la proteína más abundante del cuerpo humano y se origina mediante síntesis hepática, sufre filtración glomerular, pero es reabsorbida en el túbulo proximal. Sirve como proteína de transporte para una amplia variedad de moléculas, como la hormona tiroidea, retinoides o fármacos lipófilos entre otros. En ensayos con el colorante azul de Evans (que se une a la albúmina) inyectado en ratones con tumores, se conseguía una fijación gradual por parte de la albúmina al tumor, en el caso de tumores sólidos se quedaba fijado a largo plazo, esto se conoce como la permeabilidad y retención al tumor mejoradas (EPR), técnica que también es aprovechada por sistemas de nanopartículas. Por tanto, se puede emplear la albúmina como molécula vehículo para que sea radiomarcada a fin de obtener una imagen clara de un tumor y también para tratarlo.
- **Nanopartículas:** Desde que a mediados de los años 90 la FDA aprobó Doxil^d, una gran cantidad de empresas biotecnológicas se han lanzado al mercado para

^d Fármaco conformado por doxorubicina liposomal utilizado para tratar tumores como el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA (32)

desarrollar este campo de la llamada nanomedicina. A pesar de mostrarse como una vía prometedora, muy adecuada para pacientes que presenten varias patologías de manera concomitante, hay una gran cantidad de obstáculos, en especial en lo relacionado con la toxicidad y con la biocompatibilidad. Es un terreno en exploración y los principales avances se encuentran en las siguientes moléculas: Nanopartículas superparamagnéticas de óxidos de hierro (SPION), nanopartículas de oro (AuNP), Puntos cuánticos (QDs) y liposomas.

- **Células:** Se basa en emplear células tanto humanas como de las que forman parte de la microbiota, las cuales son más complejas y ofrecen una amplia variedad de capacidades, más que el resto de herramientas que se utilizan. Forman parte de lo que se conoce como medicina regenerativa, tratando patologías que se consideran irreversibles. Además, se pueden marcar con radionúclidos para obtener imágenes claras en modelos experimentales con animales. También se pueden alterar células inmunes para que sean capaces de matar células tumorales que sean resistentes a otros tratamientos.

3 OBJETIVOS

- Describir el concepto de teragnosis, su situación actual y hacia dónde se dirige.
- Describir como conociendo receptores que se sobreexpresen en ciertos tipos de tumores, así como las moléculas que se unen a ellos, pueden ser aprovechadas con fines de diagnosis y terapia.
- Describir los radiofármacos que emplean el ^{68}Ga como radionúclido de diagnóstico unido a determinadas moléculas ligando.
- Describir en profundidad el radiofármaco Lutecio (^{177}Lu)-oxodoteotrida (*Lutathera*®).

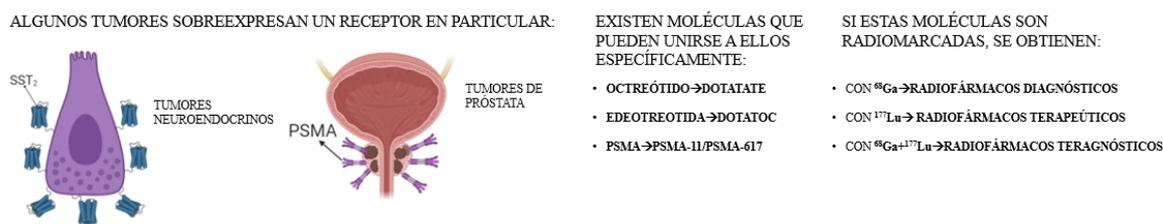


Figura 3 Resumen de la terapia de radionúclidos asociada a receptor de péptidos

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se han utilizado bases de datos como PubMed, Medline, sciELO y Elsevier para encontrar artículos científicos sobre los distintos temas que se tratarán en este trabajo. Además, han servido como fuente una serie de instituciones nacionales como son la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Radiofarmacia (SERFA). Y también distintas instituciones de carácter internacional como la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la “Food & Drug Administration” (FDA) y el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NIH).

Los criterios de búsqueda principales han sido términos como “teragnosis”, “tumores neuroendocrinos”, “ ^{68}Ga -DOTATATE”, “ ^{177}Lu -DOTATATE” o “PSMA”. Se han escogido artículos que hayan sido publicados en los últimos 15 años preferiblemente.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 TERAGNOSIS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

5.1.1 Fisiopatología y tratamiento habitual de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son una serie de neoplasias que aparecen en las distintas células del sistema neuroendocrino y que por tanto tienen la capacidad de secretar sustancias endógenas como hormonas y aminas biógenas. (10) Los TNE gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son los tumores neuroendocrinos más comunes y son el segundo tipo de tumor digestivo más frecuente, sus localizaciones más frecuentes son el intestino delgado, el recto, el colon, el páncreas y el apéndice, en este orden. Se caracterizan además por una sobreexpresión de receptores de somatostatina (SST), que son receptores acoplados a proteína G, poseen 7 dominios transmembrana y tiene 5 subtipos (SST₁-SST₅). Estos receptores actúan modulando la proliferación, la secreción hormonal y la síntesis de proteínas. Se ha observado una predominancia del subtipo SST₂ en los TNE-GEP (10), lo que es aprovechado a la hora de buscar tratamientos eficaces como se verá más adelante.

En cuanto a los signos y síntomas de diagnóstico, van a depender mucho del tipo de célula del sistema neuroendocrino que se vea afectada, siendo lo más común en los pancreáticos una secreción descontrolada de la hormona que se relacione con la célula en cuestión, como es el caso de la insulina en los insulinomas, la somatostatina en los somatostatinomas o la gastrina en los gastrinomas, una excepción es el caso de los PPomas, los cuales secretan el polipéptido pancreático pero en este caso sin producir ningún tipo de síntoma específico, esto ocurre también en los tumores no funcionantes. Si se habla del síndrome carcinoide, que tiene lugar en algunos pacientes con TNE intestinales y se caracteriza por una producción descontrolada de serotonina. (11)

El diagnóstico se basará o bien en los síntomas mencionados anteriormente, es decir, podrá ser de carácter clínico. O bien ante la sospecha de un tumor neuroendocrino se podrán realizar una serie de pruebas que nos lo confirmen como puede ser analíticas de sangre y orina en busca de la hormona específica en cuestión. En el caso de los TNE-GEP se busca la Cromogranina A sérica^e en ayunas, y ante la sospecha de síndrome carcinoide se hará un análisis de la orina de 24 horas en busca de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)^f. También se puede realizar una biopsia, analizarla posteriormente y sobretodo destacan las pruebas de imagen como pueden ser resonancias magnéticas, tomografía axial computarizada (TAC) de alta definición y pruebas que incluyan radionúclidos, en este apartado encontramos dos tipos de pruebas principalmente, siendo ambas tomografías de emisión de positrones (PET), PET-Galio68 y el PET-FDG, el primero se basa en detectar la sobreexpresión de receptores de somatostatina y el segundo en detectar la actividad excesiva de las células tumorales. (10) (11)

^e Proteína que se encuentra dentro de las células neuroendocrinas y es liberada junto con otras hormonas a la sangre por estas células, de manera que sirve como marcador ante una actividad excesiva. (39)

^f Sustancia que se produce en el hígado a partir de la descomposición de la hormona serotonina y que después será filtrada por el riñón para pasar a orina, por lo que, si hay niveles elevados de serotonina, también lo harán los de 5-HIAA y es por tanto un marcador tumoral. (39)

El tratamiento a elegir es muy variado y se seleccionará en función de las características del tumor. En el caso de tumores que se encuentren muy localizados en una zona concreta el tratamiento ideal será la cirugía, aunque lo cierto es que es muy común la aparición de metástasis, lo cual podría complicar la operación. También hay casos en los que la cirugía se realiza de forma posterior a otro tratamiento, cuando la masa tumoral se haya visto disminuida, como puede ser el caso de tumores con metástasis hepática. (10) (11)

En cuanto a los tumores avanzados se han desarrollado dos tipos de tratamientos, diferenciados en la finalidad de los mismos. Por un lado, hay unos destinados a disminuir los síntomas del paciente. Aquí encontramos dos principalmente, los análogos de somatostatina, ya que como se ha mencionado anteriormente, en este tipo de tumores es muy común la sobreexpresión de los receptores de somatostatina, de manera que si se administran estos análogos se consiguen controlar los síntomas. Y en segundo lugar se encuentra el telilostatil, profármaco del telilostatil que es un inhibidor de la triptófano hidroxilasa, enzima encargada de convertir el triptófano en serotonina, neurotransmisor que se encuentra en cantidades excesivas en el síndrome carcinoide. (10)

Y por otro lado tenemos los tratamientos destinados a parar el crecimiento del tumor, aquí aparecen de nuevo los análogos de somatostatina, ya que, uniéndose a los receptores, son capaces de reducir el tamaño de las lesiones, controlando así el tamaño. También encontramos aquí el everolimus, que es un inhibidor de la mTOR, proteína que se encuentra sobreexpresada y controla funciones vitales para el desarrollo tumoral, por lo que bloqueándola se puede producir la muerte de las células tumorales.

Otro tipo de agentes terapéuticos son los inhibidores de la angiogénesis como el sunitinib, que es un inhibidor de la tirosina kinasa que se une a los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y a los subtipos 1, 2 y 3 del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ambos factores se relacionan con procesos de formación de vasos y capilares y son aprovechados por las células tumorales para este propósito.

Este tipo de tumores también son blanco de tratamiento para los agentes quimioterapéuticos, existen tratamientos a base de carboplatino y cisplatino para tumores poco diferenciados y en el caso de tumores bien diferenciados, se han mostrado sensibles al tratamiento con estreptozocina o temozolomida combinados con 5-FU. (10) Por último, hablar de los análogos radiomarcados de somatostatina, están compuestos por un análogo de la somatostatina (octreótido) marcado con un radionúclido (^{177}Lu) y una molécula quelante (DOTA) para estabilizar el complejo. Estos serán los que se desarrollarán más adelante. (10) En este caso la teragnosis se referirá a diagnosticar y tratar utilizando la misma molécula ligada al respectivo radionúclido.

5.1.2 Diagnóstico con ⁶⁸Ga

Como se ha mencionado anteriormente, existen varios métodos para realizar el diagnóstico de los TNE-GEP, a continuación, se va a profundizar en el diagnóstico basado en el empleo del ⁶⁸Ga unido a péptidos que servirán de quelante y vehículo para alcanzar el órgano diana, siendo este el primer paso de la teragnosis de TNE-GEP.

Se sabe que, en este tipo de tumores, los receptores de somatostatina se encuentran sobreexpresados, en especial el SST₂, entonces lo esencial sería buscar una molécula que sea capaz de unirse a este receptor, de manera que sea el órgano diana del ⁶⁸Ga. A continuación, se hablará de los radiofármacos ⁶⁸Ga-DOTATATE y ⁶⁸Ga-DOTATOC, donde las dos moléculas que van unidas al radionúclido son análogas del receptor en cuestión. (12)

Para empezar, la síntesis de ambos radiofármacos se realiza de la misma manera, se obtiene el radionúclido en un generador ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, autorizado en 2015 por la AEMPS bajo el nombre de *GalliaPharm 0,74 – 1,85 GBq generador de radionúclido*® (13) y posteriormente se marca el péptido correspondiente. (12)

En el estudio de Srirajaskanthan et al. (12) se compara al PET usando ⁶⁸Ga-DOTATATE con la gammagrafía usando ¹¹¹In-DTPA-octreótido, que se une al receptor SST2 y emite rayos γ, de ahí el nombre de la prueba. Pues bien, se compararon a una serie de pacientes que habían sido estudiados mediante la gammagrafía y posteriormente se hizo por el PET, obteniéndose en este caso un mayor número de pacientes positivos a la prueba y con un mayor número de lesiones.

Como puede observarse en la figura 5, ante grandes lesiones localizadas en tejidos muy activos, en la gammagrafía estas se enmascaran como si fueran actividad fisiológica, en cambio el ⁶⁸Ga-DOTATATE es capaz de proporcionar una imagen clara de las lesiones, como en este caso la metástasis hepática.

En este estudio también hubo algún caso de falso negativo, pero esto puede tener dos explicaciones, en primer lugar, en ningún momento se detuvo el tratamiento de aquellos pacientes que estuviesen tratados con análogos de somatostatina, lo cual puede producir una saturación de los receptores y por tanto un infradiagnóstico por parte de los radiofármacos. Y en segundo lugar, conforme los tumores avanzan en su desarrollo, se va perdiendo esa

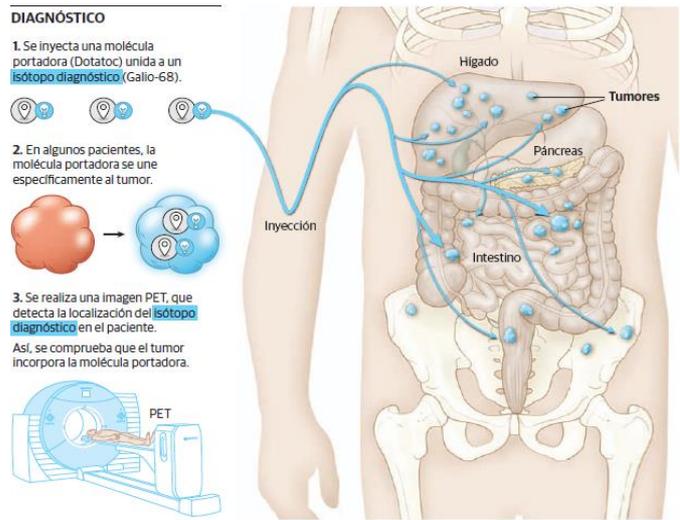


Figura 4 Esquema del diagnóstico mediante PET utilizando ⁶⁸Ga-DOTATOC como radiofármaco (37)

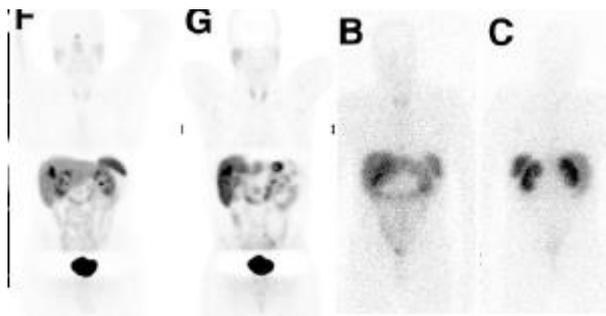


Figura 5 Comparación diagnóstico por PET (Izquierda) con diagnóstico por gammagrafía (derecha)

sobreexpresión de receptores de somatostatina, lo cual también conduce a una menor capacidad de diagnóstico.

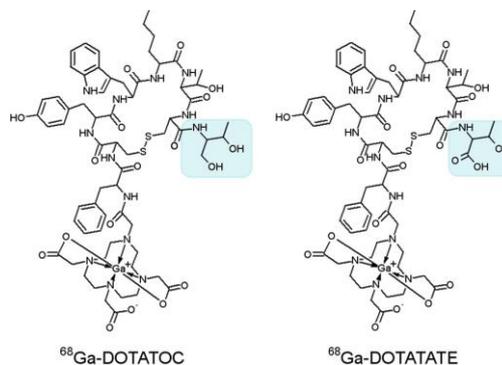
Por último, mencionar que gracias al diagnóstico por PET, muchos pacientes vieron cambios en su tratamiento, por un lado se iniciaron tratamientos a base de análogos de somatostatina, que son capaces de paliar síntomas y de enlentecer el crecimiento tumoral como se ha visto anteriormente, y por otro lado la respuesta positiva al DOTATATE llevó a utilizar este mismo péptido pero marcado por un radionúclido en este caso terapéutico, obteniendo un tratamiento más específico, y menos dañino.

Un segundo estudio de Haug et al. (14) se dedica a estudiar la eficacia del PET ^{68}Ga -DOTATATE, y tras un amplio estudio se diagnosticaron una importante cantidad de enfermos, detectando numerosas lesiones en cada uno de ellos. Pero se centran también en dar una explicación a los casos en los que el diagnóstico falló. Por un lado los falsos negativos, que como se ha dicho anteriormente, en casos de tumores muy avanzados, puede disminuir el número de receptores y por tanto disminuye la capacidad de diagnóstico, sin embargo, en estos casos pueden aparecer síntomas de carácter hormonal, lo cual podría compensar el diagnóstico, en esas lesiones también se ve incrementada su actividad, por lo que un PET empleando ^{18}F -FDG podría ser más conveniente (12). Por otro lado, los falsos positivos que pueden deberse a procesos inflamatorios mediados por macrófagos, ya que en estos casos suelen expresar en su superficie el receptor SST_2 , lo cual podría llevar a un falso diagnóstico por parte del ^{68}Ga -DOTATATE. (14)

Y por último un tercer estudio de Poeppel et al. (15) que compara al ^{68}Ga -DOTATATE, frente al ^{68}Ga -DOTATOC. Para ello se utilizaron como radiofármacos de diagnóstico en un determinado número de pacientes, primero uno y a los 14 días el otro, la mayoría de pacientes fue inyectada primero con el ^{68}Ga -DOTATOC.

A continuación, se procedió a comparar ambas imágenes para ver con cuál de los dos radiofármacos se obtenía una mejor, los datos estadísticos ofrecían una ligera superioridad del ^{68}Ga -DOTATOC. Sin embargo, como se puede ver en la figura 7, hay zonas en las que con el ^{68}Ga -DOTATOC se observa una mayor captación, pero en el caso de una metástasis hepática es el ^{68}Ga -DOTATATE muestra una mayor captación. Para el primer caso existe la hipótesis que consiste en que ciertos tumores también sobreexpresan el receptor SST_5 , por el que casualmente el ^{68}Ga -DOTATOC presenta mayor afinidad, sin embargo, no se realizó un estudio de la distribución de los receptores por lo que, como se ha dicho no es más que una suposición. Así que, concluyen que ambos radiofármacos son perfectamente válidos y que el conocimiento de la preferencia de cada péptido por una determinada zona puede ser muy útil a la hora de buscar lesiones específicas.

Figura 6 Estructuras del ^{68}Ga -DOTATOC y ^{68}Ga -DOTATATE (33)



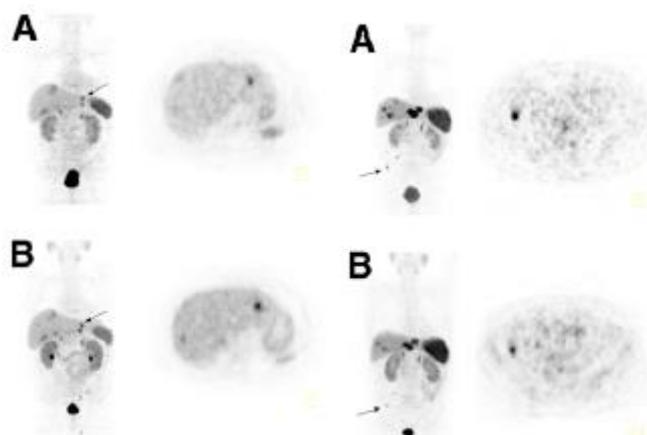


Figura 7 Comparación de PET utilizando ^{68}Ga -DOTATOC (A) y ^{68}Ga -DOTATATE (B) las flechas muestran un carcinoide en el íleo (Derecha) y una metástasis hepática (Izquierda) (15)

Independientemente de las diferencias entre ^{68}Ga -DOTATATE y ^{68}Ga -DOTATOC, lo que dejan claro estos estudios es la utilidad que tiene el radiomarcaje de moléculas que reconocen receptores sobreexpresados en tumores como método de diagnóstico. Permiten detectar la enfermedad en más ocasiones y de manera más precisa que los métodos anteriores como la gammagrafía con ^{111}In -DTPA-octreótido.

Para terminar, mencionar que en junio de 2016 la FDA de los Estados Unidos, emitió un comunicado en el que se aprobaba *Netspot*®, un kit unidosis de ^{68}Ga -DOTATATE para suministrar por vía intravenosa a fin de diagnosticar TNE-GEP gracias a los mecanismos ya explicados. En el comunicado se asegura que no posee efectos adversos y que su diagnóstico puede ser confirmado mediante pruebas histopatológicas. (16) Por otro lado el *Somakit Toc*®, el kit equivalente de ^{68}Ga -DOTATOC, fue autorizado por la AEMPS en marzo del 2017. (17)



Figura 8 Viales de Somakit Toc (35)

5.1.3 Tratamiento con ^{177}Lu

Con el paso de los años, la prevalencia de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) ha aumentado, lo cual puede deberse en parte a que se ha incrementado la supervivencia a los 5 años de estos pacientes. Esto es gracias a las terapias que se han ido desarrollando, como el tratamiento de primera línea que constituyen los análogos de somatostatina de acción larga, o en caso de fracasar estas, existe una segunda línea terapéutica basada en agentes inhibidores, como los vistos en el apartado 5.1.1. (18)

Sin embargo, como menciona Mitra en su estudio (19), los principales avances se dan actualmente modificando esos análogos de somatostatina, de manera que lleven acoplados un radionúclido. Se ha visto que esta estrategia ha sido exitosa en lo que al diagnóstico se refiere con el ^{68}Ga -DOTATOC y el ^{68}Ga -DOTATATE, por lo que se podría pensar que empleando un radionúclido terapéutico se podría obtener una terapia eficaz.

El primer radiofármaco que se probó en este aspecto fue el ^{111}In -DTPA-octreótido, el cual se ha mencionado anteriormente con un uso diagnóstico gracias a su radiación γ . Este también puede tener efectos terapéuticos gracias a los electrones Auger^g que

^g Electrón que abandona el átomo de forma abrupta a causa de una interacción electrostática entre dos electrones en un átomo ionizado. (38)

produce, los cuales causan daño en el ADN celular. Sin embargo, daba lugar a importantes efectos secundarios por lo que su uso se fue apartando en la medida de lo posible. (19)

La segunda generación de radionúclidos terapéuticos para la terapia de radionúclidos con receptor de péptidos (PRRT) la constituyen el ^{177}Lu y el ^{90}Y . Ambos son emisores β^- y se utilizaban en un inicio unidos a DOTATOC, pero el péptido fue finalmente sustituido por el DOTATATE, ya que su estructura le hace más afín al receptor SST_2 . (19) (20) (21)

El ^{90}Y posee una semivida de 2.7 días, una energía de 935 keV y una penetración de 12 mm, mientras que para el ^{177}Lu esos valores son 6.7 días, 133 keV y 2mm respectivamente. A primera vista, la mayor energía del ^{90}Y podría significar un mayor efecto terapéutico, pero no es así, ya que lo que realmente aumenta son los daños producidos a tejidos adyacentes, los cuales no se dan con el ^{177}Lu . Esto unido a la mayor afinidad del ^{177}Lu combinado con análogos de somatostatina por el receptor SST_2 en comparación con el equivalente de ^{90}Y representan un punto a favor del ^{177}Lu . Además de que el ^{177}Lu emite rayos γ , los cuales pueden servir para obtener imágenes post-tratamiento y permitir cálculos de dosis, hacen que el ^{177}Lu sea el elegido como primera opción de radionúclido terapéutico. Siendo este el único de los dos aprobado tanto por la EMA como por la FDA. (19) (20) (21)

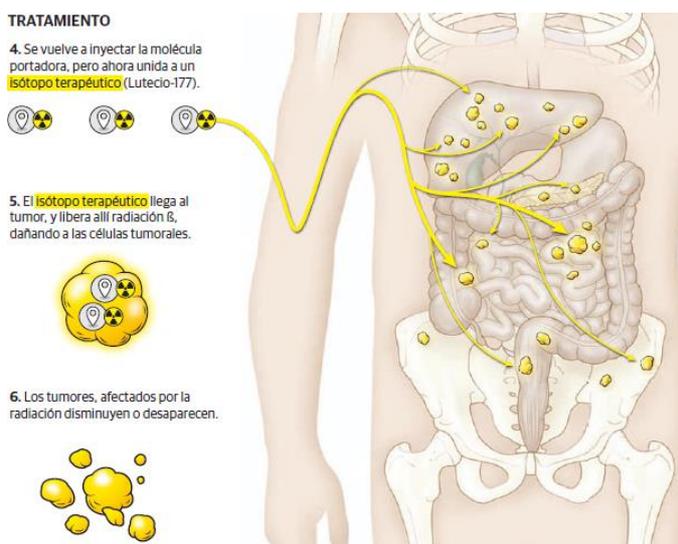


Figura 9 Esquema de terapia con ^{177}Lu , previo diagnóstico con ^{68}Ga (37)

5.1.3.1 ESTUDIOS CON ^{177}Lu -DOTATATE. EL ENSAYO NETTER-1

Son numerosas las publicaciones que se dedican a estudiar la eficacia del tratamiento de TNE-GEP con ^{177}Lu -DOTATATE. A continuación, se hablará de algunos de estos estudios, en especial del NETTER-1, el cual ha sido vital para desencadenar el desarrollo y comercialización del radiofármaco *Lutathera*® a finales de 2017.

El primer estudio del que se va a hablar fue realizado por Hervás et al. (20), un grupo de investigadores del Hospital de la Fe de Valencia. El cual consistía en un seguimiento durante 2 años a 7 pacientes que entre otros requisitos tenían TNE-GEP inoperables, que estos tumores tuviesen elevada expresión de receptores de somatostatina, lo cual se comprobaría previamente

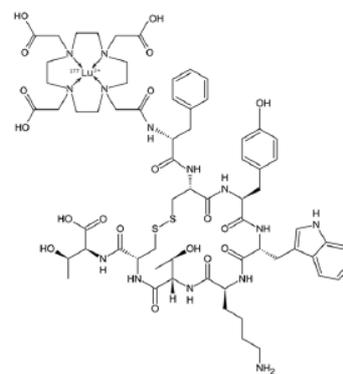


Figura 10 Estructura química de ^{177}Lu -DOTATATE (21)

con una gammagrafía^h y un valor de Ki67 < 20%ⁱ. Todos ellos recibieron 4 ciclos de tratamiento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en unas condiciones que se verán en profundidad al hablar de la ficha técnica del *Lutathera*®. Los resultados fueron bastante buenos, ya que en ninguno de los pacientes hubo crecimiento tumoral, obteniéndose en 6 de los 7 una respuesta parcial al tratamiento.

El siguiente estudio del que se va a hablar es el NETTER-1, un ensayo de fase 3 aleatorizado de carácter internacional, se inició simultáneamente en Europa y en Estados Unidos. Los criterios de inclusión fueron similares a los mencionados en el estudio de Hervás et al. (20) El ensayo comparaba a un grupo control, que no recibía un placebo si no que era tratado con un análogo de somatostatina de larga acción (octreótido LAR) con una dosis de 60 mg cada 4 semanas con un grupo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE que recibió 4 dosis de 7.54 GBq (200mCi) cada 8 semanas. El grupo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE recibía también una dosis de 30 mg del mismo análogo de somatostatina de larga acción cada 4 semanas, como tratamiento sintomático. (19) (22) Los resultados fueron muy favorables. La supervivencia libre de progresión fue de 8,4 meses en el grupo control y de 40 meses en el grupo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. En el grupo control se obtuvieron 3 respuestas parciales y en el grupo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 17, datos muy positivos dada la baja tasa de curación de los TNE-GEP (19) (22).

A raíz de estos resultados la EMA autorizaría la comercialización y uso del ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en septiembre de 2017 (23), la AEMPS lo haría dos meses después (24) y la FDA lo haría a comienzos del 2018 (25).

5.1.3.2 LUTATHERA®

Es un radiofármaco que se presenta como solución para perfusión. La sustancia activa es lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida. Cada vial contiene 7.400 MBq en la fecha y hora de perfusión, con una actividad fija de 370 MBq/ml en la fecha y hora de calibración. (26) Es el primer radiofármaco que se autoriza indicado para el tratamiento de TNE-GEP, que sean positivos al receptor de somatostatina, lo cual se comprobará previamente mediante gammagrafía o PET. Además, estos tumores deben ser bien diferenciados (G1 y G2 según la Organización Mundial de la Salud (OMS)) progresivos e irsecables o metastásicos. (27) (28)

La pauta posológica en adultos consiste en 4 perfusiones correspondientes a un vial cada una, con un intervalo recomendado de 8 semanas, pudiendo este aumentarse hasta las 16 semanas en caso de aparecer toxicidad modificadora de dosis (TMD) (27), en la figura 11 se resume el modo de actuación en estos casos.

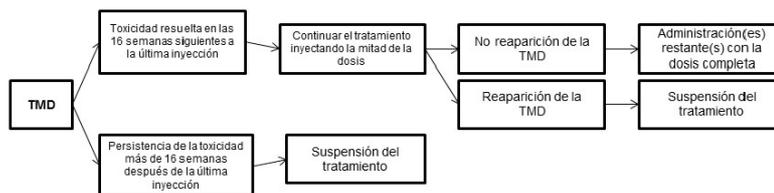


Figura 11 Manejo de las TMD (27)

Lutecio (¹⁷⁷Lu)

oxodotreotida tiene una alta afinidad por los receptores de la somatostatina del subtipo 2 (SST2). Se fija a las células malignas que sobreexpresan los receptores SST2.

^h Mencionar que en este y el resto de estudios la prueba diagnóstica más común es la gammagrafía con ¹¹¹In-DTPA-octreótido ya que para la época en que se realizaron los estudios el diagnóstico con ⁶⁸Ga-DOTATATE y ⁶⁸Ga-DOTATOC no era accesible para la gran mayoría de centros sanitarios implicados. (19)

ⁱ Ki67 es una proteína que aporta información sobre el nivel de desarrollo y diferenciación tumoral. Valores entre 0% y 2% indican nivel bajo, valores entre 3% y 20% indican nivel medio y valores por encima del 20% indican nivel alto. (22)

Lutecio-177 (^{177}Lu) es un radionúclido que emite radiación β^- con una penetración tisular máxima de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm), que es suficiente para destruir las células tumorales diana con un efecto limitado en las células normales vecinas. A la concentración empleada (unos 10 $\mu\text{g/ml}$ en total, para las formas libre y radiomarcada), el péptido oxodotreotida no ejerce ningún efecto farmacodinámico clínicamente relevante. (27)

Debido a la posible aparición de interacciones, durante los 30 días previos al tratamiento con *Lutathera*® no deben administrarse análogos de somatostatina de larga acción, en el caso de los de acción corta la limitación será en las 24 horas previas al tratamiento. También se restringe el uso de glucocorticoides durante el tratamiento, ya que estos actúan regulando a la baja la expresión de receptores SST₂. (26)

La forma de administración será endovenosa por perfusión lenta. A tiempo 0, por medio de inyección rápida se administrará un antiemético. 30 minutos después se administrará una solución de aminoácidos, que obligatoriamente contendrá L-lisina y L-arginina, ya que inhiben competitivamente la reabsorción tubular del radiofármaco, reduciendo de manera considerable la afectación renal del tratamiento. (21) (26) Esta

solución se administrará durante 4 horas. Y, por último, cuando la solución de aminoácidos lleve 30 minutos perfundiendo, se administra el vial de *Lutathera*® durante 30 minutos.

Fármacos administrados	Hora de inicio (min)	Ritmo de perfusión (ml/h)	Duración
Antiemético	0	-	Inyección intravenosa rápida
Solución de aminoácidos, preparación extemporánea (1 l) o comercial (1,5 l a 2,2 l)	30	250 – 550 (no <320 ml/h si se emplea una solución comercial)	4 horas
<i>Lutathera</i> con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)	60	400	de 20 a 30 minutos

Figura 12 Procedimiento de administración (27)

Tras la administración

de *Lutathera*® se deben tener una serie de precauciones con el paciente. Para empezar, debe permanecer en el área controlada del hospital hasta que los profesionales comprueben que la exposición a terceros cumpla la normativa vigente. Por otro lado, se le deben proporcionar una serie de consejos como la necesidad de orinar lo máximo posible después de la administración, ya que es la principal vía de eliminación del radiofármaco. También se le deberá informar de la restricción de contacto con otras personas, en especial con embarazadas y niños. (27)

Por último, comentar las advertencias que añade la EMA a la ficha técnica en lo referente a la recepción, almacenamiento y preparación, todo esto debe realizarse por los profesionales cualificados, siguiendo las correctas normas tanto de seguridad como farmacéuticas. De manera que todo lo mencionado referente al Especialista de Radiofarmacia en la introducción tiene aquí su sentido práctico, siendo este el mayor responsable y encargado de estos aspectos. (27)

5.2 EL SIGUIENTE PASO.

5.2.1 TERAGNOSIS DE TUMORES DE PRÓSTATA

La naturaleza de los tumores de próstata es muy variada, ya que en algunos casos son tumores que no presentan dolor y tienen un crecimiento lento. En otros casos son mucho más agresivos y desembocan en metástasis óseas. (29)

El origen de estos tumores es muy diverso, sin embargo, hay dos factores que pueden tener una relación directa con la aparición del cáncer, las inflamaciones crónicas y las infecciones. Su relación con las lesiones es la misma, ya que en el caso de infecciones

por patógenos como *Trichomonas vaginalis* y *Mycoplasma spp* se liberan factores de inflamación como obviamente ocurre en las inflamaciones crónicas. Especial importancia tienen las especies reactivas de oxígeno, los radicales libres y los factores de crecimiento como el VEGF, todos estos aumentan la probabilidad de que aparezca una mutación y desencadene en un tumor. (29)

Uno de los factores importantes a la hora de diagnóstico y seguimiento son los valores séricos del antígeno específico de próstata (PSA), una glicoproteína producida por la glándula prostática de manera incrementada en situaciones patológicas. Sin embargo, otro factor que ha ganado protagonismo es el antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), una proteína transmembrana que aparece de manera fisiológica en la próstata además de en las glándulas salivares y los riñones. El interés en esta proteína reside en que tiene actividad folato hidrolasa a fin de aumentar los niveles de folato, necesarios para el crecimiento del tumor de próstata. Además, esta proteína también se ha encontrado en el estroma de algunos tumores sólidos (29). Esto recuerda a la sobreexpresión del receptor SST₂ por parte de los TNE-GEP, por tanto, si se encuentran moléculas que se unan específicamente al PSMA y que puedan combinarse con radionúclidos, se obtendrá una alternativa ideal para el diagnóstico y el tratamiento.

5.2.2 RADIONÚCLIDOS Y LIGANDOS DE PSMA

En los últimos años se han desarrollado numerosas moléculas que reconocen el PSMA y son susceptibles de ser marcados por radionúclidos. Sin embargo, las que han mostrado mejores resultados son el PSMA-HBED-CC, más conocido como PSMA-11, el cual puede ser marcado por ⁶⁸Ga con fines diagnósticos (30). La asociación ⁶⁸Ga-PSMA-11 ha mostrado varias ventajas con respecto a los métodos diagnósticos usados hasta entonces. Tiene una gran afinidad por el PSMA, lo cual ofrece un diagnóstico muy específico, tiene buenas propiedades farmacocinéticas y presenta poca acumulación hepática. (29)

Por otro lado, tenemos el PSMA-DOTA, más conocido como PSMA-617, este es el más interesante ya que puede ser marcado por radionúclidos de diagnóstico y terapéuticos, lo cual puede ser aprovechado con fines terapéuticos. La combinación ⁶⁸Ga-PSMA-617 y ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ha demostrado potencial para este fin (30), de manera similar a lo que ocurría con el ⁶⁸Ga-DOTATATE y el ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en los TNE-GEP. Las propiedades de ⁶⁸Ga-PSMA-11 y ⁶⁸Ga-PSMA-617 son similares, sin embargo, este último tiene un aclaramiento renal más rápido y se necesita más tiempo para obtener imágenes claras con él. (30)

Por estos motivos se han buscado nuevos radionúclidos de diagnóstico que puedan ser más eficaces de cara a un posterior tratamiento con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Uno bastante prometedor es el ⁴⁴Sc, es decir el ⁴⁴Sc-PSMA-617, se puede obtener en cualquiera de los ciclotrones presentes comúnmente en los centros hospitalarios. Este proceso garantiza obtener una enorme pureza y actividad. Además, el ⁴⁴Sc-PSMA-617 presenta un perfil que se complementa muy bien con el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, lo cual ayudará a lograr un proceso terapéutico favorable (30). En cuanto al ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, los estudios son

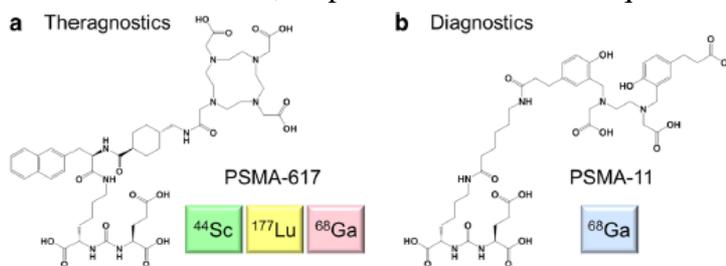


Figura 13 Estructura de los ligandos de PSMA y sus radionúclidos (30)

limitados, sin embargo, como dicen von Eyben et al. (31) se ha visto que es una alternativa completamente eficaz en el caso de tumores de próstata con metástasis resistentes a castración, uno de los casos más graves de este tipo de tumores.

Aunque este campo está aún en fases muy tempranas, existen motivos para tener esperanza de cara a la teragnosis de este tipo de tumores.

6 CONCLUSIONES

- El empleo de moléculas que reconocen ciertos receptores tumorales de manera específica como vehículo de radionúclidos se ha mostrado potencialmente eficaz aplicándolo a la teragnosis (**diagnóstico + terapia**).
- Si se consigue que la misma molécula se una a un radionúclido de diagnóstico y a uno de terapia estaremos ante **RADIOFÁRMACOS TERAGNÓSTICOS**.
- El ^{68}Ga ha demostrado ser un radionúclido ideal tanto cuando se utiliza en solitario con fines **diagnósticos**, así como cuando lo hace acompañado de terapia con ^{177}Lu con fines **teragnósticos**.
- **Lutathera®** es el primer radiofármaco autorizado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos) y abre la puerta al desarrollo de la **terapia asociada a receptor de péptidos (PRRT)**
- La **teragnosis** de tumores de próstata a base de ligandos radiomarcados de **PSMA** es una alternativa muy eficaz para los casos más graves de esta enfermedad. Mostrando de nuevo la eficacia de la terapia asociada a receptor de péptidos.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Mallol J. Reconocimiento de los productos radiofarmacéuticos como medicamentos. Revista de la OFIL. 2014;: p. 42-47.
2. Perales Gómez JL. Radiofarmacia en PDF Cádiz: Creative Commons; 2011 (actualizado 2018).
3. Chain CY, Illanes L. Radiofármacos en medicina nuclear La Plata: Editorial de la Universidad de La Plata; 2015.
4. AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Online].; 2010 [cited 2020 Abril 4. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/informacionRFE/guia3.htm>.
5. SERFA. Sociedad Española de Radiofarmacia. [Online]. [cited 2020 Abril 7. Available from: <http://radiofarmacia.org/sobre-la-serfa/>.
6. Soriano E, Mendarte L, San Martín E. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [Online].; 2002 [cited 2020 Abril 12. Available from: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=24>.
7. Blasco Ferrandiz RF. Revista El Farmacéutico. [Online].; 2012 [cited 2020 Abril 14. Available from: http://elfarmacéutico.es/index.php/la-revista/secciones-de-la-revista-el-farmacéutico/item/2873-radiofarmacia-especializacion-farmacéutica#.Xp_uRMgzBIW.
8. Jeong HJ, Chul Lee B, Ahn BC, Kang KW. Development of Drugs and Technology for. Nuclear Engineering and Technology. 2016 Abril;(48): p. 597-607.
9. Fani M, Koleinc Peitl P, Velikyan I. MDPI. [Online].; 2017 [cited 2020 Abril 20. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/10/1/30>.
10. Cives M, Strasborg J. American Cancer Society Journals. [Online].; 2018 [cited 2020 Abril 24. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21493>.

11. Hernando J, Capdevila J. Sociedad Española de Oncología Médica. [Online].; 2020 [cited 2020 Abril 27. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino?showall=1>.
12. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin M. The Role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Tumors and Negative or Equivocal Findings on ¹¹¹In-DTPA-Octreotide Scintigraphy. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2010 Junio; 51(6): p. 875-882.
13. AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Online].; 2015 [cited 2020 Mayo 4. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=79102>.
14. Haug A, Cindea-Drimus A, Auernhammer C, Reincke M, Wängler B, Uebleis C, et al. The Role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Suspected Neuroendocrine Tumors. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2012 Noviembre; 53(11): p. 1686-1692.
15. Poeppel T, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2011 Diciembre; 52(12): p. 1864-1870.
16. Kelly C. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. [Online].; 2016 [cited 2020 Mayo 4. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-diagnostic-imaging-agent-detect-rare-neuroendocrine-tumors>.
17. AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Online].; 2017 [cited 2020 Mayo 4. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1161141001>.
18. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research*. 2017 Agosto; 23(16): p. 4617-4624.
19. Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *American Journal of Roentgenology*. 2018 Agosto; 211(2): p. 278-285.
20. Hervás I, Bello P, Falgas M, del Olmo MI, Torres I, Olivas C, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment in neuroendocrine tumors. A preliminary study. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2017 Marzo-Abril; 36(2): p. 91-98.
21. Keunyoung K, Seong-Jang K. Lu-177-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Neuroendocrine Tumors. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018 Junio; 52(3): p. 208-215.
22. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Hasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *The New England Journal of Medicine*. 2017 Enero; 376(2): p. 125-135.
23. EMA. Agencia Europea del Medicamento. [Online].; 2017 [cited 2020 Mayo 7. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>.
24. AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Online].; 2017 [cited 2020 Mayo 7. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1171226001>.
25. FDA. U.S. Food & Drug Administration. [Online].; 2018 [cited 2020 Mayo 7. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208700Orig1s000TOC.cfm.
26. AEMPS, Cortés Blanco A. AEMPS. [Online].; 2019 [cited 2020 Mayo 9. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lutecio-oxodotreotida-Lutathera-tumores-neuroendocrinos.pdf>.

27. EMA. Agencia Europea del Medicamento. [Online].; 2017 [cited 2020 Mayo 9. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_es.pdf.
28. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. [Online].; 2017 [cited 2020 Mayo 9. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_LUTATHERA.pdf.
29. Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi L. Nuclear Medicine in Prostate Cancer: A New Era for Radiotracers. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2018 Marzo; 45(3): p. 496-508.
30. Umbrecht CA, Benešová M, Schmid RM, Türler A, Schibli R, van der Meulen NP, et al. 44Sc-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with 177Lu-PSMA-617—preclinical investigations in comparison with 68Ga-PSMA-11 and 68Ga-PSMA-617. *EJNMMI Research*. 2017 Diciembre; 7(1).
31. 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. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018 Marzo; 45(3).
32. Chemocare. Chemocare. [Online]. [cited 2020 Abril 24. Available from: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/doxil-reg.aspx>.
33. Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, et al. Quantitative and Qualitative Inpatient Comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: Net Uptake Rate for Accurate Quantification. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2014 Febrero; 55(2): p. 204-210.
34. Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari. Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari. [Online]. [cited 2020 Mayo 4. Available from: <https://www.vallhebron.com/es/unidades-docentes/radiofarmacia>.
35. Advanced Accelerator Applications. Advanced Accelerator Applications a Novartis Company. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 4. Available from: <https://www.adacap.com/our-products/>.
36. Clínica Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra. [Online]. [cited 2020 Mayo 6. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/somatostatina>.
37. Clínica Universidad de Navarra. La teragnosis, el dos en uno de la precisión médica. *Revista.cun*. 2019 Octubre-Diciembre;(110): p. 8-10.
38. Taioli S, Simonucci S. ScienceDirect. [Online].; 2015 [cited 2020 Mayo 7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/auger-electron>.
39. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. [Online]. [cited 2020 Abril 27. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>.