

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-190/V1/24102023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Galio (68Ga) gozetótida (Locametz®) para el diagnóstico y selección de pacientes con cáncer de próstata

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2023

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones. Es el segundo tipo de cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte en varones en 2020, con 1,4 millones de casos nuevos y alrededor de 375.000 muertes en todo el mundo. En Europa occidental ha presentado en 2020 una incidencia ajustada por edad de 77,6/100.000 habitantes, con una mortalidad de 9,8/100.000 habitantes¹.

En España es el cáncer con mayor prevalencia total en hombres, con 259.788 casos en 2020, y una estimación de la prevalencia a 5 años de 122.025 en hombres siendo el más frecuentemente diagnosticado en 2022, con unos 30.800 nuevos casos². El CP presenta una tasa de supervivencia del 84,6% (IC 95% 83,6-85,6) a los 5 años³, ya que la mayoría de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, y únicamente en torno a un 5% de éstos se diagnostican en fases metastásicas. A pesar de ello, hasta un 30% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad localizada progresan a una forma sistémica de la enfermedad. Por tanto, para la mayoría de los pacientes se puede aplicar una terapia radical con intención curativa⁴.

Existe una correlación entre la edad y el CP. La mayoría de los diagnósticos son realizados en edades avanzadas, donde más del 90% de los casos son en pacientes mayores de 65 años⁵.

El diagnóstico precoz del CP se realiza mediante la determinación sérica de PSA (antígeno prostático específico), el tacto rectal y la ecografía transrectal. El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de adenocarcinoma en muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas mediante el examen histopatológico que también permite la gradación y determinación de la extensión del tumor.

La estadificación del CP se realiza teniendo en cuenta distintos sistemas. La clasificación TNM determina si la extensión del CP es local (T), regional (N) o a distancia (M). El sistema de puntuación de Gleason (GS) gradúa el tumor mediante una puntuación que es la suma de los dos patrones celulares más frecuentes encontrados en la evaluación de las biopsias obtenidas. En 2014, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) agrupa la puntuación de Gleason y clasifica el tumor conforme a su grado histopatológico en 5 grupos, que van desde el grado 1 para tumor diferenciado hasta el grado 5 para un tumor pobremente diferenciado⁶.

La evaluación del riesgo de recidiva bioquímica (BCR por sus siglas en inglés) tras tratamiento inicial con intención curativa del CP localizado y localmente avanzado, se basa en las clasificaciones de D'Amico y de la Asociación Europea de Urología (EAU), que agrupan a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo dependiendo de los niveles sanguíneos de PSA, la puntuación de Gleason o grado ISUP y la clasificación TNM⁶. En los pacientes con CP diseminado, el lugar predominante de enfermedad metastásica es el hueso. Las metástasis óseas son un evento frecuente (su frecuencia se estima entre el 65-85% en función de las series) y con repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional⁷.

Dos de los momentos más importantes para la toma de decisiones sobre la estrategia del tratamiento a seguir en los pacientes con CP, tienen lugar en la estadificación inicial de los pacientes con CP confirmado antes de que se inicie la primera terapia definitiva, y en la BCR en los pacientes con CP confirmado que han desarrollado aumento de PSA después del tratamiento curativo definitivo. En ambos casos, la información obtenida mediante pruebas de diagnóstico por imagen puede dirigir la toma de decisiones clínicas y tener un impacto en la estrategia del tratamiento posterior y en los resultados clínicos, como la supervivencia de los pacientes.

Las técnicas de imagen como la Resonancia Magnética (RM) o la Tomografía Computarizada (TC) tienen una utilidad clínica limitada en la detección o el diagnóstico de la enfermedad metastásica en pacientes de bajo riesgo por lo que no suelen emplearse de manera rutinaria en la estadificación inicial. Sin embargo, en pacientes con riesgo alto o muy alto de enfermedad a distancia, según los nomogramas de estratificación de riesgo, se puede contemplar su uso. Para estas situaciones se pueden emplear la Gammagrafía Ósea (GO) con bifosfonatos o la TC. La tomografía por emisión de positrones combinada con la TC (PET/TC) con Fluoruro (¹⁸F) sódico puede ser una alternativa a la GO. En el caso de pacientes con recaída bioquímica tras prostatectomía radical y niveles de PSA igual o superior a 1 ng/mL pueden ser útiles la PET/TC con análogos de colina, como cloruro de fluorocolina (¹⁸F) o colina (¹¹C) y la fluciclovina (¹⁸F) siempre que los resultados puedan influir en el tratamiento posterior y la PET/TC con PSMA no esté disponible. En pacientes con BCR tras radioterapia, la RM puede estar recomendada para localizar áreas anormales o guiar la biopsia en pacientes candidatos a tratamiento local de rescate. En caso de pacientes tras prostatectomía radical y niveles de PSA > 0,2 ng/mL puede estar recomendada la PET/TC con derivados de PSMA siempre que los resultados puedan influir en el tratamiento posterior. En pacientes con BCR tras radioterapia está recomendada la PET/TC con derivados de PSMA en pacientes candidatos a tratamiento curativo de rescate⁶.

En la evaluación de la validez de una prueba de imagen para su empleo en la localización del CP, es necesario determinar su sensibilidad (porcentaje de pacientes con CP detectado por la prueba de imagen del total de pacientes con CP confirmado por histopatología, considerado el patrón de oro), especificidad (porcentaje de pacientes sin CP con una prueba de imagen negativa del total de pacientes sin CP), valor predictivo positivo –VPP- (probabilidad de obtener un resultado positivo en la prueba de imagen en un sujeto enfermo), valor predictivo negativo –VPN- (probabilidad de obtener un resultado negativo en la prueba de imagen en un sujeto no enfermo), fiabilidad diagnóstica (probabilidad de obtener resultados correctos con la prueba diagnóstica) y la tasa de detección

(porcentaje de lesiones detectadas por la prueba de imagen respecto al total de lesiones estudiadas). Estas variables definen el rendimiento diagnóstico de la prueba de imagen.

Existe amplia experiencia con la PET con análogos de colina, como el cloruro de fluorocolina (^{18}F), con indicación en la estadificación inicial del CP, aunque con un valor limitado en pacientes con CP clínicamente localizado, por lo que se recomienda en la estadificación inicial de pacientes de alto riesgo de diseminación regional y/o a distancia⁸. También está indicado en la reestadificación de pacientes con sospecha de recidiva, tras un tratamiento radical previo y con valores de PSA mayor o igual que 1 ng/mL y con tiempos de duplicación de PSA cortos⁹.

La fluciclovina (^{18}F) (Axumin[®]) es un análogo del aminoácido L-leucina, indicado para la detección de la recidiva del cáncer de próstata en hombres adultos con sospecha de recidiva en función de niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) en sangre después del tratamiento curativo primario¹⁰. Dentro de la batería de estudios de imagen para el diagnóstico del CP se encontraría en una posición similar a los análogos de colina para la indicación de BCR por elevación de PSA tras tratamiento curativo del tumor primario. La PET con fluciclovina (^{18}F) no está indicada en la estadificación inicial.

Recientemente se han autorizado en distintos países radiofármacos dirigidos al antígeno prostático específico de membrana (PSMA, por sus siglas en inglés) para uso diagnóstico mediante PET. El PSMA es una proteína transmembrana tipo II altamente expresada por las células epiteliales prostáticas, aunque también se expresan en otros tejidos¹¹. Los radiofármacos basados en PSMA están dirigidos al dominio extracelular de esta proteína. Existen distintos ligandos PSMA que pueden estar marcados radiactivamente con Flúor-18, como los radiofármacos listos para uso PSMA-1007 (^{18}F) (Radelumin[®]), autorizado en España por reconocimiento mutuo, y piflufolastat (^{18}F), (Pylclari[®]), recientemente autorizado por procedimiento centralizado. Aparte de estos radiofármacos marcados con flúor-18, también hay radiofármacos como el PSMA-11 o gozetótida que son equipos reactivos que se deben preparar extemporáneamente con el eluido del generador Germanio-68/Galio-68.

La PET/TC con distintos radiofármacos basados en PSMA se está usando con similares indicaciones y condiciones de uso para el diagnóstico de pacientes con CP, pero las guías clínicas documentan un uso más extendido de gazetótida marcado con Galio-68¹².

Gozetótida (Locametz[®])

Gozetótida es un equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica que tras su marcaje radiactivo con Galio-68, está indicado mediante tomografía por emisión de positrones (PET) para la detección de lesiones en las que se sobreexpresa el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) en adultos con cáncer de próstata (CP) en las siguientes situaciones clínicas:

- Estadificación inicial de pacientes con CP de alto riesgo antes de la terapia curativa inicial.

- Sospecha de recidiva de CP en pacientes con niveles crecientes de antígeno prostático específico (PSA) en suero después de la terapia curativa inicial.
- Identificación de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico progresivo (CPRCm) PSMA positivo, para los que está indicada la terapia dirigida con PSMA.

La dosis recomendada de galio (^{68}Ga) gozetótida es de 1,8-2,2 MBq/kg de peso corporal, con una dosis mínima de 111 MBq hasta una dosis máxima de 259 MBq^{13,14}.

Farmacología

El galio (^{68}Ga) gozetótida se une a las células que expresan PSMA, incluidas las células malignas del CP que sobreexpresan PSMA. El Galio-68 es un radionucleido emisor de positrones que permite obtener imágenes PET. Dependiendo de la captación del radiofármaco, las imágenes PET obtenidas con galio (^{68}Ga) gozetótida indican la presencia de la proteína PSMA en los tejidos.

Eficacia

El desarrollo clínico del galio (^{68}Ga) gozetótida se hizo conjuntamente con su pareja terapéutica, lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán (^{177}Lu -PSMA-617), en el estudio PSMA-617-01 (estudio VISION), un fase III abierto, multicéntrico y aleatorizado, en el que se utilizó la exploración diagnóstica con galio (^{68}Ga) gozetótida PET/TC para seleccionar los pacientes candidatos a tratamiento con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®). En el estudio VISION, se comparó la adición de lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán a un tratamiento estándar frente a solamente el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm). El Titular presentó otro estudio de variabilidad de los lectores usando las imágenes del estudio VISIÓN, que se consideró un estudio fallido¹⁴.

Estadificación inicial de pacientes con CP de alto riesgo antes de la terapia curativa inicial: El estudio de van Kalmthout et al, 2020, estudio NTR6830¹⁵, se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo donde se adquirieron imágenes PET/TC tras la administración de galio (^{68}Ga) gozetótida para la detección de metástasis de ganglios linfáticos. Se incluyeron 103 pacientes varones adultos, con una media de edad de 69 años (53-82) con CP de riesgo intermedio (n=11) y alto (n=92) confirmado por biopsia, para los que estaba indicada la disección extendida de los ganglios linfáticos pélvicos (DGLPe). Las exploraciones PET/TC fueron leídas por dos lectores independientes y con enmascaramiento al resto de información clínica, siendo la DGLPe el estándar de referencia histopatológico para 96 de los 103 pacientes (93%).

En la Tabla 1 se resumen la sensibilidad, la especificidad y el VPP y VPN de las imágenes PET/TC con galio (^{68}Ga) gozetótida para detectar metástasis en los ganglios linfáticos usando la histopatología como estándar de referencia.

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico para la estadificación inicial de pacientes con cáncer de próstata confirmado por biopsia.

	Por paciente (N=96 ¹)
Sensibilidad (IC95%)	42% (27, 58)
Especificidad (IC95%)	91% (79, 97)
VPP (IC95%)	77% (54, 91)
VPN (IC95%)	68% (56, 78)
¹ Población evaluable	

En el estudio de concordancia entre lectores se obtuvo un coeficiente kappa=0,67 para los 2 lectores. De los 67 ganglios linfáticos metastásicos analizados, 26 se detectaron mediante PET/TC con galio (⁶⁸Ga) gozetótida, lo que resultó en una sensibilidad del 38,8%. La mediana del diámetro del depósito metastásico en los ganglios linfáticos metastásicos detectados fue de 7 mm (rango: 0,3-35). La lectura de la PET no detectó 41 metástasis en los ganglios linfáticos, con un depósito metastásico medio de 3,0 mm (rango: 0,5 a 35,0). La diferencia de medianas fue significativa (7,0 vs 3,0 mm, p=0,04).

Los resultados del estudio supusieron un cambio en el tratamiento en un 12,6% de los pacientes (13 pacientes); y en un 5,8% de los pacientes se evitó una intervención quirúrgica invasiva¹⁵.

En el estudio de Hope et al., 2021, se utilizaron imágenes PET Galio (⁶⁸Ga) PSMA-11 para la detección de metástasis ganglionares en el ensayo PSMA-PreRP (NCT02919111)²². Entre los 277 pacientes que se sometieron a una prostatectomía con resección de ganglios linfáticos, se encontró que 75 (27%) tenían metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. La PET con Galio (⁶⁸Ga) PSMA-11 fue positiva en 40 pacientes (14%), 2 (1%) y 7 (3%) para ganglios pélvicos, ganglios extrapélvicos y enfermedad metastásica ósea, respectivamente. La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la PET con Galio (⁶⁸Ga) PSMA-11 para la detección de metástasis en los ganglios pélvicos por paciente fueron 40% (IC95%, 34-46%), 95% (IC95%, 92-97%), 75% (IC95%, 70-80%), y 81% (IC95%, 76-85%), respectivamente.

Sospecha de recidiva de CP en pacientes con niveles crecientes de PSA en suero después de la terapia curativa inicial: El estudio de Fendler et al., 2019¹⁶, fue un estudio prospectivo de un solo brazo realizado en dos centros para evaluar la fiabilidad diagnóstica de la PET con Galio (⁶⁸Ga) PSMA-11 en pacientes con CP recurrente. Se adquirieron imágenes PET/TC o PET/RM tras la administración de galio (⁶⁸Ga) gozetótida a 635 pacientes varones adultos con CP y BCR con confirmación histopatológica tras prostatectomía (n=262), radioterapia (n=169) o ambas (n=204). La BCR se definió por un PSA sérico de $\geq 0,2$ ng/mL durante más de 6 semanas después de la prostatectomía o por un aumento del PSA sérico

de al menos 2 ng/mL por encima del nadir después de la radioterapia curativa. Los pacientes tenían una mediana de PSA de 2,1 ng/mL por encima del nadir después de la radioterapia (rango: 0,1-1.154 ng/mL). Se compararon las imágenes obtenidas frente a un estándar de referencia compuesto, que incluía histopatología, niveles de PSA sérico seriados y hallazgos en las imágenes (TC, RM y/o gammagrafía ósea) para 223 de 635 (35,1%) pacientes, mientras que el estándar de referencia sólo histopatológico estuvo disponible para 93 (14,6%) pacientes. Las exploraciones PET/TC fueron leídas por 3 lectores independientes con enmascaramiento a toda la información clínica excepto al tipo de terapia inicial (prostatectomía o radioterapia) y a los niveles más recientes de PSA en suero. La detección de lesiones PSMA positivas ocurrió en 475 de 635 (75%) pacientes que recibieron galio (⁶⁸Ga) gozetótida, y la tasa de detección aumentó significativamente con la elevación de los niveles séricos de PSA. La sensibilidad y el VPP de las imágenes PET/TC con galio (⁶⁸Ga) gozetótida se resumen en la Tabla 2. En el estudio de la concordancia entre los lectores de las imágenes PET/TC con galio (⁶⁸Ga) gozetótida, se obtuvo un coeficiente kappa (κ) de Fleiss que osciló entre 0,65 (IC95%: 0,61, 0,70) y 0,78 (IC95%: 0,73, 0,82) en las zonas evaluadas (lecho prostático, ganglios pélvicos, tejidos blandos extrapélvicos y hueso).

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico en pacientes con cáncer de próstata y recidiva bioquímica (BCR) con confirmación histopatológica.

	Estándar de referencia compuesto N=223 ¹	Estándar de referencia histopatológico N=93 ¹
Sensibilidad por paciente (IC95%)	NA	92% (84, 96)
Sensibilidad por región (IC95%)	NA	90% (82, 95)
VPP por paciente (IC95%)	92% (88, 95)	84% (75, 90)
VPP por región (IC95%)	92% (88, 95)	84% (76, 91)
¹ Población evaluable		
VPP: Valor Predictivo Positivo		

Identificación de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico progresivo (CPRCm) PSMA positivo, para los que está indicada la terapia dirigida con PSMA: La eficacia de galio (⁶⁸Ga) gozetótida para esta indicación está basada en el estudio VISIÓN (PSMA-617-01)¹⁷, donde se empleó la PET/TC con Galio (⁶⁸Ga) gozetótida para identificar a los pacientes con PSMA positivo. Se seleccionaron un total de 1.003 pacientes varones con CPRCm que habían sido tratados con al menos un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos (RA) y uno o dos regímenes de quimioterapia previos basados en taxanos. Los resultados del estudio VISION, muestran que en el brazo de terapia dirigida

con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®), se notificó una mejor supervivencia global (SG) y una mejor supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr). Tanto en los estudios PET de cuerpo entero como regionales, hubo una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con diferentes valores estándar de captación (SUV) y los resultados clínicos. Los pacientes que estaban en la media más alta del cuartil SUV tuvieron una mediana de SLPr y SG de 14,1 y 21,4 meses, frente a 5,8 and 14,5 meses para los pacientes del cuartil más bajo. La ausencia de lesiones PSMA+ en hueso, hígado y ganglio linfático, y la menor carga tumoral de las lesiones PSMA+, fueron indicadores de buen pronóstico^{14,17}.

Seguridad

El perfil de seguridad de galio (^{68}Ga) gozetótida a una dosis mediana de 1,9 MBq/kg de peso corporal (rango: 0,9-3,7 MBq/kg p.c.) procede del estudio VISION¹⁷.

Se produjeron reacciones adversas de leves a moderadas en pacientes que recibieron galio (^{68}Ga) gozetótida, con la excepción de un episodio de fatiga de grado 3 (0,1%). Las reacciones adversas más frecuentes incluyen fatiga (1,2%), astenia (0,9%), dolor de espalda (0,8%), náuseas (0,8%), anemia (0,7%), linfopenia (0,6%), edema periférico (0,6%), estreñimiento (0,5%), disminución del apetito (0,5%) y vómitos (0,5%). Se produjeron 2 efectos adversos \geq grado 3, un hematoma subdural (1 paciente) y fatiga (1 paciente).

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cánceres y la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Dado que la dosis efectiva es de 0,0166 mSv/MBq, cuando se administra la dosis máxima recomendada de 259 MBq, la dosis efectiva resultante es de 4,3 mSv, por lo que se espera que estas reacciones adversas ocurran con baja probabilidad.

Valoración del beneficio clínico

Para la estadificación inicial de pacientes con CP de alto riesgo antes de la terapia curativa inicial, la PET/TC con gozetótida marcada con Galio-68 es moderadamente más sensible y tiene mayor especificidad que las técnicas de imagen convencional, principalmente TC e imágenes óseas, aunque hasta la fecha no hay datos sobre el resultado clínico de los cambios en el tratamiento en estos pacientes basados en las imágenes PSMA PET/TC.

En los casos de sospecha de recidiva bioquímica en pacientes con CP después de la terapia curativa inicial, la PET/TC con gozetótida marcada con Galio-68 es más sensible que la PET/TC con derivados de colina o con fluciclovina (^{18}F), sobre todo a niveles de PSA sérico inferiores a 1 ng/mL⁶.

La PET/TC con gozetótida marcada con Galio-68 tiene condiciones de uso y datos de rendimiento diagnóstico similares a otros radiofármacos basados en PSMA, pero la PET/TC con gozetótida marcada con Galio-68 además está indicada para la selección de pacientes con CPRcm candidatos a terapia

dirigida con derivados de PSMA marcados con Lutetio-177, dentro de lo que se conoce como aplicaciones teragnósticas.

Discusión

La principal fortaleza de los estudios principales en los que se basa la autorización de Locametz (marcado con Galio-68) para la estadificación inicial y la reestadificación (BCR), es la comparación frente a histopatología y estándar de referencia compuesto. La principal limitación es la falta de comparación directa como se requiere en la guía de evaluación clínica para medicamentos diagnósticos de la EMA, CPMP/EWP/1119/98/Rev.1, principalmente con modalidades de imagen convencional para estadificación inicial y con Axumin o derivados de colina en la recidiva bioquímica. Además, en algunos de los estudios se incluyen pacientes con CP con riesgo intermedio y en alguno de ellos la validación histológica no está disponible para todos los pacientes.

La principal evidencia para la autorización de este radiofármaco para la estadificación inicial de pacientes con CP antes del tratamiento curativo y de pacientes con BCR tras el tratamiento curativo, no proviene de estudios propios sino de distintos estudios de la literatura (Van Kalmthout *et al.*, 2020; Hope *et al.*, 2021; Hofman *et al.*, 2020 y Fendler *et al.*, 2019). La selección de pacientes con Galio (⁶⁸Ga) gozetótida PET/TC para tratamiento posterior con su pareja terapéutica marcada con Lutecio-177 se fundamenta en el estudio VISION (estudio fase III, PSMA-617-01).

No se han realizado comparaciones directas de Locametz con otras técnicas de imagen ni con radiofármacos autorizados para cada situación clínica.

Para la estadificación inicial la guía conjunta de la EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG⁶ y la guía ESMO¹⁸ recomiendan el uso de la RM o TC (abdomen y pelvis) y estudios de imagen ósea en pacientes con riesgo intermedio de metástasis. Para pacientes de alto riesgo recomiendan la TC (tórax, abdomen y pelvis) así como estudios de imagen ósea.

Para la estadificación inicial regional de los ganglios linfáticos de la región pélvica (N), la sensibilidad de la RM y la TC es inferior al 40%^{19, 20}. La PET/TC con análogos de colina muestra resultados contradictorios en los estudios publicados²¹, pero debido a su baja sensibilidad para detectar metástasis en los ganglios linfáticos, su uso no se recomienda en las guías clínicas⁶. La PET/TC con radiofármacos basados en PSMA, han mostrado una sensibilidad ligeramente superior a los métodos convencionales de imagen (TC y RM) y en línea con los datos en que se ha basado principalmente la autorización de Locametz para la estadificación inicial (tabla 1). En el estudio de Hope *et al.*, 2021²² (fase III, prospectivo multicéntrico) se observaron resultados similares de rendimiento diagnóstico para la estadificación inicial regional (ver sección de eficacia). En estos dos estudios, la sensibilidad es limitada pero algo superior a las técnicas convencionales TC y RM, pero la especificidad es alta comparada con las técnicas de imagen convencional. Dada la alta especificidad pero la sensibilidad relativamente baja, los médicos que atienden a pacientes con CP de alto riesgo que se someten a una exploración por PET basada en PSMA antes de la prostatectomía, pueden utilizar una exploración por PET positiva

como un verdadero positivo, mientras que no se puede utilizar una exploración negativa para excluir la enfermedad. Por tanto, debido a la limitada sensibilidad de los radiofármacos basados en PSMA, se requieren pruebas adicionales para confirmar la enfermedad.

Otros estudios prospectivos con otro derivado de PSMA, piflufolastat (^{18}F), arrojaron resultados similares a Locametz. En el estudio prospectivo y multicéntrico (estudio SALT) de Jansen et al., 2021, los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN por paciente para la detección de metástasis en los ganglios de la región pélvica fueron 41,2% (IC95%: 19,4-66,5%), 94,0% (IC95%: 86,9-97,5%), 53,8% (IC95%: 26,1-79,6%) y 90,4% (IC95%: 82,6-95,0%), respectivamente²³. En el estudio Osprey, fase 2/3 prospectivo, no comparativo y multicéntrico (NCT02981368), los valores medianos por paciente de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para detectar la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos fueron del 40,3% (IC95%: 28,1-52,5%), 97,9% (IC95%: 94,5-99,4%), 86,7 (IC95%: 69,7-95,3%) y 83,2 (IC95%: 78,2-88,1%), respectivamente²⁴.

El radiofármaco PSMA-1007 (^{18}F) autorizado originalmente en Francia (Radelumin[®]) y ahora en otros países de la UE como España, ha demostrado una sensibilidad del 53,3% (IC95%: 34,4-71,7%), algo superior a otros compuestos basados en PSMA²⁵. En un metaanálisis que comparó el rendimiento diagnóstico entre Galio (^{68}Ga) gozetótida PET/TC y RM se obtuvieron mejores datos de sensibilidad para la PET/TC y una especificidad comparable a la RM en pacientes de riesgo intermedio y alto²⁶.

En resumen, la PET/TC con radiofármacos basados en PSMA es más adecuada para la estadificación inicial de los ganglios linfáticos que la RM, la TC o la PET/TC con análogos de colina, pero no reemplaza el diagnóstico de confirmación histopatológico tras la disección extendida de los ganglios linfáticos de la zona pélvica.

En la estadificación inicial a distancia (M) la GO con bifosfonatos marcados con Tecnecio-99m, mostraron una sensibilidad y especificidad del 79% (IC95%: 73-83%) y 82% (IC95%: 78-85%) por paciente respectivamente²¹. La PET/TC con fluoruro (^{18}F) sódico presenta similar especificidad y superior sensibilidad comparada con la GO. La PET/TC con análogos de colina arroja mejores datos de especificidad que la imagen ósea y además detecta metástasis viscerales y ganglionares. Respecto a la RM de cuerpo entero, un metaanálisis encontró que la RM presenta mejor sensibilidad y especificidad que la combinación de imágenes óseas, radiografía y TC abdominopélvica²¹. En el estudio prospectivo y multicéntrico, proPSMA, en pacientes de alto riesgo de CP antes del tratamiento definitivo con intención curativa, 302 pacientes fueron asignados aleatoriamente a TC y GO o bien a galio (^{68}Ga) gozetótida. La fiabilidad diagnóstica del galio (^{68}Ga) gozetótida fue un 27% (IC95%: 23-31%) más alta que la TC y la GO (92%; IC95%: 88-95% vs. 65%; IC95%: 60-69%; $p < 0.0001$). Las modalidades de imagen convencional tuvieron sensibilidad más baja (38%; IC 95%: 24-52% vs. 85%; IC95%: 74-96%) y especificidad de 91% (IC95%: 85-97%) vs. 98% (IC95%: 95-100%) por paciente respecto a la PET/TC con el compuesto basado en PSMA²⁷.

En el estudio de Attienn et al., la PET/TC con PSMA-1007 (^{18}F) demostró superioridad frente a RM de difusión de cuerpo entero y SPECT/TC con bifosfonatos²⁸.

Por tanto, la evidencia publicada muestra que para la detección de metástasis en ganglios linfáticos y hueso en pacientes con CP de alto riesgo antes del tratamiento curativo inicial, la PET/TC con análogos de colina, la PET/TC con compuestos basados en PSMA o RM de cuerpo entero, son modalidades diagnósticas más sensibles que las convencionales TC abdominopélvica y la imagen ósea. Estas modalidades de imagen convencionales serán reemplazadas en el futuro por la PET/TC con radiofármacos basados en PSMA y la RM multiparamétrica. No obstante, ningún estudio informa de resultados sobre el impacto de cambios de tratamiento según criterios clínicamente relevantes en el manejo de los pacientes, por lo que no se recomiendan cambios en el tratamiento basados en los resultados de PSMA PET/TC^{6,18}.

En pacientes con recidiva bioquímica, los comparadores adecuados de la PET/TC con radiofármacos basados en PSMA son la PET/TC con cloruro de fluorocolina (¹⁸F), o (¹¹C) Colina, y con fluciclovina (¹⁸F). En la evaluación de las metástasis a distancia, la PET/TC con cloruro de fluorocolina (¹⁸F) mostró una sensibilidad y especificidad combinadas para todos los sitios de recidiva de 86–89% y del 89–93%, respectivamente en dos metaanálisis diferentes^{29, 30}. La PET/TC con fluciclovina (¹⁸F) tiene una sensibilidad ligeramente superior a los análogos de colina³¹. En un estudio multicéntrico, la PET/TC con fluciclovina (¹⁸F) demostró una tasa de detección del 67,7%, permitiendo la visualización de lesiones a nivel local (38,7%) o en ganglios linfáticos y hueso (9%)³². Otro estudio que comparó la PET/TC con fluciclovina (¹⁸F) con la PET/TC con galio (⁶⁸Ga) gozetótida en pacientes con recaída bioquímica tras prostatectomía y a niveles bajos de PSA, las tasas de detección fueron significativamente más bajas con la PET/TC con fluciclovina (¹⁸F), 13 (26%; IC 95% 15-40) de 50, que con la PET/TC con PSMA, 28 (56%; 41-70) de 50, con una razón de posibilidades (OR) de 4,8 (IC95% 1,6-19,2; p=0,0026) por paciente³³. Cabe destacar que el rendimiento diagnóstico de la PET/TC tanto con análogos de colina como con fluciclovina (¹⁸F) dependen del nivel sérico de PSA, mostrando una sensibilidad inferior al 50% cuando la concentración sérica de PSA es inferior a 1 ng/mL. La PET/TC con radiofármacos basados en PSMA presentan mayor sensibilidad que con los análogos de colina, especialmente cuando el nivel del PSA sérico es inferior a 1 ng/mL^{34, 35}.

Para la evaluación de recidivas locales mediante técnicas de diagnóstico por imagen hay que tener en cuenta el tratamiento curativo previo realizado al paciente.

En pacientes que se han sometido a prostatectomía radical, se pueden utilizar la RM y la PET/TC con análogos de colina, pero ofrecen una sensibilidad limitada y dependiente tanto del nivel de PSA, como del sitio de recidiva, mientras que la PET/TC con Galio (⁶⁸Ga) gozetótida muestra altas tasas de detección.

En pacientes con recidiva local tras radioterapia, la RM ofrece excelentes resultados que pueden guiar tanto la biopsia como el tratamiento de rescate. También se puede utilizar la PET/TC con análogos de colina y con radiofármacos basados en PSMA³⁶.

En pacientes con BCR, la guía conjunta recomienda la PET con Galio (⁶⁸Ga) PSMA, sobre todo con niveles bajos de PSA, en pacientes sometidos a prostatectomía radical si los resultados pueden influir

en la terapia posterior, y en pacientes sometidos a radioterapia que pueden ser candidatos a tratamiento curativo de rescate⁶.

La PET/TC con cloruro de fluorocolina (¹⁸F), fluciclovina (¹⁸F) o radiofármacos basados en PSMA pueden ser usados para detectar metástasis locales o a distancia. Después de la prostatectomía radical, la PET/TC con radiofármacos basados en PSMA es la modalidad de imagen con mayor sensibilidad a niveles séricos de PSA bajos (<1 ng/mL). Después de la radioterapia, la RM ha mostrado excelentes resultados para detectar recidiva local. Respecto a la PET/TC, los radiofármacos basados en PSMA han mostrado mayor sensibilidad que el resto de los radiofármacos usados en este entorno clínico.

El impacto en el manejo del paciente ha sido evaluado en algunos de los estudios en los que se basa la autorización de Locametz para la estadificación inicial. No obstante, las guías clínicas recomiendan que para estadificación inicial no existen datos sobre los resultados clínicos en el manejo del paciente, por lo que no se recomiendan cambios en el tratamiento basados en los resultados de PSMA PET/TC. En la reestadificación (BCR), los datos de impacto en el manejo del paciente son variables entre los estudios presentados, pero las guías clínicas recomiendan el uso preferente de los radiofármacos basados en PSMA si puede haber un cambio en el manejo del paciente. Si bien la PET con PSMA tiene el potencial de estadificar a los individuos con mayor precisión que las imágenes convencionales, el impacto en los resultados a largo plazo aún no se conoce, y sigue siendo controvertido si los hallazgos de la PET/TC deberían impactar en el tratamiento y de qué manera.

Los estudios de concordancia entre lectores arrojan resultados buenos del coeficiente kappa de Fleiss para las dos primeras indicaciones.

Respecto al uso de la PET con Galio (⁶⁸Ga) gozetótida para la selección de pacientes candidatos a la terapia dirigida con derivados de PSMA, la guía conjunta⁶ recomienda el uso de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en pacientes con CRPCm previamente tratados, con una o más metástasis y con alta expresión de PSMA (captación superior a hígado) cuando se someten a un estudio de diagnóstico por imagen con PSMA PET/TC. Cabe destacar que ni el cloruro de fluorocolina (¹⁸F) ni la fluciclovina (¹⁸F) tienen autorizada esta indicación, pero existe consenso en que la PSMA PET/TC se debe realizar en cada paciente que es candidato a terapia con compuestos con Lutecio (¹⁷⁷Lu) PSMA, lo que se conoce como teragnosis. Este consenso no existe en el caso de la PET/TC con fludesoxiglucosa (¹⁸F)^{37,38}. Hay que tener en cuenta que en el estudio VISION no se proporcionaron datos para evaluar el rendimiento diagnóstico o la tasa de detección de la prueba con Galio (⁶⁸Ga) gozetótida en la indicación de terapia dirigida ni tampoco se proporcionaron datos para evaluar la utilidad clínica de la prueba con Galio (⁶⁸Ga) gozetótida antes de la administración de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

El perfil de seguridad es aceptable y similar al resto de radiofármacos para uso diagnóstico. En comparación con otras técnicas que implican el uso de radiaciones ionizantes (TC más GO), la PET/TC con radiofármacos basados en PSMA presenta mejores datos dosimétricos. La RM no utiliza radiaciones ionizantes y puede considerarse una modalidad más segura que las anteriores.

Conclusión

Para la estadificación inicial de pacientes, principalmente con CP de alto riesgo y aunque se desconozca el impacto de los cambios en el manejo clínico de los pacientes, la PET/TC con galio (^{68}Ga) gozetótida ha demostrado una sensibilidad limitada pero superior a las modalidades de imagen convencionales como la TC y estudios de imagen ósea, y con una especificidad superior a éstas. Evidencia similar se ha demostrado en la PET/TC con radiofármacos basados en PSMA marcados con Flúor-18.

Para la detección del sitio de recidiva en pacientes con recidiva bioquímica tras tratamiento curativo primario, la PET/TC con galio (^{68}Ga) gozetótida es más sensible que la PET/TC con análogos de colina o con fluciclovina (^{18}F), sobre todo a niveles séricos de PSA inferiores a 1 ng/mL. Por este motivo, la PET/TC con galio (^{68}Ga) gozetótida es una alternativa mejor que la PET/TC con estos análogos de aminoácidos siempre que los resultados puedan influir en el manejo del paciente. La PET/TC con radiofármacos basados en PSMA marcados con Flúor-18 presentan condiciones de uso similares a galio (^{68}Ga) gozetótida para esta indicación.

Para la selección de pacientes candidatos a tratamiento con derivados de PSMA marcados con Lutecio-177, la PET/TC con galio (^{68}Ga) gozetótida resulta una opción más adecuada que el uso de otros radiofármacos no basados en PSMA.

En conclusión, la PET/TC con Locametz (gozetótida) marcado con Galio-68, tienen indicaciones y condiciones de uso similares a otros radiofármacos basados en PSMA y se considera una alternativa mejor que la PET/TC con análogos de colina y fluciclovina (^{18}F) para el diagnóstico de pacientes con CP.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	Gozetótida con Ga-68 Locametz®	Cloruro de fluorocolina (18F) Cholscan®	Fluciclovina (18F) Axumin®	Radiofármacos PET PSMA PSMA-1007 (18F) Radelumin® Piflufolastat (18F) Pylclari®
Presentación	Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica	Solución inyectable	Solución inyectable	Solución inyectable
Posología	1,8-2,2 MBq/kg p.c. (111-259 MBq)	140 a 280 MBq	370 MBq	PSMA-1007 (18F) 3,6-4,4 MBq/kg peso corporal Piflufolastat (18F): 3 a 5 MBq/kg peso corporal
Indicación aprobada en FT o no	<ul style="list-style-type: none"> -Estadificación inicial de pacientes con CP de alto riesgo antes de la terapia curativa inicial. -Sospecha de recidiva de CP en pacientes con niveles crecientes de antígeno prostático específico (PSA) en suero después de la terapia curativa inicial. -Identificación de pacientes con cáncer de próstata resistente a la 	<ul style="list-style-type: none"> -Estadificación inicial regional y a distancia del cáncer de próstata en pacientes de alto riesgo, una categoría definida de acuerdo a las guías clínicas. -Detección del lugar de recidiva del cáncer de próstata en pacientes en los que, basándose en las concentraciones elevadas de antígeno prostático específico (PSA) tras un tratamiento primario con intención 	<ul style="list-style-type: none"> Localización de la recidiva del cáncer de próstata en hombres adultos con sospecha de recidiva bioquímica (niveles elevados de PSA en sangre) tras un tratamiento primario con intención curativa. 	<ul style="list-style-type: none"> -Estadificación inicial de pacientes con CP de alto riesgo antes de la terapia curativa inicial. -Sospecha de recidiva de CP en pacientes con niveles crecientes de antígeno prostático específico (PSA) en suero después de la terapia curativa inicial.

	castración metastásico progresivo positivo a PSMA (CPRCm) para los que está indicada la terapia dirigida con PSMA.	curativa, se sospecha una recidiva.		
Utilización de recursos	Requiere preparación en Unidad de Radiofarmacia antes de administración al paciente			

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A BF. 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. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol.* 1 de febrero de 2018;20(2):201-11.
4. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012 Dec;110.
5. Casaluce F, Sgambato A, Maione P, Spagnuolo A, Gridelli C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 13):S1474-S1481. doi:10.21037/jtd.2018.05.90.
6. Mottet et al., 2023. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2023.
7. Duran I, Garzón C, Sánchez A, García-Carbonero I, Pérez-Gracia JL, Seguí-Palmer MÁ, Wei R, Restovic G, Gasquet JA, Gutiérrez L. Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol.* 2014 Mar;16(3):322-9.
8. Ficha Técnica de Cholscan 222 MBq/ml solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82081/FT_82081.html
9. Atienza Merino G. Papel del PET/TAC con radiofármacos análogos de la colina en el diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2012. Serie Avaluación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2012/02. Disponible en: <https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/CT2012-02-PET%20TAC.pdf>
10. Ficha técnica de Axumin. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/axumin-epar-product-information_en.pdf
11. Ceci et al., 2021. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2021) 48:1626–1638. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05245-y>
12. Fendler et al., 2022. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06089-w>
13. Ficha técnica de Locametz. Locametz, INN-Gozetotide (aemps.es). Disponible en: cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221692001/FT_1221692001.pdf
14. EPAR Locametz. Locametz, INN-gozetotide (europa.eu). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/locametz-epar-public-assessment-report_en.pdf
15. Van Kalmthout et al., 2020. Prospective validation of gallium-68 prostate specific membrane antigen-positron emission tomography/computerized tomography for primary staging of prostate cancer. *J Urol.* 2020;203(3):537–45.
16. Fendler et al., Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5: 856-863.
17. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.

18. Parker et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25.
19. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348: 2491. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815134/>
20. Hovels, A.M., et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2008. 63: 387. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/>
21. Shen, G., et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 2014. 43: 1503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841276/>
22. Hope et al., Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase III imaging trial *JAMA Oncol*, 2021. 7: 1635. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529005/>
23. Jansen, B.H.E., et al. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mollmaging*, 2021. 48: 509. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789599/>
24. Pienta, K.J., et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPNEY). *J Urol*, 2021. 206: 52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634707/>
25. Hermsen et al., 2022. Lymph node staging with fluorine-18 prostate specific membrane antigen 1007-positron emission tomography/computed tomography in newly diagnosed intermediate- to high-risk prostate cancer using histopathological evaluation of extended pelvic node dissection as reference. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05827-4>
26. Wu, H., et al. Diagnostic Performance of (68)Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*, 2020. 38: 208. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081294/>
27. Hofman, M.S., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 2020. 395: 1208. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>
28. Anttinen, M., et al. A Prospective Comparison of (18)F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 635. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675047/>
29. Evangelista, L., et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*, 2013. 38: 305. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486334/>
30. Fanti, S., et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450693/>
31. Nanni, C., et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mollmaging*, 2016. 43: 1601. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960562/>
32. Bach-Gansmo, T., et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine ((18)F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*, 2017. 197: 676. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746282/>

33. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. (18)F-fluciclovine PET-CT and (68)Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1286–94.
34. Morigi, J.J., et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*, 2015. 56: 1185. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112024/>
35. Afshar-Oromieh, A., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072344/>
36. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 926. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363387/>
37. Fanti S, Kunikowska J, Walz J, Witjes W, and Bjartell A. EANM-EAU consensus on PSMA PET/CT in respect to radioligand therapy ([177Lu]Lu-PSMA). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Vol. 49, pages 3328–3329 (2022)
38. Fante S et al., 2022. EAU-EANM Consensus Statements on the Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Prostate Cancer and with Respect to [177Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy. *European Urology Oncology* Volume 5, Issue 5, October 2022, Pages 530-536