

PET y radionúclidos en cáncer de próstata

María Nieves Cabrera Martín¹, Rosa María Couto Caro¹, Patricia Romero Fernández²

¹Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Departamento de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. ²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Palabras clave:

Cáncer de próstata.
Radioisótopos. PET-TC. Estadificación.
Recidiva bioquímica.
¹⁸F-fluorocolina.
PSMA.

Resumen

En la actualidad se dispone de múltiples radiotrazadores PET con utilidad en la estadificación en el cáncer de próstata. La PET-TC con colina resulta útil en la estadificación ganglionar en pacientes de alto riesgo y en la detección de recidivas bioquímicas en pacientes con elevación del PSA y estudio de extensión con TC y gammagrafía ósea negativa. No obstante, los radiofármacos más prometedores en el cáncer de próstata son sin duda los trazadores PSMA, que se encuentran sobreexpresados en la mayoría de los tumores prostáticos, especialmente en tumores de alto grado, en metástasis, en los tumores resistentes a la castración y en la neovascularización tumoral.

El PSMA ha mostrado que tiene un enorme potencial no solo como agente diagnóstico cuando se une a ⁶⁸Ga/¹⁸F, sino también por la posibilidad de tratamiento cuando se une a ¹⁷⁷Lu.

Keywords:

Prostate cancer.
Radioisotopes.
PET-CT. Staging.
Biochemical relapse.
¹⁸F-Fluorocholine.
PSMA.

Abstract

Currently there are multiple PET radiotracers capable of staging prostate cancer, but not all of them are available for clinical use. PET-CT choline is useful in lymph node staging in high risk patients and in detection of biochemical recurrence in patients with elevated PSA levels, with negative extension study (CT and bone scintigraphy). However, the most promising radiopharmaceuticals in prostate cancer are undoubtedly the PSMA tracers, which are overexpressed in most prostate tumors, especially in high-grade tumors, metastases, castration-resistant tumors and in tumor neovascularization. PSMA has been shown to have enormous potential not only as a diagnostic agent when it binds to ⁶⁸Ga/¹⁸F, but also because of the possibility of treatment when it binds to ¹⁷⁷Lu.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Cabrera Martín MN, Couto Caro RM, Romero Fernández P. PET y radionúclidos en cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(5):215-226

DOI: 10.20960/revcancer.00053

Correspondencia:

María Nieves Cabrera Martín. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martín Lagos s/n. 28040 Madrid
e-mail: mncabreram@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata se encuentra entre los cánceres más prevalentes en todo el mundo, y es la tercera causa de mortalidad asociada al cáncer entre los varones (1). Se trata de un tumor con un comportamiento biológico variable, desde tumores intraprostáticos indolentes, clínicamente silentes, a tumores locales con afectación ganglionar regional o neoplasias agresivas, con rápida diseminación ósea metastásica (2). A pesar del éxito de los tratamientos de primera línea, la recidiva del cáncer de próstata es relativamente frecuente, y entre el 27 % y el 53 % de todos los pacientes sometidos a prostatectomía radical o radioterapia con intención radical desarrollan un aumento del nivel del PSA o recidiva bioquímica (3).

En los pacientes con enfermedad localizada tratados con intención curativa mediante prostatectomía radical, la recidiva bioquímica se define por dos elevaciones consecutivas en el valor del antígeno prostático específico (PSA) superiores a 0,2 ng/ml, y en pacientes tratados con radioterapia, por un aumento superior a 2 ng/ml respecto al valor nadir del PSA (4). Las técnicas de diagnóstico por imagen desempeñan un papel importante en la evaluación de pacientes con cáncer de próstata, no solo en el estudio de extensión inicial, sino también en la detección de recidiva de la enfermedad y en la valoración de la respuesta al tratamiento, y su verdadero valor radica en si sus resultados conllevan un cambio en la actitud terapéutica del paciente.

Los grandes avances que se han experimentado en los últimos años en las técnicas de imagen y biopsia han cambiado los escenarios de estadificación, afectando profundamente a la toma de decisiones clínicas, y permiten un tratamiento personalizado, desde protocolos de vigilancia activa hasta terapias más agresivas en tumores avanzados. La meta de la medicina de precisión es pasar de una estrategia única para todos a una terapia personalizada o traje a medida para cada paciente.

La tomografía por emisión de positrones (PET)-tomografía computarizada (TC) es una técnica multimodalidad que proporciona una información diagnóstica de gran relevancia en el cáncer de próstata.

La PET utiliza radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones para visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro: ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , aunque el corto periodo de semidesintegración de los tres primeros, de 2, 10 y 20 minutos, respectivamente, hace que el más empleado sea el ^{18}F , cuyo periodo de semidesintegración de 110 minutos permite que sea transportado desde ciclotrones lejanos al equipo.

La PET-TC ofrece diferentes alternativas en el diagnóstico o recidiva del cáncer de próstata en función del radiotrazador utilizado.

TIPOS DE RADIOTRAZADORES PET-TC PARA EL DIAGNÓSTICO

18-flúor-2-fluoro-2-desoxi-d-glucosa (FDG)

Es el trazador más comúnmente utilizado para la PET. La acumulación de ^{18}F -FDG en los tumores malignos se basa en el incremento del metabolismo de la glucosa y en el aumento del número de proteínas transportadoras de glucosa en las membranas de las células tumorales. La FDG sigue la misma vía metabólica de la glucosa y es fosforilada por la hexoquinasa en presencia de la glucosa-6-fosfatasa, convirtiéndola en ^{18}F -FDG-6-fosfato, pero a partir de este punto no continúa esta vía y se acumula intracelularmente, con mayor concentración en las células tumorales. Esta diferencia de concentraciones, dada por el mayor consumo de glucosa y menor cantidad de glucosa 6-fosfatasa en los tejidos tumorales, es la base del diagnóstico. La FDG se distribuye de forma fisiológica en el cerebro, en las glándulas parótidas y submaxilares, en el anillo de Waldeyer, en el miocardio, en el mediastino, en hígado y bazo y en la médula ósea y muestra eliminación fisiológica a través del intestino, de los uréteres y de la vejiga.

La aplicación clínica de la PET con ^{18}F -FDG ha mostrado una eficacia limitada, tanto en la detección del tumor prostático como en la detección de metástasis (5,6).

Su escasa sensibilidad en el cáncer de próstata se debe a la escasa avidéz por la ^{18}F -FDG, que se ha atribuido a la alta incidencia de tumores prostáticos bien diferenciados, con un metabolismo más lento y una menor expresión de las proteínas transportadoras de glucosa y una similitud en la dinámica del radiotrazador entre tumores e hipertrofias prostáticas benignas que no permite diferenciar ambas entidades.

Por otra parte, la excreción de la ^{18}F -FDG se realiza por vía urinaria. Se aprecia actividad en los uréteres y en la vejiga que puede enmascarar la presencia de enfermedad ganglionar o alteraciones en la próstata y en los tejidos adyacentes (por ejemplo, las vesículas seminales).

Sin embargo, la captación de ^{18}F -FDG parece mostrar buena correlación con el grado de diferenciación del tumor. Presenta una elevada captación en los tumores muy agresivos poco diferenciados y puede resultar de utilidad en la evaluación de respuesta al tratamiento hormonal o quimioterápico en pacientes con enfermedad metastásica de cáncer de próstata (7).

Análogos de la colina

La colina es una amina cuaternaria involucrada en una gran variedad de procesos y sistemas del organismo. Suele acumularse en algunos tumores debido a la disregulación de la enzima colina cinasa, que provoca un aumento de la incorporación y un atrapamiento de colina en la membrana de las células tumorales en forma de fosfatidilcolina, un fosfolípido necesario para la síntesis de la membrana celular (8).

Las células del cáncer de próstata tienen una actividad incrementada de la colina cinasa y niveles elevados de fosforilcolina, que es atrapada en el interior de las células y transformada en fosfatidilcolina (9).

Von Eyben y cols., en su metaanálisis de 2013, demuestran que la precisión diagnóstica de la PET-TC empleando estos análogos (^{18}F -colina o ^{11}C -colina) es mucho mayor que la que ofrece la PET-TC con ^{18}F -FDG.

^{11}C -colina

Basándose en estas observaciones, Hara y cols. introdujeron en 1997 el uso de la ^{11}C -colina para el estudio de la enfermedad tumoral, incluido el carcinoma prostático (11,12). La ^{11}C -colina se elimina rápidamente de la sangre y, debido a su baja excreción urinaria, presenta importantes ventajas en las neoplasias urológicas.

En el cáncer de próstata se ha demostrado que es claramente superior a la ^{18}F -FDG, tanto en la valoración del tumor primario como en la detección de recidiva local o metastásica (13), aunque la captación de ^{11}C -colina puede verse afectada por la quimioterapia y el tratamiento antiandrogénico (14).

El aclaramiento sanguíneo es muy rápido y la principal cantidad del trazador permanece atrapada en el interior de las células, lo que permite adquirir imágenes a los 3-5 minutos de la inyección y proporciona imágenes de buena calidad.

La principal desventaja de la ^{11}C -colina es su periodo de semidesintegración corto (20 minutos), por lo que se requiere la presencia de un ciclotrón cercano que permita realizar estos estudios (15).

^{18}F -colina

La ^{18}F -colina se desarrolló como alternativa a la ^{11}C -colina para evitar el inconveniente del corto periodo de semidesintegración del ^{11}C y aumentar las posibilidades de distribución (16).

La ^{18}F -colina refleja de un modo muy exacto la captación fisiológica y el almacenamiento de la colina en tejidos normales y en neoplasias prostáticas; sin embargo, la captación no es específica de células neoplásicas y procesos inflamatorios prostáticos o extraprostáticos pueden presentar avidez por ^{18}F -colina y constituir falsos positivos (17,18).

El conocimiento preciso de la biodistribución de la ^{18}F -colina es fundamental en la interpretación correcta de la exploración en pacientes con cáncer de próstata: captación más intensa en el hígado y en el páncreas, moderada/alta en el bazo y en las glándulas salivales y lacrimales y menos intensa en la médula ósea y el intestino, con gran variabilidad entre los pacientes (19). En el parénquima cerebral la captación es excepcional, salvo en los plexos coroideos y en la glándula pituitaria.

La distribución y la concentración de este radiofármaco en tejidos sanos y patológicos se produce de manera inmediata a la inyección; resulta ventajosa en el estudio de lesiones en relación con el sistema excretor (próstata, uroepitelio, etc.), ya que la captación es previa a la excreción urinaria del radiofármaco.

Contrariamente a la ^{11}C -colina, que tiene una excreción urinaria mínima, la ^{18}F -colina presenta una ligera excreción tras 3-5 minutos de su administración, lo que supone una desventaja importante en el estudio prostático, ya que puede complicar la interpretación de la zona pélvica. Para salvar estas dificultades pueden realizarse protocolos tardíos o administración de diuréticos.

Acetatos

La captación de ^{11}C -acetato está relacionada con la síntesis de los lípidos, reflejando el incremento de la síntesis lipídica durante el crecimiento de las células tumorales (20).

En el cáncer de próstata se ha demostrado que existe un aumento de la síntesis de ácidos grasos (21). El ^{11}C -acetato ha mostrado una mayor sensibilidad que la ^{18}F -FDG en la detección de recidiva bioquímica del cáncer de próstata, pero con baja especificidad, mostrando también captación en el tejido normal o en las hipertrofias prostáticas benignas (22).

Metionina

La captación de la ^{11}C -metionina está relacionada con el incremento de los transportadores de los aminoácidos y la síntesis proteica por las células tumorales. Está demostrado que muestra una mayor tasa de detección en comparación con la ^{18}F -FDG (23).

Fluordihidrotestosterona (FDHT)

La captación de la ^{18}F -FDHT se basa en el incremento de la expresión del receptor de andrógenos por las células del cáncer de próstata. Sin embargo, la expresión del receptor de andrógenos es similar en cáncer de próstata que en los sujetos sanos, por lo que la ^{18}F -FDHT resulta mejor como herramienta de monitorización terapéutica que de diagnóstico primario.

Fluoruro

El papel del ^{18}F -fluoruro es el estudio del metabolismo óseo, y más concretamente, de la actividad osteoblástica. El ^{18}F -fluoruro difunde desde los capilares del hueso al líquido extracelular y posteriormente se intercambia por los grupos hidroxilo en los cristales de hidroxiapatita para la formación de fluoroapatita. A pesar de que permite obtener estudios de alta calidad, el elevado coste de la PET con este radiotrazador impide su aplicación clínica en lugar de los rastreos óseos convencionales (2).

FACBC

El ácido anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorociclobutano-1-carboxílico es un análogo del aminoácido L-leucina que ha mostrado un incremento de captación *in vitro* en células tumorales prostáticas. Presenta escasa excreción urinaria en comparación con otros radiofármacos PET, lo que podría convertirlo en un agente en la detección de tumor primario, recidiva local y enfermedad ganglionar pélvica (24).

Bombesina/péptido liberador de gastrina

El péptido liberador de gastrina (GRP), análogo de la bombesina, es un neuropéptido de 10 aminoácidos con múltiples funciones fisiológicas.

Existe una baja expresión de receptores de GRP en la próstata normal en comparación con la expresión, incrementada en un 45-100 % en las células tumorales prostáticas (25). Se ha marcado con ^{18}F , ^{64}Cu y ^{68}Ga para el diagnóstico por imagen PET-TC y con ^{177}Lu e ^{90}Y con fines terapéuticos (26).

Antígeno de membrana específico prostático (PSMA)

Actualmente los radiofármacos estrella en el cáncer de próstata son sin duda los trazadores PSMA.

El PSMA es una glicoproteína transmembrana de tipo II con 750 aminoácidos que se expresa en tejidos sanos y en epitelio prostático normal y que se encuentra sobreexpresada en la mayoría de los tumores prostáticos, especialmente en tumores de alto grado, metástasis, tumores resistentes a la castración y en la neovascularización tumoral.

El PSMA tiene un enorme potencial no solo como agente diagnóstico cuando se une a ^{68}Ga o ^{18}F , sino también por la posibilidad de tratamiento cuando se une a ^{177}Lu .

Se encuentran disponibles en la actualidad múltiples trazadores PSMA, de los cuales el ^{68}Ga -PSMA-11 y los trazadores fluorados ^{18}F -pifufolastat y ^{18}F -PSMA-1007 cuentan con la aprobación de la EMA y de la FDA en el momento actual. En cuanto a su biodistribución, todos muestran fijación fisiológica en las glándulas lacrimales, el hígado, el bazo y eliminación urinaria, con una mayor excreción hepatobiliar del ^{18}F -PSMA-1007 (27). En cuanto a las posibles ventajas de los trazadores fluorados, habría que destacar la mayor disponibilidad con producción en ciclotrones, que permiten el transporte a distancia, una mejor resolución espacial por la energía relativamente baja del positrón (menor rango) del ^{18}F , con una mayor probabilidad de detección de lesiones sutiles, mejor resolución de contraste y menor ruido (28,29). Decía la Dra. Oprea-Lager en el congreso EANM 2023 que los médicos nucleares somos cambiadores del juego en el cáncer de próstata, dado que los trazadores PSMA permiten mejoras en el manejo de la enfermedad, una colaboración estrecha con los clínicos y diseño óptimo de ensayos con realización de estudios relevantes, y se ha conseguido un beneficio en la supervivencia de los pacientes (30).

Actualmente hay evidencia científica que apoya el uso de trazadores PSMA en prácticamente todos los escenarios del cáncer de próstata:

1. Diagnóstico y guía de biopsia.
2. Vigilancia activa.
3. Estadificación inicial (miTNM).
4. Recidiva bioquímica.
5. Monitorización de terapia (mCRPC).
6. Manejo del CPRC.
7. Selección de candidatas a ^{177}Lu -PSMA.

Diagnóstico y guía de biopsia

Aún no se ha establecido el papel definitivo de la PET-TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina o trazadores PSMA en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata; de hecho, diferentes estudios han demostrado que la PET-TC con fluorocolina no es capaz de diferenciar entre cáncer de próstata y tejido prostático normal o entre hipertrofia prostática benigna y neoplasia intraepitelial de alto grado. Presenta una elevada

incidencia de resultados falsos positivos (31,32). Los valores de sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica obtenidos de dos estudios en que se comparaba la PET-TC con ^{11}C -colina y el análisis histológico sextante tras prostatectomía radical son bajos (66-72 %, 81-43 % y 71-60 %, respectivamente), lo que sugiere que la ^{11}C -colina no es un radiotrazador adecuado para el diagnóstico inicial y la estadificación local del cáncer de próstata (33,34). La elevada tasa de resultados falsos negativos podría estar relacionada con el pequeño tamaño de las lesiones y la escasa captación de las lesiones malignas. Además, el cáncer de próstata es con frecuencia multifocal, con lesiones muy pequeñas, si bien los equipos PET-TC de última generación están salvando estas limitaciones al tener muy buena resolución.

Sin embargo, ya tenemos evidencia del incremento de la sensibilidad, de la especificidad y de los valores predictivos positivo y negativo cuando se combinan la RM multiparamétrica (mpRM) y el PET-TC PSMA. El PRIMARY score, que combina el patrón intraprostático de captación con la intensidad de captación PSMA en la lesión primaria prostática, permite optimizar el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo (35), y es posible que en un futuro próximo sea una herramienta de guía de biopsia.

Vigilancia activa

En el congreso anual de 2023 de la Asociación Europea de Urología (EAU), celebrado en Milán, tuvo lugar una sesión plenaria sobre el manejo correcto de los pacientes con cáncer de próstata en la detección precoz y la vigilancia activa. La Dra. Renu Eapen defendió el papel de la PET-TC PSMA en la evaluación local de la próstata.

El ensayo PRIMARY consistió en un ensayo prospectivo multicéntrico de imagen que incluyó a un grupo de pacientes con sospecha de cáncer de próstata, sin biopsia previa y una mpRM reciente (< 6 meses) en los que estaba prevista la realización de una biopsia.

La combinación de mpRM y PET-TC PSMA incrementó la sensibilidad de detección a la mpRM sola (97 % frente al 83 %), así como en VPN (91 % frente al 72 %), con discreto descenso de la especificidad (40 % frente al 53 %). La combinación de ambas técnicas redujo la tasa de falsos negativos del 17 % al 3,1 %.

Se ha encontrado evidencia de que una RM positiva (PI-RADS 4-5) con PET-TC PSMA positivo SUV > 9 o cualquier PI-RADS (2-5) con PET-TC PSMA positivo SUV > 12 alcanzan un VPP del 100 % en la detección de cáncer de próstata (36).

Estadificación inicial

Cuando se diagnostica un cáncer prostático, es fundamental una adecuada estadificación para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. Para la estadificación local es importante la diferenciación entre tumor intracapsular (T1 y T2) y extracapsular (T3-T4). Con los datos publicados hasta el momento, la PET-TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina y ^{11}C -acetato no es la técnica de elección para la estadificación local del cáncer de próstata.

El conocimiento de la afectación ganglionar y de la metástasis a distancia es crucial para la planificación del tratamiento. Actualmente, la linfadenectomía pélvica es el tratamiento estándar para determinar la afectación ganglionar.

La PET-TC con colina resulta útil en la estadificación ganglionar en pacientes de medio-alto riesgo según la clasificación de D'Amico. La mayoría de estudios analizados encuentran una alta especificidad pero una baja sensibilidad entre sus resultados, por lo que un estudio negativo no permite evitar la linfadenectomía. Beheshti y cols. realizaron un estudio prospectivo con ^{18}F -colina para la estadificación preoperatoria de pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio o alto de enfermedad extracapsular. Concluyeron que esta técnica es de gran utilidad para excluir enfermedad a distancia en el grupo de pacientes de alto riesgo; cambia la actitud terapéutica en un 20 % de los casos (37).

Las guías de la NCCN recomiendan la realización de PET-colina en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo con alta probabilidad de metástasis (T \geq T3a, Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml).

El rendimiento de la PET ^{18}F -colina para la detección de metástasis óseas es claramente superior al de la gammagrafía ósea, al evidenciar infiltración medular de forma precoz.

La combinación de PET-PSMA y mpRM mejora la sensibilidad y la especificidad en la estadificación local (T) (38) y puede tener un papel en la planificación de la radioterapia.

No hay duda de la superioridad de la PET-PSMA en la estadificación ganglionar y a distancia. El ensayo proPSMA demuestra un incremento de la eficacia diagnóstica del 27 % frente a métodos convencionales tanto en la enfermedad metastásica ganglionar como en la afectación a distancia (92 % frente al 65 %), con un elevado impacto en el manejo terapéutico (28 % frente al 15 %) (39).

En el estudio OSPREY, que incluye una cohorte de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo candidatos a

prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, se identificó el tumor primario en el 99,3 % de los casos. En cuanto a la detección de afectación ganglionar, la especificidad media fue del 97,9 % (IC 95 %: 94,5-99,4 %); VPP y VPN, 86,7 % (69,7-95,3 %), y 83,2 % (78,2-88,1 %), con unos valores de sensibilidad más bajos (40,3 %; 28,1-52,5 %). Se detectó enfermedad extrapélvica M1 en el 12,3 % (33/268) de los pacientes. Estos valores limitados de sensibilidad en la afectación ganglionar se obtienen también en el ensayo SALT, que es un estudio prospectivo, multicéntrico (40), en el que se detectó afectación ganglionar N1 en 17/177 (14,5 %), con una sensibilidad del 41,2 % (41).

A la vista de estos datos es evidente que no puede evitarse una linfadenectomía pélvica diagnóstica en los casos negativos.

Las guías de la EAU recientemente publicadas reconocen una mayor eficacia diagnóstica de la PET con trazadores PSMA frente a los métodos convencionales, y recientemente se han establecido unas guías para la elaboración de un informe estructurado con la estadificación basada en criterios de PSMA (miTNM). Estas guías proponen dar un *score* visual de las lesiones (Tabla I), la confianza en el diagnóstico y la estadificación miTNM (42-44) (Tablas II y III).

Tabla I. Puntuación de expresión miPSMA

Puntuación	Expresión PSMA	Captación (PROMISE V1)	Captación (PROMISE V2)	Situación para terapia con PSMA
0	No	< <i>pool</i> sanguíneo	≤ <i>pool</i> sanguíneo	Negativa
1	Baja	≥ <i>pool</i> sanguíneo < hígado	≤ hígado > <i>pool</i> sanguíneo	Negativa
2	Intermedia	≥ hígado < parótida	≤ parótida > hígado	Positiva
3	Elevada	≥ parótida	> parótida	Positiva

Tabla II. Estadificación local (miT) del cáncer de próstata

Estadificación local (T)			
PRIMARY score	Patrón e intensidad	Expresión PSMA	Extensión local
1	Sin patrón intraprostático dominante. Bajo grado de actividad	0-1	miT0
2	Actividad difusa en la zona de transición o simétrica en zona central que no se extiende al margen prostático en TC	1-2	miT0
3	Actividad focal en zona de transición, visualmente doble sobre el fondo	2-3	miT2 (confinado al órgano)
			miT3a: extensión extracapsular; miT3b: invasión de seminales
			miT4: invasión de estructuras adyacentes (no seminales)
4	Actividad periférica focal (no intensidad mínima)	1-3	miT2
			miT3
			miT4
5	Captación intensa (intensidad visual elevada o SUV > 12)	3	miT2
			miT3
			miT4
Presencia de recidiva local tras prostatectomía radical			miTr

Tabla III. Estadificación regional (miN) y a distancia (miM) del cáncer de próstata

Estadificación regional (N)	
miN0	Sin ganglios regionales
miN1	Ganglios en una única región (indicar región ganglionar)
miN2	≥ 2 regiones ganglionares (indicar regiones ganglionares)
Metástasis a distancia (M)	
miM0	Sin metástasis a distancia
miM1	Metástasis a distancia
a	Ganglios extrapélvicos (indicar región): íliaca común, retroperitoneal, supradiafragmática
b	Óseas (indicar patrón y huesos afectados): uni (unifocal), oligo (oligometastásica; $n \leq 3$), diss (diseminado), dmi (infiltración medular difusa)
c	Otras localizaciones (indicar órganos afectados): hígado, pulmón, adrenales, cerebro, carcinomatosis pleural/peritoneal

Detección de recidiva

Después de la prostatectomía o de la radioterapia con intención radical, hasta en un 20-50 % de pacientes se encuentran recidivas de cáncer de próstata. Un incremento en los niveles de PSA es normalmente el primer signo de recidiva y se detecta habitualmente antes de que la enfermedad pueda confirmarse por las técnicas de imagen. Tras la prostatectomía radical, un PSA superior a 0,2 ng/ml puede asociarse a enfermedad residual o recurrente. Tras tratamiento radioterápico, un ascenso del PSA superior a 2,0 ng/ml por encima del valor nadir es el mejor indicador de enfermedad persistente o recurrente. Cuando ocurre una recidiva bioquímica, es necesario determinar si se trata de enfermedad local o a distancia para decidir la mejor opción de tratamiento. El valor de PSA no permite distinguir entre recidiva local, afectación ganglionar locorregional o metástasis a distancia; en este momento entran en juego las técnicas diagnósticas de imagen (2).

Hay evidencia científica sobre la indicación clínica de la PET-TC colina para la detección de afectación linfática y metástasis óseas cuando ocurre un incremento progresivo del PSA. Los valores de sensibilidad y de especificidad para la detección de afectación ganglionar y de metástasis a distancia oscilan entre el 64 y el 98 % y entre el 90 y el 100 %, respectivamente. La principal ventaja de la PET-TC colina consiste en los elevados valores de especificidad y de valor predictivo positivo (32,34).

Debe tenerse precaución en la evaluación de los ganglios mediastínicos, en lo que es frecuente la presencia de captación inflamatoria/reactiva (Fig. 1).

Ninguno de los factores conocidos de riesgo de recidiva (edad del paciente > 65 años, tiempo transcurrido entre la cirugía y la recaída, fracaso bioquímico previo, marcador Gleason, estadios iniciales T y N) parece influir ni en la sensibilidad de la prueba ni en el valor del PSA. La mayoría de los autores asumen que a mayor PSA, mayor será el metabolismo tisular, y en consecuencia, mayor será la avidéz por la fluorocolina, lo que aumenta la capacidad para detectar recidivas.

La PET-TC con radiotrazadores que se unen al PSMA es sustancialmente más sensible que la PET-TC con colina, especialmente para niveles de PSA < 1-2 ng/mL (45,46) (Fig. 2).

En un estudio de 314 pacientes con recidiva bioquímica después de tratamiento radical y un nivel medio de PSA de 0,83 ng/mL, la PET-TC con ^{68}Ga -PSMA PET-CT fue positiva en 197 pacientes (67 %). De los 88 pacientes con PET-TC con colina negativa, 59 (67 %) tuvieron resultado positivo en la PET-TC con ^{68}Ga -PSMA.

En un ensayo multicéntrico que incluyó a 635 pacientes con recidiva bioquímica después de prostatectomía radical (41 %), radioterapia (27 %) o ambos (32 %), las tasas de detección aumentaron significativamente con las cifras de PSA, de 38 % para PSA < 0,5 ng/mL ($n = 136$) a 57 % para PSA de 0,5 a 1,0 ng/mL ($n = 79$), 84 % para PSA de 1,0 a 2,0 ng/mL ($n = 89$), 86 % para PSA de 2,0 a 5,0 ng/ml ($n = 158$) y 97 % para PSA > 5,0 ng/ml ($n = 173$, $p < 0,001$).

El ensayo fase III CONDOR, además de obtener una elevada tasa de detección de enfermedad (59-66 %), permitió un cambio de manejo terapéutico en el 63,9 % de los casos (48).

Son muy interesantes los resultados del estudio PYTHON, prospectivo, abierto, cruzado, que comparaba PET-TC ^{18}F -piflufolastat y PET-TC ^{18}F -fluorocolina en pacientes con primera recidiva bioquímica tras tratamiento radical. La tasa de detección fue significativamente mayor para ^{18}F -piflufolastat (58 % frente al 40 %), se incrementaba con el PSA y mostró un mayor impacto en el manejo terapéutico (44 % frente al 29 %) (49) (Fig. 3).

En la actualidad, las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) sugieren realizar PET-PSMA en cualquier caso de recidiva bioquímica confirmada (50).

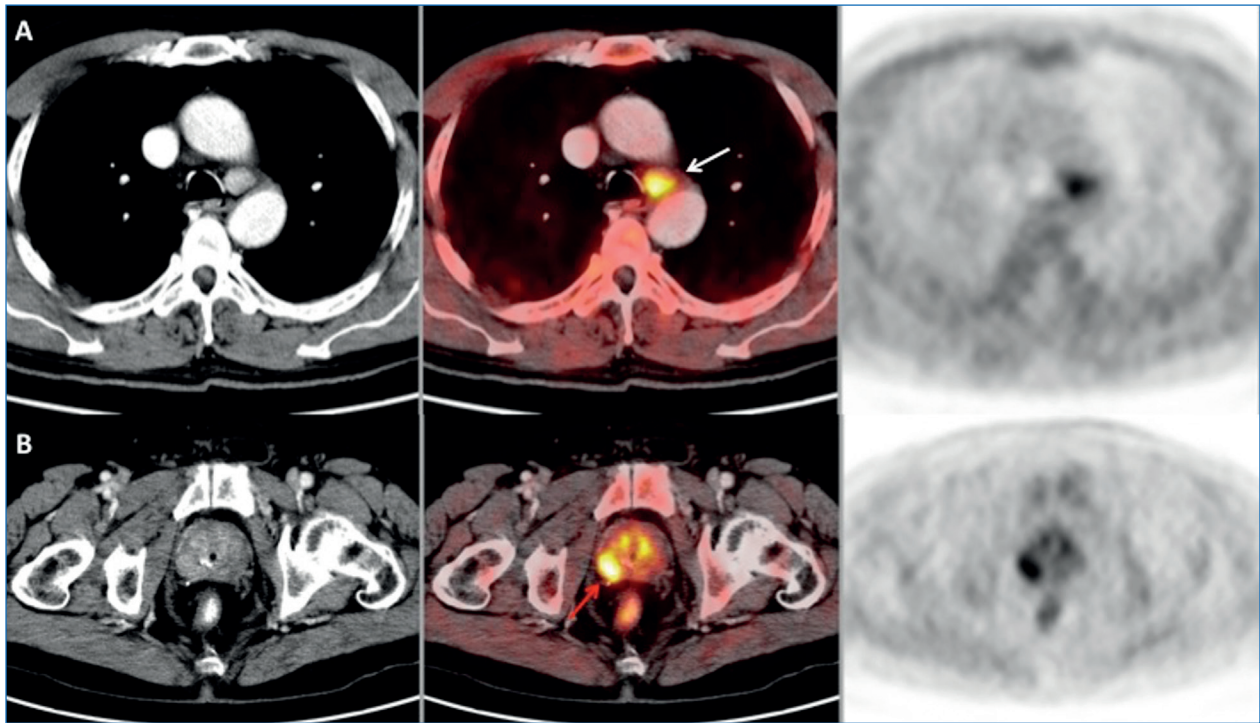


Fig. 1. Paciente de 70 años con adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (4 + 3) tratado con radioterapia con intención radical. En el seguimiento clínico se evidenció una recidiva bioquímica (PSA: 9,35 ng/ml). La PET-TC ^{18}F -colina mostró captación patológica en una lesión nodular en el lóbulo prostático derecho (B, flecha roja), compatible con enfermedad maligna, con confirmación de malignidad en la pieza quirúrgica. Se identificó, además, captación de colina en una adenopatía mediastínica paratraqueal izquierda (A, flecha blanca). La PAAF de la adenopatía mediastínica fue compatible con linfadenitis granulomatosa.

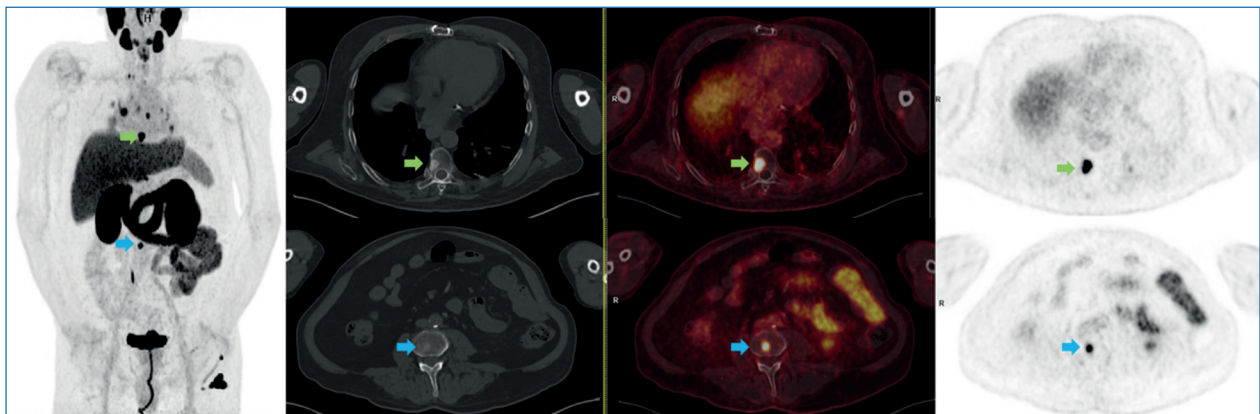


Fig. 2. Paciente de 67 años con adenocarcinoma de próstata de alto riesgo, Gleason 7 (3 + 4), tratado con radioterapia y hormonoterapia y posteriormente resección de metástasis pulmonares y SBRT. Elevación de PSA (1,88 ng/ml). La PET-TC con ^{18}F -piflutofostat muestra afectación ganglionar supradiaphragmática y lesiones óseas (D8, D11 y L3) compatibles con metástasis.

Monitorización de terapia

Ya se han publicado guías de evaluación de respuesta usando trazadores PSMA en pacientes con CPRC (criterios RECIP 1.0) basadas en un ensayo multicéntrico liderado por Andrei Gafita. PET-PSMA con criterios RECIP 1.0 es predictor de supervivencia global y es un biomarcador precoz de respuesta a ^{177}Lu -PSMA en CPRC.

Se trata de una investigación innovadora sobre el potencial de la PET-TC PSMA como herramienta de respuesta en el cáncer de próstata. Su estudio destaca las discrepancias entre los respondedores por imagen y por PSA (aproximadamente, el 50 %), que se mejora significativamente cuando se asocian ambos criterios (Tabla IV), por lo que se propone su uso combinado para valorar la eficacia de ensayos clínicos en mCRPC.

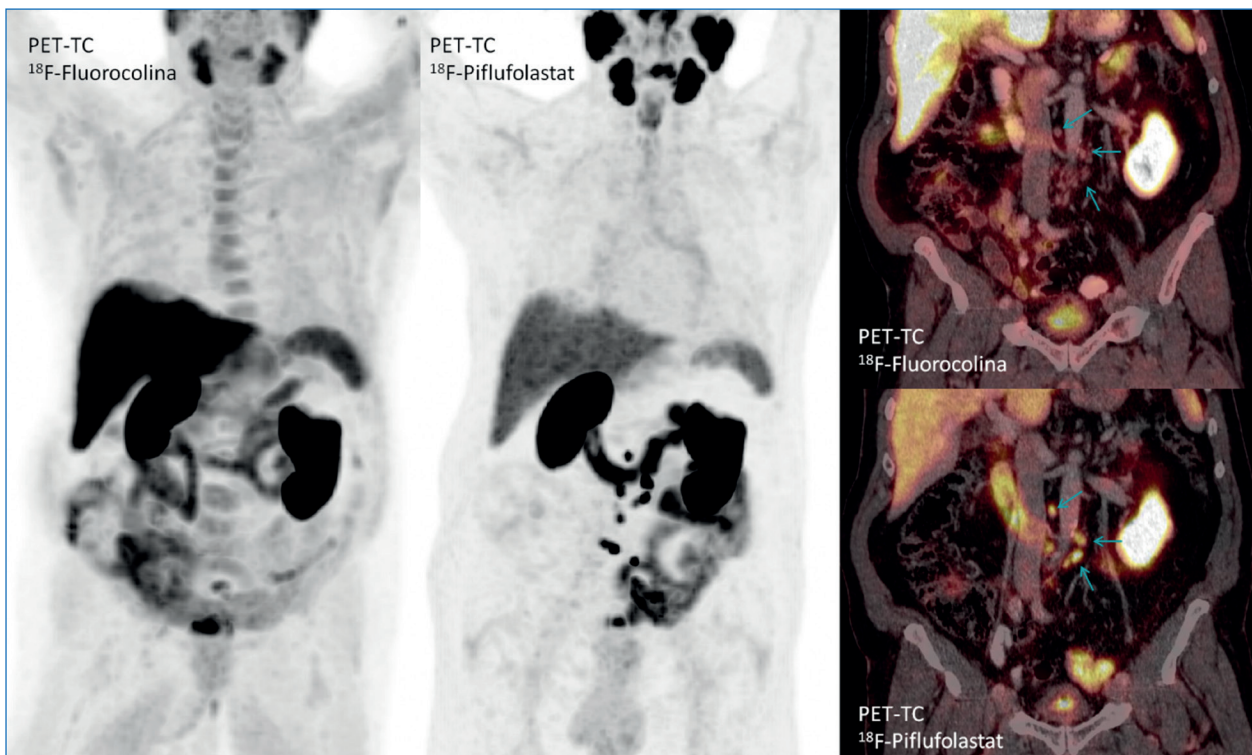


Fig. 3. Paciente de 78 años con adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (3 + 4), diagnosticado en 2019, tratado con braquiterapia. En septiembre de 2021 se evidenció una recidiva bioquímica (PSA 5,15 ng/ml). La PET-TC ¹⁸F-colina mostró ganglios retroperitoneales de escasos milímetros sin captación patológica, inespecíficos; sin embargo, en la PET-TC con trazador PSMA (¹⁸F-piflufolastat) se observó una intensa captación de trazador en múltiples ganglios retroperitoneales. Dado que el tumor era hormosensible M1a, se inició tratamiento con apalutamida.

Tabla IV. Criterios de respuesta RECIP, PSA y combinada RECIP + PSA

Criterio	Definición
NL (nuevas lesiones)	Aparición de al menos una nueva lesión PSMA-positiva en iPET
RECIP	
RECIP-CR (respuesta completa)	Ausencia de captaciones de PSMA en iPET
RECIP-PR (respuesta parcial)	Respuesta parcial volumen PSMA sin nuevas lesiones
RECIP-PD (progresión)	Progresión de volumen PSMA / nuevas lesiones
RECIP-SD (enfermedad estable)	Insuficiente descenso del volumen para considerarlo respuesta parcial / respuesta parcial con aparición de nuevas lesiones o incremento insuficiente para considerarlo progresión / aumento de volumen sin nuevas lesiones
Clasificaciones de respuesta	
PSA	Respuesta: ≥ 50 % descenso; progresión: ≥ 25 % de incremento
RECIP	Respuesta: RECIP-PR; progresión: RECIP-PD
PSA + RECIP	Respuesta: PSA ≥ 50 % descenso o RECIP-PR/RECIP-CR; progresión: PSA ≥ 25 % de incremento o RECIP-PD

La PET-TC PSMA proporcionaría un mejor valor pronóstico, incluso cuando el PSA indique ausencia de respuesta o progresión tumoral (51).

Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)

La PET-PSMA podría ser una herramienta de detección más precoz de las metástasis en pacientes con CPRC, con probable detección de metástasis viscerales adicionales a las vistas con TC o RM (52).

Hasta 2018 no había un tratamiento estandarizado en CPRC MO. Recientemente se ha demostrado la efectividad de la administración de apalutamida, darolutamida (53) o enzalutamida (54) asociadas a terapia de deprivación androgénica en pacientes con CPRC MO mediante métodos convencionales (TC y GO) con alta probabilidad de desarrollar metástasis (dtPSA < 10 meses) para prologar el tiempo a la progresión y la supervivencia global. Lo que no se ha establecido claramente es el papel de la PET-TC PSMA en este grupo de pacientes. Una duda que se plantea es si realmente existe el MO, dado que cuando se emplea el PET-PSMA en este grupo de pacientes la tasa de positividad es muy alta. El grupo de Fendler encuentra positividad en 196/200 pacientes MO por métodos convencionales (55). Sin embargo, habría que analizar si esos cambios en la estadificación tendrían un impacto positivo en el manejo del paciente. La PET-TC PSMA detectaría *nueva población metastásica*: "pequeñas metástasis" con avidéz por PSMA. Se trataría del efecto Will Rogers, que consiste en una "mejora de la supervivencia reclasificando en diferentes grupos de pronóstico, reconociendo manifestaciones sutiles con modalidades de diagnóstico más precoces". Pero a día de hoy no tenemos la certeza de si los tratamientos efectivos para M1 con métodos convencionales (TC y GO) serían igualmente efectivos en M1 con PET-TC PSMA, dado que se trata generalmente de pacientes con baja carga de enfermedad y los tratamientos del M1 no están exentos de toxicidad (toxicidad por QT) (56).

Sin embargo, en vista de los resultados de algunos estudios recientes, se plantea que la detección y la terapia precoz con SBRT de enfermedad metastásica pueden mejorar el curso de pacientes oligometastásicos con baja carga tumoral (57-59).

Selección de candidatos a ¹⁷⁷Lu-PSMA

Decía Henry Wagner que si la FDG ha sido la molécula del siglo, el PSMA es la diana teragnóstica de nuestra década. "Mira lo que tratas y trata lo que ves a un nivel molecular".

El impacto de los trazadores PSMA se extiende más allá de la estadificación y de la reestadificación temprana. En la era de la medicina personalizada la imagen molecular permite a los clínicos estudiar la biología tumoral con un método no invasivo. La teragnosis nos permite ver lo que tratamos y tratar lo que vemos a un nivel molecular. La PET con trazadores PSMA es la técnica de selección de pacientes candidatos a tratamiento con ¹⁷⁷Lu-PSMA.

CONCLUSIONES

Hay que destacar que probablemente sea el área de la especialidad en la que se han producido más cambios en los últimos años debido al desarrollo de nuevos radiotrazadores diagnósticos y terapéuticos y a la mejora en la resolución de la técnica gracias a los equipos PET-TC de última generación.

Por otra parte, los criterios de interpretación (miTNM) se han estandarizado.

Los trazadores PSMA han demostrado su aportación en diferentes escenarios de la enfermedad, especialmente en la estadificación inicial y en la recidiva bioquímica, aunque ya existe evidencia científica de la aportación en nuevas indicaciones (vigilancia activa, CPRC, selección de candidatos a ¹⁷⁷Lu-PSMA o monitorización de respuesta).

Todos estos avances en los radiotrazadores diagnósticos y terapéuticos del cáncer de próstata colocan a los médicos nucleares como pieza clave en el manejo multidisciplinar del cáncer de próstata, lo que tiene impacto en el manejo de la enfermedad y en la supervivencia de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;6 // 2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, de Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-42. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
2. Cabrera-Martín MN, Ortega-Candil A, Carreras-Delgado JL. PET y radionúclidos en cáncer de próstata. *Rev Cancer* 2016;30:9-18.
3. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, et al. Role of whole-body ¹⁸F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008;113:895-904. DOI: 10.1007/s11547-008-0263-8
4. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, de Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-42. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
5. Fanti S, Nanni C, Ambrosini V, Gross MD, Rubello D, Farsad M. PET in genitourinary tract cancers. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007;51(3):260-71.

6. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolf JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-8. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)66366-3
7. Öztürk H, Karapolat I. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse following radical treatment of a local-stage prostate cancer. *Oncol Lett* 2016;11:316-22. DOI: 10.3892/ol.2015.3903
8. Roivainen A, Forsback S, Gronroos T, Lehtikoinen P, Kähkönen M, Sutinen E, et al. Blood metabolism of [methyl-¹¹C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:25-32. DOI: 10.1007/PL00006658
9. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ¹¹C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009;50:1394-400. DOI: 10.2967/jnumed.108061507
10. Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of ¹¹C-choline and ¹⁸F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2014 Mar;35(3):221-30. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000040
11. Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-¹¹C]-choline. *J Nucl Med* 1997;38:842-7.
12. Kobori Q, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using ¹¹C-choline and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999;86:1638-48. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19991101)86:9<1638::AID-CNCR4>3.0.CO;2-U
13. Picchio M, Landoni C, Messa C, Gianolli L, Matarrese M, De Cobelli F, et al. Positive [¹¹C]choline and negative [¹⁸F]FDG with positron emission tomography in recurrence of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:482-4. DOI: 10.2214/ajr.1792.1790482
14. Müller SA, Holzapfel K, Seidl C, Treiber U, Krause BJ, Senekowitsch-Schmidtko R. Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1434-42. DOI: 10.1007/s00259-009-1117-x
15. Picchio M, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. PET-CT for treatment planning in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imag* 2009; 53(2):245-68.
16. Cimitran M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, et al. [¹⁸F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1387-98. DOI: 10.1007/s00259-006-0150-2
17. Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, Lehtikoinen P, Viljanen T, Mötönen T et al. Use of positron emission tomography with methyl-¹¹C-choline and 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3077-84. DOI: 10.1002/art.11282
18. Sasaki T. [¹¹C]choline uptake in regenerating liver after partial hepatectomy or CCl₄-administration. *Nucl Med Biol* 2004; 31:269-75. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2003.07001
19. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Ciccio C, Carlini M, Caracciolo CR, et al. ¹⁸F choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2010;31:39-45. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328330ad5c
20. Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, Sadato N, Murata T, Omata N, et al. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. *Nucl Med Biol* 2001;28:117-22. DOI: 10.1016/S0969-8051(00)00195-5
21. Swinnen JV, Van Veldhoven PP, Timmermans L, De Schrijver E, Brusselmans K, Vanderhoydonc F, et al. Fatty acid synthase drives the synthesis of phospholipids partitioning into detergent-resistant membrane microdomains. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;302:898-903. DOI: 10.1016/S0006-291X(03)00265-1
22. Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Takei T, Shiga T, Shinohara N, et al. Accumulation of [¹¹C]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1492-5. DOI: 10.1007/s00259-002-0885-3
23. Núñez R, Macapinlac HA, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I, et al. Combined ¹⁸F-FDG and ¹¹C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2002;43:46-55.
24. Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:56-63.
25. Ischia J, Patel O, Bolton D, Shulkes A, Baldwin GS. Expression and function of gastrin-releasing peptide (GRP) in normal and cancerous urological tissues. *BJU Int* 2014;113 Suppl 2:40-7. DOI: 10.1111/bju.12594
26. Koo PJ, Kwak JJ, Pokharel S, Choyke PL. Novel imaging of prostate cancer with MRI, MRI/US, and PET. *Curr Oncol Rep* 2015;17:56. DOI: 10.1007/s11912-015-0480-y
27. Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, Calais J, Hofman MS, Maurer T, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med* 2017;58:67S-76S. DOI: 10.2967/jnumed.116186767
28. Derlin T, Weiberg D, Von Klot C, Wester HJ, Henkenberens C, Ross TL, et al. ⁶⁸Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol* 2016;26:4345-53. DOI: 10.1007/s00330-016-4308-4
29. Werner RA, Derlin T, Lapa C, Sheikbahaei S, Higuchi T, Giesel FL, et al. ¹⁸F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics* 2020;10(1):1-16. DOI: 10.7150/thno.37894
30. Oprea-Lager D. Pifufolastat (¹⁸F)PET/CT: the Nuclear Medicine Physician's perspective. *EANM* 2023.
31. Kirienco M, Sollini M, Lopci E, Versari A, Chiti A. Applications of PET imaging with radiolabelled choline (¹¹C/¹⁸F-choline). *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2015;59:83-94.
32. Picchio M, Giovannina E, Messa C. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2011;21:230-6. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328328344e5556
33. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of ¹¹C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005;46:1642-9.
34. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, et al. [¹¹C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and antiandrogenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1065-73. DOI: 10.1007/s00259-008-0716-2
35. Emmett L, Papa N, Buteau J, Ho B, Roberts M, Thompson J, et al. The PRIMARY Score: using intraprostatic ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT patterns to optimize prostate cancer diagnosis. *J Nucl Med* 2022;63:1644-50.
36. Emmett L, Buteau J, Papa N, Moon D, Thompson J, Roberts MJ, et al. The additive diagnostic value of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography computed tomography to multiparametric magnetic resonance imaging triage in the diagnosis of prostate cancer (PRIMARY): a prospective multicentric study. *Eur Urol* 2021;80:682-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.002
37. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. ¹⁸F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254(3):925-33. DOI: 10.1148/radiol.09090413
38. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fantì S, Uprimny C, et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(3):471-95. DOI: 10.1007/s00259-017-3882-2
39. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, 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(10231):1208-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7
40. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, Carroll PR, Pouliot F, Probst S, et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with ¹⁸F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). *J Urol* 2021;206(1):52-61. DOI: 10.1097/JU.0000000000001698
 41. Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, Meijer D, Van der Voorn JP, et al. Pelvis lymph-node staging with ¹⁸F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvis lymph node dissection in primary prostate cancer-the SALT trial- *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:509-20. DOI: 10.1007/s00259-020-04974-w
 42. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018;59(3):469-78. DOI: 10.2967/jnumed.117.198119
 43. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(5):1626-38. DOI: 10.1007/s00259-021-05245-y
 44. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, Herrmann K, Hadaschik B, Calais J, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol* 2023;83(5):405-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.02.002
 45. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, 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. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382
 46. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5
 47. Caroli P, Sandler I, Matteucci F, De Giorgi U, Uccelli L, Celli M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2035. DOI: 10.1007/s00259-018-4067-3
 48. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, Saperstein L, Pouliot F, Josephson D, et al. Diagnostic Performance of ¹⁸F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3674-82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4573
 49. Oprea-Lager DE, Gontier E, García-Cañamaque L, Gauthé M, Olivier P, Mitjavila M, et al. [¹⁸F]DCFPyL PET/CT versus [¹⁸F]fluoromethylcholine PET/CT in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer (PYTHON): a prospective, open label, cross-over, comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:3439-51. DOI: 10.1007/s00259-023-06301-5
 50. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2023.
 51. Gafita A, Rauscher I, Weber I, Hadaschik B, Wang H, Wesley R, et al. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 10): An International Multicenter Study. *J Nucl Med* 2022;63:1651-8. DOI: 10.2967/jnumed.121.263072
 52. Fankhauser CD, Poyet C, Kroeze SGC, Kranzbühler B, Schüller HG, Guckenberger M, et al. Current and potential future role of PSMA-PET in patients with castration-resistant prostate cancer. *World J Urol* 2019;37:457-67. DOI: 10.1007/s00345-018-2408-2
 53. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
 54. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
 55. Fendler WP, Weber M, Irvani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:7448-54. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1050
 56. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, Fanti S, Castellucci P. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2021;10(62):596-604. DOI: 10.2967/jnumed.120.257238
 57. Onal C, Ozyigit G, Oymak E, Guler OC, Tilki B, Hurmuz P, Akyol F. Stereotactic radiotherapy to oligoprogressive lesions detected with ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3683-92. DOI: 10.1007/s00259-021-05298-z
 58. Kalinauskaitė G, Senger C, Kluge A, Furth C, Kufeld M, Tinhofer I, et al. Ga-PSMA-PET/CT-based radiosurgery and stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer. *PLoS One* 2020;15:e0240892. DOI: 10.1371/journal.pone.0240892
 59. Rogowski P, Roach M 3rd, Schmidt-Hegemann NS, Trapp C, von Bestenbostel R, Shi R, et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol* 2021;16:50. DOI: 10.1186/s13014-021-01776-8