

Antígeno de membrana prostático específico como agente teragnóstico en el cáncer de próstata, más allá de la tomografía por emisión de positrones

Sebastian S. Medina-Ornelas,^{1,2*}  Joel E. Vargas-Ahumada¹ y Rodrigo Hernández-Ramírez¹

¹Departamento de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ²Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Ángeles Lindavista. Ciudad de México, México

Resumen

El cáncer de próstata se erige como una presencia ineludible, siendo el segundo más diagnosticado y la quinta causa de muerte en los hombres. En el año 2020 afectó a 1.4 millones de hombres, con 375,000 muertes globales. En México genera 26,000 nuevos casos anuales y más de 7000 muertes, elevando su prevalencia a más de 90,000 casos. Globalmente, muchos diagnósticos son en etapas tempranas, pero el 20% progresan a estados avanzados, con solo un 26-30% que sobreviven más de 5 años. La terapia de privación androgénica es crucial, reduciendo la testosterona y frenando el avance maligno, aunque la resistencia es inevitable, llevando al cáncer de próstata resistente a la castración. La detección temprana de su progresión por métodos como el antígeno de membrana prostático específico (PSMA) y el marcado con tecnecio-99m para el uso de gammagrafía o con flúor-18 para el uso de la tomografía por emisión de positrones es vital. Antes del PSMA, la detección era limitada. En la actualidad se ofrece una opción terapéutica con el PSMA marcado con lutecio-177, ofreciendo un tratamiento más preciso, facilitando una mejor respuesta y menos toxicidad, y proporcionando nuevas esperanzas en esta lucha continua. El enfoque diagnóstico y terapéutico con la misma molécula pero con diferente radioisótopo se conoce como teragnóstico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Antígeno de membrana prostático específico. Medicina nuclear. Teragnóstico.

Prostate-specific membrane antigen as a theragnostic agent in prostate cancer, beyond positron emission tomography

Abstract

Prostate cancer remains an unavoidable presence, being the second most diagnosed cancer and the fifth leading cause of death among men. In 2020, it affected 1.4 million people, with 375,000 deaths globally. In Mexico, it generates 26,000 new cases annually and more than 7,000 deaths, raising the prevalence to more than 90,000 cases. Globally, many diagnoses occur in early stages, but 20% progress to advanced stages, with only 26-30% surviving more than 5 years. Androgen deprivation therapy is crucial, reducing testosterone and slowing malignant progression, although resistance is inevitable, leading to castration-resistant prostate cancer. Early detection of prostate-specific membrane antigen progression using technologies such as prostate-specific membrane antigen labeled with technetium-99m for scintigraphy or fluorine-18 for positron emission tomography is vital. Prior to PSMA, detection was limited. A therapeutic option is now available with lutetium-177 PSMA, offering a more precise treatment, facilitating a better response and less toxicity, providing new hope in this ongoing fight. The diagnostic and therapeutic approach using the same molecule but a different radioisotope is called theragnostic.

KEYWORDS: Prostate cancer. Prostate-specific membrane antigen. Nuclear medicine. Theragnostic.

*Correspondencia:

Sebastian S. Medina-Ornelas
E-mail: dr.sebastian@outlook.com

Fecha de recepción: 21-07-2025

Fecha de aceptación: 21-11-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000299

Gac Med Mex. 2025;161:269-278

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de próstata (CP) se manifiesta como una presencia constante, una sombra en el horizonte, una entidad que acecha en la vida de los hombres. Es el segundo cáncer más diagnosticado y la quinta en la lista de causas de muerte. En el año 2020, su manto oscuro se extendió sobre 1.4 millones de nuevas víctimas. En México se presentan 26,000 nuevos casos y más de 7000 muertes, elevando su prevalencia a más de 90,000 casos^{1,2}. En el escenario global, la mayoría de los diagnósticos se realizan en las primeras etapas, pero un 20% de estos hombres verán cómo su condición se transforma en algo más siniestro y solo entre el 26% y el 30% sobrevivirán más allá del lustro³. En México, la realidad es más oscura; hace más de una década, el 30% de los diagnósticos ya mostraban metástasis, y hoy esta cifra ha crecido hasta un alarmante 40%⁴.

En esta danza con la oscuridad, la terapia de privación androgénica emerge como un faro de esperanza. Al reducir la testosterona a un murmullo de lo que solía ser, a niveles de castración (< 50 ng/dl), silenciamos el ímpetu de las células malignas, llevándolas a un estado de quietud. Sin embargo, las terapias actuales de privación androgénica solo son temporalmente eficaces y la resistencia puede ser inevitable, por lo que el CP resistente a la castración (CPRC) se convierte en un enemigo aún más temible. Esta progresión, que desafía los niveles reducidos de testosterona, se manifiesta como un aumento del antígeno prostático específico (APE) o con la aparición de nuevas y distantes metástasis. La detección oportuna de esta metamorfosis es crucial, empleando métodos avanzados como la imagen molecular con antígeno de membrana prostático específico (PSMA, *prostate-specific membrane antigen*)^{5,6}.

Antes de la era del PSMA, la detección de la enfermedad metastásica era un reto envuelto en sombras⁷. En 2013, el radio-223 era el único radiofármaco aprobado para el CPRC metastásico óseo, incrementando la supervivencia global (SG) a 14.9 meses frente a 11.3 meses con placebo, y con un efecto aditivo en el control del dolor⁸. Ahora, el lutecio-177 (¹⁷⁷Lu) marcado con PSMA (¹⁷⁷Lu-PSMA) abre un nuevo capítulo, con su capacidad para emitir radiación en forma de partículas beta con un rango de hasta 2 mm, disminuyendo la toxicidad y mejorando la precisión del tratamiento. Estos avances aportan las herramientas para enfrentar este gran misterio de la medicina, un adversario formidable, pero no invencible, en la

búsqueda interminable por la comprensión y el dominio de la vida y sus sombras, erigiendo al PSMA como un agente teragnóstico ideal para las células del CP.

Este trabajo se centra intencionalmente en las imágenes con gammagrafía y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT/CT, *single-photon emission computed tomography/computed tomography*) con trazadores PSMA marcados con tecnecio 99m (^{99m}Tc) y excluye la tomografía por emisión de positrones (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) para evaluar una alternativa más accesible y coste-efectiva en entornos con recursos limitados. Los agentes ^{99m}Tc-PSMA muestran buena correlación diagnóstica con la PET/CT en múltiples series y presentan características logísticas, regulatorias y aplicaciones clínicas (estadificación, reestadificación y seguimiento) que justifican un análisis independiente.

Método

Estrategia de búsqueda y selección de los estudios

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Cochrane Library desde enero de 2010 hasta mayo de 2025. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda y sus combinaciones: "PSMA", "prostate-specific membrane antigen", "prostate cancer", "SPECT/CT", "nuclear medicine", "[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA", "[^{99m}Tc]Tc-PSMA", "[⁶⁸Ga]Ga-PSMA", "radionuclide therapy" y "metastatic castration-resistant prostate cancer".

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios originales, ensayos clínicos y estudios prospectivos y retrospectivos que evaluaran el uso de PSMA en el diagnóstico por imagen o en la terapia de pacientes con CP. Se consideraron publicaciones en inglés y español. Se excluyeron cartas al editor, editoriales, revisiones narrativas y estudios que no proporcionaran datos clínicos relevantes.

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Dos investigadores independientes revisaron los títulos y los resúmenes para la selección inicial.

A continuación, se evaluaron los textos completos de los artículos preseleccionados para determinar su elegibilidad final. Se extrajo información sobre las características del estudio, la población, la metodología, las intervenciones, los resultados y las conclusiones. La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó utilizando la escala Newcastle-Ottawa para los estudios observacionales y la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para los ensayos clínicos. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso.

Análisis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de los hallazgos principales debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios, las poblaciones y las metodologías. Para los estudios que proporcionaban datos comparables se calcularon, cuando fue posible, las tasas de detección, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de las técnicas de imagen con PSMA. Para los estudios de terapia con ^{177}Lu -PSMA se analizaron las tasas de respuesta bioquímica, la supervivencia libre de progresión (SLP), la SG y los efectos adversos.

Antígeno de membrana prostático específico

El PSMA, también conocido como folato hidrolasa I o glutamato carboxipeptidasa II, es una glucoproteína transmembrana de 750 aminoácidos de tipo II. El tejido prostático normal, benigno y maligno, incluida la neoplasia intraepitelial y las células metastásicas, expresan PSMA en diferentes grados. Su función es hidrolizar los péptidos del líquido prostático, generar glutamato como peptidasa de la superficie celular y mejorar la supervivencia y la proliferación celulares. Los niveles de PSMA se han expresado en próstatas sanas, intestino delgado, túbulo renal proximal y glándulas salivales y lagrimales⁹.

El PSMA se sobreexpresa entre 100 y 1000 veces en el CP, y aumenta aún más en el CP metastásico y el CPRC. También se ha demostrado su expresión en otras neoplasias, como el carcinoma de células renales, el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de colon, el de mama y el de tiroides. Existe una correlación directa entre la densidad de expresión de PSMA en células de CP y la puntuación de Gleason. La elevada expresión de PSMA en el CP lo convierte en un objetivo para la terapia con radionúclidos. Sin embargo, dado que el PSMA no es específico de la

próstata, existe el riesgo de que la radiación llegue a otros órganos. Por lo tanto, es importante tener en cuenta el perfil de efectos secundarios de la terapia dirigida al PSMA y conocer la dosis más segura de radioterapia que puede administrarse al paciente sin causar daños significativos a órganos no diana¹⁰⁻¹³.

Actualmente, los tres ligandos de PSMA teragnósticos que están disponibles son PSMA I&T, PSMA-617 y PSMA-HBED-CC (PSMA-11). La diferencia entre PSMA I&T y PSMA-617 es que el primero contiene un quelante DOTAGA, mientras que PSMA-617 contiene un quelante DOTA, sin que esto afecte a la eficacia clínica¹⁴.

Imagen con PSMA marcado con ^{99m}Tc

Vallabhajosula et al.¹⁵ realizaron los primeros estudios utilizando un compuesto PSMA-i marcado con ^{99m}Tc en hombres sanos y en pacientes con CP metastásico, para comparar la biodistribución, la farmacocinética, la captación tumoral y la dosimetría de dos agentes: ^{99m}Tc -MIP-1404 y ^{99m}Tc -MIP-1405. Las imágenes con SPECT/CT de ambos agentes fueron útiles para la localización rápida de lesiones óseas, ganglionares y de próstata. Sin embargo, el ^{99m}Tc -MIP-1404 mostró menos excreción urinaria y, en consecuencia, menos actividad vesical que el ^{99m}Tc -MIP-1405, por lo que fue seleccionado para el estudio prospectivo de fase II^{15,16}.

Posteriormente, Rathke et al.¹⁷ compararon el ^{99m}Tc -MIP-1404 y la gammagrafía ósea convencional con ^{99m}Tc -MDP, evaluando la tasa de detección de metástasis óseas. Se detectaron varias lesiones sospechosas con el PSMA en comparación con la gammagrafía ósea¹⁷. Schmidkonz et al.^{18,19} informaron que el ^{99m}Tc -MIP-1404 permite la detección de enfermedad ganglionar y ósea mediante SPECT/CT con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 76%. También se encontró que la captación total de ^{99m}Tc -MIP-1404 en el tumor primario se correlaciona significativamente con la puntuación de Gleason y la concentración de APE^{18,19}.

Reinfelder et al.²⁰ realizaron una evaluación visual de la SPECT/CT con ^{99m}Tc -MIP-1404 en 115 pacientes y encontraron una tasa de detección del 91.4% para niveles de APE > 2 ng/ml, pero solo del 40% cuando estos eran < 2 ng/ml. Schmidkonz et al.²¹ reportaron resultados similares en 225 pacientes con recurrencia bioquímica, con altas tasas de detección (90%) para ^{99m}Tc -MIP-1404 SPECT/CT con niveles de APE > 2 ng/ml, pero con un descenso al 58% para niveles < 1 ng/ml.

Otro agente con PSMA marcado con ^{99m}Tc fue el ^{99m}Tc -PSMA-I&S. Su primera administración en humanos fue en un paciente con CPRC metastásico y otro con CP primario, y mostró una alta unión del trazador a las proteínas plasmáticas (94%). Las imágenes de SPECT/CT preoperatorias demostraron que el ^{99m}Tc -PSMA-I&S estaba altamente acumulado en todas las lesiones identificadas previamente por galio-68 (^{68}Ga) PSMA-11²².

Maurer et al.²³ demostraron el alto valor del ^{99m}Tc -PSMA-I&S en la detección intraoperatoria de recurrencia en 31 pacientes, encontrando metástasis adicionales en dos pacientes no identificadas con ^{68}Ga -PSMA-11. Sin embargo, debido a las limitaciones inherentes de las imágenes de SPECT/CT, el ^{99m}Tc -PSMA-I&S solo pudo detectar 25 de las 44 lesiones (56.8%) observadas con PET/CT²³.

Werner et al.²⁴ señalaron que las tasas de detección en pacientes con recurrencia bioquímica y niveles de APE < 4 ng/ml mediante el ^{99m}Tc -PSMA-I&S fueron claramente más bajas que las reportadas para el ^{68}Ga -PSMA-11. Concluyeron que el ^{99m}Tc -PSMA-I&S podría usarse para la estadificación y la reestadificación solo si los niveles de APE son > 4 ng/ml²⁴.

Otro radiofármaco con ^{99m}Tc -PSMA es el ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Lys(Nal)Urea-Glu, denominado ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA. Ferro-Flores et al.²⁵ llevaron a cabo los primeros estudios en humanos, mostrando un rápido aclaramiento sanguíneo con eliminación renal y capacidad para detectar actividad tumoral con alta sensibilidad. Los estudios preliminares en pacientes con CP demostraron su capacidad para identificar lesiones de CP y metástasis con una relación tumor/fondo promedio de 8.99 ± 3.27 a las 3 horas²⁶.

Una comparación directa de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA con ^{68}Ga -PSMA-11 en 14 pacientes demostró la buena sensibilidad diagnóstica de las imágenes de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA, que detectó el 100% de las lesiones prostáticas, el 91.7% de las lesiones óseas y todas las metástasis ganglionares > 10 mm²⁷. Sin embargo, su sensibilidad fue menor que la de la PET/CT para lesiones ganglionares < 10 mm, pues solo el 28% de las lesiones fueron detectadas por ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA²⁷. García-Pérez et al.²⁸ demostraron que el ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA y el ^{68}Ga -PSMA-11 eran comparables en la evaluación de 23 pacientes con CP local, mostrando una alta correlación y una concordancia superior al 90%.

En otra investigación realizada por Kabunda et al.²⁹ se comparó el ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA frente al ^{99m}Tc -MDP en 41 pacientes con CP para evaluar la

sensibilidad en la detección de metástasis óseas. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos, pero el ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA proporcionó información adicional al detectar enfermedad residual en dos pacientes y metástasis ganglionares en siete pacientes. Fallahi et al.³⁰ compararon el ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-PSMA y el ^{68}Ga -PSMA-11 en la evaluación de 22 pacientes con CP metastásico, y encontraron que ambos agentes detectaron lesiones en 21 (Fig. 1).

Evidencias clínicas del tratamiento con ^{177}Lu -PSMA

El tratamiento con ^{177}Lu -PSMA tiene un impacto favorable en el control radiológico y bioquímico del CRPC metastásico, mejorando la SLP y la SG, y representa una terapia potencial en un escenario donde hay otras opciones valiosas disponibles. El más utilizado es el compuesto ^{177}Lu -PSMA-617, pero se dispone de otras dos opciones: ^{177}Lu -PSMA-I&T y ^{177}Lu -J591.

Rahbar et al.³¹ analizaron retrospectivamente 82 pacientes con CPRC metastásico que recibieron una dosis única de ^{177}Lu -PSMA. Se observó un descenso del APE con respecto al valor basal en el 64% de los pacientes, con un 31% mostrando un descenso superior al 50%, mientras que el 47% presentaban enfermedad estable con un descenso del 25-50% en los niveles de APE. Solo el 25% de los pacientes mostraron un aumento de los niveles de APE, indicando progresión de la enfermedad³¹.

Otro estudio realizado por los mismos autores evaluó la eficacia y la seguridad del ^{177}Lu -PSMA-617 en una población más amplia, con 145 pacientes que recibieron de uno a cuatro ciclos de tratamiento³². La mediana de seguimiento fue de 16 semanas, con una tasa de respuesta bioquímica global del 45% tras la conclusión del tratamiento y un 40% de los pacientes respondiendo tras un solo ciclo³².

Zarehparvar Moghadam et al.³³ revisaron 43 pacientes con CPRC metastásico y una mediana de edad de 71 años, aplicando ^{177}Lu -PSMA-617 cada 6 a 12 semanas. Se realizaron 112 ciclos de tratamiento y en el 23% de los pacientes se observó un descenso del APE superior al 90%, mientras que el 65% presentaron un descenso superior al 50%. La mediana de la SG fue de 52 semanas, y la SLP fue de 20 semanas³³.

Brauer et al.³⁴ analizaron 59 pacientes con CPRC metastásico que habían recibido al menos un fármaco

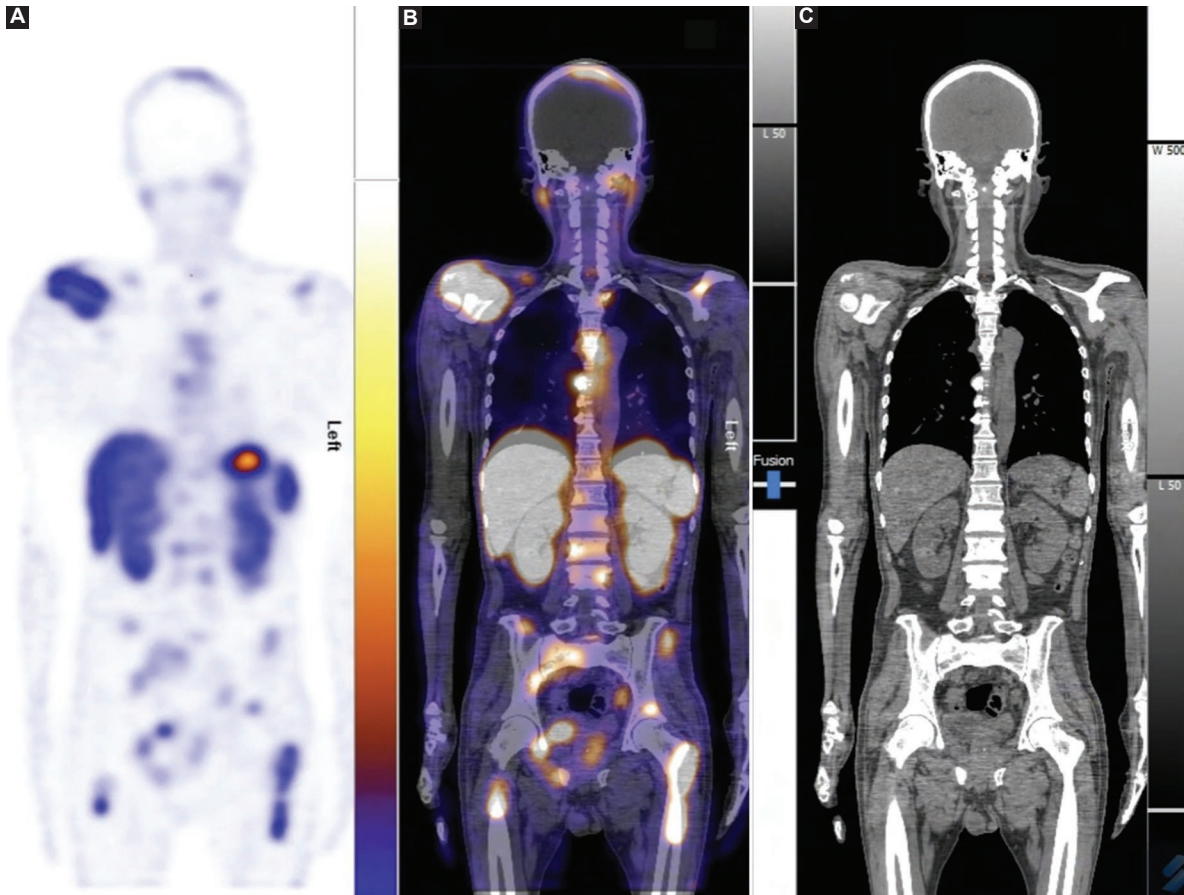


Figura 1. Estudio gammagráfico con técnica de fusión SPECT/CT. Masculino de 59 años de edad con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico a hueso. **A:** proyección de máxima intensidad (MIP) del SPECT donde se observa captación focal del radiofármaco a nivel de estructuras de esqueleto axial y apendicular. **B:** estudio de fusión SPECT/CT donde se aprecian que las zonas focales de captación se localizan en estructuras óseas, ganglios pélvicos y próstata, en relación con actividad tumoral. **C:** estudio tomográfico en proyección coronal donde observan cambios blásticos a nivel de estructuras óseas en relación con actividad tumoral.

antihormonal y quimioterapia, siendo tratados con una mediana de tres ciclos de ^{177}Lu -PSMA-617. La mediana de SG fue de 32 semanas, y hubo un descenso estadísticamente significativo de los niveles de APE tras el primer ciclo³⁴.

Rahbar et al.³⁵ estudiaron 28 pacientes con CPRC metastásico tratados con ^{177}Lu -PSMA-617, observando un descenso del APE en el 59% de ellos después de un ciclo y en el 75% después de dos ciclos. La mediana de supervivencia estimada fue de 29.4 semanas³⁵.

Kratochwil et al.³⁶ fueron pioneros en evaluar la respuesta al tratamiento con este radiotrazador en 30 pacientes con PET/CT PSMA positivo, mostrando que el 70% de los pacientes presentaron un descenso en los niveles de APE.

Un análisis retrospectivo en un único centro incluyó 62 pacientes con CPRC metastásico tratados con

^{177}Lu -PSMA-617, administrando una mediana de tres ciclos de tratamiento. La SLP y la SG fueron de 4.9 meses y 17.2 meses, respectivamente³⁷.

De nuevo, Rahbar et al.³⁸ evaluaron 104 pacientes con CPRC metastásico tratados previamente con quimioterapia y al menos una terapia antihormonal. Los resultados indicaron una mediana de SG de 56.0 semanas y un descenso del APE mayor del 50% en el 33% de los pacientes tras el primer ciclo³⁸. Recientemente, un estudio retrospectivo analizó 36 pacientes, de los cuales 23 recibieron dos ciclos de tratamiento, y se encontró que 11 pacientes (47.8%) se consideraron respondedores, con respuesta completa en dos de ellos³⁹.

Otro estudio retrospectivo evaluó a 56 pacientes con CPRC metastásico que recibieron de uno a cuatro ciclos de ^{177}Lu -PSMA-617⁴⁰. Se aplicaron 139 ciclos de tratamiento y se observó un descenso superior al

50% en el 54% de los pacientes y cualquier descenso del APE en el 65%. La mediana de SG estimada fue de 16 meses, frente a 14 meses en el grupo de quimioterapia sola⁴⁰.

Un estudio analizó la importancia pronóstica de la monitorización de los niveles de APE durante el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617⁴¹. Participaron 30 pacientes con CPRC metastásico y se observó un descenso del APE superior al 50% en el 33% de los pacientes tras un ciclo de tratamiento, aumentando al 43% al concluir el último ciclo. La mediana de SG fue estadísticamente significativa en los pacientes con una reducción del APE superior al 50%⁴¹.

Leibowitz et al.⁴² revisaron 24 pacientes con CPRC metastásico y en el 48% observaron un descenso del APE superior al 50%. Tatkovic et al.⁴³ publicaron sus resultados en 68 pacientes, encontrando que la SG a los 18 meses fue del 63.8%. Un estudio retrospectivo adicional evaluó a 25 pacientes menores de 55 años en el momento del diagnóstico del CP, mostrando una reducción inicial del APE superior al 50% en el 36% de los pacientes, pero no se asoció a un beneficio en la SG^{44,45}.

El estudio REALITY fue una cohorte prospectiva de la vida real de 254 pacientes con CPRC metastásico que recibieron ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 como terapia experimental de rescate tras la falla de tratamientos convencionales⁴⁶. El 52% de los pacientes presentaron una disminución superior al 50% en su respuesta al APE, con una mediana de SG de 14.5 meses⁴⁶.

Otro estudio prospectivo incluyó 21 pacientes con CPRC metastásico y encontró respuesta bioquímica en el 62% de los pacientes⁴⁷. Con una mediana de seguimiento de 9 meses, la SG estimada fue de 62.6 semanas⁴⁷. Meyrick et al.⁴⁸ evaluaron a 191 pacientes tratados con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 y hallaron un descenso del APE en el 56% y cualquier descenso en el 75% de los pacientes.

Un estudio de fase II que incluyó 31 pacientes con CPRC metastásico mostró que el nivel medio del APE tras el primer ciclo era de 141.75 ng/ml, y la media del estado de rendimiento ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mejoró tras finalizar el tratamiento⁴⁹. Se observó una mediana de SG de 16 meses y una SLP de 12 meses⁴⁹.

Se estudiaron prospectivamente 50 pacientes con CP metastásico y se encontró que 23 mostraron un descenso del APE y 11 tuvieron un descenso del APE $\geq$ 50% tras el primer ciclo de tratamiento⁵⁰. Hofman et al.⁵¹ reclutaron a 30 pacientes con CPRC metastásico y observaron un descenso del APE $>$ 50% en el 57% de ellos.

En un ensayo de fase II, 35 pacientes con CPRC metastásico recibieron ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 frente a docetaxel, con una tasa de respuesta del 60% y menor toxicidad para el grupo tratado con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, en comparación con el 40% de los que recibieron docetaxel⁵².

El estudio Thera-P fue un ensayo aleatorizado multicéntrico de fase II que comparó la seguridad y la eficacia del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 frente a la quimioterapia con cabazitaxel en hombres que habían progresado con docetaxel⁵³. El resultado primario de PSA50 (al menos una disminución del 50% en el nivel sérico de PSA) favoreció significativamente al ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (66% frente a 44%), aunque no se observó una ventaja en la SG⁵³.

De Giorgi et al.⁵⁴ realizaron el seguimiento de 40 pacientes con CPRC metastásico y observaron que el 37.5% tuvieron un descenso del APE superior al 50% y que la mediana de SG fue de 12.4 meses. Baum et al.⁵⁵ estudiaron a 56 pacientes con CPRC metastásico, encontrando un descenso del APE superior al 80% en el 23.2% de los pacientes.

El estudio más representativo publicado hasta la fecha es el que propició la introducción del ¹⁷⁷Lu-PSMA en las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la European Association of Urology (EAU). El estudio VISION fue un estudio internacional de fase III que asignó a 581 pacientes con CPRC metastásico que habían recibido previamente un agente hormonal y quimioterapia a un grupo de tratamiento o a un grupo de control. El grupo experimental, que recibió ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 más el tratamiento estándar permitido por el protocolo, demostró un beneficio estadísticamente significativo de 4.0 meses en la SG y un beneficio de 5.3 meses en la SLP radiográfica en comparación con el grupo de solo tratamiento estándar. La elegibilidad se basó en la expresión de PSMA visualmente superior al fondo hepático en la imagen de PET/CT con ⁶⁸Ga-PSMA-11^{56,57}. Un análisis de subgrupos del ensayo VISION demostró que los pacientes que recibieron ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 más inhibidores de la vía del receptor androgénico tuvieron un cociente de riesgo de muerte menor⁵⁸.

Tanto el ensayo PSMAfore con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 como el SPLASH con ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T (ambos de fase III, en CPRC metastásico prequimioterapia) demostraron un beneficio en la SLP radiográfica en el grupo de intervención, de 9.5 a 12 meses, frente al grupo de control con inhibidor de la vía del receptor de andrógenos, que fue de 5.5 a 6 meses⁵⁹.

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos clave de fases II y III para la terapia con radioligandos PSMA en el cáncer de próstata (2022-2025)

Ensayo	Fase	Contexto de la enfermedad	Grupo de intervención	Grupo de control	Puntos finales clave	Resultados/estado clave	Ref.
VISION	III	CPRCm posquimioterapia	[¹⁷⁷ Lu] Lu-PSMA-617 + SOC	SOC	SG, SLPr, PRO	SG+4.0 meses, SLPr+5.3 meses, PRO favorecen RLT	56
TheraP	II	CPRCm posdocetaxel	[¹⁷⁷ Lu] Lu-PSMA-617	Cabazitaxel	PSA50	PSA50: 66% vs. 44% (favorece RLT); sin ventaja en SG	53
PSMAfore	III	CPRCm prequimioterapia	[¹⁷⁷ Lu] Lu-PSMA-617	Cambio de ARPI	SLPr	Beneficio en SLPr en grupo LuPSMA	59
SPLASH	III	CPRCm prequimioterapia	[¹⁷⁷ Lu] Lu-PSMA-I&T	Cambio de ARPI	SLPr	Beneficio en SLPr en grupo LuPSMA	59
UpFrontPSMA	-	CPHSm de alto volumen	[¹⁷⁷ Lu] Lu-PSMA-617 + docetaxel	Docetaxel	SLPr PSA, libertad de RC	SLPr PSA superior, libertad de RC superior en grupo experimental	59
ENZA-p	-	CRPCm	Enzalutamida + ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Enzalutamida	SG	Beneficio en SG (HR: 0.55) para la combinación	60

ARPI: androgen receptor pathway inhibitor; CPHS: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; CPRCm: cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; HR: hazard ratio; PRO: patient-reported outcomes; PSA: prostate-specific antigen; PSA50: disminución del 50% en el PSA sérico; PSMA: prostate-specific membrane antigen; RC: resistencia a la castración; RLT: radioligand therapy; SG: supervivencia global; SLPr: supervivencia libre de progresión radiográfica; SOC: standard of care.

Tabla 2. Resumen de los tipos de radiofármacos incluidos en la presente revisión, destacando sus ventajas y desventajas

Radiofármaco	Tipo	Biodistribución principal	Ventajas	Desventajas
^{99m} Tc-MIP-1404	Diagnóstico (SPECT/CT)	Acumulación en lesiones metastásicas del CP, excreción hepatobiliar y renal moderada, baja actividad vesical	Buena detección en niveles de APE intermedio/alto; menor actividad vesical	Sensibilidad reducida con niveles de APE bajos y adenopatías < 10 mm
^{99m} Tc-PSMA-I&S	Diagnóstico (SPECT/CT y en cirugía radioguiada)	Acumulación en lesiones metastásicas del CP, excreción mayoritariamente intestinal y hepatobiliar y hepatobiliar moderada, baja actividad vesical	Útil en estadificación y cirugía radioguiada	Sensibilidad reducida con niveles de APE bajos y adenopatías < 10 mm
^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-PSMA	Diagnóstico (gammagrafía y SPECT/CT)	Acumulación en lesiones metastásicas del CP, excreción hepatobiliar y renal moderada y rápida, moderada actividad vesical, pero buena relación blanco/fondo en próstata	Buena correlación comparada con ⁶⁸ Ga-PSMA, disponible en México	Aunque los datos publicados indican menor sensibilidad en lesiones < 10 mm, en la práctica se han detectado lesiones de hasta 8 mm
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Terapéutico	Acumulación en lesiones metastásicas del CP, captación normal en glándulas salivales, riñón e intestino	Efecto antitumoral clínico demostrado; perfil de toxicidad manejable, menor dosis absorbida renal	Mayor dosis absorbida en las glándulas lagrimales
¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T	Terapéutico	Acumulación en lesiones metastásicas del CP, captación normal en glándulas salivales, riñón mayormente e intestino	Alternativa terapéutica con eficacia clínica comprobada	Menor dosis absorbida en el tumor y mayor dosis absorbida en el riñón

AP: antígeno prostático específico; CP: cáncer de próstata; SPECT/CT: single-photon emission computed tomography/computed tomography.

Por otro lado, en el estudio UpFrontPSMA se evaluó el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 combinado con docetaxel en pacientes con CP sensible a hormonas metastásico de alto volumen. Los resultados mostraron una SLP del APE superior (mediana de 31 frente a 20 meses)⁵⁹.

El ensayo ENZA-p en pacientes con CPRC metastásico demostró un beneficio en la SG para la combinación de enzalutamida y ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en comparación con la monoterapia con enzalutamida⁶⁰.

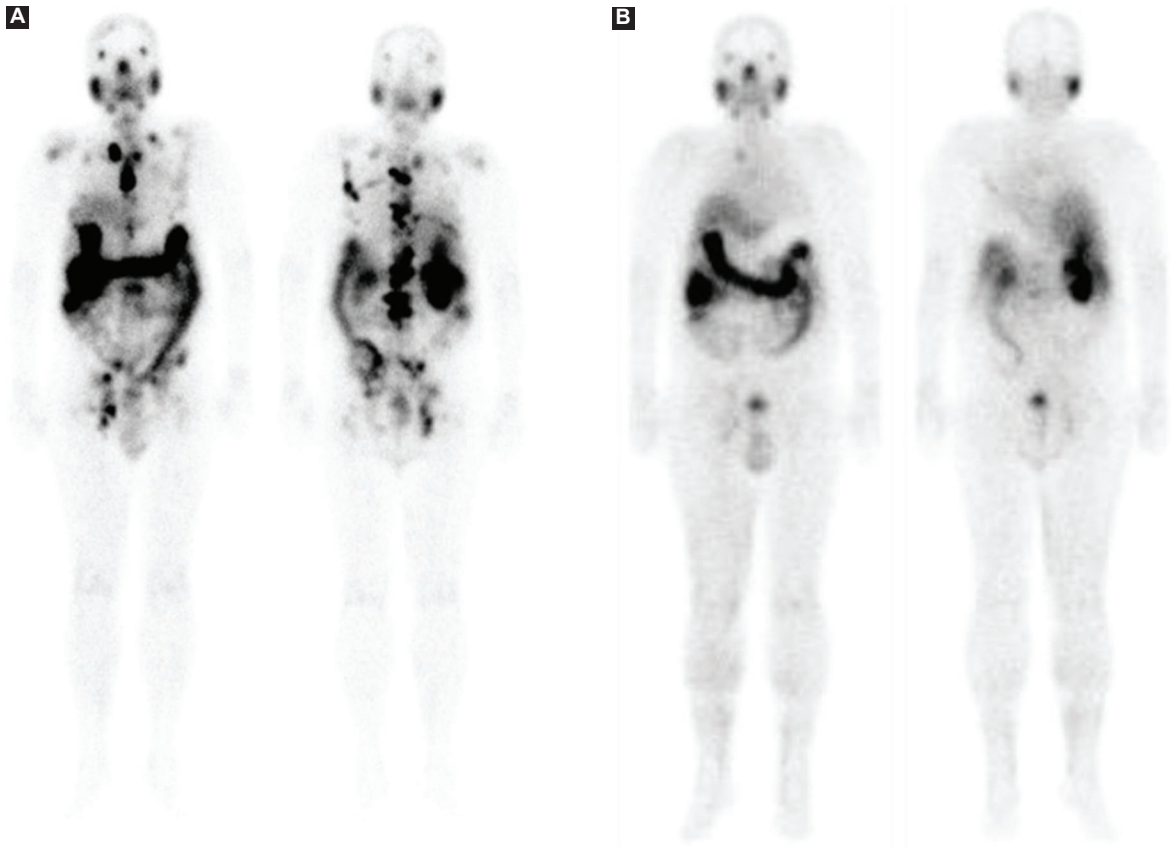


Figura 2. Rastreo corporal total gammagráfico posterior a la aplicación de ^{177}Lu -PSMA. Masculino de 63 años de edad con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico a hueso y ganglios pélvicos con falla a segunda línea de tratamiento. **A:** rastreo corporal total en proyección anterior y posterior obtenido después de la aplicación del primer ciclo de 200 milicuries (mCi) de ^{177}Lu -PSMA con niveles de APE de 177.3 ng/ml, se aprecian múltiples zonas focales de captación anormal a nivel de esqueleto axial y a nivel de topografía inguinal derecha, eliminación de manera habitual por parte intestinal. **B:** rastreo corporal total en proyección anterior y posterior obtenido después de la aplicación del sexto ciclo de 200 mCi de ^{177}Lu -PSMA con niveles de APE de 4.21 ng/ml, se observa importante disminución de la captación anormal a nivel de esqueleto axial, apreciando incipiente captación en topografía de clavícula derecha y en columna lumbar, en relación con respuesta parcial.

El ^{177}Lu -PSMA-I&T se está investigando en otro ensayo aleatorizado de fase III (ECLIPSE NCT05204927), en el que ya se completó el reclutamiento, y el anticuerpo monoclonal radiomarcado ^{177}Lu -J591 se está investigando en un ensayo aleatorizado de fase III en curso (PROSTACT NCT04876651).

Una revisión sistemática encontró que el ^{177}Lu -PSMA-I&T y el ^{177}Lu -PSMA-617 difirieron solo en la dosis absorbida en las glándulas parótidas⁶¹. No hubo diferencias significativas en la dosis absorbida en los otros órganos o lesiones tumorales, incluso con una posible tendencia hacia una dosis absorbida renal más alta con ^{177}Lu -PSMA-I&T⁶¹.

Conclusiones y consideraciones finales

La gammagrafía y la SPECT/CT con trazadores PSMA marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ constituye una alternativa diagnóstica válida y más accesible que permite

detectar enfermedad prostática local, ganglionar y ósea con buena correlación frente a otras técnicas avanzadas, en especial con niveles moderados-altos de APE.

Los compuestos con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA (MIP-1404, PSMA-I&S y EDDA/HYNIC-PSMA) presentan una biodistribución, una dosimetría y unos perfiles prácticos que facilitan su uso en centros con infraestructura adecuada, ofreciendo ventajas logísticas y de costo frente a modalidades no disponibles en todos los entornos.

La sensibilidad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA disminuye en los casos de recurrencias con APE muy bajo y en adenopatías < 10 mm; por ello, su rendimiento debe interpretarse en el contexto clínico y complementarse con otras herramientas cuando sea posible.

El uso de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA es especialmente útil para la estadificación en centros con recursos limitados, para la reestadificación ante una recurrencia bioquímica con rangos de APE intermedios y para la planificación de cirugía radioguiada, en la que ha mostrado utilidad práctica.

La selección del trazador, los tiempos de adquisición y los protocolos de reconstrucción son determinantes para optimizar la sensibilidad y minimizar los falsos negativos; se recomiendan la estandarización y la capacitación técnica local.

En el contexto terapéutico, la evidencia sobre el ^{177}Lu -PSMA confirma su beneficio clínico en pacientes seleccionados con captación de PSMA suficiente; sin embargo, la planificación y la seguridad requieren una evaluación de la intensidad de la captación y una monitorización hematológica y renal.

Las limitaciones existentes (heterogeneidad tumoral, expresión de PSMA extracelular, accesibilidad) requieren unos protocolos de selección claros, estudios prospectivos adicionales y una evaluación de costo-efectividad para la implementación amplia en sistemas sanitarios con recursos limitados.

Por lo anterior, recomendamos promover la adopción de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT como herramienta diagnóstica y de planificación terapéutica en centros que cuenten con SPECT/CT, acompañada de una estandarización de protocolos, una auditoría de resultados y la realización de estudios locales que validen su impacto clínico y económico. Se debe ampliar el uso de ^{177}Lu -PSMA y ofrecer este tratamiento para ayudar en la supervivencia de los pacientes con CPRC metastásico, que nos tiene como país en una alarmante elevada tasa de mortalidad (Tablas 1 y 2, y Fig. 2).

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (Consultado el 10-05-2025.) Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Maluf FC, Pereira FMT, Silva AG, Dettino ALA, Cardoso APG, Sasse AS, et al. Consensus on the treatment and follow-up for metastatic castration-resistant prostate cancer: a report from the First Global Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCCDC). *JCO Glob Oncol.* 2021;7(7):559-71.
4. Fernández-Noyola G, Martínez JA, Ahumada-Tamayo S, Santana-Ríos Z, Urdiales-Ortiz A, Fulda-Graue S, et al. Características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de próstata que presentan metástasis óseas al momento del diagnóstico. *Rev Mex Urol.* 2011;71(4):207-12.
5. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II - 2020 update: Treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2021;79(2):263-82.
6. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol.* 2015;67(3):470-9.
7. García-Pérez FO, Medina-Ornelas SS. Radiotrazadores empleados en medicina nuclear para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata. *Gac Mex Oncol.* 2017;16(1):43-50.
8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
9. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;288(5):C975-81.
10. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis. *Front Oncol.* 2018;8:623.
11. Emmett L, Willows K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium (177) PSMA radio-nuclide 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.
12. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3(1):81-5.
13. Medina-Ornelas SS, García-Pérez FO, Estrada-Lobato E, Ochoa-Carrillo F. ^{68}Ga -PSMA PET/CT in the evaluation of locally advanced and metastatic breast cancer, a single center experience. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;10(3):135-42.
14. Chatalic KL, Heskamp S, Konijnenberg M, Molkenboer-Kuennen JD, Franssen GM, Claessen-van Groningen MC, et al. Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate specific membrane antigen-targeted theranostic agent. *Theranostics.* 2016;6(6):849-61.
15. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Babich JW, Osborne JR, Tagawa ST, Lipai I, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2014;55:1791-8.
16. Goffin KE, Joniau S, Tenke P, Slawin K, Klein EA, Stambler N, et al. Phase 2 study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -trofolostat SPECT/CT to identify and localize prostate cancer in intermediate- and high-risk patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic LN dissection. *J Nucl Med.* 2017;58:1408-13.
17. Rathke H, Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Kremer C, Flechsig P, Haufe S, et al. Intraindividual comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate and prostate-specific membrane antigen ligand $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1427 in patients with osseous metastasized prostate cancer. *J Nucl Med.* 2018;59:1373-9.
18. Schmidkonz C, Cordes M, Beck M, Goetz TI, Schmidt D, Prante O, et al. SPECT/CT with the PSMA ligand $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404 for whole-body primary staging of patients with prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2018;43:225-31.
19. Schmidkonz C, Götz TI, Atzinger A, Ritt P, Prante O, Kuwert T, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404 SPECT/CT for assessment of whole-body tumor burden and treatment response in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2020;45:e349-57.

20. Reinfelder J, Kuwert T, Beck M, Sanders JC, Ritt P, Schmidkonz C, et al. First experience with SPECT/CT using a 99mTc-labeled inhibitor for prostate-specific membrane antigen in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2017;42:26-33.
21. Schmidkonz C, Hollweg C, Beck M, Reinfelder J, Goetz TI, Sanders JC, et al. 99mTc-MIP-1404-SPECT/CT for the detection of PSMA-positive lesions in 225 patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Prostate*. 2018;78:54-63.
22. Robu S, Schottelius M, Eiber M, Maurer T, Gschwend J, Schwaiger M, et al. Preclinical evaluation and first patient application of 99mTc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:235-42.
23. Maurer T, Robu S, Schottelius M, Schwamborn K, Rauscher I, van den Berg NS, et al. 99mTc-based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2019;75:659-66.
24. Werner P, Neumann C, Eiber M, Wester HJ, Schottelius M. [99mTc]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT: experience in prostate cancer imaging in an outpatient center. *EJNMMI Res*. 2020;10:45.
25. Ferro-Flores G, Luna-Gutiérrez M, Ocampo-García B, Santos-Cuevas C, Azorin-Vega E, Jiménez-Mancilla N, et al. Clinical translation of a PSMA inhibitor for 99mTc-based SPECT. *Nucl Med Biol*. 2017;48:36-44.
26. Santos-Cuevas C, Davanzo J, Ferro-Flores G, García-Pérez FO, Ocampo-García B, Ignacio-Alvarez E, et al. 99mTc-labeled PSMA inhibitor: biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nucl Med Biol*. 2017;52:1-6.
27. Lawal IO, Ankrah AO, Mokgoro NP, Vorster M, Maes A, Satheke MM. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: a comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. *Prostate*. 2017;77:1205-12.
28. García-Pérez F, Davanzo J, López-Buenrostro S, Santos-Cuevas C, Ferro-Flores G, Jiménez-Ríos MA, et al. Head to head comparison performance of 99mTc-EDDA/HYNIC-IPSPMA SPECT/CT and 68Ga-PSMA-11 PET/CT a prospective study in biochemical recurrence prostate cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8:332-40.
29. Kabunda J, Gabela L, Kalinda C, Aldous C, Pillay V, Nyakale N. Comparing 99mTc-PSMA to 99mTc-MDP in prostate cancer staging of the skeletal system. *Clin Nucl Med*. 2021;46:562-8.
30. Fallahi B, Khademi N, Karamzade-Ziarati N, Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Farzanefar S, et al. 99mTc-PSMA SPECT/CT versus 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2021;46:e68.
31. 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.
32. Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, et al. German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med*. 2017;58(1):85-90.
33. Zarehparvar Moghadam S, Askari E, Divband G, Shakeri S, Aryana K. Efficacy, safety and prognostic factors affecting overall survival among metastatic prostate cancer patients undergoing treatment with (177) Lu-PSMA-617: a single center study. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2022;41(4):239-46.
34. Brauer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M, et al. (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(10):1663-70.
35. 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;41:522-8.
36. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afsar-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.
37. Kempainen J, Kangasmäki A, Malaspina S, Pape B, Jalomäki J, Kairemo K, et al. Single center experience with a 4-week (177)Lu-PSMA-617 treatment interval in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6155.
38. Rahbar K, Bögemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schäfers M, Essler M, et al. PSMA targeted radioligand therapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):12-9.
39. Mirshahvalad SA, Farzanefer S, Abbasi M. Therapeutic outcomes of (177)Lu-PSMA targeted therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a single-center study. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2023;11(1):23-9.
40. Schneider CA, Tager P, Hammes J, Fischer T, Drzezga A, Pfister D, et al. Treatment outcome and identification of factors influencing overall survival after Lu-177-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic prostate cancer. *Nuklearmedizin*. 2022;61(1):25-32.
41. Soydal C, Araz M, Urün Y, Nak D, Ozkan E, Kucuk NO. Prognostic importance of prostatic specific antigen response in patients who received lutetium-177 prostate-specific membrane antigen treatment for castration resistant prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;65(3):282-6.
42. Leibowitz R, Davidson T, Gadot M, Aharon M, Malki A, Levartovsky M, et al. A retrospective analysis of the safety and activity of lutetium-177-prostate-specific membrane antigen radionuclide treatment in older patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncology*. 2020;25(9):787-92.
43. Tatkov A, McBean R, Wong D. Lu177-PSMA therapy for men with advanced prostate cancer: 18 months survival analysis in a single Australian tertiary institution. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2021;65(6):740-7.
44. Ahmadzadehfard 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 [(177)Lu] Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1448-54.
45. Mader N, Groener D, Tselis N, Banek S, Nagarajah J, Grünwald F, et al. Outcome of (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in chemo-refractory patients with metastatic castration-resistant early-onset prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4193.
46. Khreish F, Ghazal Z, Marlowe RJ, Rosar F, Sabet A, Maus S, et al. 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1075-85.
47. Assadi M, Rezaei S, Jafari E, Rekabpour SJ, Ravanbod MR, Zohrabi F, et al. Potential application of lutetium-177-labeled prostate-specific membrane antigen-617 radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer in a limited resource environment: initial clinical experience after 2 years. *World J Nucl Med*. 2020;19(1):15-20.
48. Meyrick D, Gallyamov M, Sabarimurugan S, Falzone N, Lenzo N. Real-world data analysis of efficacy and survival after lutetium-177 labelled PSMA ligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Target Oncol*. 2021;16(3):369-80.
49. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. (177)Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):81-91.
50. McBean R, O'Kane B, Parsons R, Wong D. Lu177-PSMA therapy for men with advanced prostate cancer: initial 18 months experience at a single Australian tertiary institution. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(4):538-45.
51. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [(177)Lu]-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.
52. Satapathy S, Mittal BR, Sood A, Das CK, Mavuduru RS, Goyal S, et al. (177)Lu-PSMA-617 versus docetaxel in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized, controlled, phase 2 non-inferiority trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(5):1754-64.
53. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804.
54. De Giorgi U, Sansovini M, Severi S, Nicolini S, Monti M, Gurioli G, et al. Circulating androgen receptor gene amplification and resistance to (177) Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a phase 2 trial. *Br J Cancer*. 2021;125(9):1226-32.
55. 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.
56. 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):1091-103.
57. Henrich U, Eder M. [(177)Lu]-PSMA-617 (Pluvicto(TM)): the first FDA-approved radiotherapeutic for treatment of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(10):1292.
58. Vaishampayan N, Morris MJ, Krause BJ. [177Lu]Lu-PSMA-617 in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer: prior and concomitant treatment subgroup analyses of the VISION trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(16, suppl):5001 (oral abstract).
59. PSMA and beyond 2025: overview of clinical trials of PSMA RLT in 2025. (Consultado el 27-05-2025.) Disponible en: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/2025-ucsf-ucla-psma-conference/159332-psma-and-beyond-2025-overview-of-clinical-trials-of-psma-rlt-in-2025>.
60. Emmett L, Subramaniam S, Joshua AM, Crumbaker M, Martin A, Zhang AY, et al. ENZA-p trial protocol: a randomized phase II trial using prostate-specific membrane antigen as a therapeutic target and prognostic indicator in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide (ANZUP 1901). *BJU Int*. 2021;128(5):642-51.
61. Ellis Z, Grogan TR, Czernin J, Dahlbom M, Calais J. Dosimetry of [177Lu] Lu-PSMA-targeted radiopharmaceutical therapies in patients with prostate cancer: a comparative systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*. 2024;65(8):1264-71.